

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»

Кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО

Заведующий кафедрой: д.м.н., проф.

Прокопенко С.В.

Преподаватель, асс.:

Субочева С.А.

РЕФЕРАТ
МИАСТЕНИЯ

Выполнила: Малых С.А.

Проверила: Субочева С.А.

Красноярск 2018

Введение:

В настоящее время проблеме миастении уделяется большое внимание специалистами практически всех отраслей медицинской науки. Статьи и обзоры по данному вопросу можно найти в публикациях по неврологии, хирургии, анестезиологии, акушерству и гинекологии, а также в различных теоретических журналах, освещающих аспекты нейрофизиологии, иммунологии, патоморфологии, молекулярной патологии, фармакологии и т.д. Трудности подстерегают врача на всех этапах общения с больными миастенией. Трудно поставить правильный диагноз, провести дифференциальную диагностику с близкими патологическими состояниями, выбрать оптимальную стратегию и тактику лечения, решить проблемы социальной и психологической адаптации больных, вопросы о возможности беременности и родов, а так же множество других проблем, возникающих при общении с данной категорией больных, нуждающихся в наблюдении и общении с врачом на протяжении долгих лет болезни.

Диагноз “миастения”, как правило, ставится с большим опозданием, несмотря на простоту клинических проявлений данного заболевания и общедоступность диагностических тестов, подтверждающих этот диагноз. Причинами являются, вероятно, относительная редкость данной болезни. Под маской миастении протекают многочисленные неврологические феномены, обусловленные поражением самых различных структур периферического нейромоторного аппарата ЦНС, патологией обмена веществ и желез внутренней секреции. Важным фактором является наиболее раннее выявление синдрома патологической мышечной слабости и назначение патогенетической терапии, способствующей нормализации нервно-мышечной передачи, что дает возможность больным миастенией сохранять работоспособность длительное время.

Миастения - заболевание, характеризующееся нарушением нервно-мышечной передачи и проявляющееся слабостью и патологической утомляемостью скелетных (поперечно-полосатых мышц).

Приобретенная миастения связана с образованием антител против ацетилхолиновых рецепторов постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса. В патогенезе аутоиммунной реакции активную роль, по-видимому, играет вилочковая железа.

Значительно более редкая - врожденная миастения - обусловлена генетически-детерминированным дефектом нервно-мышечных синапсов.

Неонатальная миастения - переходящее состояние, наблюдающееся у младенцев, родившихся от матерей, страдающих миастенией, и обусловленное переходом через плаценту материнских антител к ацетилхолиновым рецепторам.

Подробнее патогенетический механизм заключается в аутоиммунном процессе. Изменения в вилочковой железе (гиперплазия или гиперфункция без увеличения), в которой вырабатываются антитела к белку холинорецепторов к поперечно-полосатым мышцам.

Часто выявляется не просто гиперплазия, а тимома, течение при этом более злокачественное. Аутоантитела вырабатываются в вилочковой железе (или других органах иммунитета), связываются с белком ацетилхолиновых рецепторов, вызывают деградиацию и разрушают постепенно мембрану, в следствие чего расширяется синаптическая щель, снижается фактор надежности, следовательно, снижается возможность проведения (частичный или полный блок нейромышечной передачи), так как ацетилхолин поступает, но не связывается или связывается с малым количеством рецепторов.

Классификация:

I. По возрасту возникновения:

1. Неонатальная. Может быть у детей от матерей больных миастенией или транзиторная миастения новорожденных (синдром вялого ребенка).
2. Миастения юношеского возраста.
3. Миастения взрослых.

II. По выявлению антител:

1. серопозитивная
2. серонегативная.

III. Клиническая (Гехт Б.М. 1965)

1. Миастенические эпизоды - преходящие двигательные нарушения с полным регрессом (10-12%).
2. Миастеническое состояние - стационарная непрогрессирующая форма в течение многих лет (13%).
3. Прогрессирующая форма - неуклонное прогрессирование заболевания (50-48%).
4. Злокачественная форма - острое начало и быстрое нарастание нарушения функции мышц (25%).

Формы переходят друг в друга.

По степени гиперплазии:

- а) генерализованная
- б) локальная

По степени двигательных расстройств:

- а) легкая
- б) средняя
- в) тяжелая.

По интенсивности восстановления двигательной функции после введения АХЭп (степень компенсации):

- а) полная
- б) неполная
- в) плохая.

Клиника:

Двигательные нарушения характеризуются патологической мышечной слабостью. Характерно избирательность поражения мышц. Несоответствие нарушений функции мышц и соответствующей зоны иннервации мышцы.

Патологическая утомляемость мышц лабильна - хороший эффект от АХЭп. Быстрое восстановления после отдыха.

Чаще поражаются поперечно-полосатые мышцы:

- глазодвигательные (60-90%)
- лицевые (75%)
- жевательные (30%)
- бульбарные (30%)
- мышцы конечностей руки (77%), ноги (55%)
- мышцы шеи и туловища (30%).

Диагностика:

1. На основании клинических проявлений (миастенический синдром).
2. Электрофизиологическое исследование (ЭНМГ).
3. Серологическое.

Клинические пробы:

1. Прозериновая проба - вводится

Sol.Proserini 0,05% 1-3 мл п/к +

Sol.Atropini 0,1% - 0,5 мл

Оценка через 30 минут. Например, уменьшение птоза, восстановления артикуляции при чтении и др.

2. Электрофизиологическое. ЭНМГ - снижение амплитуды потенциала действия min на 10% от нормы. Лучше 12-15% при стимуляционной ЭНМГ.

3. Серологическое определение уровня антител к холиновым рецепторам и поперечно-полосатым мышцам в крови.

4. Рентгеновская компьютерная томография или магнитно-резонансная томография органов средостения. Надежность при выявлении тимомы 95%.

Лечение:

С учетом патогенетического механизма развития миастении наиболее простым и широко апробированным методом лечения больных миастенией является использование АХЭ препаратов. В настоящее время разработаны и применяются в клинической практике, которые широко применяются при миастении - тензилон, прозерин, калимин. Отличаются они в основном длительностью действия:

- тензилон несколько минут
- прозерин 2-3 часа
- калимин 4-5 часов.

Убретид, как правило, не применяется в связи с формированием кумулятивного эффекта и развитием холинэргического криза.

Тензилон используется только в диагностических целях.

Прозерин используется для оказания быстрого действия. Поэтому целесообразно применение калимина.

Принцип дозирования - следующая доза принимается за 30 минут до окончания действия предыдущей. При переводе больных на парентеральное введение препаратов, учитывается что 1 таблетка калимина (60 мг) равноценна 1 мл 0,05% раствора прозерина.

В некоторых ситуациях (mensis, инфекции, ремиссия) - чувствительность к АПЭ препаратам повышается. В этом случае доза препаратов уменьшается.

Больных нужно обучать корректировать дозу индивидуально в зависимости от течения болезни.

Относительные противопоказания к применению АХЭп:

- бронхиальная астма
- тяжелый атеросклероз
- ИБС, стенокардия
- эпилепсия.

Прозерин действует через 20-40 минут, длительность действия 2-4 часа. Формы выпуска: таблетки по 15 мг, ампулы 0,05% -1 мл. Для базисной терапии использовать не желательно, так как препарат короткого действия, высокая токсичность.

Калимин начинает действовать через 60 минут, продолжительность 4-6 часов. Формы выпуска: таблетки 60 мг, ампулы 0,5% - 1 мл. Препарат принимают с интервалом 5-5,5 часов.

При назначении АХЭп сочетают с препаратами калия, так как последние пролонгируют действие АХЭп. Используется диета богатая калием (печеный картофель, курага, бананы и др.). Используют калийсберегающие препараты (верошпирон 25 мг - 1 таблетка 2 раза в сутки, хлорид калия 3,0 гр в сутки в растворах, порошках, таблетках) с целью предупреждения передозировки АХЭп.

Патогенетическая терапия:

1. Тимэктомия - при тимоме обязательна, эффективность от 70-90%, возможны ремиссии.

Показанием к оперативному лечению являются:

- а) злокачественные формы
- б) прогрессирующая форма
- в) миастеническое состояние в зависимости от степени выраженности дефекта.

Противопоказания к тимэктомии:

- тяжелые декомпенсированные соматические заболевания;
- старческий возраст.

До оперативного лечения обязательна предоперационная подготовка:

- общеукрепляющая терапия
- проведение лечебного плазмафереза
- при необходимости - курс глюкокортикостероидов
- иногда - рентгеновское облучение вилочковой железы, когда противопоказана тимэктомия (как альтернатива тимэктомии).

Противопоказано у детей и в пубертатном периоде.

2. Глюкокортикостероиды (ГКС) показаны при недостаточном эффекте других методов лечения. При этом необходимо длительное применение.

Используют чаще таблетированные формы, такие как преднизолон, дексаметазон или пульс-терапия метилпреднизолоном.

Применяемые чаще схемы - прием ГКС ежедневно или через день. Преднизолон 1 таблетка - 5 мг. Назначают 60-150 мг/сутки утром при выраженном обострении ежедневно через 5-7 дней (до терапевтического эффекта) переходят на схему через день. С больших доз следует уходить быстро.

Длительно применяется поддерживающая доза через день 20-30 мг в сутки, возможно в течение нескольких месяцев или даже лет. При ухудшении состояния доза может быть увеличена. Используется так же ступенчатая схема приема ГКС. В разработанной схеме предлагается увеличение начальной дозы препарата до 25-30 мг в один прием утром. Каждый последующий прием гормонов увеличивается на 25-30 мг до достижения максимальной дозы 100 мг.

Длительный прием глюкокортикостероидов приводит к побочным эффектам, таким как синдром Кушинга, остеопороз, стероидный диабет, артериальная гипертензия, тенденция к нарастанию веса, поверхностный гастрит. Перечисленные побочные явления, развивающиеся у больных в результате длительной терапии преднизолоном или другим ГКС препаратами потребовала разработки и внедрения ряда средств коррекции перечисленных побочных явлений, особенно при наблюдающихся тенденциях к их прогрессированию.

Тенденция к нарастанию веса потребовала систематического использования ограничения калорийности употребляемой пищи, в особенности углеводов. Тенденция к снижению толерантности к углеводам и периодическое повышение сахара в крови, потребовало назначения препаратов, способствующих увеличению толерантности к углеводам, нормализации перекисного окисления липидов и сокращению переносимости к углеводным нагрузкам. Используются препараты липоевой кислоты (тиоксин, тиоктацид и альфа-липоевая кислота по 600 ед/сутки).

С целью профилактики остеопороза используют препараты: Са-ДЗ (Никомед). Альфа-ДЗ и миокальцек.

Для профилактики гастритов используют прерывистые курсы лечения блокаторами гистамина (зонтак по 300 мг 2-3 раза в сутки).

При симпатикотонии (повышение АД, тахикардия, беспокойство вплоть до преднизолонового психоза) необходимо назначение вегетотропных препаратов (анаприлин 20-40 мг 2-3 раза в сутки, грандаксин и др.). Чаше проявляются при пульс-терапии метилпреднизолоном.

3. Если нет эффекта от глюкокортикостероидов, то проводится иммуносупрессивная терапия. Применяются следующие препараты:

Азатиоприн (имуран) назначают с 50 мг в сутки до 100-200 мг в сутки вместе с поддерживающей дозой преднизолона.

При применении иммунодепрессантов могут быть осложнения в виде лейкопении, следовательно необходим контроль общего анализа крови 1 раз в 3 дня, при нарастании лейкопении препарат следует отменить.

Курсовая терапия проводится внутривенно капельно, эффективность 70-90%. Схема - ежедневно до 5-7 дней, затем через день 2-4 недели.

4. Хороший эффект достигается при проведении плазмафереза особенно при обострениях, в период миастенических кризов, при подготовке к операции, неэффективности кортикостероидной терапии. Проводится 3-5 сеансов. Сначала через день, затем 2-3 раза в неделю. Плазмаферез проводят с заменой плазмы или использованием белков-заменителей.

Можно использовать такие методы, как гемосорбция или энтеросорбция (угольные сорбенты СУМС 15-30 мг/кг веса 3 раза в сутки в течение 2-3 недель).

5. Иммуноглобулины G

Вспомогательная терапия включает в себя метаболическую терапию:

- витамины группы В, Е, Д
- анаболики - лучше нестероидные, так как чаще болеют женщины, такие как рибоксин, АТФ. Использование ретаболила у женщин нежелательно. Ретаболил 5% раствор 1 мл в/м №6 через 3 дня, затем по 1 мл через 5-7-10-12-20-30 дней, затем поддерживающая доза 1 мл в/м в 2 месяца.

Кризисы при миастении бывают:

- I. Миастенические
- II. Холинэргические
- III. Смешанные.

Миастенические кризисы развиваются при недостаточном назначении АХЭ препаратов.

Холинэргические кризисы наоборот, - вследствие их передозировки.

Клинические проявления:

Миастенический криз:

- 1) Быстрое развитие (часы, минуты) более)
- 2) Мидриаз
- 3) Сухость кожи
- 4) Повышение АД, тахикардия
- 5) Задержка при мочеиспускании
- 6) Парез кишечника
- 7) Отсутствие фасцикуляций
- 8) Дыхательные нарушения

Холинэргический криз:

- 1) Медленное развитие (сутки и более)
- 2) Миоз
- 3) Гипергидроз
- 4) Снижение АД, брадикардия
- 5) Учащенное мочеиспускание
- 6) Усиление перистальтики, диарея
- 7) Наличие фасцикуляций
- 8) Дыхательные нарушения

В патогенезе кризов ведущим является развитие нервно-мышечного блока с выраженным прогрессированием патологической мышечной слабости и нарушением функции дыхательных мышц, следовательно лечение кризов должно быть направлено на компенсацию нарушений нервно-мышечной передачи и коррекцию иммунологических расстройств.

Лечение кризов:

1. В качестве первого мероприятия предполагает необходимость адекватного дыхания с помощью принудительной ИВЛ. По показаниям к переводу на ИВЛ – нарушение ритма дыхания, цианоз, возбуждение, потеря сознания, участие

вспомогательной мускулатуры, изменение величины зрачков отсутствие реакции на введение АХЭ препаратов.

2. Проведение плазмафереза или плазмасорбции. Проводится курсом на протяжении 1-2 недель с кратностью 2-5 операций.

3. Иммуноглобулины. Человеческий Ig представляет собой иммунореактивный белок. Препараты выделяются из плазмы здоровых людей. Применение высоких доз Ig обладает способностью подавлять иммунные процессы. В настоящее время терапия Ig является как альтернатива плазмафереза, на основании сходств механизмов, лежащих в основе этих методов лечения. Общепринятым режимом терапии считают короткие 5-дневные курсы в/венного введения препарата в дозе 400 мг/кг ежедневно. В среднем клинический эффект отмечается на 4 день терапии и продолжается в течение 50-100 дней. Может так же использоваться опыт при введении минимальных доз октагама и биовена 4-5 мг/кг в/венно капельно №10, суммарная доза 25 гр. Возможность использования нормального человеческого Ig в дозе 50 мл в/венно капельно на 100-150 мл физиологического раствора. Введения повторяют через день в количестве 3-5 гр на курс лечения.

4. Антихолинэстеразные препараты. Чаще применяют парентеральное введение. Применение АХЭп в количестве диагностической пробы показаны при любой форме криза (наиболее эффективно их введение при миастеническом кризе). Прозерин вводится п/к от 1,5 до 2,5 мл, для уменьшения нежелательных эффектов вводят атропин 0,2-0,5 мл 01% раствора. Результат оценивается как при прозериновой пробе.

5. Глюкокортикостероидные препараты. Наиболее эффективно применение пульс-терапии 1000 мг метилпреднизолона в/в капельно. После которой рекомендуется использовать ежедневный прием преднизолона.

Некоторые лекарственные препараты могут сами по себе провоцировать обострение миастении. К ним относятся антибиотики (аминогликозиды, ампициллин, полимиксин В, колистин, тетрациклины, эритромицин, цiproфлоксацин), β -адреноблокаторы, ботулотоксин, антагонисты кальция, курареподобные миорелаксанты, соли магния, лидокаин, прокаинамид, хинин, рентгеноконтрастные средства, D-пеницилламин, дифенин, гормоны щитовидной железы.

Таким образом, в основе миастении лежит активный аутоиммунный процесс, повреждающий постсинаптическую мембрану. Заболевание носит как правило прогрессирующий характер. Это требует от врачей ранней диагностики и активной тактики в плане назначения иммуносупрессивной терапии (тимэктомия, кортикостероиды, цитостатики, плазмоферез, иммуноглобулины).

Дифференциальная диагностика:

1. При вовлечении в процесс ядер черепно-мозговых нервов (например, опухоль в стволе головного мозга) в клинике есть рефлекторные нарушения, часто страдают проводники.
2. Рассеянный склероз.
3. Синдром Гиенна-Барре
4. Миопатия.
5. Астенические депрессии и неврозы.
6. Соматические болезни.

Все выше изложенное касается только типичных форм аутоиммунной миастении. Вместе с тем, до настоящего времени не решено множество проблем, связанных с диагностикой, дифференциальной диагностикой, лечением этого вида патологии. Так, нет достоверных критериев дифференциации глазной и генерализованной формы миастении с преимущественно глазной локализацией процесса, нет дооперационных методов диагностики тимом (рентгенологические и ЯМР методы позволяют выявлять только опухоли достаточно больших размеров), не существует методов прогноза течения заболевания и специфических патогенетических методов лечения миастении. Остается также нераскрытым вопрос об особой роли вилочковой железы при миастении: почему тимэктомия наиболее эффективна в лечении только больных миастенией, но не другими аутоиммунными болезнями, и почему тимэктомия приводит к стойкой ремиссии у одних пациентов с миастенией, но оказывается неэффективной в других? Неоднозначность реакции на АХЭП, иммуносупрессивную, сорбционную и другие виды терапии также свидетельствует о разнородности больных миастенией, которые, по-видимому, имеют в большинстве случаев сходство клинических проявлений, но существенные отличия в патогенезе заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Национальное руководство по неврологии / гл. ред.: Е. И. Гусев [и др.] ; Ассоц.мед. о-в по качеству, АСМОК, Всероссийское о-во неврологов – М.: ГЭОТАРМедиа, 2009.
2. Неврология: справочник практического врача / О.С.Левин, Д.Р. Штульман. – 10-е изд. – М.:МЕДпресс-информ, 2016. – С.178-183.
3. Неврология и нейрохирургия / Е.И.Гусев [и др.] – М. -2000г.