

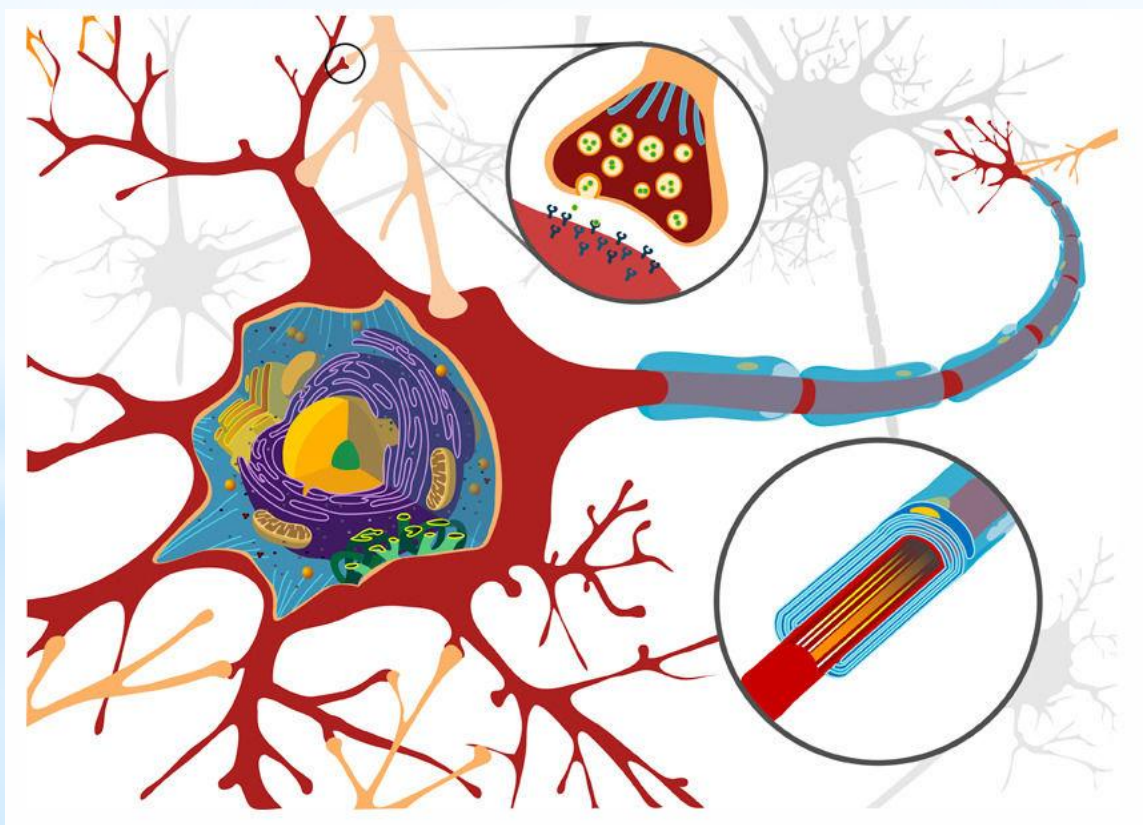
МИАСТЕНИЯ И МИАСТЕНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Выполнили студентки 4 курса 2 группы
педиатрического фак-та

Абдурахманова А. М.

Левченко Ю. А.

Миастения (лат. «мышца» и «бессилие, слабость») — 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.

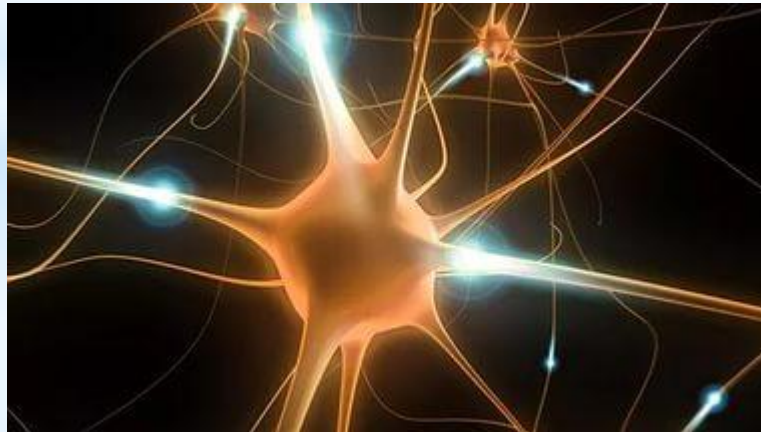


Эпидемиология

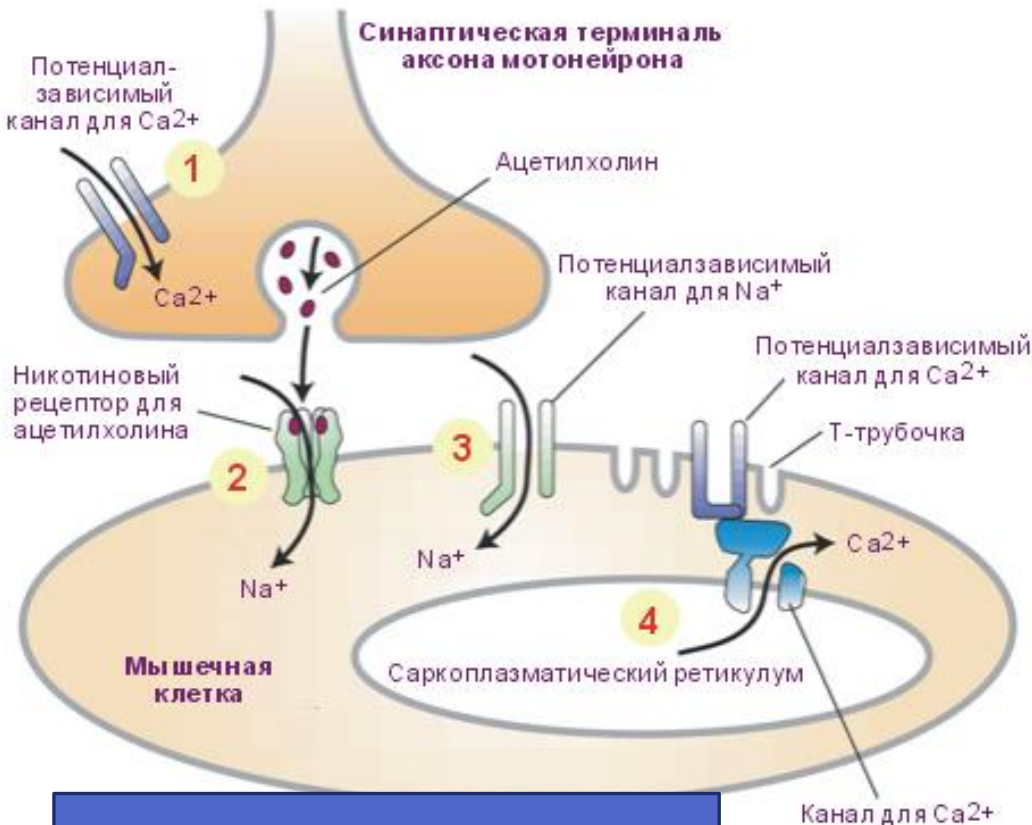
1. Заболеваемость - 6-7 человек на каждые 100 тыс. населения.
2. Женщины болеют миастенией в три раза чаще мужчин.
3. Пик заболеваемости - в возрасте от 20 до 40 лет

История

- * Впервые заболевание было описано Томасом Уиллисом в 1672 году
- * В 1899 г. Г. Оппенгайм впервые обратил внимание на связь миастении с опухолью вилочковой железы - тимомой (у 80 % больных с миастенией обнаруживают опухоль или гиперплазию вилочковой железы).
- * М. Волкер в 1934 г. обнаружила, что клиническая картина миастении имеет много общего с симптомами интоксикации при отравлении ядом кураре и предложила для ее лечения применять антагонист кураре - антихолинэстеразный препарат физостигмин (синтетический аналог прозерина).
- * В 1960 г. Штраус и соавторы установили, что в крови больных с миастенией обнаруживаются антитела к ткани вилочковой железы и скелетных мышц. Это дало основание считать, что предпосылкой заболевания является аутоиммунный процесс, нарушение нервно-мышечной передачи.



Физиология нервно-мышечного синапса



1. Освобождения медиатора из везикул активной зоны, ГОТОВЫХ к немедленному выделению (кванты АХ)
2. Взаимодействие с АХР
3. Генерация ПКП
4. Генерация ПД
5. Истощение везикул активной зоны, мобилизация и ресинтез АХ
6. Физиологический декремент (уменьшение) выделения медиатора без нарушения синаптической передачи
7. Активация потенциал-зависимых кальциевых каналов
8. Усиленный выброс медиатора

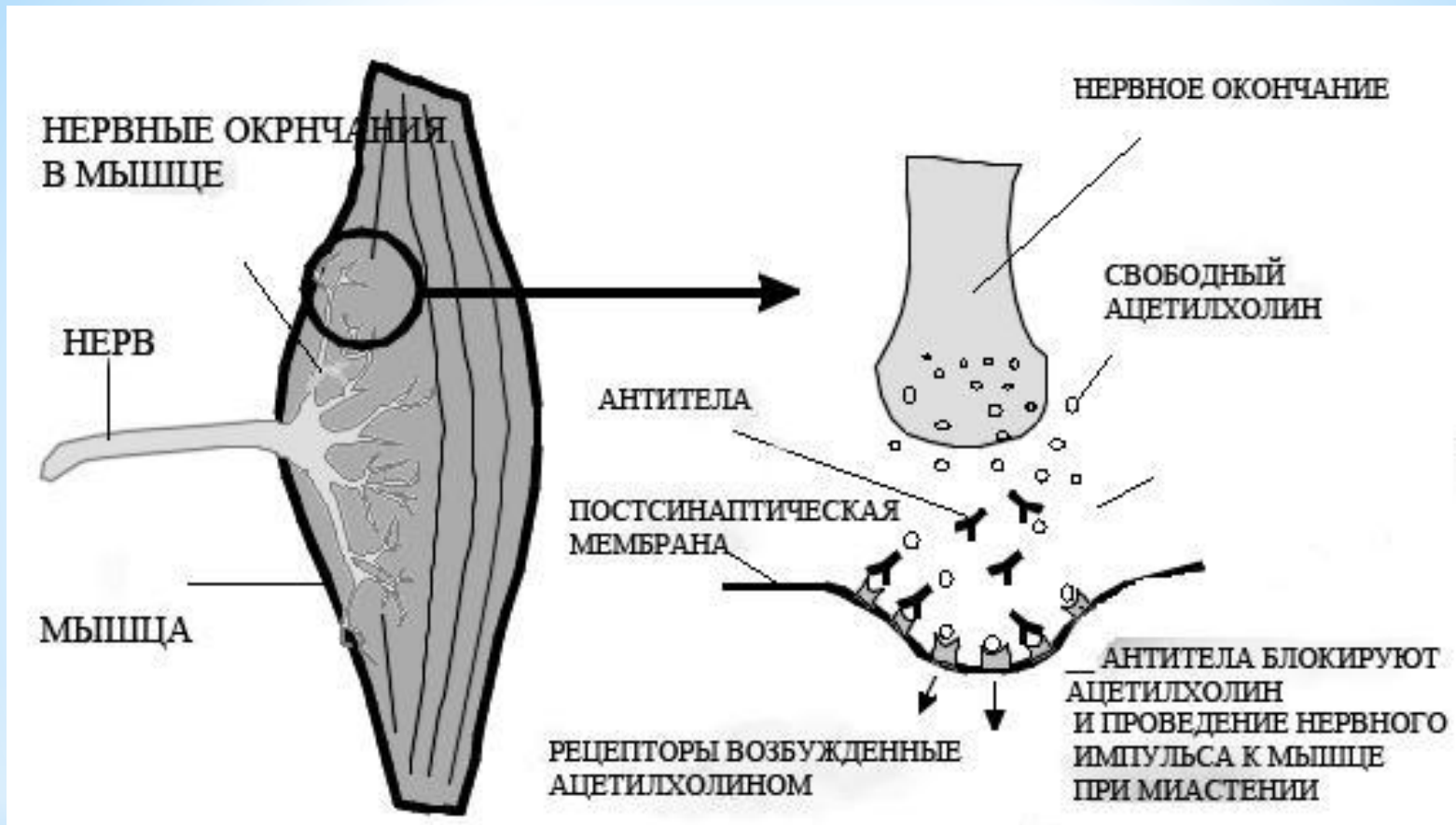
Высокий уровень надежности нервно-мышечной передачи

Этиология

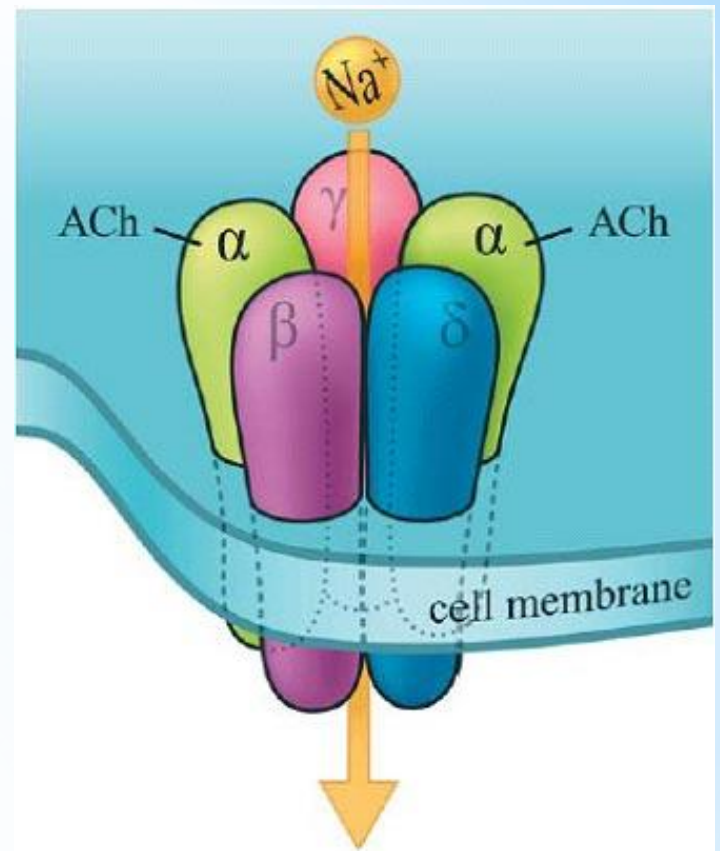
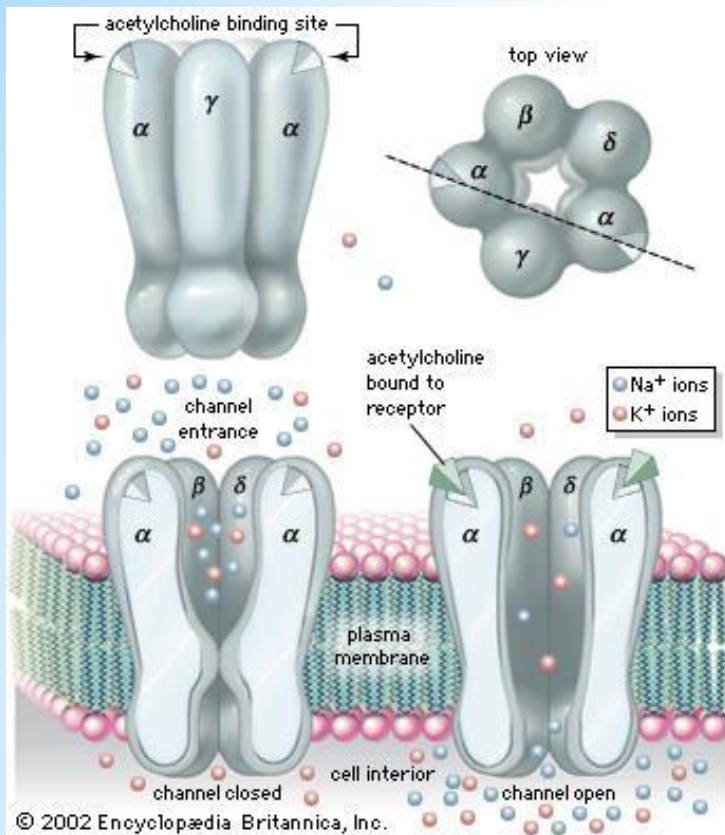
Врожденная	Приобретенная
<p>генная мутация, из-за которой нервно-мышечные синапсы не могут нормально функционировать</p>	<ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="1006 476 1889 696">1. на фоне опухолей и доброкачественной гиперплазии (разрастания тканей) вилочковой железы - тимомегалии<li data-bbox="1006 701 1889 868">2. другие аутоиммунные патологии, например - дерматомиозит или склеродермия.

Антигенные мишени при миастении

Синаптические молекулярные мишени	Внесинаптические молекулярные мишени
Мышечный ацетилхолиновый рецептор (АХР)	Мышечный белок титин
MuSK-белок-мышечная специфическая тирозинкиназа, участвующая в формировании АХР	Рецепторы кальцийвысвобождающих каналов саркоплазматического ретикулума (рианодиновые рецепторы)
	Интерлейкин-12
	Ганглиозиды



Антитела против ацетилхолиновых рецепторов постсинаптической мембраны нервно-мышечных соединений (синапсов)



Генерализованная форма миастении

Глазная форма миастении

Эндокринная офтальмопатия

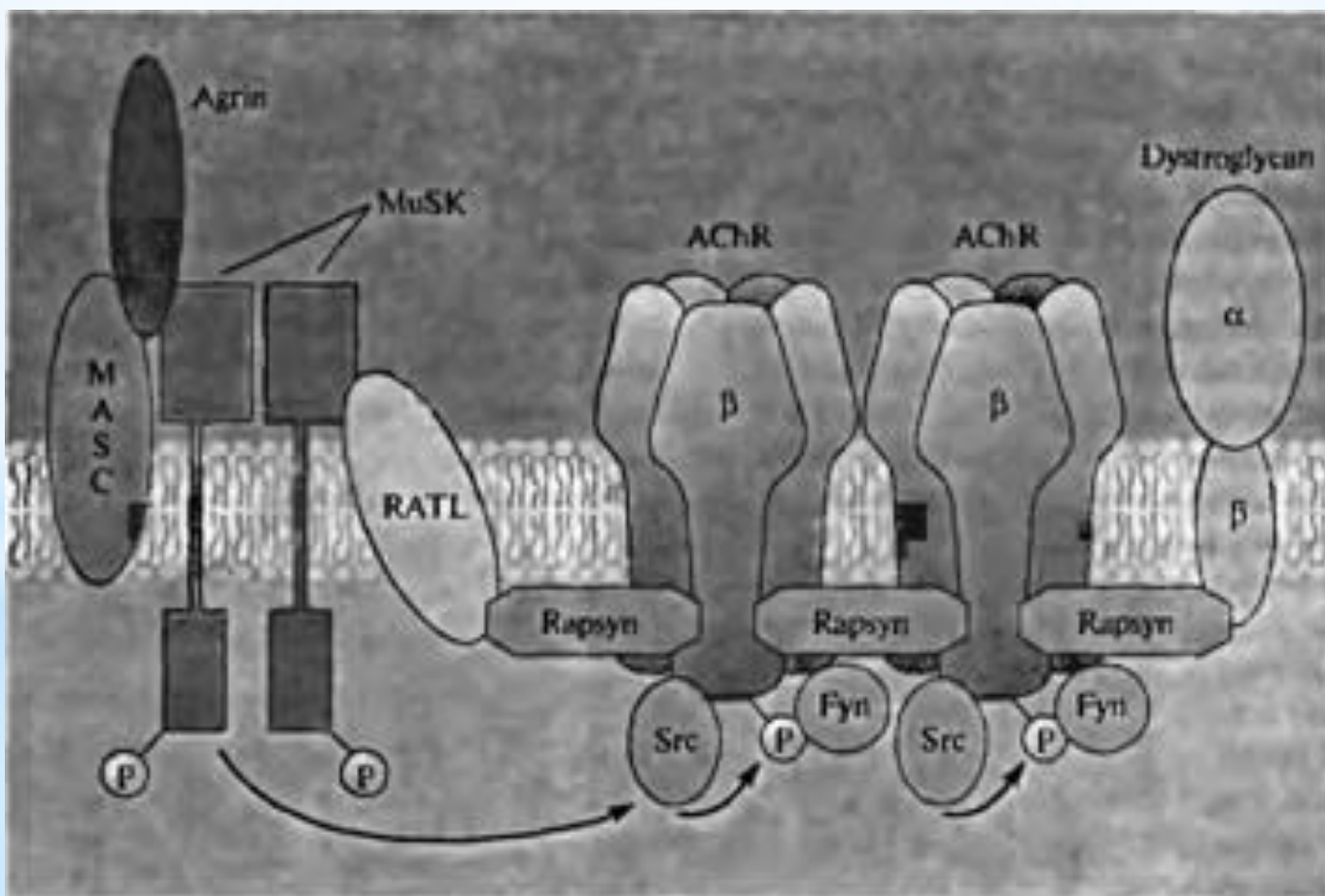
АутоАТ с $\alpha 1/\alpha 2$ и γ -субъединицами

γ -субъединица

Нет

MuSK-белок-мышечная специфическая тирозинкиназа, мембранная белковая молекула, принимает участие в формировании кластеров АХР на постсинаптической мембране при участии агрина и рапсина.

АТ к MuSK имеют 50 % больных серонегативной миастенией

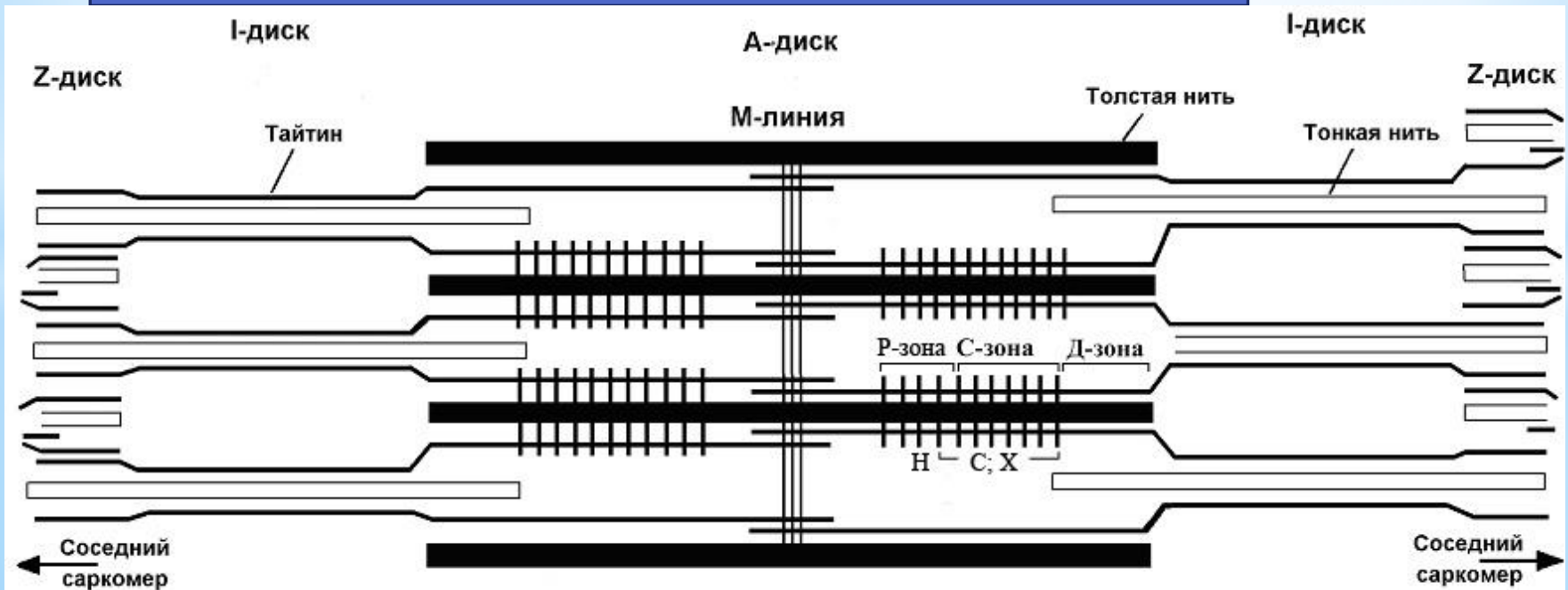


Мышечный белок титин - гигантский белок, охватывает расстояние от Z-диска до M-линии саркомера.

Функция:

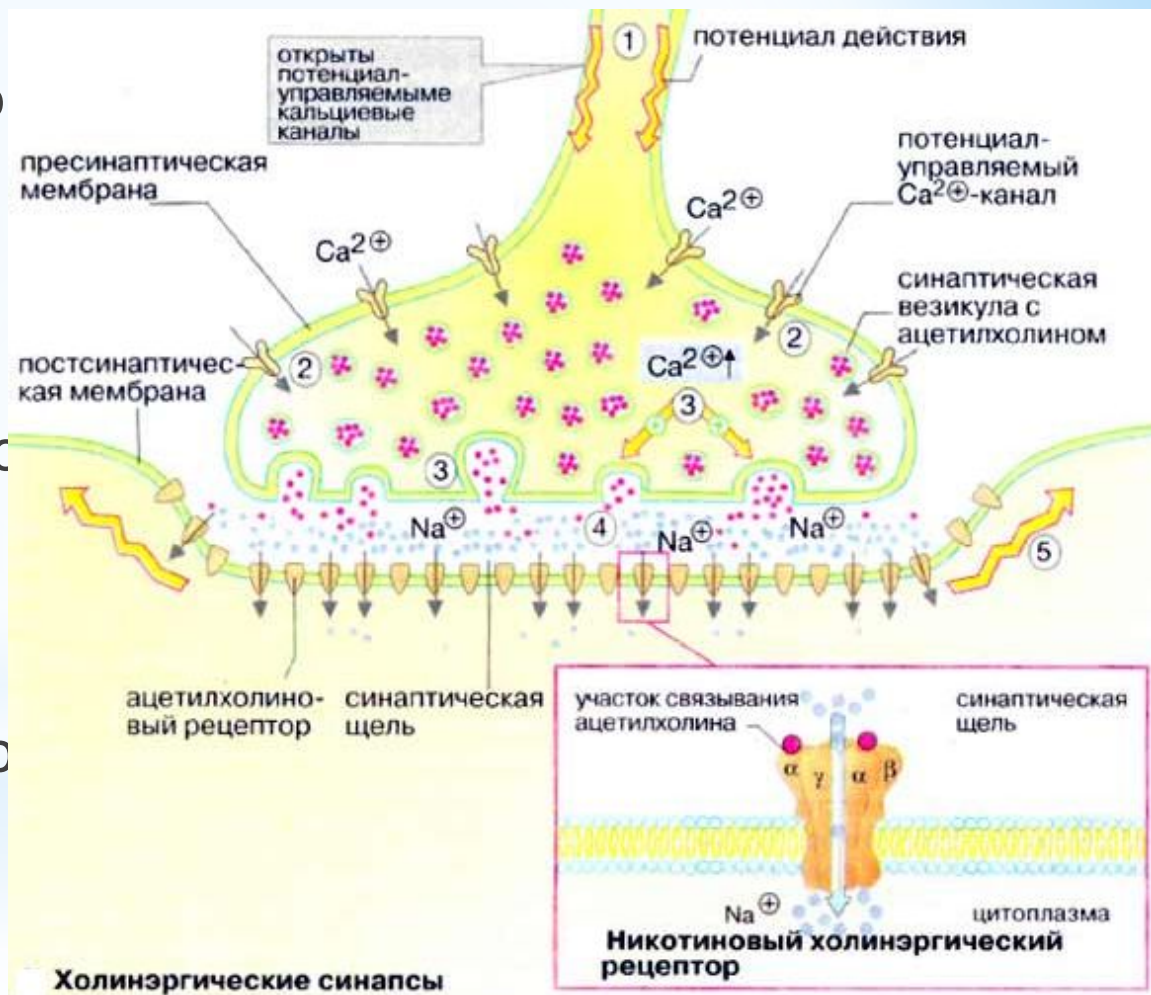
- управляет расположением саркомера и обеспечивает его эластичность

АТ к титину обнаружены у 90 % пациентов с миастенией с тимомой.



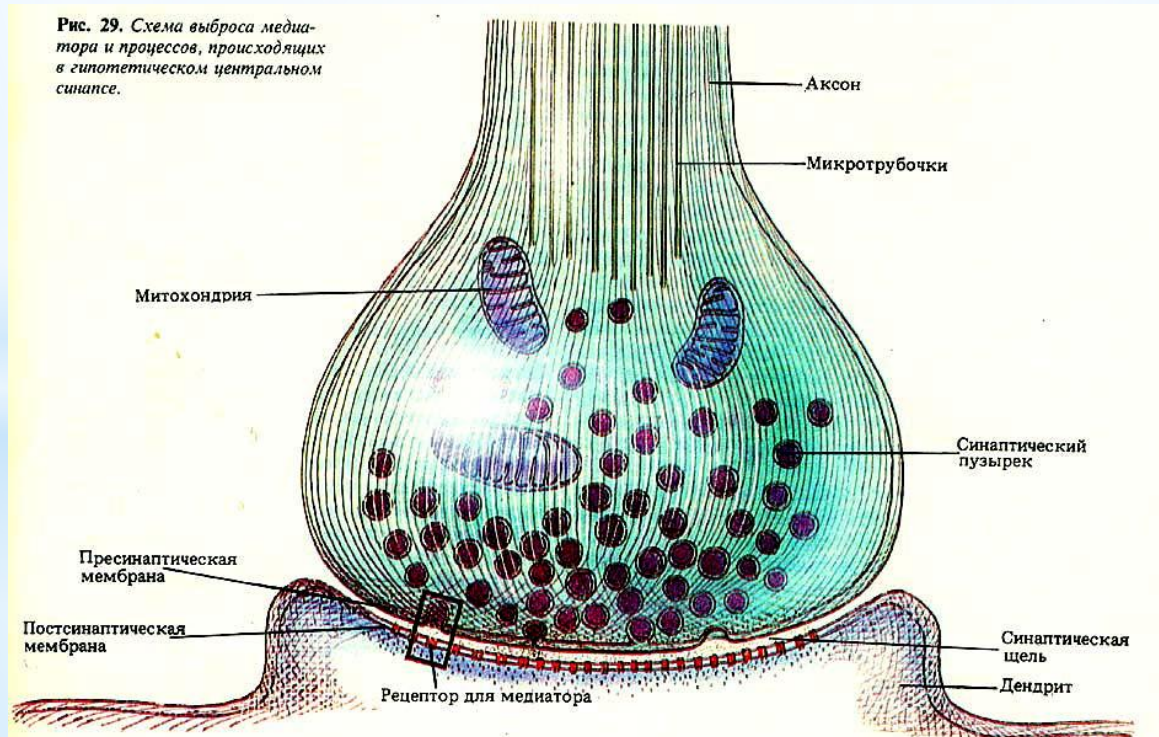
Уровень АТ к RyR прямо пропорционален тяжести патологического процесса, признак злокачественного течения заболевания

Рецепторы кальцийвысвобождающих каналов саркоплазматического ретикулума (RyR) - хемовозбудимые каналы, лигандом которых является алкалоид растительного происхождения - рианодин и кофеин. Главный источник кальция для мышечного сокращения.



Повышение уровня антител к титин-белку и рианодинным рецепторам у больных :

1. Миастенией, сочетающейся с тимомой
2. С поздним началом миастении без тимомы
3. У больных с серонегативной миастенией



Интерлейкин-12-гетеродимерный цитокин

Увеличение уровня ИЛ-12 (направляет иммунный ответ по Th1-типу (комплементфиксирующие свойства))



структурная гомология среди ИФ-а, ИФ-ω, ИЛ-12 и АХР



Перекрестное взаимодействие аутоантител

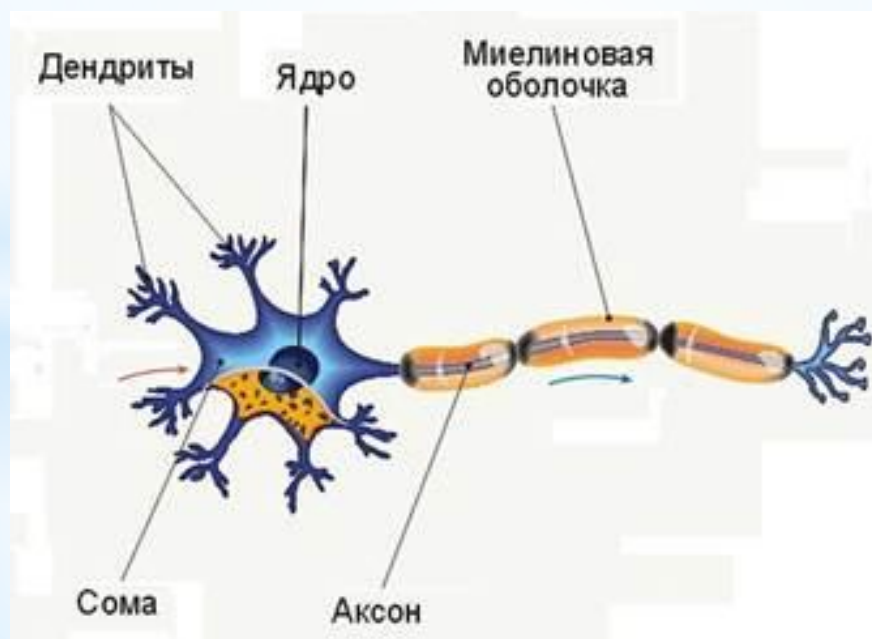
Выводы:

1. Высокий уровень АТ к ИЛ-12 и ИФ-а выявлен при миастении с тимомой
2. Уровень АТ к ИЛ-12 не связан с уровнем АТ к АХР
3. Нарушение нервно-мышечной передачи коррелирует с Th1-опосредованными IgG АутоАТ к АХР (комплементфиксирующие свойства)
4. Нет связи между количеством циркулирующих АТ и тяжестью патологического процесса

Ганглиозиды обеспечивают стабильность
клеточных мембран

Выявление АТ к ганглиозидам миелиновой оболочки нервов

Полиневропатия	Миастения
98 %	60 %



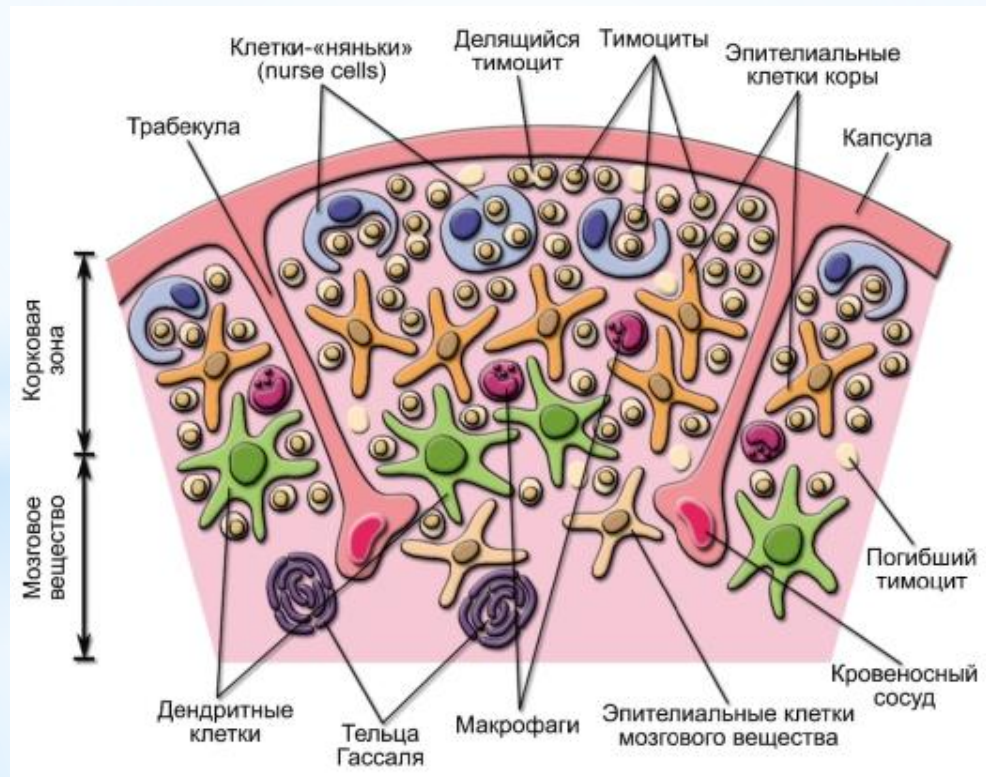
«Миастенический синапс»

Стадии формирования:

1. **Деструктивная** - первые изменения происходят в складках постсинаптической мембраны, далее происходит полное разрушение синаптических складок и потивостоящих им терминалей аксона
2. **Деструктивно - регенераторная**-параллельно с деструктивными протекают регенераторные процессы(рост терминалей аксона, которые образуют новые синаптические контакты, расширение синаптической зоны, формирование новых синаптических складок, они неглубокие, немногочисленные)
3. **Миастеническая** - характерно формирование *миастенического синапса*
 - синаптическая щель расширена
 - синаптические складки неглубокие, в некоторых местах отсутствуют
 - длина постсинаптической мембраны в расчете на одну терминаль аксона уменьшена
 - количество синаптических везикул на одну терминаль аксона нормальное
 - уменьшение плотности холинорецепторов на постсинаптической мембране

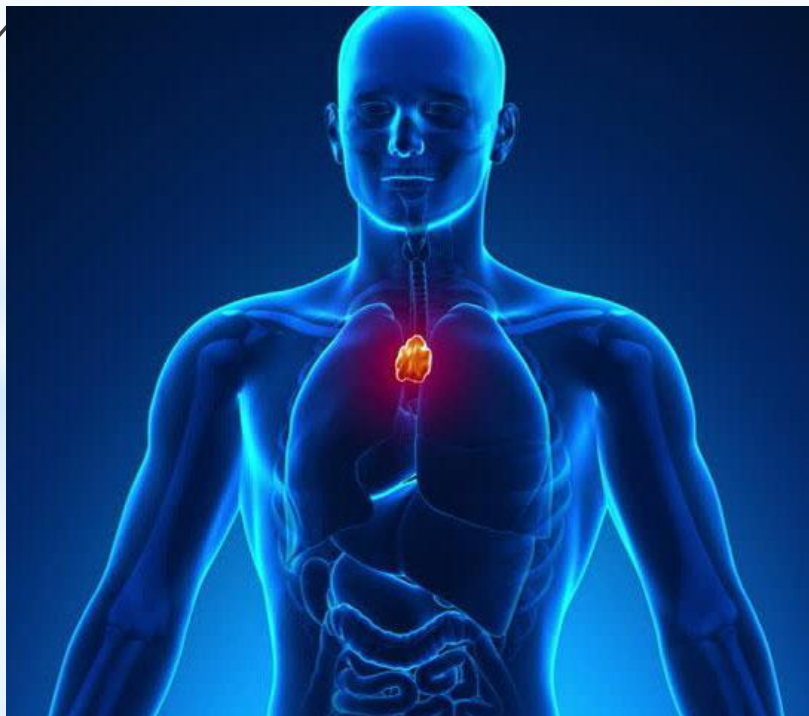
Роль тимуса в патогенезе миастении

1. Нарушение толерантности Т-лимфоцитов к ряду антигенных белков тимуса (в медуллярном слое тимуса находятся миоидные клетки, аналогичные скелетным мышцам, в том числе имеющие никотиновые АХР с главными иммуногенными регионами)



Патологические изменения в вилочковой железе:

- 1.** *Гиперплазия вилочковой железы - тимит* - увеличение числа зародышевых фолликулов. Чаще обнаруживается у женщин моложе 40, АТ к АХР, эффективность тимэктомии-100%.
- 2.** *Тимома* - опухоль, развивающаяся из ткани вилочковой железы, могут быть органоспецифическими, гистогенез которых связан с эпителиальным компонентом и органонеспецифическими (лимфомы, герминомы). Помимо АТ к АХР, выявление АТ к титин-белку, рианодиновым рецепторам
- 3.** *Атрофия тимуса* - уменьшение продукции тимических гормонов, сни..., невысокий титр АТ к АХР.



Классификация по Б.М. Гехту(1965)

1. По характеру течения болезни:

- Миастенические эпизоды - преходящие двигательные нарушения с полным регрессом (10-12%).
- Миастенические состояния - стационарная непрогрессирующая форма в течение многих лет (13%).
- Прогрессирующую форму - неуклонное прогрессирование заболевания (50-48%).
- Злокачественную форму - острое начало и быстрое нарастание нарушения функции мышц (25%).

2. По степени генерализации процесса

- Локальные(ограниченные): глазная, бульбарная, лицевая, краниальная, туловищная
- Генерализованные: без бульбарных нарушений, с бульбарными нарушениями, с нарушениями дыхания(периодическими дыхательными кризами)

3. По степени тяжести двигательных расстройств

- Легкая
- Средней тяжести
- Тяжелая

4. По степени компенсации двигательных нарушений

- Полная
- Достаточная
- Недостаточная

Глазная миастения -

Непрогрессирующая форма с поражением глазных мышц и мышц век

Клинические проявления:

1. асимметричный птоз и офтальмопарез носят динамичный характер и изменяются после отдыха и физической нагрузки
2. двоение в глазах
3. сложность в фокусировке взгляда
4. невозможность долго смотреть на объекты, расположенные очень далеко или очень близко



Диагностика:

1. Незначительно повышенные титры АТ к АХР (в отличие от генерализованной формы)
2. Наличие специфических аутоантител к у-субъединице АХР - экспресс метод диагностики

Миастения с ранним началом заболевания без тимома

- Большинство больных с генерализованной формой миастении
- Обычное для миастении соотношение мужчин и женщин (1:3), возраст 20-30 лет
- Поражение экстраокулярной, мимической и туловищной мускулатуры (слабость проксимальных отделов мышц конечностей - трудно подняться по лестнице, подняться со стула, поднимать руки вверх), с преимущественным поражением трехглавой мышцы плеча по сравнению с дельтовидной
- Декремент амплитуды М-ответа и несколько сниженные параметры ПДЕ (потенциалов двигательных единиц) полностью приходят в норму после введения антихолинэстеразных препаратов
- 85%-АТ к АХР-рецепторам
- 40%-АТ к титин-белку
- Нет никакой корреляции между тяжестью клинических

Миастения, сочетающаяся с ТИМОМОЙ

1. Средний возраст у больных 40-50 лет, соотношение мужчин и женщин составляет 1:1
2. Клинические проявления определяются не фактором наличия опухоли, а особенностями иммунного ответа
3. Поражение бульбарной (изменение голоса, трудность жевания твердой пищи, дисфагия, то есть нарушение глотания, дизартрия, трудно выговаривать «Р», «Ш», «С») дыхательной мускулатуры, мышц шеи (трудности в удерживании головы), преобладание слабости дельтовидной мышцы по сравнению с трехглавой
4. Выявляется широкий спектр аутоантител:
 1. АТ к АХР-100%
 2. АТ к титину-80%
 3. АТ к риаинодиновым рецепторам-35%
5. АТ к нейрональным субъединицам АХР, потенциалзависимым калиевым каналам, цитокинам. Как следствие, возможность таких клинических проявлений, как миозит, миокардит, нейромиотония

Миастения с поздним началом заболевания без тимомы

1. Возраст больных старше 60 лет
2. Широкий спектр аутоантител(к АХР, титину, миазину, риаинодиновым рецептора)
3. Поражение жевательной, дыхательной мускулатуры, мышц шеи, преобладание слабости дельтовидной мышцы по сравнению с трехглавой
4. Введение прозерина значительно не изменяет электрофизиологических показателей, т.к. есть поражение мышечного субстрата(миастеническая миопатия)

	С ранним началом без тимома	С тимома	С поздним началом без тимома
Возраст	20-30	40-50	60 и более
Пол	1:3(муж:жен)	1:1	
Клиника	Поражение экстраокулярной, мимической и туловищной мускулатуры с преимущественным поражением трехглавой мышцы плеча по сравнению с дельтовидной	Поражение бульбарной, дыхательной мускулатуры, мышц шеи, преобладание слабости дельтовидной мышцы по сравнению с трехглавой, <i>частое развитие дыхательных нарушений</i>	Поражение бульбарной, дыхательной мускулатуры, мышц шеи, преобладание слабости дельтовидной мышцы по сравнению с трехглавой
АТ	АХР, титин(редко)	АХР, титин, рианодиновые рецепторы, К-каналам, цитокинам	АХР, титин, рианодиновые рецепторы, К-каналам, цитокинам
Действие антихолинэстеразных препаратов	Значительное изменение электрофизиологических показателей	Незначительное изменение	Незначительное изменение

Серонегативная миастения

1. У 15% больных с миастенией отсутствуют АТ к АХР
2. У 1/3 больных СН миастенией выявлены АТ к MuSK-рецепторам постсинаптической мембраны, играющих роль в образовании кластеров АХР и дифференцировке постсинаптических белков, это приводит к поражению АХР как ионного канала (нарушается натриевый ток), происходит фосфорилирование и десенситизация АХР, не происходит уменьшение плотности АХР
3. Тимостаин никогда не обнаруживается при СН-миастении
4. Преимущественное вовлечение в процесс мимической и бульбарной мускулатуры, мышц шеи, при редком поражении экстраокулярных и туловищных мышц
5. Отсутствие или небольшой декремент М-ответа
6. Негативная реакция на антихолинэстеразные препараты
7. Резистентность к традиционной патогенетической терапии: слабая или негативная реакция на АХЭП (выраженные проявления холинэргической интоксикации в виде фасцикуляций и миокимий), недостаточный эффект на глюкокортикоидную терапию, отсутствие ответа на тимэктомия

Диагностика



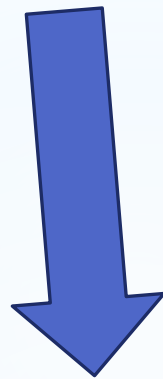
Фармакологические тесты



Блокирующие
нервно-
мышечную
передачу



Улучшающие
нервно-
мышечную
передачу



Иммунологические
тесты



компьютерная
томография органов
средостения



Электрофизиологическое
исследование

Блокирующие нервно-мышечную передачу

- 1. Генерализованная проба с d-тубокурарином:** в/в введение каждые 2 мин в количестве $1/80$ от нормальной кураризирующей дозы, непосредственно перед каждым следующим введением определяется сила мышц
- 2. Региональный кураре-тест:** определяют силу кистей рук, накладывают манжету на поднятую вверх руку, в поверхностную вену кисти вводят 0,2 мг тубокурарина, ишемию поддерживают 5 минут, затем на 7, 11, 19 мин определяют силу кисти

Улучшающие нервно-мышечную передачу

Проба с прозеринном: прозерин в дозе 1,5 мл 0,05% или калиминфорте в дозе 10 мг вводят подкожно при весе больного 50-60 кг, в дозе 2,0 мл или 20 мг - при весе 60-80 кг, 2,5 мл или 30 мг при весе 80-100 кг. Оценка теста проводится через 40-1,5 часа после введение.

Компенсация двигательных нарушений:

1. Полная (сила 5 баллов) - 15%
2. Неполная (увеличение на 2-3 балла) - 75%
3. Частичная (увеличение на 1 балл)

Оценка пробы:

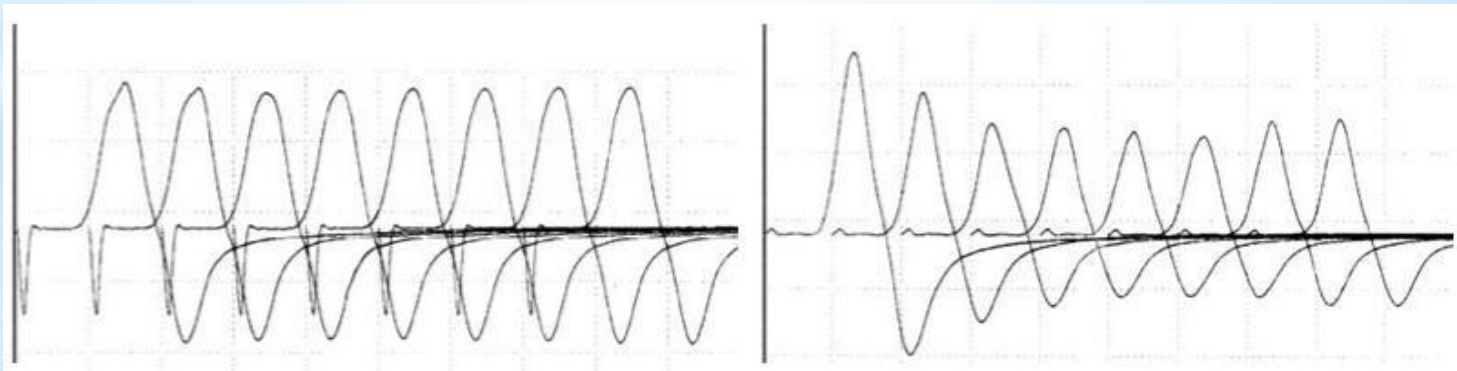
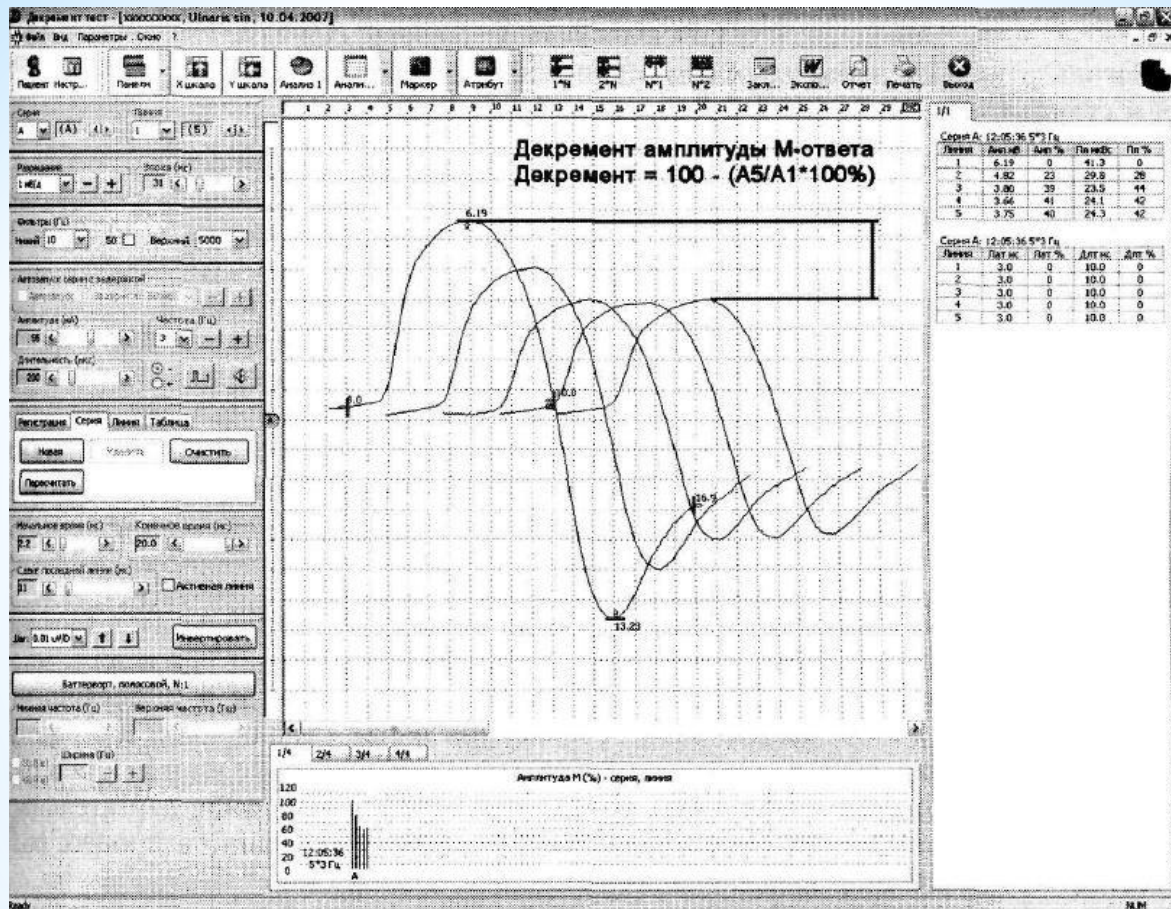
1. Позитивная (при полной и неполной)
2. Сомнительная (при частичной)
3. Негативная (при отсутствии)



Электрофизиологическое исследование-

Исследование изменений, вызванных электрических ответов мышцы (М-ответов) при ее непрямо́й супрамаксимальной стимуляции различными частотами, так называемый *декремент-тест*

1. Выбор наиболее пораженной мышцы
2. Иммобилизация исследуемой конечности
3. Измерение негативной фазы амплитуды М-ответа в ответ на одиночный супрамаксимальный стимул в мВ (уменьшение амплитуды-снижение надежности нервно-мышечной передачи, преимущественное снижение в проксимальных мышцах, но в основном этот показатель в норме)
4. Измерение величины декремента амплитуды М-ответа при стимуляции мышцы частотой 3 имп/с в процентах по отношению пятого М-ответа к первому (величина декремента более 10% указывает на миастению)
5. Исследование изменения амплитуды М-ответа при стимуляции частотой 3 имп/с через 2 с после окончания тетанической серии (посттетаническое облегчение-следствие активации ранее не включенных в активность мышечных волокон, что связано с увеличением внутриклеточного кальция) Низкая амплитуда М-ответа-нарушение процессов выделения медиатора
6. Исследование амплитуды М-ответа и величины декремента при стимуляции частотой 3 имп/с через 3 мин после облегчения (посттетаническое истощение) в процентах по отношению пятого М-ответа к первому. Наиболее выражено в дистальных мышцах



Миастенический криз -

внезапно возникающий приступ слабости, сосредоточенный в области глоточных и дыхательных мышц, сопровождающийся нарушением витальных функций

Патогенез:

Появление блокирующих антител, приводящих к изменению функционального состояния оставшихся рецепторов и ионных каналов

Является смешанным, состоит из двух фаз:

1. миастеническая—проявляется усугублением бульбарных и дыхательных нарушений, генерализацией двигательных расстройств и адекватной реакцией на прием АХЭП
2. холинергическая характеризуется слюнотечением, подергиванием мышц, диареей и резким снижением эффективности антихолинэстеразных препаратов, которые потенцируют клинические проявления холинергической интоксикации

Причины развития

1. Несвоевременная постановка диагноза, назначение патогенетического лечения в тяжелом состоянии
2. Начало иммуносупрессивной терапии с «пульсотерапии» преднизалоном, монотерапии циклофосфаном
3. Злокачественная тимома
4. Тимэктомия
5. Беременность, роды
6. Общий наркоз
7. ОРВИ
8. Обострение сопутствующих хронических аутоиммунных заболеваний
9. Обострение сопутствующих хронических инфекционных заболеваний
10. Обострение онкологических заболеваний
11. Назначение препаратов, противопоказанных при миастении: мерказолил, противотуберкулезные препараты, магнезия
12. На фоне отмены(уменьшения дозы) глюкокортикоидов
13. Без видимой причины

Предвестники смешанного криза

1. Укорочение времени действия пролонгированных АХЭП(калимин, местинол) менее 3ч
2. Увеличение однократной дозы приема препарата на 100-200%
3. М и Н-холинергические побочные эффекты

Миастеническая фаза	Холинергическая фаза
Реакция на введение прозерина	
положительная	Сомнительная, кратковременная, негативная
Дисфункция симпатической и парасимпатической иннервации	
Активация симпатич.иннервации	Активация парасимпатич. иннервации
мидриаз	миоз
Угнетение слюноотделения, слюна густая, вязкая, сухость во рту	Усиление слюноотделения, слюна жидкая, водянистая
Сухость слизистых и кожи	Ринорея, слезотечение, повышение потоотделения
Расширение бронхов, уменьшение выделения слизи	Сужение бронхов, увеличение секреции
Тахикардия, АГ	Брадикардия, гипотония
Ослабление перистальтики кишечника, атония, запоры	Усиление перистальтики кишечника, спазмы, диарея, рвота, тенезмы
Побледнение кожи, сужение сосудов	Покраснение кожи, расширение сосудов
Никотиновые эффекты	
---	Фасцикуляция мышц, мышечные

Лечение кризов при миастении

1. ИВЛ(при нарушении ритма и глубины дыхания, ЧД более 40 в 1 мин , цианоз, отсутствие реакции на АХЭП, изменения газового состава крови)
2. Плазмафарез
3. Иммуноглобулины(если противопоказан плазмофорез)
4. Антихолинэстеразные препараты(только в качестве диагностической пробы, в период максимальной выраженности симптомов, при ИВЛ противопоказаны)
5. Хлорид калия
6. Верошпирон
7. Антиоксиданты(эспа-липон, тиогамма, берлитион)

Схема поэтапного патогенетического лечения(Гехт)

1. Первый этап(компенсирующая терапия)

- 1.** АХЭП(калимин(местинон) 60: принимают перорально в максимальной суточной дозе 240-360 мг, или однократно 30-120 мг
- 2.** Хлорид калия(калий-нормин, калинор) в порошке по 1 г 3 р в сутки
- 3.** Верошпирон(альдактон, спиронолактон)- т.к. задерживает калий в клетках по 0.025-0.05 г 3-4 р в день



2. Второй этап

1. Тимэктомия (удаление источника АГ по отношению к АХР, удаление источника АТ к АХР, удаление источника ненормальных лимфоцитов - эффективность -80%)

Противопоказания:

- Серонегативная миастения
- Локальная глазная форма миастении
- Генерализованная миастения с поздним началом и тяжелым течением
- Длительный анамнез миастении при ее стабильном течении с хорошей клинической компенсацией на фоне лечения
- Тяжелые соматические заболевания пациентов
- Острая фаза заболевания (миастенический криз)

2. Гамма-терапия области тимуса

- Невозможность тимэктомии
- Метод комплексной терапии после удаления тимомы (инфильтрация опухоли в расположенные рядом органы)

3. Глюкокортикоиды (чтобы резкое ухудшение состояния после операции не привело к нарушению витальных функций) по схеме через день, однократно, с утра, запивая молоком или киселем в дозе 1 мг на 1 кг, но не менее 50 мг, после достаточного уменьшения симптомов поддерживающую дозу



3. Третий этап (иммуносупрессорная терапия)

В случае недостаточной эффективности предыдущего этапа, выявления побочных эффектов терапии или необходимости уменьшения дозы глюкокортикоидов

1. Цитостатические средства

- Азатиоприн(имуран)
- Сандиммун(циклоспорин А)
- Циклофосфан

2. Иммуномодуляторы

- Синтетические-тимаген, тимодепрессин
- Из вилочковой жел



	Миастенический синдром Ламберта-Итона	Ботулизм	Миастения
АТ	К потенциалзависимым кальциевым каналам пресинаптической мембраны	нет	АТ к АХР, к титин-белку, MuSK
Клиника	Слабость проксим отделов ног и тазового пояса преобладает над слабостью рук, редко глазодвигательные нарушения, нарушения глотания и речи , глубокие сухож. рефлексы сохр.	слабостью экстраокулярной и бульбарной мускулатуры, потеря глубоких сухожильных рефлексов.	Часты глазодвиг. нарушения, слабость в проксим отделах рук и ног одинакова, глубокие сухожильные рефлексы сохр.
ЭМГ	Низкая амплитуда М-ответа, инкремент (увел-ие) амплитуды М-ответов при высокочастотной стимуляции	Инкремент при высокочастотной стимуляции(50 Гц)	Амплитуда М-ответа - N Декремент амплитуды М-ответа при низкочаст. и высокочаст. стимуляции
Лечение	АХЭП неэффективны, гуанидин +	АХЭП неэффект, гуанидин +	АХЭП эффективны
Синапс	Увеличение складчатости постсинаптической мембраны - компенсаторная р-ция на дефицит АХ	Нет изменений	Уменьшение складчатости постсин. мембраны

Спасибо за внимание!

