

Миастения



При myasthenia gravis самым ярким симптомом является птоз

Миастения - аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся патологически быстрой утомляемостью поперечно-полосатых мышц.

Myasthenia gravis

Миастения является классическим аутоиммунным заболеванием человека.

Основным клиническим проявлением миастении является - **синдром патологической мышечной утомляемости** (усиление проявлений миастении после физической нагрузки и уменьшение их после отдыха).

Эпидемиология

Относительно редкое заболевание.

В настоящее время распространённость заболевания составляет 10-24 на 100 000 населения.

Миастения может дебютировать в любом возрасте, начиная с раннего детства и заканчивая глубокой старостью.

Средний возраст начала болезни у женщин - 26 лет, у мужчин - 31 год.

Соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляет 1:3.

История

Впервые заболевание было описано Томасом Уиллисом в 1672 году.

Антитела при миастении впервые были выделены Strauss в 1960 году.

Окончательно аутоиммунное происхождение болезни было доказано Patrick и Lindstrom в опыте на кроликах.

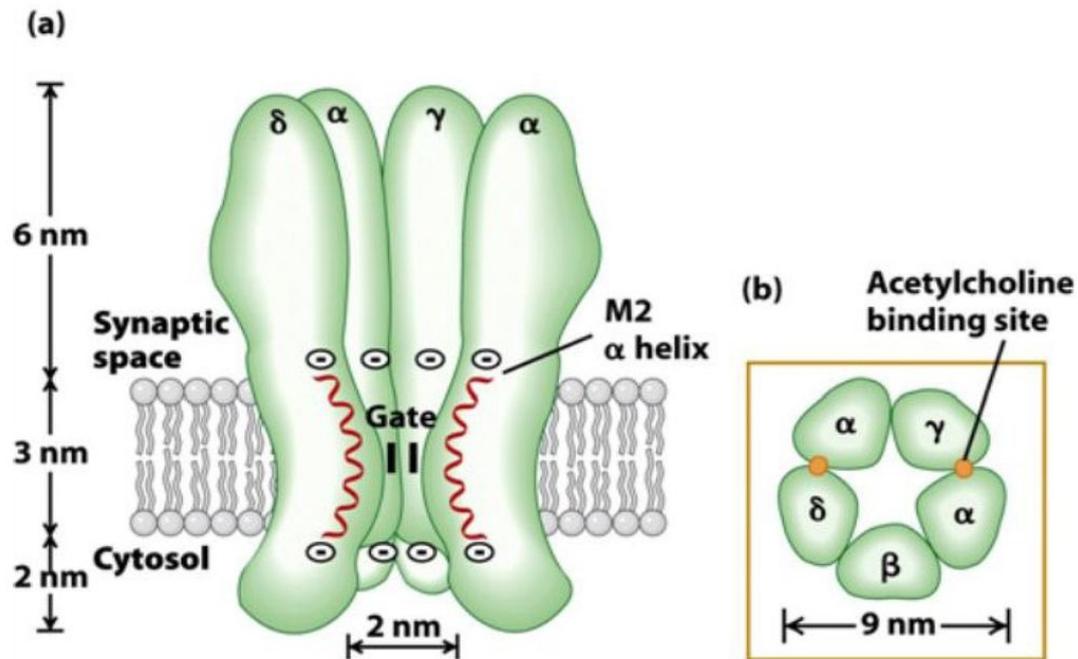
Классификация по Оссерману

1. Генерализованная миастения:

1. Миастения новорождённых;
2. Врождённая миастения:
 - доброкачественная миастения с офтальмопарезом или офтальмоплегией;
 - семейная детская миастения;
3. - Юношеская миастения;
4. - Генерализованная миастения взрослых:
 - лёгкая;
 - тяжёлая;
 - острая молниеносная;
 - поздняя тяжёлая;
 - с развитием мышечных атрофий.

2. Локальные формы:

1. Глазная;
2. Бульбарная;
3. Краниальная.

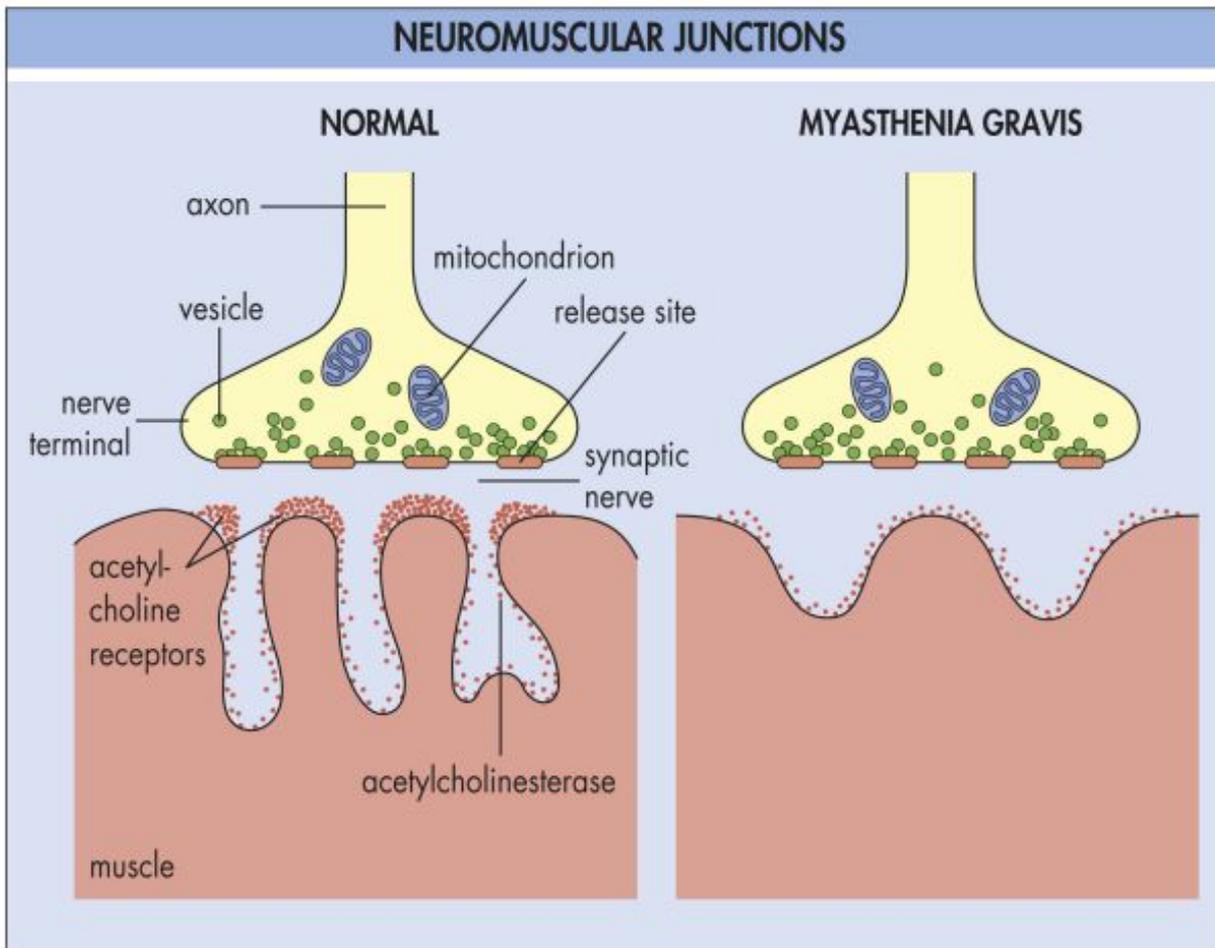


Рецептор к ацетилхолину является гликопротеином состоит из 5 субъединиц, расположенных вокруг центрального канала: альфа (2), бета, гамма, дельта и эпсилон. На альфа-субъединицах расположены главные (основные) иммуногенные области (эпитопы).

В нормальном нервно-мышечном соединении количество освобождающегося на нервный импульс медиатора (ацетилхолина) значительно превышает необходимое для генерации потенциала концевой пластинки и возникновения потенциала действия мышечного волокна.

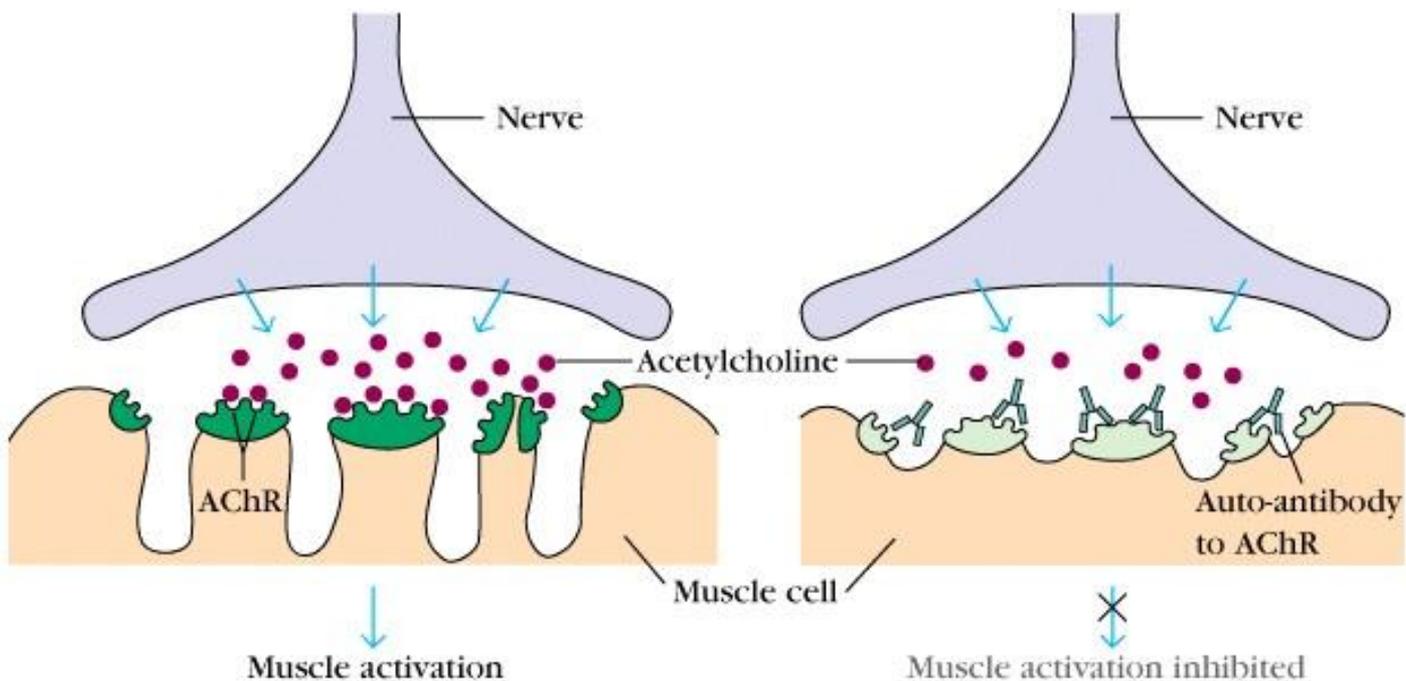
Количество ацетилхолиновых рецепторов на постсинаптической мембране также существенно больше, чем необходимо для эффективного взаимодействия возбуждения мышечного волокна ацетилхолином.

Подобный запас прочности функционирования нормального нервно-мышечного синапса называют фактором надёжности.



Морфофизиологической основой заболевания является **уменьшение количества ацетилхолиновых рецепторов в нервно-мышечном синапсе**, развивающееся под влиянием аутоантител.

BLOCKING AUTO-ANTIBODIES (Myasthenia gravis)



Степень уменьшения числа рецепторов к ацетилхолину коррелирует с тяжестью заболевания.

Уплощается область постсинаптической мембраны и увеличивается просвет между нервным окончанием и постсинаптической мышечной мембраной.

Происходит разрушение складок постсинаптической мембраны. Всё это приводит к снижению фактора надёжности.

Патогенез

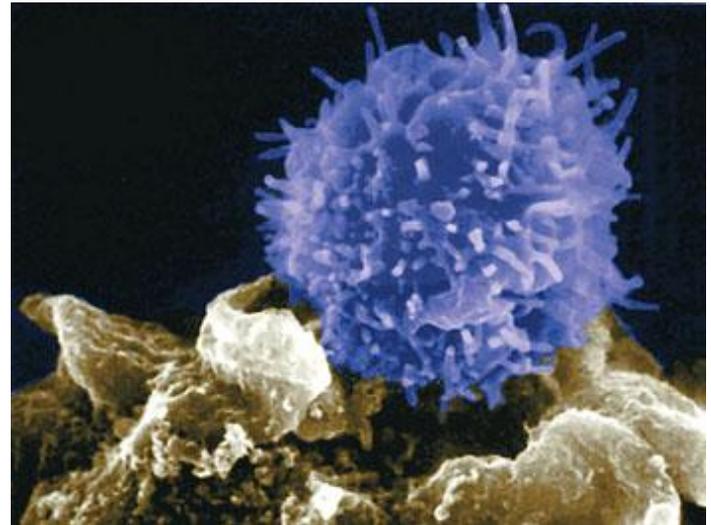
Установлено, что повреждение рецепторов под влиянием аутоантител может быть опосредовано тремя путями:

1. Связывание аутоантител с ацетилхолиновыми рецепторами усиливает скорость деградациии последних, облегчая их фагоцитоз клетками моноцитарно-макрофагального ряда.
2. Образование комплекса аутоантитела – ацетилхолиновые рецепторы приводит к активации системы комплемента и последующему повреждению рецепторов.
3. При связывании аутоантител с ацетилхолиновыми рецепторами происходит блокада последних и нарушение их функции. В этом случае аутоантитела, по-видимому, связываются не с самими специфическими сайтами на рецепторе, которые фиксируют ацетилхолин, а с иммунногенными областями, лежащими рядом.

Патогенез

Считают, что основная роль в аутоиммунном ответе при тяжелой миастении принадлежит Т-лимфоцитам.

Из периферической крови и тимуса выделены Т-лимфоциты, аутореактивные к рАХ, т. е., в развитии антительного ответа Т-лимфоциты играют ключевую роль, а сами как эффекторныe клетки не участвуют в разрушении рАХ, что обеспечивают воспалительныe клетки — макрофаги, нейтрофилы.

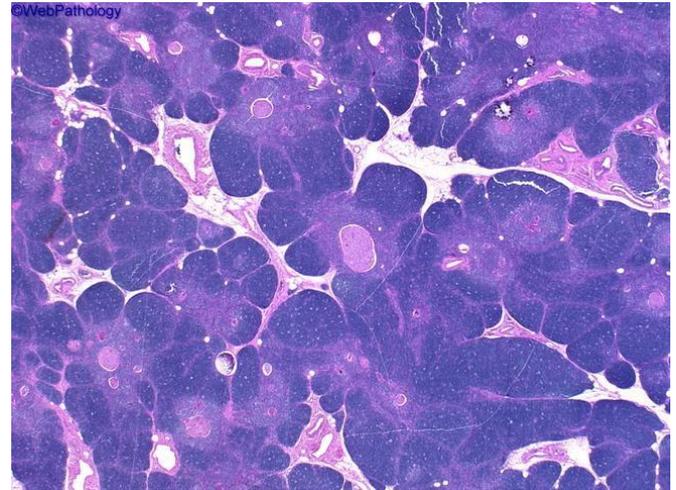


T-lymphocyte

Патогенез

Предполагают, что антигены, индуцирующие аутоиммунный ответ при тяжелой миастении, расположены в тимусе, поскольку у большинства больных отмечается патология вилочковой железы.

в 10% случаев макроскопически выражена его гиперплазия, приблизительно у такого же числа больных обнаруживается тимома, и у 70% больных гиперпластические нарушения вилочковой железы выявляются микроскопически.



Thymic hyperplasia

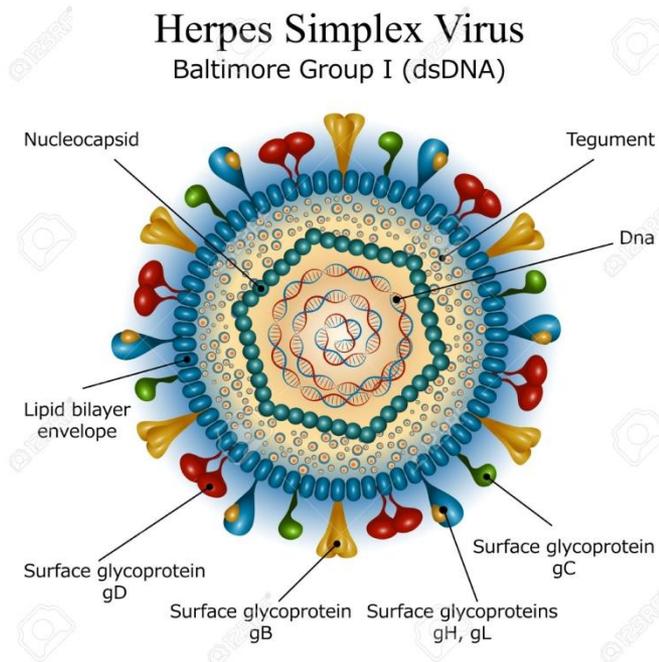
Патогенез

Известно, что в тимусе имеются миоидные клетки, на поверхности которых есть рецепторы АХ. Находясь в тимусе, эти клетки могут вызывать аутоиммунный ответ либо за счет своего разрушения и представления рецепторов АХ, либо за счет иммунорегуляторных нарушений и срыва толерантности.

Обсуждается роль вирусного поражения тимуса в качестве триггерного сигнала.

Патогенез

Еще один механизм развития заболевания – молекулярная мимикрия – иммунный ответ на инфекционный агент, имеющий сходные антигенные детерминанты с рецепторами АХ. Например, у 40% больных антитела к рецепторам АХ связываются с Herpes virus simplex (ГВС), поскольку рецепторы АХ и ГВС имеют высокую гомологию, особенно альфа-субъединицы.

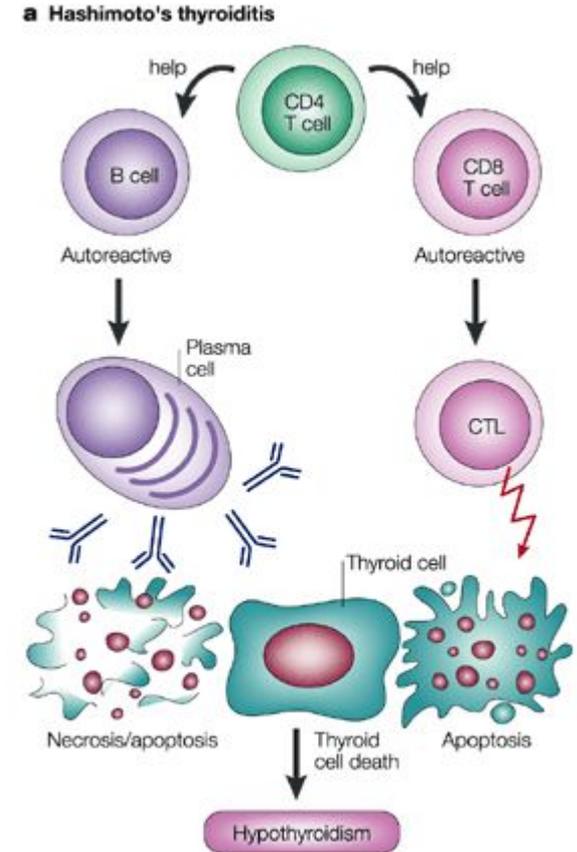




Патогенез

С миастенией *gravis* ассоциируются другие аутоиммунные заболевания:

1. Тиреоидит Хашимото,
2. Болезнь Грейвса,
3. Ревматоидный артрит,
4. Системная красная волчанка и др.



Клинические проявления



Ведущий клинический симптом при всех формах миастении - слабость и патологическая мышечная утомляемость, усиливающаяся на фоне физических нагрузок и уменьшающаяся после отдыха или приёма антихолинэстеразных препаратов

Клинические проявления

1. Заболевание чаще начинается с глазных симптомов (опущение век, двоение).
2. Особенностью является динамичность симптомов: утром птоз может быть меньше, чем вечером, двоение меняется по выраженности. Затем чаще присоединяется слабость проксимальных отделов мышц конечностей (трудно подняться по лестнице, подняться со стула, поднимать руки вверх).
3. При этом на фоне физической нагрузки слабость отчётливо нарастает во всех группах мышц (после пробы с 10 приседаниями слабость увеличивается не только в мышцах ног, но и рук, усиливается птоз).
4. Могут присоединяться бульбарные нарушения (на фоне длительного разговора или во время приёма пищи голос приобретает гнусавый оттенок, появляется дизартрия, трудно выговаривать «Р», «Ш», «С»). После отдыха эти явления проходят). *Далее бульбарные нарушения могут стать более выраженными (появляется нарушение глотания, поперхивания, попадание жидкой пищи в нос).*

Диагностика



1. Клинический осмотр и выяснение истории болезни.
2. Функциональная проба на выявление синдрома патологической мышечной утомляемости. Электромиографическое исследование: декремент-тест
3. Прозериновая проба
4. Повторный декремент-тест для выявления реакции на прозерин
5. Клинический осмотр для выявления обратимости миастенических изменений на фоне прозерина
6. Анализ крови на антитела к ацетилхолиновым рецепторам и антитела к титину
7. Компьютерная томография органов переднего средостения (вилочковой железы, синоним: тимуса).

Лечение

В случаях лёгкой впервые выявленной миастении и глазной формы в лечении применяется только калимин и препараты калия.

В случаях выраженной мышечной слабости или наличии бульбарных нарушений применяется глюкокортикоидная терапия: преднизолон в дозе 1 мг/кг веса строго через день в утренние часы (обычные дозы составляют 60-80 мг в сутки, минимально эффективные дозы составляют 50 мг в сутки через день).

При обострении миастении допустимо и оправдано проведение плазмафереза и введение внутривенного иммуноглобулина. Плазмаферез целесообразно проводить по 500 мл через день N5-7 с замещением плазмой или альбумином.

Тимэктомия. В настоящее время операция считается целесообразной у больных с прогрессирующей симптоматикой заболевания в возрасте, начиная от пубертатного периода и до 60 лет. Цель – индуцировать ремиссию.

Антихолинэстеразные препараты – неостигмин и пиридостигмин (mestinon), особенно в начале развития заболевания. В большинстве случаев назначают 30-120 мг каждые 4-6 ч.

Спасибо за внимание