

Мусабекова Т.О., Усенова Н.Ш., Алыбекова А.О.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СЕРОНЕГАТИВНОЙ ФОРМЫ МИАСТЕНИИ

T.O. Musabekova, N.Sh. Usenova, A.O. Alybekova

THE CLINICAL FEATURES OF SERONEGATIVE MYASTHENIA GRAVIS

Описаны клинические критерии серонегативной миастении согласно клиническому протоколу Всероссийского миастенического центра. Представлены современные данные о патогенезе этой формы. Проанализированы 5 историй болезни за последние несколько лет страдающих данной формой.

Ключевые слова: серонегативная миастения, антитела к рецепторам мышечного белка, дисфония, дизартрия, дисфагия, крианиобульбарный тип.

In given article present clinical criterions of seronegative myasthenia gravis according the clinical protocols of Russian Myastenic Centre (Moscow). Present modern data about the pathogenesis of that form. 5 patient histories with seronegative myasthenia gravis form were analyzed in the last some years.

Key words: seronegative miastenia, antibodies to muscular protein receptors, dysphagia, dysarthria, craniobulbar type.

Миастения - аутоиммунное заболевание, клинически проявляющееся патологической мышечной утомляемостью, обусловленной образованием аутоантител к различным антигенным мишеням периферического нейромышечного аппарата, к которым относятся: ацетилхолиновые рецепторы и мышечно-специфическая тирозинкиназа [10].

В настоящее время распространенность 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 [1]. Женщины страдают миастенией в 3 раза чаще, чем мужчины [2].

В последние годы в литературе все больше внимания уделяют патогенезу миастении и ее формам, в частности по содержанию тех или иных антител. Например, при сероположительной (классической) миастении, по данным А.Г. Санадзе, практически в 80% случаях обнаруживается повышенный титр аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам [3,6,7,8,9]. Доля больных у которых этот титр не изменен, составляет около 20%, и данная категория пациентов относится к страдающим серонегативной миастенией [4]. При серонегативной миастении выявляются антитела к рецепторам мышечной специфической тирозинкиназы-MuSK, белкам постсинаптической мембраны, выполняющим роль "организаторов" функционирования целых

групп (кластеров) ацетилхолинового рецептора. Она формирует кластеры на постсинаптической мембране с помощью агрина и рапсина. Также она активирует каскад сигналов, ответственных за все этапы формирования синапса, включая организацию постсинаптической мембраны. Агрин синтезируется мотонейронами и, транспортируясь вниз по моторному аксону, попадает в синаптическую щель. Далее агрин взаимодействует с MuSK-постсинаптическим компонентом, который фосфорилирует связанные с рапсином субъединицы ацетилхолинового рецептора. Агрин, мышечно-специфическая тирозинкиназа и рапсин сконцентрированы в нервно-мышечном синапсе, для формирования синапса необходима целостность всех компонентов, что было доказано в экспериментах на животных. В последнее время установлено, что у 70% больных серонегативной миастенией присутствуют антитела к мышечно-специфической тирозинкиназе [5,10,11,12].

Существует несколько основных клинических и параклинических паттернов серонегативной миастении, а именно:

- при этой форме редко вовлекаются в патологический процесс экстраокулярные и туловищные мышцы;
- при ней часто страдают бульбарные и дыхательные мышцы, (крианиобульбарный тип);
- серонегативная миастения дебютирует с бульбарных нарушений, при этом процент глазодвигательных расстройств низкий, а сероположительная миастения дебютирует с глазодвигательных расстройств, частота их составляет 60%;
- наличие высокого процента частоты дыхательных кризов, которые, по данным работ Санадзе А.Г., составляют 80%;
- возраст больных этой формой также патогномичен, он составляет 19 лет;
- женщины в 6 раз чаще страдают, чем мужчины;
- отсутствие декремент-теста на ЭМГ;
- отсутствие реакции на введение прозерина;
- редкое вовлечение в патологический процесс тимуса, кроме того многие авторы указывают, что серонегативная миастения является- тимуснезависимой и что у больных нет эффекта на тимомэктомии [4];
- высокое содержание антител к мускарин-специфической тирозинкиназе.

Цель исследования: изучить клинические особенности серонегативной миастении и эффективность проведения (антихолинэстеразной, глюкокортикоидной и хирургической) терапии.

Методы исследования:

1. Неврологический осмотр, нагрузочные тесты, прозериновый тест.

2. Параклинические исследования: электромиография, компьютерная томография тимуса, электрокардиография, ультразвуковое исследование щитовидной железы, уровень тиреотропного гормона, тироксина и калия сыворотки крови.

В период с 2008 по 2011 г. в Национальный госпиталь КР на консультацию с диагнозом "миастения, кранио-бульбарная форма" были направлены 5 больных. Возраст больных варьировал от 24 лет до 61 года. Общее количество женщин в данном исследовании составляло 4, 1 пациент был мужского пола. Во всех случаях детальное обследование позволило выставить глоточно-лицевую форму миастении. Клинические признаки миастении у больных, страдающих глоточно-лицевой формой, имели следующие черты: практически в 100 % случаев заболевание дебютировало с бульбарного синдрома. Он характеризуется нарушениями глотания (поперхивание, попадание жидкой пищи в носовые ходы), гнусавостью, дизартрией, реже - охриплостью голоса и очень редко нарушениями модуляции голоса, напоминающими заикание. Эти нарушения: могут достигать крайней степени выраженности - невозможность глотания и разговора. Характерным симптомом также является слабость жевательных мышц - утомление при жевании, иногда до отвисания нижней челюсти, больные во время еды поддерживают челюсть и помогают себе рукой при жевании. В дебюте глазодвигательные расстройства возникали только у одной больной в виде полуптоза и диплопии. В одном случае отмечалась туловищная слабость. Из пяти больных трем больным была проведена электромиография, посредством которой выявлено отсутствие декремент-теста. У всех больных, отмечалась резистентность на введение прозерина и калимина, в связи с чем им была назначена гормональная терапия. Двум была проведена тимомэктомия на ранних сроках заболевания, однако жалобы на затрудненное жевание, глотание, речь сохраняются до сих пор, в связи с чем они продолжают принимать калимин с преднизолоном по соответствующей схеме. У двух пациенток отмечались эпизоды затрудненного дыхания, которые были расценены как смешанные кризы.

Приводим следующий клинический случай:

Больная Д., 1978 г. р. поступила 22.03.2010 в отделение в отделении неврологии НГМЗКР с клиническим диагнозом: Миастения, глоточно-лицевая форма, в стадии декомпенсации, плохо купируемая антихолинэстеразными препаратами. Состояние после тимэктомии от 1.12.2009 Жалобы: на выраженное нарушение глотания твердой и жидкой пищи, из-за чего беспокоят сухость во рту, поперхивание при приеме пищи, нарушение жевания, гнусавость голоса. Анамнез: дебют заболевания с жевательных расстройств 5 месяцев назад, через некоторое время появилась дисфагия, дисфония. Наблюдалась амбулаторно; с каким диагнозом - не знает, принимала со слов препараты (витамины гр. В) без эффекта. В ноябре 2009 года впервые была госпитализирована в данное отделение, диагностирована миастения. Неврологический статус: глазные щели и зрачки - D=S, фотореакции живые. Слабость круговых, жевательных, глоточных мышц, при длительном разговоре нарастающая гнусавость. Движения глазных яблок в полном объеме. Ослабление конвергенции слева. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Мышечная сила и мышечный тонус не изменены. Сухожильные рефлексы живые - S=D. Нагрузочные пробы с верхних и нижних конечностей на истощаемость - отрицательны. При приседании 10 раз, при длительном разговоре нарастает парез жевательных мышц, круговых мышц лица, гнусавость. В позе Ромберга устойчива, координаторные пробы: выполняет удовлетворительно. На проведенной электромиографии с мышц верхних и нижних конечностей было выявлено отсутствие декремента теста.

В декабре того же года проведена тимомэктомия. Необходимо отметить, что послеоперационный период у больной протекал со смешанными кризами в виде сухости во рту, мышечных подергиваний, нарастания бульбарной слабости, что привело к декомпенсации состояния больной, из-за чего четырежды были сделаны инъекции прозерина, которые не дали ожидаемого эффекта. В связи с чем до настоящего момента у больной отмечается плохая компенсация бульбарных расстройств на фоне приема калимина до 180 мг в сутки. Повторное поступление в 2011 г. - назначена гормональная терапия в дозе 50 мг в сутки по чередной методике, которая не дает положительной динамики.

Обсуждение клинического случая. Мы можем выделить у больной 8 критериев из 10, характерных для серонегативной миастении, несмотря на отсутствие иммунологических титров, а именно: у нашей пациентки первые признаки болезни возникли на втором десятилетии жизни, они проявлялись бульбарными

расстройствами, которые на протяжении двух лет не дают генерализации процесса. Глазодвигательных расстройств и туловищной слабости при этом у больной никогда не было. При обследовании больной был проведен фармакологический тест с прозеринном, который был отрицательным. Из-за наличия нескольких эпизодов дыхательных нарушений в анамнезе, ее резистентности к антихолинэстеразной терапии больная была прооперирована по поводу тимомэктомии, которая не компенсировала состояние больной до настоящего времени. Исходя из этого, следует предположить, что больная относится к категории "тимуснезависимых". Представленное клиническое наблюдение, еще раз подтверждает тяжесть течения этой формы и неэффективность антихолинэстеразной терапии.

Подобную совокупность признаков мы выявили у всех 5 обследованных больных, - согласно клиническим критериям, предложенным Всероссийским миастеническим центром, что в условиях невозможности иммунологического подтверждения предполагает серонегативную форму у этой категории больных миастенией. Краниобульбарная форма миастении, наблюдавшаяся нами, является тяжелой по течению, не компенсируется антихолинэстеражной терапией и тимомэктомией, что предполагает иную тактику ведения и требует дальнейшего изучения.

"Примечание: В условиях Кыргызской Республики в настоящее время нигде не проводятся иммунологические исследования миастении, в связи с чем в данной статье указывается только локализация патологического процесса, ее клинические особенности, а не наличие антител.

Литература:

1. Гехт Б.М., Санадзе А.Г. Миастения: диагностика и лечение // Неврологический журнал. - 2003. - Т. 8. - Приложение 1. - С. 8-12
2. Косачев В.Д. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д. м. н. "Оптимизация диагностики и лечения миастении".-2007.-Санкт-Петербург.
3. Кузин М.И., Гехт Б.М., "Миастения". - 1996. - М.
4. Малкова Н.А. Миастения. Принципы диагностики и лечения, тактика ведения больных. // Медицина неотложных состояний. Специализированный научно-практический журнал. - 2008. - № 1 (14).-С. 82-85.
5. Меркулова Д.М., Никитин С.С., Меркулов Ю.А. Алгоритмы диагностики и лечения кризовых состояний у больных миастенией гравис. // Неврологический журнал. - 2008. - Т. 2. - С. 7-12.
6. Пономарева Е.Н., "Миастения". - 2004. - Минск.
7. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Гехт Б.М., Хлебникова Н.Н., Чугунова Н.А., Щербакова Н.И. Антитела к ацетилхолиновому рецептору в диагностике миастении и других форм, связанных с патологией нервно-мышечной передачи // Неврологический журнал. - 2003. - Т. 8. - Приложение 1. - С. 19-20.
8. Сепп Е.К., Ланцова В.Б., "Клиника, диагностика и лечение миастении". - 2008.- Москва.
9. Сидорова О.П., Неретин В.Я., Котов С.В., Гехт Б.М., Агафонов Б.В., Лохмиллер Г., Абих А., Сепп Е.К., Щербакова Н.И., Калиненкова С.Г. Антитела к рецепторам ацетилхолина при миастении // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2002.- Т. 102. - № 3 -С. 51-53.
10. Щербакова Н.И. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н. "Патогенетические обоснования стратегии и тактики лечения миастении". - 2007. - Москва.
11. A. Jaretzki III, MD; R.J. Barohn, MD; R.M. Ernstoff, MD; H.J. Kaminski, MD; J.C. Keeseey, MD; A.S. Penn, MD; and D.B. Sanders, MD. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America; Myasthenia Gravis recommendations for clinical research standards views & reviews neurology 2000; 55 :16-23.
12. Daniel B. Drachman. Myasthenia Gravis. N Engl J Med, 1994; 330:1797-1810/ June 23, 1994.