Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Институт последипломного образования
Кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО

РЕФЕРАТ

Тема: Миастения.

Выполнила: ординатор 2-го года обучения по
специальности «Неврология»
Северина Марина Игоревна

Красноярск, 2020

Оглавление

1. Введение.....3
2. Этиопатогенез…….....3
3. Классификация…….....5
4. Клиника…….....6
5. Диагностика …….....7
6. Лечение 8
7. Прогноз……..... 12
8. Список литературы……...…....13

Введение.

Миастения (myastheniagravis, болезнь Эрба-Гольдфлама)- классическое, аутоиммунное заболевание, клинические проявления которого в виде слабости и патологической мышечной утомляемости обусловлены явлениями аутоагрессии с образованием антител направленных к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата.

По данным разных исследований, заболеваемость М составляет от 1,7 до 10,4 случая на 100 тыс. населения в год. Наиболее высокая заболеваемость встречается в двух возрастных категориях: 20 - 40 лет (в этот период в 3 - 4 раза чаще болеют женщины) и 65 - 75 лет (в этот период женщины и мужчины поражаются одинаково часто).

Этиопатогенез.

Механизмы развития приобретенной миастении тесно связаны с патологическими изменениями тимуса. Происходит образованием антител и аутореактивных Т-клеток, поражающих органы-мишени – структуры синапса и непосредственно мышечную ткань. К антигенным мишеням относят: мышечный ацетилхолиновый рецептор (АХР), мышечно-специфическая тирозинкиназа, рианодиновый рецептор, титин-протеин и другие. Также при миастении обнаружены антитела к некоторым цитокинам, ганглиозидам миелина нервной ткани и другим белковым структурам. Поражение описанных выше и некоторых других антигенных мишеней приводит к нарушению нервно-мышечной передачи, проявляющейся мышечной слабостью и патологической утомляемостью. Перенос импульса от нерва к мышце происходит в нервно-мышечном синапсе. Потенциал действия, дошедший до нервного окончания, приводит к высвобождению в синаптическую щель кванта ацетилхолина, который содержится в везикулах нервных окончаний. На постсинаптической мембране молекулы ацетилхолина взаимодействуют с ацетилхолиновыми рецепторами, что приводит к временному открытию катионных каналов рецепторов и генерированию

потенциала концевой пластинки. Когда он достигает критической величины, возникает потенциал действия, который распространяется вдоль мышечного волокна по поперечной тубулярной системе, вызывая высвобождение кальция в саркоплазму, взаимодействие актина и миозина и, вследствие этого, мышечное сокращение. Миастения – приобретенное расстройство нервно-мышечной передачи. Количество ацетилхолиновых рецепторов значительно снижено. Расстояние между нервным окончанием и постсинаптической мембраной увеличено, а складки постсинаптической мембраны, которые содержат рецепторы, оказываются более широкими, но менее глубокими, чем в норме. Снижение числа АХР ведет к уменьшению потенциала концевой пластинки, поэтому в вовлеченных мышцах не генерируется потенциал действия. Если нарушается передача импульсов достаточно большой части мышечных волоки, развивается клинически выраженная мышечная слабость. При повторном сокращении нарушение передачи распространяется на все большее количество синапсов, и сила мышцы прогрессивно уменьшается. Следует отметить, что тимус является активным индуктором аутоиммунного процесса, в среднем, первые 3-5 лет развития болезни. В дальнейшем выработка аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам становится функцией других органов ретикулоэндотелиальной системы (лимфоузлы брыжейки, селезенка и др.). Это имеет определенное значение в выборе тактики лечения больных в зависимости от сроков заболевания. Выработка антител генетически детерминирована, при миастении патологический процесс обусловлен, в основном, локусами HLA-B8, DR3, реже A2, B7, DR2.

Врожденная миастения обусловлена генетически-детерминированнымы дефектами в иммунной системе, а также дефектом генов различных белков, отвечающих за построение и работу нервно-мышечных синапсов. Неонатальная или транзиторная миастения – преходящее состояние, наблюдающееся у младенцев, родившихся от матерей, страдающих миастенией, и обусловленное переходом через плаценту материнских антител к ацетилхолиновым рецепторам в кровь ребенка при рождении.

Классификация.

Клиническая классификация миастении (Гехт Б. М., 1965):

По степени генерализации:

1. Генерализованная
2. Локальная

По степени тяжести двигательных расстройств:

1. Легкая
2. Средняя
3. Тяжелая

По характеру течения:

1. Миастенические эпизоды
2. Стационарное течение
3. Прогрессирующее течение
4. Злокачественная форма

По степени компенсации при приеме АХЭП:

1. Полная
2. Достаточная для самообслуживания
3. Недостаточная для самообслуживания

Классификация миастении (Панов А. Г., Догель Л. В., Лобзин В. С., 1965)

Генерализованная форма миастении:

1. Без нарушения дыхания и сердечной деятельности
2. С нарушением дыхания и сердечной деятельности

Локальные формы миастении:

1. Глоточно-лицевая форма:
   – Без нарушения дыхания и сердечной деятельности
   – С нарушением дыхания и сердечной деятельности
2. Глазная форма
3. Скелетно-мышечная форма

– Без нарушения дыхания и сердечной деятельности

– С нарушением дыхания и сердечной деятельности

Клиника.

В основе клинической картины лежат различной степени выраженности нарушения функции поперечно-полосатой мускулатуры, приводящие к затруднению или невозможности выполнения определенных движений. При легкой степени поражения мышц нарушения функции выявляются только при многократных повторных движениях или при длительном статическом напряжении отдельных мышц. При выраженных клинических проявлениях болезни слабость выявляется без предварительной нагрузки. Различная выраженность слабости и мышечной утомляемости может быть причиной того, что врач может не выявить исходного снижения мышечной силы без использования пробы с предварительной динамической или статической нагрузкой. Тяжесть клинических проявлений дает возможность охарактеризовать пятибалльная шкала MGFA.

Наиболее частыми клиническими проявлениями миастении являются нарушения функции экстраокулярной и бульбарной мускулатуры (дисфагия, дизартрия, дисфония), слабость и утомляемость мышц туловища и конечностей, например, невозможность подняться по ступенькам городского транспорта, утомляемость жевательных мышц при пережевывании твердой пищи. Для миастении характерно нарастающее утомление отдельных мышц при физической нагрузке, усиление симптомов к вечеру, восстановление силы после нескольких минут покоя, несоответствие локализации поражения зоне иннервации отдельных двигательных нервов, первоначальное вовлечение мышц с небольшими двигательными единицами. Следует обратить внимание на то, что к нарастанию мышечной утомляемости и слабости (и часто к миастеническому кризу) могут приводить инфекции, стрессы, травмы, послеоперационный период, быстрое введение или повышение дозы кортикостероидов, нарушение электролитного баланса (гипокалиемия, гипофосфатемия), анемия, прием некоторых лекарственных препаратов (гентамицин, пеницилламин, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ботулотоксин и др.). Вегетативно-трофические нарушения в виде

сухости кожи и слизистых, парестезий, нарушений сердечного ритма, непереносимости ортостатических нагрузок и др.

Диагностика.

1. Прозериновый тест: 0,05 % раствор неостигмина метилсульфат (прозерин) 1,5 мл вводят подкожно при весе больного 50 - 60 кг, при весе 60 - 80 кг доза препарата соответствует 2,0 мл и при весе 80 - 100 кг 2,5 мл соответственно; в детской практике вводится 1,0 мл препарата; оценка проводится во временном интервале от 40 минут до 90 минут после введения препарата; в основе оценки теста лежит колебания выраженности клинических симптомов; проба оценивается как позитивная при полной и неполной компенсации клинических симптомов, сомнительной - при частичной компенсации и негативной при отсутствии каких либо изменений;
2. Электромиографическое исследование нервно-мышечной передачи (декремент-тест) проводится всем пациентам с подозрением на миастению. Точное выявление клинически пораженной мышцы и ее исследование, позволяет поставить правильный диагноз (важно уметь правильно выбрать мышцу, владеть методикой ее тестирования для объективизации нарушений нервно-мышечной передачи, знать и основные электро-физиологические параметры нервно-мышечной передачи в норме и при различных формах патологии синапса);
3. Лабораторная диагностика – иммунологические исследования (исследование сыворотки крови на уровень аутоантител). У всех больных миастенией необходимо проведение исследования сыворотки крови на уровень аутоантител к мышечному ацетилхолиновому рецептору (Acetylcholine Receptor Antibody, ACHR antibody), который считается одним из основных критериев диагностики заболевания. Важное значение имеет динамика этого показателя для оценки эффективности патогенетической терапии.

4. Поскольку у 10 - 15 % больных развитие М ассоциировано с тимомой, всем пациентам рекомендуется проводить КТ/ МРТ органов переднего средостения (однако сам факт наличия образования в средостении никоим образом не свидетельствует о наличии миастении и не может являться критерием диагностики).

Лечение.

Лечение миастении можно разделить на симптоматическое и патогенетическое. Первое направлено на улучшение нервно-мышечной передачи в синапсе, второе – на ликвидацию аутоиммунного процесса, лежащего в основе миастенических нарушений (как консервативным, так и оперативным способами).

I.Симптоматическая терапия. Улучшить передачу в нервно-мышечном синапсе можно за счет увеличения количества ацетилхолина и удлинения срока его пребывания в синаптической щели. Достигается это назначением антихолинэстеразных препаратов (АХЭП), которые относятся к базисной терапии миастении. Они разрушают холинэстеразу, препятствуя распаду ацетилхолина. Стандартных схем лечения АХЭП не существует. Важно подобрать оптимальный препарат и выработать режим его применения (дозировку и частоту приема). Оптимальной является минимальная доза АХЭП, оказывающая максимальный эффект без выраженных побочных реакций. Для определения суточной дозы используют прозериновую и калиминовую пробы. Начинают лечение с самой малой дозы и частоты (в зависимости от длительности действия АХЭП), постепенно увеличивая дозу до оптимальной. 1 таблетка и 1 ампула АХЭП = 1 стандартная доза. Максимальное суточное количество АХЭП – 24 стандартных дозы, однократно – 2 стандартных дозы.

Неостигмина бромид (Прозерин, простигмин) – АХЭП с длительностью действия до 2-3 часов. В связи с коротким и сильным действием используется для диагностики миастении, купирования острых ситуаций (инъекционная форма), реже – в качестве постоянной терапии (инъекционная и

таблетированная формы). Лечебная дозировка соответствует диагностической. Хорошо действует на краниальные и скелетные мышцы.

Пиридостигмина бромид (Калимин, местинон) – АХЭП, наиболее широко используемый как в нашей стране, так и за рубежом. Длительность действия от 4 до 8 часов (в среднем 5-6 часов). Начинает действовать через 60 минут после приема внутрь, поэтому последующая доза принимается за 30 минут до окончания действия предыдущей. Основной препарат для базисного лечения миастении. Начальная доза 15-30 мг 3-4 раза в день, максимальная может достигать 120 мг каждые 3 часа. Дальнейшее наращивание дозы клинического эффекта не дает, но значительно увеличивает количество побочных эффектов. Более активно действует на краниальные мышцы.

Амбенония хлорид (Оксазил, мителаза) – АХЭП с длительностью действия 5-10 часов и началом действия через 0,5-1,5 часа после приема внутрь. Его особенность – преимущественное действие на мышцы туловища. Первоначально дается минимальная доза, которую затем постепенно увеличивают на 1 мг до оптимальной. В настоящее время при миастении используется редко. Нейромидин (ипидакрин) – обратимый ингибитор холинэстеразы и блокатор калиевых каналов. Дозировка делится на 2-3 приема. Лечение курсовое (1-1,5 месяца) на фоне приема классических АХЭП.

Препараты калия улучшают синтез и экскрецию ацетилхолина. Оптимальным является хлорид калия в порошке по 1,0 г 3 раза в день; порошок растворяют в стакане воды или сока и принимают во время еды. Противопоказания для использования больших доз калия – полная поперечная блокада проводящей системы сердца, нарушение выделительной функции почек. Калийсберегающие диуретики вызывают задержку калия в организме за счет подавления активности альдостерона. Применяют спиронолактон перорально в дозе 0,025-0,05 г 3-4 раза в день.

II. Патогенетические методы лечения:

1. Иммуносупрессивная терапия: – глюкокортикостероидная; – цитостатическая. Наибольшее распространение в качестве

иммунорегуляторов получили кортикостероиды. Эффективность глюкокортикоидов при лечении миастении достигает, по отдельным данным, 80%. Из-за относительно быстрого наступающего эффекта их считают препаратами выбора у больных с витальными нарушениями, а также при дебюте заболевания с бульбарных нарушений и при глазной форме миастении. В настоящее время наиболее оптимальным считают приём глюкокортикоидов по схеме через день. Дозу преднизолона (метилпреднизолона) подбирают индивидуально, ориентируясь на тяжесть состояния больного. В среднем она составляет 1 мг/кг х сут.), но не менее 50 мг. Препарат принимают один раз в день утром. Лечение желательно начинать в условиях стационара. Эффект оценивают через 6-8 приёмов. В первые несколько дней некоторые пациенты могут отмечать эпизоды ухудшения состояния в виде нарастания мышечной слабости и утомляемости. Возможно, эти эпизоды связаны с прямым действием глюкокортикоидов на процессы освобождения синаптического медиатора и десенситизацией рецепторов. Это обстоятельство обусловливает необходимость временного уменьшения дозы антихолинэстеразных препаратов. По мере достижения эффекта и улучшения состояния больных дозу преднизолона постепенно уменьшают до поддерживающей. При длительном приёме глюкокортикоидов у ряда пациентов могут развиться побочные эффекты различной степени выраженности. Наиболее часто отмечают повышение массы тела, гирсутизм, катаракту, нарушение толерантности к глюкозе, артериальную гипертензию, остеопению. При развитии побочных эффектов, помимо симптоматической терапии, целесообразно уменьшить дозу препарата. Цитостатики применяются при недостаточной эффективности глюкокортикоидов, при развитии выраженных побочных эффектов от применения ГКС, а также при наличии противопоказаний к их назначению (стойкая артериальная гипертензия, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, тяжелая форма сахарного диабета и др). Препаратом первого выбора считается азатиоприн, второго выбора – циклоспорин А (ЦСА), циклофосфамид, микофенолата мофетил и

другие. По соотношению показателей эффективности и безопасности предпочтение отдают азатиоприну. При его длительном приеме примерно у 76% пациентов удается достичь ремиссии и отказаться от использования АХЭП. Недостатком лечения азатиоприном является медленное наступление эффекта. Препараты второго выбора применяют при тяжелом прогрессирующем течении миастении и недостаточном эффекте преднизолона и азатиоприна. Азатиоприн (имуран). Начальная доза составляет 2,5-3 мг/кг в сутки, в дальнейшем – 1,5-2,5 мг/кг в сутки. Эффект наступает довольно поздно в сроки от 6 до 24 месяцев приема, имеется большое количество серьезных побочных эффектов: угнетение красного и белого кроветворения, поражение печени, повышение тератогенного риска. Возможно (у 20-30 % больных) развитие таких симптомов, как тошнота, рвота, диарея. Часто назначается в качестве дополнительного средства при ГКС-терапии. Циклоспорин А. Начальная доза 5 мг/кг в сутки, делится на два приема, в дальнейшем эта доза уменьшается. В отличие от азатиоприна эффект наступает быстрее (от 1 до 3-х месяцев). Обладает высокой нефротоксичностью и тератогенностью. Нельзя сочетать с приемом нестероидных противовоспалительных средств. Оптимальный препарат при невозможности приема преднизолона. Циклофосфамид используют при отсутствии эффекта от других иммунодепрессантов как в виде монотерапии, так и в сочетании с азатиоприном. Препарат вводят внутримышечно ежедневно в дозе 200 мг или через день в дозе 400 мг. Терапию начинают в условиях стационара, и только убедившись в хорошей переносимости препарата, можно переводить больных на амбулаторное лечение. Микофенолата мофетил хорошо переносится и эффективен у 60-70% больных. По сравнению с азатиоприном он действует быстрее (клинический эффект появляется через 3-4 нед) и обладает меньшим количеством побочных эффектов. В качестве монотерапии препарат недостаточно эффективен, поэтому его назначают в дополнение к глюкокортикоидам в случаях, когда необходимо снижение их дозы. Микофенолата мофетил назначают

перорально ежедневно по 2 г/сут с последующей коррекцией дозы в зависимости от эффективности лечения.

2. Плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулина применяют для купирования обострения миастении, а также при миастеническом кризе. Плазмаферез также используют перед тимэктомией. Метод плазмафереза основан на заборе крови из локтевой или одной из центральных вен с последующим её центрифугированием, отделением форменных элементов и заменой плазмы либо на донорскую, либо на искусственную. Эта процедура приводит к быстрому (иногда в течение нескольких часов) улучшению состояния больных. Возможно повторное извлечение плазмы в течение нескольких дней или через день. Проводят замещение 2-3 л плазмы 3 раза в неделю до стойкого уменьшения слабости. Положительный эффект сохраняется 6-8 нед. Плазмаферез может приводить к водно-электролитным нарушениям, расстройствам гемостаза, гипотензии, гипоальбуминемии. Иммуноглобулин вводят внутривенно в течение 2-5 дней в суммарной дозе 2 г/кг. В среднем доза иммуноглобулина должна составлять 400 мг/кг/сутки в течение 5 дней. Улучшение, как правило, возникает через 3-10 дней и сохраняется в течение 1-4 мес. Метод эффективен у 78 % больных.

3. Хирургическое лечение – операция тимэктомия или тимтимомэктомия. Показания: опухоль вилочковой железы (тимома), вовлечение в процесс краниобульбарной мускулатуры, прогрессирующее или злокачественное течение миастении. Противопоказания: острая фаза миастении (выраженные некомпенсированные бульбарные нарушения, а также нахождение больного в кризе), тяжёлые соматические заболевания, генерализация опухолевого процесса с наличием множественных отдаленных метастазов, когда речь идет о тимоме. Эффективность тимэктомии в настоящее время составляет 50-80%.

Прогноз.

Правильная диагностика и своевременное назначение адекватных методов лечения приводят к компенсации двигательных расстройств более чем у 80% больных миастенией. Так как миастения - это хроническое

заболевание, то чаще всего больные вынуждены постоянно принимать лечение (курсами или непрерывно) для поддержания хорошего самочувствия, но качество их жизни от этого страдает не очень сильно. Очень важно своевременно диагностировать миастению и остановить ее прогрессирование до момента появления необратимых изменений.

Список литературы.

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миастении (Всероссийское общество неврологов, 2014
2. «Миастения и миастенические синдромы» (руководство для врачей), А.Г. Санадзе; Москва, издательство «Литтерра», 2012
3. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, А. Б. Гехт. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2018. – 688 с.