

Министерство Здравоохранения Российской Федерации

**ФБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Министерство
здравоохранения России**

Кафедра Нервных болезней с курсом ПО

Реферат

**На тему : Миастения. Этиология, патогенез, классификация,
клинические проявления, диагностика, дифференциальная
диагностика, принципы лечения.**

**Выполнила : клинический
ординатор 1 года обучения
Михайлова Р.И.
Руководитель: Асс. Субочева С.А.**

План :

1. Введение.
2. Современные представления об этиологии и патогенезе миастении
3. Клинические проявления и классификация миастении
4. Эпидемиология миастении
5. Современные методы лечения миастении
6. Качество жизни больных миастенией
7. Заключение
8. Список литературы

Введение.

Актуальность проблемы:

Миастения – хроническое, аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением нервно-мышечной передачи в ацетилхолиновых, никотиновых рецепторах поперечнополосатой мускулатуры, клинически проявляющееся патологической мышечной утомляемостью. По данным современной литературы, заболевание встречается у представителей обоих полов, во всех возрастных группах и практически во всех этнических группах. За последние 60 лет по всему миру проведено большое количество исследований по изучению эпидемиологических показателей миастении, в целом указывающих на рост распространенности и заболеваемости данной патологии. В 1996 г. L. Phillips провел аналитический обзор международных научных публикаций за период с 1950 по 1995 г., установив рост заболеваемости и распространенности миастении при достаточно стабильных показателях смертности. В 2010 г. Carr AS. с соавторами, опубликовали данные метаанализа 55 работ, посвященных эпидемиологии миастении, проведенных в различных регионах мира и опубликованных с 1950 по 2007 г. Авторы отмечают увеличение заболеваемости миастенией с начала 80-х годов, что, по их мнению, обусловлено улучшением диагностики после открытия в 1976 г. антител к ацетилхолиновым рецепторам. Подтверждением этому могут служить показатели заболеваемости до и после 1976 г. - 3,5 и 6,5 на 1 млн. населения, соответственно. В большинстве научных работ, посвященных проблеме эпидемиологии миастении, отмечается рост заболеваемости в последние годы, а также увеличение количества больных старше 40 лет. Данный факт, по мнению большинства исследователей, связан с улучшением диагностики и лечения миастении и, следовательно, увеличением продолжительности жизни больных. С другой стороны, растет число больных с дебютом миастении в зрелом и пожилом возрасте. В настоящее время имеется лишь небольшое количество исследований, посвященных проблеме эпидемиологии миастении в Российской Федерации. Показатели распространенности и заболеваемости определены в Республике Башкортостан, Республике Коми, Московской области и Самарской области. По данным Т. В. Романовой (2012) за 5 лет с момента организации миастенического центра в Самарской области выявляемость заболевания увеличилась вдвое, а сроки первичной постановки диагноза сократились в 2,5 раза. Данные о распространенности, ежегодной заболеваемости, клинических формах и различных вариантах дебюта имеют как научное, так и практическое значение, так как позволяют использовать полученные данные для оптимизации терапевтических и реабилитационных мероприятий, а также планировать ресурсы системы здравоохранения. Отличительной особенностью миастении по сравнению с другими аутоиммунными заболеваниями нервной системы является тесная связь с вилочковой железой. У больных миастенией гиперплазия вилочковой железы встречается, по данным различных источников, в 70-90% случаев, а тимомы - в 10-25% случаев. Работами многих отечественных и зарубежных авторов, показана высокая эффективность тимэктоми (ТЭ) в комплексном лечении аутоиммунной миастении. Вместе с тем, до сих пор остается много вопросов об эффективности ТЭ в ближайшем и отдаленном периодах заболевания. Среди факторов, выступающих в роли триггера миастении, наряду с инфекционными заболеваниями и физической нагрузкой являются психоэмоциональные нарушения. Сопутствующие тревожные и депрессивные расстройства могут влиять на клиническое течение болезни и качество жизни (КЖ) больных. Нельзя не учитывать хроническое психотравмирующее воздействие болезни на личность пациента, влияние перманентной реальной витальной угрозы на психику. В современной, в основном зарубежной литературе, уделено большое внимание оценке КЖ у больных миастенией. В частности, как показали проведенные в Германии, Дании и Норвегии исследования, КЖ больных миастенией значительно снижено по сравнению с популяционными данными. Показатели и динамика КЖ являются важнейшими

критериями эффективности различных методов терапии. Причиной ухудшения КЖ, наряду с основными проявлениями заболевания, является сопутствующая соматическая патология и тревожно-депрессивные расстройства. В русскоязычной литературе встречаются лишь единичные исследования, посвященные оценке КЖ больных миастенией.

Современные представления об этиологии и патогенезе миастении

1 Современные представления об этиологии и патогенезе миастении Миастения – хроническое, аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением нервно-мышечной передачи в ацетилхолиновых, никотиновых рецепторах поперечно-полосатой мускулатуры, клинически проявляющееся патологической мышечной утомляемостью.

Анализ современных научных публикаций по проблеме миастении показывает, что вопросы этиологии данного заболевания остаются мало изученными. Несомненным является многофакторность причин, приводящих к каскаду аутоиммунных реакций, среди которых наиболее важными являются наследственная предрасположенность и хроническая вирусная инфекция.

Отличительной особенностью миастении по сравнению с другими аутоиммунными заболеваниями нервной системы является тесная связь с вилочковой железой. Большинство авторов получены данные, согласно которым патологию тимуса обнаруживают у 70-90% больных миастенией. Гиперплазия вилочковой железы встречается, по данным различных источников, в 70-90% случаев, а тимомы – в 10-25%. Согласно современным представлениям, тимус при миастении играет роль органа первичной иммуногенности. Причины этого связаны с нарушением толерантности Т-лимфоцитов к целому ряду антигенных белков тимуса. В частности, в вилочковой железе выявлены структуры никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и структурные аналоги белков поперечнополосатой мускулатуры. 12 Активное развитие иммунологии позволило значительно расширить представления о патогенетических механизмах нарушения нервно-мышечной передачи при миастении. На основании иммуногистохимических исследований доказано, что антигенными мишенями являются структуры, расположенные на пресинаптической и постсинаптической мембранах, а также в мышечной клетке. К этим мишеням относятся: мышечный ацетилхолиновый рецептор, рианодиновый рецептор (RyR), мышечноспецифическая тирозинкиназа (MuSK), титинпротейн, некоторые цитокины, ганглиозиды миелина нервной ткани и другие белковые структуры. Основной патогенетической мишенью при миастении является никотиновый, ацетилхолиновый рецептор (АХР) постсинаптической мембраны, его лигандом является ацетилхолин (АХ), под действием которого происходит деполяризация плазматической мембраны. Повышение концентрации антител к АХР определяется в сыворотке крови у 80–85% больных миастенией, что позволило использовать этот показатель в качестве важного диагностического критерия и привело к выделению серопозитивной и серонегативной миастении. Мышечные АХР представляют собой пентамерную структуру, состоящую из двух α и по одной β , γ и δ -субъединиц, аминокислотная последовательность которых установлена в 80-х годах прошлого столетия на основании клонирования и секвенирования ДНК. Образующиеся в организме больных миастенией антитела к АХР, относятся к иммуноглобулинам класса G (IgG), которые имеют высокое сродство к никотиновым АХР и связываются с его различными регионами. При миастении у человека и ее биологических моделях, IgG можно обнаружить в многочисленных местах внеклеточного сегмента АХР, но иммуногенными являются регионы α – субъединицы АХР. Расположение главного иммуногенного региона на α – субъединицах АХР играет ключевую роль в формировании нарушений нервно-мышечной передачи при миастении, поскольку именно эта субъединица содержит «места связывания» рецептора с медиатором. В последние десятилетия 13 выявляются новые антитела к различным цитоплазматическим участкам α – субъединицы,

характерные для определенных клинических форм миастении. Так, при генерализованной форме миастении основной регион связывания аутоантител расположен на экстрацеллюлярном участке 67-76 α – субъединицы АХР, а при миастении, сочетающейся с тимомой, - на цитоплазматическом участке 371-378 той же субъединицы. Интересными представляются выводы исследования важности γ субъединиц, проведенных отечественным авторами В.Б. Ланцовой и Е.К. Сепп в 2005 г., которыми было показано, что у пациентов с изолированными глазными проявлениями миастении наличие антител не только к α -, но и к γ – субъединице указывает на генерализованный характер заболевания и позволяет отличить локальную глазную форму миастении от генерализованной миастении в случае ее дебюта с глазодвигательных нарушений. Эта особенность позволила разработать иммунологический экспресс-метод диагностики глазной формы миастении и прогнозировать вероятность генерализации болезни. Дополнительной «синаптической мишенью», подвергающейся аутоиммунной агрессии при миастении, является мышечно-специфическая тирозинкиназа (MuSK) – мембранная белковая молекула, принимающая участие в формировании кластеров АХР на постсинаптической мембране при участии аргина и рапсина. Антитела к MuSK были впервые описаны Hoch W. С соавторами в 2001 г. у больных генерализованной серонегативной миастенией. В последние десятилетия было установлено, что 45-50% больных сверхнегативной миастенией имеют антитела к MuSK, в связи с чем большинством авторов выделяется отдельная форма заболевания – MuSK-положительная, протекающая, как правило, в более тяжелом виде. Патогенетическое значение антител к MuSK в настоящее время остается до конца не определенным, однако экспериментально доказано, что иммунизация мышцей рекомбинантным экстрацеллюлярным доменом MuSK крыс приводит к 14 уменьшению миниатюрного потенциала концевой пластинки, связанного с уменьшением числа функционирующих АХР. Значительные трудности могут возникнуть при диагностике MuSK-положительных миастений, так как до 30–40 % MuSK-положительных больных миастенией не реагируют, или слабо реагируют на введение ингибиторов холинэстеразы, что приводит к ложноотрицательной фармакологической пробе с прозеринем и малой эффективности терапии антихолинэстеразными препаратами (АХЭП). По мнению ряда авторов, электронейромиографическая (ЭНМГ) картина у данной группы больных нередко характеризуется отсутствием декремента амплитуды М-ответа при ритмической стимуляции в клинически пораженных мышцах конечностей, или его малая выраженность даже при значительной мышечной слабости. Благодаря развитию современных лабораторных и электрофизиологических методов исследований, доказана значительная роль внесинаптических молекулярных структур в патогенезе миастении. Мышечный белок титин представляет собой гигантский белок, массой около 3000 кДа, состоящий из 27 000 аминокислот и составляющий 10 % мышечной массы. Впервые выделен независимо друг от друга японским биохимиком Maruyama K. (1976) и американскими учеными Wang K., McClure J., Tu A. (1979). Многими авторами отмечается повышение концентрации антител к титину при миастении 14 ассоциированной с тимомой, что наблюдается у 80–90 % пациентов и контрастирует с редкой их встречаемостью в сыворотке пациентов с атрофией или гиперплазией тимуса. В ряде исследований убедительно показано повышение антител к титину у больных зрелого и пожилого возраста, без тимомы, с поздним началом миастении. В настоящее время нет достоверных данных, позволяющих связать наличие титина с подтипом опухолевого поражения вилочковой железы. Еще одна внесинаптическая мишень для аутоиммунной атаки при 15 миастении – рианодиновые рецепторы саркоплазматического ретикулума (RyR). RyR, относящиеся к хемовозбудимым кальциевым каналам. Основным лигандом рецепторов является природный алкалоид рианодин и кофеин. В настоящее время обнаружено 3 подвида рецепторов: RyR1 – наиболее широко распространенный в скелетных мышцах и некоторых нейронах, в частности, в клетках Пуркинью, RyR2 – в миокарде и мозге, а также RyR3 – в гладких мышцах различных органов и мозге. Антитела к RyR были впервые идентифицированы A. Mygland и соавт. В 1992 г. Патогенетическая роль антител к RyR заключается в аллостерическом ингибировании рецепторов с последующим нарушением

высвобождения ионов кальция из саркоплазматического ретикулула в ответ на возбуждение сарколеммы. Выявления антител к RyR сочетается, по мнению ряда авторов, с более тяжелым течением миастении и с плохим ответом на традиционную терапию. В настоящее время продолжают активные исследования по поиску новых антигенных мишеней, в частности, представляет интерес роль антител к LRP4 в формировании миастении. Данные антитела обнаруживаются у больных с серонегативной к АХР и MuSK миастенией, однако остается неясным, каким образом соединение антител с белком MuSK вызывает нарушения нервно-мышечной передачи. Роль тимуса в патогенезе миастении в определенной степени зависит от типа поражения. Так, при гиперплазии тимуса характерно повышение IgG и, в меньшей степени, IgM, а также узкий спектр вырабатываемых антител, в основном это антитела к АХР. Гиперплазия чаще встречается у молодых (до 40 лет) женщин, при этом эффективность тимэктомии в этой группе больных приближается, по данным различных авторов, к 100%. Атрофия тимуса сопровождается резким уменьшением продукции тимических гормонов и достоверным снижением активности Т-супрессоров с уменьшением продукции IgA и IgG. 16 Для миастении, сочетающейся с тимомой, характерным является выработка широкого спектра аутоантител, направленных к различным «мишеням» периферического нейромоторного аппарата. Помимо антител к мышечным АХР, выявляются антитела к RyR, мышечному белку титину, нейрональным $\alpha 3$ и $\alpha 7$ субъединицам АХР. Особенно следует отметить, что все эти антитела выявляются только при сочетании миастении с тимомой и не выявляются у больных с тимомой без миастении.

Клинические проявления и классификация миастении

Основной клинический симптом при всех формах аутоиммунной миастении – патологическая утомляемость скелетной мускулатуры, усиливающаяся на фоне физических нагрузок и уменьшающаяся после отдыха. Клиническая картина заболевания крайне вариабельна и зависит от степени поражения определенных групп мышц. Преимущественно вовлекается краниобульбарная и мимическая мускулатура, окулярные и экстраокулярные мышцы, а также мышцы конечностей, при этом выраженность поражения может варьироваться в широких пределах, от одностороннего птоза до вовлечения практически всей скелетной мускулатуры. На основании клинической картины заболевания в нашей стране и за рубежом разработаны многочисленные классификации, учитывающие выраженность процесса, скорость его прогрессирования, распространение мышечной слабости и возраста начала заболевания. В нашей стране первая классификация миастении была предложена В.С. Лобзиным в 1960 г. и усовершенствована в 1965 г. совместно с А.Г. Пановым и Л.В. Догель. В основу классификации положено определение особенностей клинической картины, выделение ведущего синдрома с учетом расстройств жизненно важных функций и степени тяжести заболевания. Авторы выделяют следующие формы миастении: 17 I. Генерализованную форму миастении: а) без нарушения дыхания и сердечной деятельности; б) с нарушением дыхания и сердечной деятельности. II. Локальные формы миастении: 1. Глоточно-лицевую форму: - без нарушения дыхания; - с нарушением дыхания. 2. Глазную форму. 3. Скелетно-мышечную форму: - без нарушения дыхания и сердечной деятельности; - с нарушением дыхания и сердечной деятельности. Достоинством данной классификации можно назвать её компактность, целостность и удобство для практического применения. Широкое распространение в нашей стране также получила классификация Б.М. Гехта и Н.А. Ильиной, 1965, 1974 г. В ней учитывается характер течения заболевания, степень генерализации миастенического процесса, тяжесть двигательных расстройств и степень их компенсации на фоне ингибиторов АХЭ. Авторы предлагают следующую классификацию миастении: По характеру течения болезни: - миастенические эпизоды; - миастенические состояния; - прогрессирующая форма; - злокачественная форма. По степени генерализации процесса: - локальные (ограниченные): глазные, бульбарные, лицевые, краниальные, туловищные; - генерализованные: без бульбарных нарушений, с бульбарными нарушениями

и генерализованные с нарушениями дыхания (периодическими дыхательными 18 кризами). По степени тяжести двигательных расстройств: - легкая; - средней тяжести; - тяжелая. По степени компенсации двигательных нарушений на фоне АХЭП: - полная; - достаточная; - недостаточная. В настоящее время одной из наиболее распространенных в мире является классификация по К. Osserman и G. Jenkins, принятая как международная в 1959 г. на втором симпозиуме по миастении в Лос-Анджелесе и модернизированная в 1971 г. Классификация основывается на использовании двух принципов – возрастного и клинического. Согласно классификации выделяют: Генерализованная миастения: - Миастения новорожденных. - Врожденная миастения. - Доброкачественная с офтальмопарезом или офтальмоплегией. - Семейная детская. - Юношеская миастения. - Генерализованная миастения взрослых (MGII). - Легкая (Ia). - Тяжелая (Ib). - Острая молниеносная (III). - Поздняя тяжелая (IV). - С развитием мышечных атрофий (V). Глазная миастения: 19 - Юношеская. - Взрослая. Несмотря на значительные неудобства и некоторое устаревание, связанное с последними открытиями в иммунопатогенезе миастении, классификация Оссермана является общепринятой и используется практикующими врачами и исследователями. В последнее десятилетие идет активное внедрение новой международной классификации степеней тяжести миастении, предложенной Myasthenia gravis foundation of America (MGFA) (Американский комитет по изучению миастении) и одобренной ВОЗ для проведения исследований по миастении. Клинические проявления миастении. Наиболее часто миастения дебютирует в возрасте от 15 до 60 лет, в основном, в возрасте от 20 до 30 лет, со значительным преобладанием женщин, среднее соотношение полов 1 : 3 Клинически миастения чаще всего начинается с глазных симптомов (птоз и диплопия), наиболее часто птоз бывает двухсторонним асимметричным, реже симметричным, в некоторых случаях птоз может быть и односторонним . Интенсивность птоза колеблется в течение дня, усиливаясь к вечеру. Слабость наружных мышц глаза приводит к ограничению движений глазных яблок, нистагмоидному подергиванию и развитию диплопии. Диплопия при миастении усиливается при зрительной и физической нагрузке, на ярком свете, во второй половине дня, более выражена при взгляде вдаль . Глазодвигательные нарушения нередко длительное время могут быть единственным признаком заболевания, который расценивается как различные офтальмоплегические синдромы немиастенического характера, а истинный диагноз верифицируется только после генерализации миастенических симптомов. Мимическая слабость более выражена в верхней половине лица – круговых мышц глаз и усиливается при повторном зажмуривании, возможен лагофтальм. Лицо больных миастенией, как правило, амимично и маловыразительно. Слабость жевательных мышц проявляется в виде патологического утомления при длительном жевании, отвисания нижней челюсти. Такие больные во время еды, как правило, поддерживают челюсть и помогают себе при жевании рукой, в некоторых случаях слабость жевательных мышц развивается до полного паралича, когда акт жевания становится невозможным. Одними из наиболее драматичных и в тоже время диагностически сложных проявлений миастении является бульбарные нарушения. Бульбарный синдром при миастении характеризуется нарушениями глотания (поперхивание, попадание жидкой пищи в носовые ходы), дисфонией (гнусавость голоса), дизартрией, реже – охрипlostью голоса. Нарушение функции глотания и речи определяются степенью выраженности пареза мышц глотки, мягкого неба, языка и губ. Выраженная слабость мышц глотки, гортани и надгортанника в некоторых случаях приводит к нарушению дыхания (бульбарного типа), которое обусловлено западением языка, надгортанника и obturацией верхних дыхательных путей глоточно-трахеальным секретом и слюной . Наряду с мышцами краниального отдела, в большинстве случаев при миастении нарушается функция мышц шеи, туловища и конечностей. Кроме общей генерализации утомления в скелетной мускулатуре и конечностях при миастении отмечается и некоторая избирательность мышечной слабости, которая характерна и постоянна. Наличие такой особенности позволяет говорить о характерном для миастении паттерне двигательных расстройств. Наиболее поражаемые при миастении мышечные группы: дельтовидная мышца, трехглавая мышца плеча, зубчатые,

грудные, над- и подостные мышцы, что затрудняет подъем рук до и выше горизонтали, их приведение вперед (к средней линии) и 21 наружной ротации. В дистальных отделах рук преимущественно поражаются разгибатели кисти и пальцев. В мышцах нижних конечностей слабость развивается преимущественно в сгибателях и наружных ротаторах бедра, в особенности в подвздошно-поясничной мышце. Возможно также появление слабости после нагрузки (или усиление ее) в других мышечных группах. Наиболее тяжелым осложнением миастении являются пароксизмальные нарушения витальных функций, называемые «кризами». Подобные состояния, по данным различных авторов, могут наблюдаться у 10-30% больных с миастенией. Причинами кризов, как правило, являются респираторные вирусные инфекции, нарушение схемы приема поддерживающей терапии, хирургические вмешательства, в том числе послеоперационный период тимэктомии. В настоящее время принятое ранее разделение на «миастенический» и «холинергический» кризы представляется весьма условным, поскольку чаще всего данные состояния развиваются параллельно в виде «смешанного криза». В клиническом течении смешанных кризов можно выделить наличие двух фаз: первая — миастеническая — проявляется усугублением бульбарных и дыхательных нарушений, генерализацией двигательных расстройств и адекватной реакцией на прием АХЭП; вторая — холинергическая — характеризуется слюноотечением, подергиванием мышц, диареей и резким снижением эффективности АХЭП, которые потенцируют клинические проявления холинергической интоксикации.

Миастения у детей. В настоящее время у детей выделяют следующие формы миастении: 1) неонатальная миастения; 2) ювенильная миастения; 3) конгенитальные (врожденные) миастенические синдромы; 4) семейная миастения.

22 Неонатальная миастения новорожденных впервые была описана F.L. Stricroot и соавт. в 1942 г. и является транзиторным состоянием, развивающимся в среднем у 12—20% детей, матери которых болеют миастенией. Согласно современным представлениям, преходящее миастеническое состояние связано с трансплацентарным переносом антител к АХР от матери к ребенку с последующим постсинаптическим дефектом нервно-мышечной передачи []. Данная форма заболевания чаще проявляется в первые сутки после родов и характеризуется общей гипотонией, снижением рефлекторного фона, слабым криком, затрудненным дыханием, сосанием, глотанием, развитием птоза, амимии и глазодвигательных нарушений. Лечение носит симптоматический характер и заключается в назначении адекватных доз АХЭП. Прогноз заболевания, как правило, благоприятный, симптоматика сохраняется от 3 до 47 дней, в среднем 8 дней, и завершается полным выздоровлением.

Ювенильная миастения представляет собой аутоиммунное заболевание, которое характеризуется преходящей слабостью и утомляемостью окулярных, лицевых, бульбарных групп мышц и/или мышц конечностей, развивавшееся у детей в возрасте от 1- 2 до 14 лет. По данным Morita M. et al. (2001), средний возраст начала миастении составляет 9 лет. Патогенез ювенильной миастении в целом аналогичен таковому у взрослых. Антитела к АХР при ювенильной миастении выявляются в 50–90% случаев, при этом для серонегативной формы миастении наиболее характерен дебют с глазных симптомов в препубертатный период. Клинические проявления дебюта данной формы заболевания сходны с таковыми у взрослых: возникают опущение одного или обоих век, отклонение глазного яблока чаще кнаружи, двоение. Частота вовлечения в патологический процесс отдельных мышечных групп была близка к таковой при миастении взрослых, а клинический паттерн больных ювенильной миастенией в целом не отличается от взрослых. Так, по данным А.Г. Санадзе (2012), нарушение функции 23 глазодвигательных мышц выявлено у 72,2% детей, дыхания — у 30,6%, слабость мышц шеи — у 75,0%, дельтовидной мышцы — у 100,0%, подвздошнопоясничной мышцы — у 94,4%, мышц кисти — у 75,0% и мышц стопы — у 41,7%. В другом отечественном исследовании, приведенном в работе Жулева Н.М. с соавторами (1999 г.) отмечается, что глазодвигательные нарушения наблюдаются в 84,8% случаев, нарушения дыхания — в 63,2%; слабость передней группы мышц шеи — в 90,3%; снижение силы в проксимальных отделах рук — в 93,5%; в проксимальных отделах ног — в 83,2% случаев. Поражение дистальных отделов рук было отмечено в 90,8 % случаев,

дистальных отделов ног — в 40,0%. Важным отличием от миастении взрослых является наличие в неврологическом статусе у детей, больных миастенией, достоверно чаще выявляемого снижения мышечного тонуса. Врожденные миастенические синдромы - группа наследственных заболеваний, проявляющихся нарушением нервно-мышечной передачи вследствие мутации генов, ответственных за образование и функциональное состояние ацетилхолиновых рецепторов, ионных каналов и ферментов, обеспечивающих надежность проведения нервно-мышечной передачи. В настоящее время в зависимости от поражаемых структур нервно-мышечного соединения выделяют: Пресинаптические дефекты (7%): о Миастенический синдром с дефицитом холинацетилтрансферазы. о Миастенический синдром с уменьшением синаптических везикул и квантового освобождения медиатора. о Lambert-Eaton-подобный синдром. о Не идентифицированные дефекты Синаптические дефекты (13%): о Миастенический синдром с дефицитом ацетилхолинэстеразы. Постсинаптические дефекты (80%): 24 о Первично кинетическая патология с или без дефицита рецепторов АХ: ♣ синдром медленного канала; ♣ синдром быстрого канала. о Первичный дефицит рецепторов АХ с небольшим кинетическим дефектом: ♣ Миастенический синдром с дефицитом рапсина; ♣ Док 7-миастения; ♣ Миастенический синдром, связанный с патологией Na-каналов; ♣ Миастенический синдром с дефицитом плектина. Большинство больных с врожденными миастеническими синдромами остаются не верифицированными, или им выставляется неправильный диагноз. Как правило, данный диагноз базируется на клинико-anamnestических данных, характерных данных электронейромиографии и негативного теста на антитела к АХР и MuSK. Миастения с ранним началом. По данным А.Г. Санадзе (2012), клинический паттерн больных миастенией с ранним началом заболевания характеризовался частым вовлечением экстраокулярной (80%), мимической (92%) и бульбарной (65%) мускулатуры, относительно редким поражением жевательных (40%) и дыхательных (20%) мышц, а также мышц шеи (30%) [Ошибка! Источник ссылки не найден., . Для большинства больных характерна слабость мышц туловища и конечностей, при этом отмечается более выраженное снижение силы в трёхглавой мышце (60%), чем в дельтовидной (35% случаев) . Миастения с поздним началом. Согласно мнению большинства исследователей она определяется как клиническая аутоиммунная миастения с дебютом после 60 лет, поскольку согласно существующей возрастной классификации, принятой европейскими регионами бюро ВОЗ (Киев, 1963), 25 возраст от 60 до 74 лет признан пожилым, от 75 до 89 лет — старческим, а от 90 лет и старше — возрастом долгожителей Для данной группы больных характерно равномерное распределение по половому признаку, соотношение мужчин и женщин 1:1. Как и при других клинических формах миастении, ведущая роль в патогенезе миастении с поздним началом принадлежит гуморальным антителам к АХР, которые выявляются у 80% больных. По мнению многих авторов у больных миастенией с поздним началом, без тимомы, чаще встречаются антитела к титину, миозину, риадиноновым рецепторам Клинические проявления миастении в целом не отличаются от таковых в других возрастных группах. По данным ряда авторов среди больных пожилого и старческого возраста чаще встречаются бульбарные и краниальные симптомы, слабость мышц туловища и задней группы мышц шеи . Еще одной особенностью миастении с поздним началом является сочетание с соматическими заболеваниями, значительно затрудняющее своевременную диагностику и лечение заболевания. Именно на группу больных пожилого возраста приходится основная часть диагностических ошибок при постановке.

Эпидемиология миастении

Исследования, посвященные изучению эпидемиологических характеристик миастении, начались с 50-х годов прошлого века, они показывают выраженные различия

распространенности и заболеваемости в различных регионах мира . Аналитический обзор научных публикаций, посвященных эпидемиологии миастении с 1950 по 1995, был проведен L. Phillips в 1996 г. и показал рост заболеваемости и распространенности миастении при относительно стабильных 26 показателях смертности. По мнению автора, данные изменения были обусловлены совершенствованием диагностики и лечения миастении . В 2010 г. Carr AS. С соавторами, опубликовали данные метаанализа 55 работ, посвященных эпидемиологии миастении, проведенных в различных регионах мира и опубликованных с 1950 по 2007 г. Согласно полученным данным, средний показатель распространенности миастении составил 77,7 (от 15 до 179) на 1 млн. населения, при этом наибольшие (179,0) его величины были отмечены в Дании в 2001 г., а наименьшие (15,0) — в Фукуоке (Япония) в 1966 г. Средний уровень заболеваемости составил 5,3 случая (от 1,7 до 21,3) на 1 млн. населения в год. Самый высокий (21,3) показатель был отмечен в 2000 г. в Барселоне (Испания), самый низкий (1,7) — в 1955 г. в г. Лидс (Великобритания). Авторы отмечают увеличение заболеваемости миастенией с начала 80-х годов, что, по мнению авторов, обусловлено улучшением ее диагностики после открытия в 1976 г. антител к ацетилхолиновым рецепторам. Подтверждением этому могут быть показатели заболеваемости до и после 1976 г., 3,5 и 6,5 на 1 млн. населения, соответственно. Вместе с тем эти авторы не отметили различий между странами Европы, Северной и Южной Америки, Канады и Азии по среднему показателю заболеваемости за весь анализируемый период. В настоящее время многими научными коллективами проводятся регулярные эпидемиологические исследования. По мнению многих авторов, выявляемость и распространенность миастении выше в регионах, в которых имеются специализированные центры лечения нервно-мышечных заболеваний. По данным Т. В. Романовой (2012) за 5 лет с момента организации миастенического центра в Самарской области выявляемость заболевания увеличилась вдвое, а сроки первичной постановки диагноза сократились в 2,5 раза.

Большинство исследователей отмечает большую распространенность и заболеваемость миастенией среди женщин молодого и среднего возраста (среднее соотношение мужчин и женщин 1:3) и отсутствие гендерных различий при 28 дебюте миастении в пожилом возрасте. Также обращает на себя внимание значительно большая распространенность детской миастении в Азиатских странах . Практически всеми исследователями отмечается рост числа лиц пожилого и старческого возраста как среди общего числа больных, так и среди вновь выявляемых случаев. Анализ международных литературных данных о распространенности миастении с поздним началом заболевания затруднен тем обстоятельством, что различные авторы по – разному определяют возрастную границу поздней миастении. Одними авторами за таковой рубеж принимается 50 летний возраст, однако большинство авторов старается придерживаться рекомендаций ВОЗ по определению возраста . В настоящее время проведены немногочисленные исследования по изучению распространенности и заболеваемости миастении, диагностированной с учетом наличия антител к ацетилхолиновым рецепторам, антител к MuSK рецепторам. По данным Boldingh MI. С соавторами (2015), распространенность MuSK позитивной формы в Норвегии составила 0,5 на 1 млн. жителей, а у жителей Дании этот же показатель составил 6,5. По данным Tsiamalos P с соавторами (2009) распространенность MuSK позитивной миастении среди жителей Греции составляет 2,92 на 1 млн. жителей с выраженным преобладанием женщин. Несмотря на то обстоятельство, что в нашей стране нет единой статистики о количестве больных миастенией, даже на основании немногочисленных эпидемиологических исследований можно сделать вывод о значительной распространенности данного заболевания. В отечественных исследованиях отмечаются схожие с зарубежными тенденции к большей распространенности заболевания в городах и крупных агломерациях. Интересным представляется то, что заболеваемость и распространенность миастении возрастает в городах и регионах после открытия в 29 них специализированных миастенических центров и центров нервно-мышечной патологии. Данный факт, вероятно, объясняется лучшей диагностикой

Диагностика миастении

1. Сбор анамнеза – наличие в анамнезе эпизодов мышечной утомляемости или постоянной мышечной слабости усиливающейся на фоне физических нагрузок. Чаще это отдельные мышечные группы – экстраокулярные, мимические, бульбарные, реже – туловища и конечностей.
2. Соматическое и неврологическое обследование с целью исключения заболеваний проявляющихся миастеническими синдромами, о чем будет сказано ниже.
3. Выявление слабости поперечнополосатой мускулатуры: пробы с многократным повторением движений или длительном статическом напряжении мышцы. Описание силы к конечностям – по общепринятой 5-и бальной шкале: 5 баллов – мышечная сила сохранена; 4 балла – легкое снижение силы; 3 балла – умеренное снижение силы; 2 балла – выраженное снижение силы; 1 балл – сохранность шевеления (1 и 2 балла – глубокий парез); 0 баллов – полное отсутствие движений (плегия). Для определения тяжести клинических проявлений миастении может быть использована международная клиническая классификация (MGFA) (Barohn R.J, et al, 1998). Согласно этой классификации выделяют 5 классов.
4. Фармакологический тест – проба с введением прозерина.
5. Электрофизиологическое исследование – определение декремент теста – обязательное условие для установления диагноза.
6. Лабораторные исследования - обнаружение специфических антител к ацетилхолиновым рецепторам и другие пробы являются одним из основных критериев подтверждающих диагноз миастении.
7. Исследование средостения для выявления изменений вилочковой железы – КТ, МРТ средостения.

Современные методы лечения миастении

В настоящее время лечение миастении состоит из комплекса мероприятий, воздействующих на различные звенья патогенеза. В связи с существующими представлениями о механизмах развития миастении система лечебных мероприятий направлена на восстановление нервно-мышечной передачи, воздействие на вилочковую железу и коррекцию аутоиммунных расстройств. Общепринятыми видами лечения являются терапия антихолинэстеразными препаратами (АХЭП), глюкокортикостероидами (ГКС), цитостатическими иммуносупрессантами, внутривенным введением человеческого иммуноглобулина класса G (ВВИГ), плазмаферезом (ПФ) и хирургическим лечением – тим (тимом) эктомией (ТЭ). Антихолинэстеразные препараты. Согласно современным представлениям АХЭП – наиболее частый вид медикаментозного лечения при миастении. Больные принимают данные препараты в течении десятков лет, а иногда и пожизненно. Эффективность АХЭП отмечается у 90-100% больных миастенией, отсутствие эффекта («негативная диагностическая прозериновая\калиминовая проба») заставляет усомниться в диагнозе. Механизм воздействия АХЭП на нервно-мышечный синапс связан с ингибированием активности фермента ацетилхолинэстеразы, которая в норме гидролизует АХ до холина и ацетата, после чего большая часть холина транспортируется обратно в нервное окончание и вновь используется для синтеза АХ. Таким образом, повышается вероятность взаимодействия АХ с уменьшенным количеством АХР на постсинаптической мембране, что приводит к облегчению нервно-мышечного проведения и временному улучшению состояния больного. Условно одна стандартная таблетка в 60 мг пиридоستيрина бромид (Калимин) и 1 мл 0,05% неостигмина метилсульфата (Прозерин) считаются 1 дозой АХЭП. Подбор дозы начинают после оценки длительности действия 1 дозы 31 АХЭП, постепенно увеличивая дозу до

оптимальной. Не рекомендуется применять более 2 стандартных доз одновременно и более 24 стандартных дозы АХЭП в сутки. С целью улучшения синтеза и экскреции ацетилхолина, рекомендовано совместно применение АХЭП с препаратами калия и калийсберегающими диуретиками. Глюкокортикостероидная терапия. Иммуносупрессивное действие ГКС основано на подавлении активности макрофагов и нейтрофилов, а также Т-клеток, уменьшении синтеза антител к АХР и ингибированию специфической С4+Тклеточной пролиферации. Помимо этого, высокие дозы ГКС оказывают непосредственное влияние на процессы высвобождения АХ из терминали аксона. При лечении миастении эффективность ГКС достигает, по отдельным данным, 80%. Однако, по мнению ряда авторов, не все формы миастении хорошо поддаются лечению ГКС. Так, серонегативные MuSK-позитивные формы, характеризующиеся ранним вовлечением в патологический процесс бульбарной и дыхательной мускулатуры, имеют, как правило, слабый или недостаточный эффект лечения стероидами. По мнению других авторов, эффективность преднизолона в данной группе больных не отличается от больных с антителами к АХР рецептору, хотя возможны более высокие поддерживающие дозы. В настоящее время нет единой точки зрения по режиму дозирования ГКС. Большинство специалистов отдает предпочтение ведению больных на низких дозах метилпреднизолона, что отражено в национальных руководствах и рекомендациях. В двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании EPITOME (Efficacy of Prednisone for the Treatment of Ocular Myasthenia) показана эффективность низких доз (10-20 мг) преднизолона в лечении локальных глазных форм миастении. Длительное применение ГКС ограничено развитием осложнений, приводящих к снижению качества жизни больных, таких, как остеопороз, диабет, гастропатии, гиперкортицизм, половая дисфункция, инфекционные заболевания и др., в связи с чем применение цитостатической терапии выглядит более предпочтительным. Цитостатическая терапия. Согласно современным научным представлениям, иммуносупрессивная терапия цитостатиками считается наиболее оптимальным методом патогенетической терапии миастении. Препаратом первого выбора считается азатиоприн, второго выбора – циклоспорин А, метотрексат, циклофосфамид, и микофенолатамофетил. К сожалению, по большинству цитостатических препаратов, применяемых при миастении, отсутствуют современные крупные рандомизированные исследования. В настоящее время активно исследуются новые цитостатические препараты из группы моноклональных антител, такие как ритуксимаб. Азатиоприн является наиболее изученным и наиболее часто применяемым иммуносупрессором. Его эффективность доказана в ряде небольших клинических исследований. У препарата отмечено относительно небольшое количество побочных эффектов. Азатиоприн может использоваться в качестве монотерапии, а также в сочетании с глюкокортикоидными препаратами, когда действие ГКС является неэффективным или из-за развития побочных эффектов. Назначается препарат перорально, ежедневно, с дозы 50 мг в день с последующим увеличением ее до 50 мг в неделю до суточной дозы 150-200 мг. К недостаткам данного вида лечения относится медленное развитие положительного эффекта – 2-3 месяца. Вопрос об эффективности азатиоприна при серонегативных формах миастении остается спорным. Циклоспорин А (Сандиммун) успешно используется при лечении тяжелых форм миастении, а также в случаях резистентности к другим видам иммуносупрессии. Препарат с успехом используется в лечении серонегативных форм миастении, а также у больных с инвазивными тимоматами. Преимущества циклоспорина-А заключаются в его избирательном (по сравнению с другими иммуносупрессантами) действии на отдельные механизмы иммунного ответа и отсутствии подавления иммунной системы в целом. Доказательная база эффективности препарата представлена немногочисленными клиническими исследованиями. Согласно этим же исследованиям побочные эффекты развивались более чем у 30% пациентов, наиболее часто отмечалась нарастающая почечная недостаточность вследствие нефротоксичности препарата. Назначается циклоспорин-А перорально, с начальной дозы 3 мг на 1 кг массы тела. Затем, при отсутствии токсических реакций, доза препарата может быть увеличена до 5 мг на 1 кг веса 2 раза в день.

Клиническое улучшение отмечается у большинства больных через 1- 2 месяца от начала терапии и достигает максимума к 4 месяцу терапии. После достижения стойкого положительного эффекта доза циклоспорина – А может быть снижена до минимума, а контроль эффективности лечения осуществляется на основе оценки концентрации препарата в плазме и состояния больного. Метотрексат в низких дозах может быть препаратом второй линии и служить более дешевой альтернативой азатиоприну, что доказано в исследовании, проведенном Neckmann JM. С соавторами (2011). Согласно рекомендациям авторов доза препарата составляет 17,5 мг в неделю, тогда как стандартная дозировка метотрексата при аутоиммунных заболеваниях составляет до 80 мг в неделю. Циклофосфамид (циклофосфан) используется как в виде монотерапии, так и в сочетании с глюкокортикоидными препаратами у тяжелых больных с миастенией, резистентных к другим видам лечения. Эффективность циклофосфана была доказана в рандомизированном исследовании 23 больных генерализованной миастенией, во время которого значительное улучшение двигательных функций отмечалось при контроле через 12 месяцев [а.71]. В 2008 г. Drachman DB. С соавторами сообщили об успешном использовании высоких доз циклофосфамида у 12 больных с рефрактерной миастенией. В результате лечения положительный результат отмечался у 11 больных, удалось вызвать 34 продолжительную ремиссию заболевания при наблюдении на сроках от 5 месяцев до нескольких лет . Широкое использование циклофосфамида ограничено высокой частотой побочных эффектов, среди которых угнетение кроветворения, острый геморрагический цистит, оппортунистические инфекции и малигнизация. Микофенолата мофетил (селлсепт) является относительно новым препаратом, применяемым в лечении миастении. Препарат доказал свою эффективность в двух двойных, многоцентровых рандомизированных исследованиях . Микофенолата мофетил назначают перорально в суммарной дозе 1,5-2 грамма в сутки. Начальная доза составляет 500 мг в сутки (в течение 1 недели). При отсутствии побочных эффектов и хорошей переносимости дозу препарата постепенно увеличивают до терапевтической и принимают 2 раза в день. Длительность курса составляет не менее 6 месяцев. Эффект препарата развивается относительно медленно, примерно сопоставимо с действием азатиоприна. Важным преимуществом препарата Микофенолата мофетил является малое количество побочных эффектов, однако эффективность препарата меньше, чем при использовании азатиоприна. Ритуксимаб представляет собой химерные моноклональные антитела к CD20 антигену В – лимфоцитов. Первоначально препарат использовался для лечения В – клеточной неходжкинской лимфомы, однако в последнее время он находит применение в лечении некоторых аутоиммунных заболеваний . Впервые положительный эффект ритуксимаба у больных миастенией был отмечен Gajra с соавторами в 2004 г. В приведенном авторами клиническом случае сочетания неходжкинской лимфомы и резистентной миастении был отмечен значительный регресс миастенических симптомов и снижение титра антител к АХР после двух курсов иммуносупрессии ритуксимабом. После этого различными исследовательскими коллективами также были приведены примеры применения ритуксимаба у больных миастенией, которые показали высокую эффективность препарата при резистентных формах миастении в ближайшем и отдаленном периодах, с возможностью значительного снижения доз ГКС и 35 иммунодепрессантов. Nowak с соавторами в 2011 г. опубликовали результаты исследования 14 пациентов с резистентной миастенией, получивших три цикла введения ритуксимаба. Один цикл длился 4 недели и включал еженедельное в/в введение ритуксимаба в дозе 375 мг/м², интервалы между циклами составили 6 месяцев. В результате авторы отмечают у всех пациентов устойчивое клиническое улучшение, а также снижение доз или отмену базисной иммуносупрессивной терапии. Доза преднизолона уменьшилась в среднем на 65,1%, 85,7% и 93,8% после 1-, 2- и 3-го цикла терапии ритуксимабом, соответственно. Также отмечено достоверное снижение титра антител к ацетилхолиновым рецепторам в среднем на 52,1% после второго цикла терапии ритуксимабом. Maddison с соавторами (2011 г.) приводит данные исследования 10 больных с тяжелой резистентной формой миастении с выраженными бульбарными

нарушениями и 2 больных с синдромом Ламберта-Итона, получивших ритуксимаб [а.109]. Ритуксимаб представляется перспективным препаратом для лечения рефрактерных и злокачественных форм миастении, однако необходимы дальнейшие исследования для определения конкретных показаний и дозирования препарата . Оперативное лечение миастении. Несмотря на многолетний опыт, эффективность удаления вилочковой железы до сих пор остается недоказанным методом лечения миастении. В связи с современными открытиями иммунопатогенетической неоднородности заболевания, вновь возникают вопросы о показаниях к оперативному лечению и оценке её результатов в ближайшем и отдаленном периодах. По данным различных авторов патология тимуса встречается у 70-90% больных миастенией . Удаление вилочковой железы улучшает клиническое самочувствие больных в 70-80% случаев, чего не отмечается больше ни при одном другом аутоиммунном заболевании человека. 36 В настоящее время выделяются несколько клинически значимых форм патологии тимуса при миастении: тимома, гиперплазия и атрофия тимуса. Также учитывается возраст начала заболевания и наличие антител к титину, АХР, MuSK, RyR и др . Гиперплазия вилочковой железы чаще всего встречается у лиц женского пола моложе 40 лет. Для таких больных характерно значительное увеличение содержания в сыворотке антител к АХР с возможным их снижением после тимэктомии [. Частота ремиссий после оперативного лечения в данной группе больных может достигать 100% Тимома представляется собой один из наиболее частых неопластических процессов переднего средостения. Среди аутоиммунных неопластических синдромов миастения выявляется от 30% до 60%, тогда как среди всех форм миастении тимомы обнаруживаются только у 10-25% больных . Классификация тимом, предложенная экспертами ВОЗ, включает в себя следующие типы: тип А – медуллярно-клеточная; темноклеточная; веретенноклеточная, тип В1 – преимущественно кортикально-клеточная; лимфоидная; органоидная, тип В2 – кортикально-клеточная, тип В3 – эпителиальная; плоскоклеточная; атипичная; высокодифференцированный рак тимуса, а так же тип АВ – смешанные тимомы. Наиболее доброкачественное течение отмечается при типе А, а наиболее злокачественное при типе В3 По мнению большинства авторов, эффективность ТЭ отмечается как в ближайшем, так и в отдаленном периоде заболевания. Большинство авторов сходятся во мнении, что наибольшая эффективность хирургического лечения миастении отмечается при проведении операции в первые месяцы после начала заболевания. По данным С.С. Харнас с соавторами (2009), оценивавшими отдаленные результаты хирургического лечения миастении по критериям MGFA, доля больных миастенией с тимомой Iia степени спустя год увеличилась с 19,3 до 68,0%, а доля пациентов с выраженными бульбарными симптомами (степень тяжести 3b и 4b) значительно сократилась. Положительная динамика у больных с 37 гиперплазией и тимомой достоверно нарастала до 5 лет от начала заболевания, после чего отмечалась стабилизация миастенического процесса. Выраженный положительный эффект ТЭ отмечается в исследовании М.Б. Скворцова с соавторами (2012), при этом наибольшему регрессу подверглись жизненно важные симптомы, чаще всего после удаления вилочковой железы регрессируют нарушения жевания (68,8 %), дыхания (62,5 %) и глотания (54,2 %). В половине случаев ликвидируются нарушения речи, хуже восстанавливаются функции мышц верхних и нижних конечностей (33,3 %). Реже регрессируют глазодвигательные симптомы, особенно птоз (32,4 %) К схожим выводам приходят и в большинстве зарубежных исследований в частности Klein M с соавторами (2009), отмечая ремиссию через 5 лет у 40% больных и снижения средних доз АХЭП на две трети По данным Spillane J с соавторами (2013), исследовавшими эффективность ТЭ у 89 больных миастенией, полная ремиссия отмечалась в 34% случаев, а медикаментозная ремиссия еще в 33% случаев Согласно исследованию, проведенному Park I.K. с коллегами (2006), через 5 и 10 лет после операции стабильная ремиссия достигается статистически чаще у больных без тимомы . Атрофия тимуса сопровождается резким уменьшением продукции тимических гормонов и достоверным снижением активности Т-супрессоров с уменьшением продукции IgA и IgG, а возможности оперативного лечения представляются весьма сомнительными Многие авторы

придерживаются точки зрения о неэффективности ТЭ у MuSK-позитивных больных. Данный факт подтверждается современными данными морфогистологического строения вилочковой железы. У данной группы больных в большинстве случаев удаленная ткань не отличается от тимуса здорового человека, что исключает ее роль в патогенезе заболевания. Внутривенное введение препаратов иммуноглобулина и терапевтический плазмаферез (ПФ) используются при необходимости быстрого достижения 38 терапевтического эффекта у больных с кризами и тяжелым прогрессирующим течением миастении. Показаниями к применению данных методов являются тяжелые обострения миастении, кризы и предкризовые состояния, а также подготовка к проведению ТЭ и недостаточный эффект при лечении иммуносупрессантами. Плазмаферез является техникой экстракорпоральной очистки крови. Существует две основных методики терапевтического ПФ, подразумевающие отделение плазмы крови центрифугированием или мембранной фильтрацией. Типичный протокол курса ПФ включает 4-5 кратную замену 2-3 литров плазмы крови в течение недели или большего времени. Как правило, эффект ПФ сохраняется у большинства пациентов 1-2 месяца, что, вероятно, объясняется временем ресинтеза соответствующих патологических аутоантител. Положительный эффект ПФ по мнению различных авторов отмечается от 60% до 96% больных и является эффективным средством лечения в том числе MuSK-позитивных форм миастении. В последнее время все чаще применяются модифицированные методы ПФ, такие как метод двойной фильтрации (double-filtration plasmapheresis – DFP), применение которых уменьшает вероятность развития побочных эффектов. В основе метода двойной фильтрации лежит использование двух фильтров. Первый фильтр отделяет плазму из цельной крови, второй фильтр отделяет альбумин от более массивных молекул иммуноглобулинов, иммунных комплексов и липопротеинов. Внутривенное введение иммуноглобулинов в настоящее время является высокоэффективным методом лечения резистентных форм миастении. Наибольшая эффективность данного метода отмечается при тяжелых формах генерализованной миастении и кризах, однако вопрос об эффективности иммуноглобулинов при стабильном хроническом течении заболевания остается дискуссионным. Эффективность ВВИГ в целом сравнима с эффективностью ПФ, что доказано в ряде рандомизированных клинических 39 исследованиях. Общепринятым режимом терапии считаются короткие (3-5-дневные) курсы внутривенного введения препарата в дозе 400 мг на 1 кг массы тела ежедневно, введение более высоких доз не является более эффективным.

Качество жизни у больных миастенией.

Наиболее точно значение «качества жизни» (КЖ) отражено в известном принципе, сформулированном профессором Военно-медицинской академии С.П. Боткиным: «Лечить не болезнь, а больного». В уставе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) здоровье определяется как «состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствия болезней и физических дефектов». В эпоху доказательной медицины именно качество жизни является одним из ключевых понятий, позволяющих дать глубокий многоплановый анализ биологических, индивидуально-личностных и социальных проблем больного человека [а.21, .20]. Первые исследования по влиянию заболеваний на человека, а именно на его профессиональную деятельность, были проведены при обследовании населения в Австралии и Ирландии в 1851–1891 годах. В 1947 году профессор Колумбийского университета США D. A. Karnofsky впервые предложил нефизиологические методы оценки параметров рака, он дал оценку влияния химиотерапии на физические аспекты КЖ неоперабельных онкологических больных. С этого началось всестороннее изучение личности, страдающей соматической патологией [а.11]. В медицинском контексте термин «качество жизни» впервые был употреблен в 1966 году, а именно в редакционной статье J. R. Elkinton «Медицина и качество жизни» журнала «Annals of Internal Medicine», посвященной 40 проблемам трансплантологии. Начиная с 80-х годов XX века, резко возрос научный интерес к фундаментальному исследованию качества жизни. Тогда же были разработаны основные методологические принципы исследования, в основу которых были

положены оценки эмоционального и социального функционирования, повседневной активности и проведении досуга. В те же годы были разработаны многочисленные психофизиологические шкалы и опросники оценки качества жизни. В настоящее время выделяют три типа опросников: общие, частные, специализированные. Опросники общего типа позволяют изучать состояние здоровья больных в целом, без учета специфики заболевания и лечения. Они охватывают многие компоненты КЖ, и их можно применять для оценки КЖ как у здоровых людей, так и у больных. Специализированные опросники отражающие специфику заболевания и его лечения, и наиболее чувствительны для конкретных заболеваний, так как содержат специфические для них компоненты, с их помощью оценивается какая-либо одна категория КЖ (физическое или психическое состояние), КЖ при конкретном заболевании или при определенном виде лечения. Частные опросники оценивают не состояние здоровья в целом, а отдельные составляющие КЖ (выраженность одышки, болевого синдрома, настроение и др. [а.11]. Одним из наиболее широко применяемых опросников общего типа является 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), предложенный Бостонским институтом здоровья. Методика позволяет оценить КЖ с помощью 8 шкал, характеризующих физическое, психологическое и социальное функционирование, при этом более высокие значения шкал соответствуют более высокому уровню КЖ [а.163]. Данный опросник переведен на русский язык, валидирован и широко применяется в отечественных биомедицинских и социологических исследованиях . Среди факторов, наиболее часто выступающих в роли пускового механизма миастении, наряду с инфекционными заболеваниями и физической нагрузкой являются психоэмоциональные нарушения. Сопутствующие тревожные и 41 депрессивные расстройства могут влиять на особенности клинического течения болезни и влиять на КЖ больных. Нельзя не учитывать хроническое психотравмирующее воздействие болезни на личность пациента, влияние перманентной реальной витальной угрозы на психику . Таким образом, миастения ведет к ухудшению не только физического, но и психологического состояния пациента и приводит к снижению качества его жизни. Больные миастенией ограничены в выборе профессии, вождении автомобиля, зачастую имеют трудности в создании и сохранении семьи . В зарубежной литературе уделено большое внимание оценке КЖ у больных миастенией. В современных исследованиях показатели и динамика КЖ жизни являются важнейшими критериями эффективности различных методов терапии . Одним из первых исследований КЖ больных миастенией с использованием шкалы SF-36 было проведено в 2001 г. Paul RH. С соавторами. В исследовании принимали участие 27 пациентов с генерализованной миастенией, сравнение проводилось со здоровыми пациентами. Было выявлено значимое снижение качества жизни только лишь по шкале «физического функционирования PF» [а.130]. В 2010 г. Leonardi M с соавторами опубликовали данные сравнительного анализа КЖ и инвалидности при миастении. Было показано, что КЖ снижается последовательно с тяжестью заболевания и инвалидизацией больных. Наибольшее снижение отмечалось по шкалам физического функционирования . Снижение КЖ у больных миастенией продемонстрировано в исследовании Basta IZ. С соавторами (2012), в исследовании принимали участие 230 больных проживающих в Белграде (Сербия). Как отмечают авторы, статистически значимыми причинами ухудшения КЖ являются большая степень тяжести заболевания по MGFA, пожилой и старческий возраст и наличие тревожно-депрессивных расстройств [а.57]. Наиболее развернутые исследования качества жизни проведены в двух 42 европейских исследованиях 2010 и 2015 годов. Оценка качества жизни проводилась в национальных популяциях больных в Германии, Дании и Норвегии . По данным Twork S с соавторами (2010) КЖ больных миастенией в Германии было заметно ниже в сравнение с популяционными данными. Наибольшее и статистически значимое снижение отмечается по шкалам: «физического функционирования PF» - 56.1 (\pm 30.2) у мужчин и 61.2 (\pm 29.3) у женщин, «ролевого функционирования связанного с физическими факторами RP» - 49.6 (\pm 42.6) у мужчин и 46.6 (\pm 43.4) у женщин, «ролевого функционирования связанного с эмоциональными факторами RE» - 64.0 (\pm 42.8) у мужчин и 66.0 (\pm 43.1) у женщин.

Миастения заметно снижала трудовую способность больных, в 1,9% случаев, заболевание повлияло на выбор учебного заведения и в 8,1% в выборе работы. В общей сложности 28,3% пациентов были вынуждены досрочно уволиться из-за проблем с миастенией, а 8,5% пришлось сменить работу. Сравнительное исследование качества жизни в популяции больных миастенией Дании и Норвегии проведено Boldingh MI с соавторами (2015). В целом, как и в других исследованиях, КЖ больных с активной миастенией снижено, однако у больных в ремиссии не отличается, или сравнимо с КЖ в общей популяции. Статистически значимое снижение отмечается по шкалам: «физического функционирования PF» - 62.2 (30.7) в Норвегии и 64.4 (29.8) в Дании, «ролевого функционирования связанного с физическими факторами RP» - 54.5 (44.0) в Норвегии и 51.8 (43.7) в Дании, «общее состояние здоровья GE» - 52.7 (14.0) в Норвегии и 52.4 (15.6) в Дании. Более выраженное снижение отмечается у женщин. В русскоязычной литературе встречаются лишь единичные исследования, посвященные КЖ больных миастенией. В исследовании КЖ и депрессии у больных миастенией в республике Коми (2011), проведенных Л.А. Бондаренко с соавторами, отмечаются выраженное снижение показателей КЖ по шкалам «ролевого функционирования связанного с 43 физическими факторами RP» – 25 «ролевого функционирования связанного с эмоциональными факторами RE», при этом не было выявлено значимых депрессивных расстройств [1]. По данным А.И. Смолина, в целом, показатели КЖ у больных, подвергшихся оперативному лечению, были выше, чем у пациентов, получавших только консервативную терапию. Авторами установлено, что больные, перенесшие ТЭ, имели статистически значимо более высокие значения показателей по шкалам: «физического функционирования – PF» 72 (48/87) против 55 (25/75), «ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием – RP» 65 (45;80) против 47 (0/76) и «общего состояния здоровья – GH» 62 (51/76) против 48 (29/64) Т.В. Романова (2011) в своей работе отмечает снижение КЖ у больных относительно популяционных данных. По данным исследования выявлена зависимость КЖ от тяжести заболевания и возраста больных, а также наличия бульбарных нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Миастения – хроническое, аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением нервно-мышечной передачи в ацетилхолиновых никотиновых рецепторах поперечнополосатой мускулатуры, клинически проявляющееся патологической мышечной утомляемостью. По данным современной литературы, заболевание встречается у представителей обоих полов, во всех возрастных группах и практически во всех этнических группах. За последние 60 лет по всему миру проведено большое количество исследований по изучению эпидемиологических показателей миастении в целом указывающих на рост распространенности и заболеваемости. Большинство авторов сходятся во мнении, что наибольшая 92 эффективность хирургического лечения миастении отмечается при проведении операции в первые месяцы после начала заболевания. По данным С.С. Харнас с соавторами (2009), оценивавшим отдаленные результаты хирургического лечения миастении по критериям MGFA, доля больных миастенией с тимомой Ia степени спустя год увеличилась с 19,3 до 68,0%, а доля пациентов с выраженными бульбарными симптомами (степень тяжести 3b и 4b) значительно сократилась. Положительная динамика у больных с гиперплазией и тимомой достоверно нарастала до 5 лет от начала заболевания, после чего отмечалась стабилизация миастенического процесса. Выраженный положительный эффект тимэктомии отмечается в исследовании М.Б. Скворцова с соавторами (2012) при этом, наибольшему регрессу подверглись наиболее жизненно важные симптомы, чаще всего после удаления вилочковой железы ликвидируются нарушения жевания (68,8 %), дыхания (62,5 %) и глотания (54,2 %). В половине случаев ликвидируются нарушения речи, хуже восстанавливаются функции мышц верхних и нижних конечностей (33,3 %). Реже регрессируют глазодвигательные симптомы, особенно птоз (32,4 %) К схожим выводам приходят и в большинстве зарубежных

исследований в частности Klein M с соавторами (2009), отмечая ремиссию через 5 лет у 40% больных и снижения средних доз АХЭП на две трети. Согласно исследованию проведенному Park I.K. с коллегами (2006) через 5 и 10 лет после операции стабильная ремиссия достигается статистически чаще у больных без тимома. В современной, в основном зарубежной литературе уделено большое внимание оценке КЖ у больных миастенией. Большинство исследователей отмечает значимое снижение КЖ у больных миастенией по сравнению с популяционными данными. Показатели и динамика КЖ являются важнейшими критериями эффективности различных методов терапии. Причиной ухудшения КЖ наряду с основными проявлениями заболевания, является сопутствующая, 93 соматическая патология и тревожно-депрессивные расстройства. В русскоязычной литературе встречаются лишь единичные исследования, посвященные оценке КЖ больных миастенией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондаренко Л.А. Эпидемиология, клиникофункциональные характеристики и качество жизни больных миастенией жителей европейского севера / Бондаренко Л.А., Пенина Г.О. // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 71-75.
2. Бондаренко Л.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика и качество жизни пациентов с нервно-мышечными заболеваниями (миастения, наследственные моторно-сенсорные полиневропатии, прогрессирующие мышечные дистрофии) в Республике Коми: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.11 / Бондаренко Любовь Анатольевна– СПб. - 2011. - 21 с.
3. Ветшев П.С. Антитела к титину у больных миастенической и немиястенической тимомой / Ветшев П.С., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Ипполитов Л.И., Животов В.А., Аблицов А.Ю. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2007. – № 6. – С. 53–56.
4. Гехт Б.М. Миастения: диагностика и лечение / Б.М. Гехт, А.Г. Санадзе // Неврологический журнал. – 2003. – Т.8. – Прил. 1. – С. 8–12.
5. Дедаев С. И. Антитела к аутоантигенным мишеням при миастении и их значение в клинической практике / Дедаев С. И. // Нервно-мышечные болезни. - 2014. - № 2. - С. 6-15
6. Дедаев С.И. Значение антител к ацетилхолиновым рецепторам в оценке эффективности лечения больных миастенией: дис. ... канд. мед. наук / С.И. Дедаев. – М., 2012. – 157 с.
7. Жулев Н.М. Миастения у детей и подростков / Н.М. Жулев, В.С. Лобзин, Л.Н. Дементьева. – СПб.: СПбМАПО, 1999. – 210 с.
8. Ишмухаметова А.Т.. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Республике Башкортостан / А.Т. Ишмухаметова, Р.Г. Мусин, И.М. Хидиятова, Р.В. Магжанов // Неврол. журн. – 2006. – №6. – С. 16–21. 100
9. Косачев В.Д.