

М. А. Чухловина

**ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ МИАСТЕНИИ
(возрастные аспекты)**

Санкт-Петербург
СпецЛит
2018

УДК 556.5:504.4
Ч-96

А в т о р:

Мария Лазаревна Чухловина — д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии и психиатрии
ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова

Р е ц е н з е н т ы:

Помников Виктор Григорьевич — д-р мед. наук, проф., ректор СПбИУВЭК;
Шулешова Н. В. — д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии и нейрохирургии
с клиникой Первого СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

Чухловина М. Л.

Ч-96 Диагностика и лечение миастении (возрастные аспекты) /
М. Л. Чухловина. — Санкт-Петербург. : СпецЛит, 2018. — 207 с.
ISBN 978-5-299-00913-2

Книга посвящена одной из важнейших проблем современной неврологии — диагностике и лечению миастении. Большое внимание уделено особенностям этиологии, патогенеза, клинических проявлений, дифференциальному диагнозу и лечению миастении. Приведены классификации болезни, диагностические критерии миастении с учетом возрастных аспектов; представлены клинические наблюдения миастении с дебютом в различные возрастные периоды, диагностически сложные случаи; обсуждены современные стратегии лечения миастении; использованы новейшие литературные данные; описаны новые методы, позволяющие оценить динамику, прогноз заболевания, современные схемы патогенетической и симптоматической терапии миастении. Кратко изложены результаты исследований автора по различным вопросам этиологии, патогенеза, клиники и лечения миастении.

Для неврологов, терапевтов, хирургов, эндокринологов, офтальмологов, семейных врачей, студентов старших курсов медицинских вузов.

УДК 556.5:504.4

ISBN 978-5-299-00913-2

© ООО «Издательство „СпецЛит“, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	6
Предисловие	7
<i>Глава 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ МИАСТЕНИИ</i>	9
1.1. Эпидемиология миастении	9
1.2. Краткая история изучения миастении	11
1.3. Классификация миастении	12
1.4. Патогенетические механизмы миастении	16
<i>Глава 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МИАСТЕНИИ</i>	30
2.1. Миастения с дебютом у детей и подростков	30
2.2. Дифференциальная диагностика миастении у детей и подростков	45
2.3. Миастения у взрослых	57
2.4. Дифференциальная диагностика миастении с дебютом у взрослых	68
<i>Глава 3. МИАСТЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ТИМОМОЙ</i>	80
<i>Глава 4. КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МИАСТЕНИИ</i>	91
<i>Глава 5. РАССТРОЙСТВА ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С МИАСТЕНИЕЙ</i>	96
<i>Глава 6. МИАСТЕНИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ</i>	101
<i>Глава 7. МИАСТЕНИЯ И ДРУГИЕ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ</i>	104
<i>Глава 8. МИАСТЕНИЯ И БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СИНДРОМ</i>	110
<i>Глава 9. МИАСТЕНИЯ У ИММУНОКОМПРОМИССНЫХ БОЛЬНЫХ</i> ...	113
<i>Глава 10. МИАСТЕНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ</i>	118
<i>Глава 11. ДИАГНОСТИКА МИАСТЕНИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ</i> ...	123
11.1. Клиническая диагностика миастении	123
11.2. Применение электрофизиологических и лучевых методов при диагностике миастении	124
11.3. Иммунологические методы в диагностике миастении ...	126

<i>Глава 12. ЛЕЧЕНИЕ МИАСТЕНИИ</i>	128
12.1. Лечение миастении у взрослых	128
12.2. Применение тимэктомии при миастении	135
12.3. Лечение миастении у детей и подростков	147
<i>Глава 13. ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С МИАСТЕНИЕЙ</i>	159
<i>Глава 14. КАК ЖИТЬ С МИАСТЕНИЕЙ?</i>	164
<i>Глава 15. ПОИСК НОВЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ МИАСТЕНИИ</i>	171
15.1. Экспериментальные модели миастении	171
15.2. Разработка новых подходов к лечению миастении	172
<i>Приложения</i>	175
<i>Приложение 1. Международная классификация тяжести клинических проявлений миастении MGFA (2000)</i>	175
<i>Приложение 2. Шкала количественной оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS)</i>	176
<i>Приложение 3. Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1538 н</i>	177
<i>Литература</i>	183

*Посвящается памяти любимого отца,
учителя в жизни и в неврологии,
замечательного доктора
Леонида Анатольевича Улицкого*

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АХР	— ацетилхолиновый рецептор
АХЭ	— ацетилхолинэстераза
БАС	— боковой амиотрофический склероз
ВМС	— врождённые миастенические синдромы
ВН	— временная нетрудоспособность
ВУИ	— внутриутробная инфекция
Г-6-Ф-аза	— глюкозо-6-фосфатаза
ИВЛ	— искусственная вентиляция лёгких
ИЛ-2	— интерлейкин-2 (IL-2)
КонА	— конканавалин А
КТ	— компьютерная томография
МКБ	— Международная классификация болезней
МСК	— мышечная специфическая киназа
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ПЭТ	— позитронная эмиссионная томография
РТПХ	— реакция «трансплантат против хозяина»
СРБ	— С-реактивный белок
ТБК	— тиобарбитуровая кислота
ТЭ	— тимэктомия
ФГА	— фитогемагглютинин
ФДФ-аза	— фруктозо-1,6-дифосфатаза
ФЕПКК	— фосфоенолпируваткарбоксилаза
ЭАМГ	— экспериментальная аутоиммунная миастения гравис
ЭМГ	— электромиография, электромиограмма
ЭНМГ	— электронейромиография
HLA	— human leucocyte antigens (человеческий лейкоцитарный антиген)
MGFA	— Myasthenia Gravis Foundation of America (Американский фонд изучения миастении)
MuSK	— мышечно-специфическая киназа
QMGS	— Quantitative Myasthenia Gravis Score (шкала количественной оценки тяжести клинических проявлений миастении)

ПРЕДИСЛОВИЕ

Актуальной проблемой современной неврологии является изучение патогенеза, совершенствование методов диагностики и лечения миастении. Распространённость миастении колеблется от 10 до 20 случаев на 100 000 населения. В последние годы отмечено увеличение числа пациентов с миастенией в Европе, Азии, Америке. Дебют болезни наблюдается чаще всего в возрасте 20—40 лет, в 5—10 % всех случаев миастении болезнь может начинаться у детей и подростков. В настоящее время участились случаи дебюта данного заболевания у лиц старших возрастных групп.

Достижения фундаментальных наук — нейроиммунологии, нейрофизиологии, нейробиохимии, нейрогенетики, нейрорадиологии — позволили выделить основные этапы патогенеза миастении. В то же время многие вопросы патогенеза, диагностики и лечения миастении окончательно не решены. Требуется дальнейшего изучения особенности этиологии, патогенеза, клинических проявлений, дифференциальной диагностики миастении в возрастном аспекте. Особое внимание в книге уделено симптоматологии и дифференциальной диагностике миастении с использованием новых параклинических методов обследования. Ранняя диагностика миастении требует знания современных классификаций болезни, критериев постановки диагноза, которые приведены в монографии.

Кратко изложены результаты собственных исследований по различным аспектам этиопатогенеза, клиники и лечения миастении в различные возрастные периоды. Рассмотрены клинические наблюдения миастении с дебютом у детей и у взрослых, диагностически сложные случаи. В работе использованы современные научные данные отечественных и зарубежных учёных, опубликованные, в основном, в последние годы. Приведены новые методики, современные оценочные шкалы, позволяющие оценить динамику, прогноз миастении, схемы патогенетической и симптоматической терапии.

Несколько слов благодарности тем, кто помог в создании этой книги. Автор имела честь окончить Ленинградский педиатрический медицинский институт (ныне — Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет — СПбГПМУ), где преподавали такие замечательные неврологи, как профессора Е. А. Савельева-Васильева, А. М. Коровин, выдающийся нейрохирург Б. М. Никифоров, ассистенты кафедры канд. мед. наук А. И. Лепукальн, Т. А. Лазебник, Е. Г. Амос. После окончания института трудовая деятельность автора началась в родном Педиатрическом институте, в центральной научно-исследовательской лаборатории под руководством проф. Н. В. Коростовцевой. Тесные контакты с кафедрой нервных болезней привели к многолетней работе на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, в течение последних

десятилетий возглавляемой проф. В. И. Гузевой. В студенческие годы и в период последиplomного обучения неоценимую пользу принесли лекции по неврологии и клинические обходы профессоров А. А. Скоромца, В. М. Казакова, доцента; канд. мед. наук Л. А. Улицкого, выпускника ВМА им. С. М. Кирова, в клинике нервных болезней Первого государственного медицинского института. Мне посчастливилось обсуждать вопросы клинической неврологии с проф. А. Ю. Макаровым (Ленинградский институт усовершенствования врачей-экспертов, ныне СПбИУВЭК, зав. кафедрой — проф. В. Г. Помников) и доцентом В. А. Макаровой. Несомненно, на меня, как и на многих неврологов нашей страны, большое влияние оказала кафедра неврологии ВМА им. С. М. Кирова, возглавляемая сегодня проф. И. В. Литвиненко, а также проводимые профессорами А. А. Михайленко, М. М. Одином замечательные клинические разборы. Выходцем из ВМА им. С. М. Кирова был и выдающийся отечественный невролог проф. В. С. Лобзин, автор опубликованной в нашей стране первой монографии «Миастения» (1960). Трудно переоценить огромную помощь В. С. Лобзина и сотрудников его кафедры неврологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, возглавляемой ныне С. В. Лобзиным, создавших Городской миастенический центр, в совершенствовании клинической и параклинической диагностики и терапии миастении, в научных исследованиях по неврологии, в частности, в выполнении мной докторской диссертации на тему «Метаболические аспекты функции тимуса в развивающемся организме и при нервно-мышечных заболеваниях». В течение нескольких десятилетий мне выпала честь работать на базе одной из лучших многопрофильных больниц г. Санкт-Петербурга — Мариинской больницы (главный врач д-р мед. наук О. В. Емельянов), прежде всего, с сотрудниками неврологических (зав. отделениями А. С. Гришина, канд. мед. наук В. Г. Белинская, канд. мед. наук А. В. Меркулова, канд. мед. наук Г. Л. Марутенков, И. Н. Ли), терапевтических и хирургических отделений (торакальные хирурги — профессора А. Ф. Романчишен и А. С. Кузьмичёв), отделений реанимаций, куда по «скорой помощи» нередко госпитализируются пациенты с миастенией. Дети и подростки с миастенией углублённо обследуются в клинике нервных болезней СПбГПМУ и в Диагностическом центре для детей и подростков (главный врач д-р мед. наук Т. М. Ивашикина), где в течение последнего десятилетия являюсь профессором-консультантом по неврологии. Приношу искреннюю благодарность моим учителям, коллегам, с которыми работала и надеюсь продолжить работу.

Монография рассчитана на неврологов, терапевтов, хирургов, эндокринологов, офтальмологов, семейных врачей, студентов старших курсов медицинских вузов. Все критические замечания будут восприняты автором с благодарностью.

Глава 1

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ МИАСТЕНИИ

1.1. Эпидемиология миастении

По современным представлениям, миастения гравис (*myasthenia gravis*) является расстройством нервно-мышечной передачи, развивающимся вследствие связывания аутоантителами структур нервно-мышечного синапса, в большинстве случаев ацетилхолиновых рецепторов (Sanders D. B. [et al.], 2016). Главным клиническим симптомом миастении является патологическая утомляемость мышц. Миастения — заболевание, летальность при котором в 1930-е гг., в первые два года после постановки диагноза, достигала 90 %. Совершенствование диагностики, введение в клиническую практику антихолинэстеразных препаратов (АХЭ), улучшающих нервно-мышечную передачу, и оперативного вмешательства — удаления вилочковой железы (тимуса), главного органа иммунитета, снизили летальность к середине XX в. до 50 % (Лобзин В. С., 1960). В начале XXI в. смертность при миастении составила 5–7 %, при тимоммах и злокачественном течении у лиц старших возрастных групп — 70 % (Пономарёва Е. Н., 2002). Эпидемиологические данные по распространённости миастении крайне противоречивы, что, по-видимому, связано с особенностями клинических проявлений и трудностями диагностики.

Ранее считалось, что распространённость миастении гравис колеблется от 0,5 до 5 случаев на 100 000 населения (Лайсек Р. П., Барчи Р. Л., 1984). Согласно статистике, в США в 2001 г. этот показатель варьировал от 4,3 до 8,4 случая на 100 000 населения. Однако первое эпидемиологическое исследование распространённости миастении в Корее дало более высокие показатели: в 2010, 2011 и 2014 гг. она составила соответственно 10,42; 10,66 и 12,99 случая на 100 000 населения (Lee H. S. [et al.], 2016; Park S. Y. [et al.], 2016). В Канаде, в провинции Онтарио с населением в 13,5 млн, эти показатели также оказались существенно выше и увеличились с 1996 по 2013 г. соответственно до 16,3 и 26,3 случая (Breiner A. [et al.], 2016). В северной Португалии распространённость миастении составила 11,2 случая на 100 000 населения (Santos E. [et al.], 2016). Наибольшей она оказалась среди лиц старше 65 лет, особенно среди мужчин — 28,8 случая на 100 000 населения. Заболеваемость миастенией была наиболее высокой у женщин в возрасте 15–49 лет; у мужчин этот показатель повышался с возрастом. В Ирландии распространённость миастении

составила 15,38 случаев на 100 000 населения, соотношение женщин к мужчинам при данном заболевании — 1,3 : 1 (Rutledge S. [et al.], 2016). Среди лиц женского пола миастения встречается в среднем в 1,5–2 раза чаще, чем среди мужчин, что указывает на роль эндокринных сдвигов в патогенезе заболевания и подтверждается частой ассоциацией миастении с сахарным диабетом, аутоиммунным тиреоидитом.

Известно, что миастения может начинаться в любом возрасте. На протяжении многих лет дебют миастении чаще встречался у женщин в 20–30 лет, у мужчин — в возрасте старше 50 лет. В последние годы существенно изменился возрастной состав больных с миастенией. Раньше средний возраст дебюта у женщин был 26 лет, у мужчин — 36 лет, доля пожилых лиц не превышала 5 %. Теперь последний показатель достиг 20–46 % (Гехт Б. М., Ильина Н. А., 1982). Считается, что начало миастении до 16 лет происходит в 5–10 % всех случаев болезни. Женщины репродуктивного возраста заболевают в 2–3 раза чаще, чем мужчины. В более старших возрастных группах соотношение заболевших мужчин и женщин достигает 3 : 2. В последние годы происходит увеличение числа случаев заболевания, особенно у лиц старшего возраста (Binks S. [et al.], 2016). Более 50 лет назад проф. Б. М. Гехт (1965) писал: «Имевшее место суждение о миастении как о неврологическом раритете сменяется в настоящее время мнением о широком распространении этого страдания». Сегодня в повседневной клинической практике мы находим подтверждение этому положению.

Традиционно во многих монографиях, посвящённых различным заболеваниям, чтобы подчеркнуть значимость проблемы, приводятся имена известных людей, у которых выявлялись данные болезни. Не будем изменять традиции и приведём такие примеры.

Один из самых богатых людей мира, греческий судовладелец Аристотель Онассис, супруг вдовы президента США Жаклин Кеннеди, страдал миастенией. Сын Алана Александра Милна, автора знаменитого романа для детей «Винни-Пух», Кристофер Робин Милн также болел миастенией. Прекрасная частная галерея живописи была открыта для посетителей в 1984 г. в Венеции во дворце Чини, благодаря Яне Чини Алиата ди Монтерале, замечательной всесторонне образованной женщине, дочери известного коллекционера Витторио Чини. В 1971 г. она перенесла операцию (удаление вилочковой железы — тимуса — тимэктомию) по поводу генерализованной миастении с нарушением дыхания, с хорошим терапевтическим эффектом, что позволило ей продолжить благотворительную деятельность в Италии, в частности, помогать детям, перенесшим полиомиелит. В списке пациентов с миастенией знаменитый математик Григорий Вольфович Чудновский, бразильский шахматный мастер Энрике Мекинг и другие известные люди.

Учебное пособие

Чухловина Мария Лазаревна

**ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ МИАСТЕНИИ
(возрастные аспекты)**

Редактор *Дудина Е. И.*
Корректор *Иванова А. Б.*
Верстка *Пугачевой О. В.*

Подписано в печать 02.03.2018. Формат 60 × 88¹/₁₆.
Печ. л. 13,0 печ. л. Тираж 500 экз. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит“».
190103, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул., 15.
Тел./факс: (812)495-36-09, 495-36-12
<http://www.speclit.spb.ru>

Отпечатано в ГП ПО «Псковская областная типография».
180004, г. Псков, ул. Ротная, 34