**ЛЕКЦИЯ**

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

**Нервно-мышечные заболевания**

Дегенеративные заболевания с преимущественным поражением нервно-мышечного аппарата составляют самую значительную группу среди всех наследственных заболеваний.

Исключительно важными, а нередко решающими в диагностике нервно-мышечных заболеваний являются результаты электрофизиологических и биохимических исследований. Столь же велико значение патоморфологических находок. Изучение мышечного биоптата в световом микроскопе помогает дифференцировать миогенную атрофию от неврогенной. Гистохимическое исследование необходимо для выявления метаболических поражений мышц, а электронная микроскопия открыла целый большой класс заболеваний - непрогрессирующие миопатии.

**Прогрессирующие мышечные дистрофии.** Термином мышечные дистрофии называется группа генетически детерминированных расстройств, характеризующихся прогрессирующими дегенеративными изменениями в мышечных волокнах без первичной патологии периферического (нижнего) мотонейрона.

Различные формы отличаются друг от друга типами наследования, сроками начала процесса, характером и быстротой его течения, своеобразием топографии мышечных атрофии, наличием или отсутствием псевдогипертрофий и сухожильных ретракций и другими признаками.

Большинство мышечных дистрофий хорошо изучено клинически, их подробное описание сделано еще в конце прошлого века. Но, несмотря на почти вековую историю изучения миодистрофий, вопросыих патогенеза и лечения остаются до сего времени неразрешенными. Большие надежды возлагаются на молекулярную генетику, с помощью которой определено местонахождение генов уже многих нозологических форм.

Диагностика мышечных дистрофий нередко представляет большие трудности. Имеется большая вариабельность клинических проявлений, а малое число членов семьи затрудняет определение типа наследования.

Характерным моторным дефектом у больных с мышечными дистрофиями является "утиная" походка: больной ходит переваливаясь к боку на бок. Она связана главным образом со слабостью ягодичных мышц, прежде всего средней и малой, которые фиксируют таз относительно бедренной кости. В результате при заболевании возникает наклон таза в сторону неопорной ноги (феномен Тренделенбурга) и компенсаторный наклон туловища в противоположную сторону (феномен Дюшенна). При ходьбе сторона наклона постоянно меняется. Указанные изменения можно проверить и в пробе Тренделенбурга, попросив больного поднять одну ногу, согнув ее под прямым углом в коленном и тазобедренном суставах: таз на стороне поднятой ноги опускается (а не поднимаетсякак в норме) из-за слабости средней ягодичной мышцы опорной ноги.

Поднимаясь из горизонтального положения, больной с выраженной мышечной слабостью проксимальных мышц с трудом переворачивается на живот, затем, упираясь руками в пол, становится на четвереньки и после этого, упираясь руками в голени, затем в бедра, постепенно выпрямляется. Этот феномен "набирания по себе" носит название приема Говерса. Часто он связан со слабостью больших ягодичных мышц.

**Миодистрофия Дюшенна.** Псевдогипертрофическая мышечная дистрофия Дюшенна встречается чаще всех других заболеваний мышечной системы (30 на 100000 живых новорожденных). Характеризуется ранним началом и злокачественным течением. Классическая картина проявляется изменением походки у ребенка в возрасте 2-5 лет, к 8-10 годам дети ходят уже с трудом, к 14-15 годам они, как правило, полностью обездвижены. У детей более раннего возраста начальные симптомы проявляются отставанием двигательного развития: они позднее начинают ходить, не умеют бегать и прыгать. Больные умирают на 2-3-м десятилетии жизни.

Одними из первых признаков заболевания являются уплотнения икроножных мышц и постепенное увеличениеихобъема за счет псевдогипертрофий. Атрофии мышц бедра, тазового пояса нередко маскируются хорошо развитой подкожной жировой клетчаткой. Постепенно процесс принимает восходящее направление и распространяется за плечевой пояс, мышцы спины, а затем и на проксимальные отделы рук.

В терминальной стадии слабость мышц может распространяться на мышцы лица, глотки, дыхательные мышцы.

В развитой стадии болезни имеются такие характерные симптомы, как "утиная походка"; подчеркнутый поясничный лордоз, крыловидные лопатки, симптом "свободных надплечий". Типичны ранние мышечные контрактуры и сухожильные ретракции, особенно ахилловых сухожилий. Рано выпадают коленные рефлексы, а затем рефлексы с верхних конечностей.

Псевдогипертрофии могут развиваться не только в икроножных, но также в ягодичных, дельтовидных мышцах, мышцах живота, языка. Очень часто страдает сердечная мышца по типу кардиомиопатии. Выявляются нарушения ритма сердечной деятельности, расширение границ сердца, глухость тонов, изменения ЭКГ. Острая сердечная недостаточность - наиболее частая причина летальных исходов при миодистрофии Дюшенна. На вскрытии находят фиброз и жировую инфильтрацию сердечной мышцы.

Нередко наблюдается нарушение моторики желудочно-кишечного тракта.

Частым симптомом является снижение интеллекта. Представляет интерес тот факт, что в одних семьях олигофрения бывает резко выражена, в других сравнительно умеренно. Изменение высших психических функций обычно не прогрессирует и не коррелирует с тяжестью мышечного дефекта. Оно не может быть объяснено только педагогической запущенностью больных детей, которые рано выключаются из детских коллективов, не посещают детский сад и школу из-за двигательных дефектов. При КТ и МРТ нередко обнаруживают церебральную атрофию, возможно, связанную с нарушением пренатального развития головного мозга.

Нередко у детей развивается адипозогенитальный синдром, иногда и другие признаки эндокринной недостаточности. Часто находят изменения в костной системе: деформацию стоп, грудной клетки, позвоночника, диффузный остеопороз.

Отличительной особенностью формы Дюшенна является высокая степень гиперферментемии уже на ранних стадиях развития процесса. Так, уровень специфического для мышечной ткани фермента - креатининфосфокиназы - в сыворотке крови может превышать в десятки и даже сотни раз нормальные показатели. Резкое (в 10-100 раз) увеличение креатининфосфокиназы (КФК) при нервно-мышечной патологии должно побуждать к обсуждению прежде всего следующих заболеваний: болезни Дюшенна, болезни Беккера, полиомиозита и дерматомиозита, пароксизмалыюй миоглобулинурии, дистальной миодистрофии. Лишь в далеко зашедших стадиях болезни степень гиперферментемии постепенно снижается. Имеются сообщения о повышении КФК на стадии внутриутробного развития.

Миодистрофия Дюшенна передается по рецессивному, сцепленному с Х-хромосомой типу. Ген локализован в коротком плече Х-хромосомы. Довольно высока частота мутации гена (30%), что объясняет большое количество спорадических случаев.

Мутация (чаще всего делеция) приводит к половому или почти полному отсутствию продукта гена - структурного белка дистрофика. Физиологическая роль дистрофика до конца не установлена. Он обнаруживается в больших концентрациях в области сарколеммы, играя, видимо, определенную роль в поддержании целости этой мембраны. Отсутствие дистрофика вызывает структурные изменения в сарколемме, что в свою очередь приводит к потере внутриклеточных компонентов и повышенному входу кальция, что в конечном счете ведет к гибели миофибрилл. Полагают, что дефицит дистрофика в синаптических зонах корковых нейронов является причиной задержки психического развития.

Для медико-генетического консультирования очень важно установление гетерозиготного носительства. При миодистрофии Дюшенна у гетерозигот приблизительно в 70% случаев выявляются субклинические, а иногда и явные признаки мышечной патологии - некоторое уплотнение и даже увеличение икроножных мышц, быстрая утомляемость мышц при физической нагрузке, изменения на ЭМГ и при патоморфологическом исследовании мышечных биоптатов. Наиболее часто у гетерозиготных носительниц выявляется увеличение активности креатининфосфокиназы.

При наличии клинической картины миодистрофии Дюшенна у лиц женского пола следует в первую очередь исключить возможность аномалии по Х-хромосоме - синдром Шерешевского-Тернера (ХО), синдром Морриса (XY) или мозаицизм по этим синдромам.

Мышечная дистрофия Дюшенна, начинающая развиваться еще в пренатальном периоде, является по сути врожденной миопатией и может быть диагностирована вскоре после рождения путем проведения мышечной биопсии и определения активности КФК.

**Миодистрофия Беккера.** Наряду с тяжелой, злокачественной формой Х-сцепленной миодистрофией Дюшенна существует доброкачественная форма - болезнь Беккера. По клиническим симптомам она очень напоминает форму Дюшенна, однако начинается, как правило, позднее - в 10-15 лет, течет мягко, больные длительно сохраняют работоспособность, в возрасте 20- 30 лет и позже еще могут ходить. Фертильность не снижена, поэтому заболевание иногда прослеживается в нескольких поколениях семьи: больной мужчина через свою дочь передает заболевание внуку ("эффект деда"). Начальные симптомы, как и при болезни Дюшенна, проявляются слабостью в мышцах тазового пояса, затем в проксимальных отделах нижних конечностей. У больных изменяется походка, они испытывают затруднение при подъеме по лестнице, при вставании с низкого сиденья. Характерны псевдогипертрофии икроножных мышц. Ретракция пяточных (ахилловых) сухожилий выражена менее резко, чем при болезни Дюшенна.

При этой форме не отмечается нарушений интеллекта, кардиомиопатия отсутствует или выражена незначительно.

Как и при других Х-сцепленных миодистрофиях, при форме Беккера значительно повышается активность КФК, хотя и в меньшей степени, чем при болезни Дюшенна, не превышая 5000 ед. Ген болезни Беккера, как и болезни Дюшенна, локализуется в коротком плече Х-хромосомы; вероятно, оба локуса тесно связаны между собой или являются аллельными. В отличие от болезни Дюшенна, при которой дистрофии практически отсутствует, при болезни Беккера синтезируется аномальный дистрофии. Отличия обнаруживаются и при мышечной биопсии. При миодистрофии Беккера мышечные волокна обычно неокруглы, гиалиновые волокна, характерные для миодистрофии Дюшенна, наблюдаются крайне редко.

**Миодистрофия Ландузи-Дежерина (лицелопаточно-плечевая миодистрофия).** Заболевание передается по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью, но несколько вариабельной экспрессивностью. Встречается гораздо реже, чем миодистрофия Дюшенна (0,4 на 100 тыс. населения). Предполагают, что ген этого заболевания локализован в 4-й хромосоме. Женщины болеют чаще мужчин (3:1), Физические перегрузки, интенсивные занятия спортом, а также нерационально проводимая лечебная физкультура могут способствовать более тяжелому течению болезни.

Миодистрофия Ландузи-Дежерина - сравнительно благоприятно текущая форма мышечной патологии. Начинается она еще в возрасте около 20 лет, иногда позже. Однако в семейных случаях заболевания, когда можно проследить за младшими членами семьи в динамике, удается выявить некоторую слабость мышц, например мышц лица, и в более раннем возрасте.

Мышечная слабость и атрофия вначале появляются в мышцах лица или плечевого пояса. Постепенно эти нарушения распространяются на мышцы проксимальных отделов рук, а затеми на нижние конечности. В большинстве случаев вначале поражаются мышцы передней поверхности голеней (с развитием свисающей стопы), затем мышцы проксимальных отделов ног. На высоте заболевания грубо страдают круговые мышцы глаза и рта, большая грудная, передняя зубчатая и нижние отделы трапециевидной мышцы, широчайшая мышца спины, двуглавая, трехглавая мышцы плеча. Характерен внешний вид больных: типичное лицо миопата с "поперечной улыбкой" ("улыбка Джоконды"), протрузией верхней губы ("губы тапира"), резко выраженные крыловидные лопатки, своеобразная деформация грудной клетки с уплощением ее в переднезаднем направлении и ротацией внутрь плечевых суставов. Нередко имеется асимметрия поражения, даже в пределах одной мышцы (например, круговой мышцы рта). Может наблюдаться псевдогипертрофия икроножных, дельтовидных мышц, иногда мышц лица. Контрактуры и ретракции выражены умеренно. Сухожильные рефлексы длительное время бывают сохранены, но иногда снижаются уже на ранней стадии.

Признаки поражения сердечной мышцы выявляются редко. Активность сывороточных ферментов увеличена незначительно и может быть нормальной. Интеллект не страдает. Продолжительность жизни в большинстве случаев не снижается. Представляет интерес тот факт, что ЭМГ при миодистрофии Ландузи-Дежерина нередко не совсем типична для мышечного уровня поражения. У некоторых больных (членов одной семьи) может наблюдаться снижение амплитуды биопотенциалов, интерференционный тип кривой, у других, наоборот, уменьшение частоты и гиперсинхронная активность, иногда с типичным ритмом частокола. Следует помнить о спинальном варианте, имитирующем болезнь Ландузи-Дежерина.

**Миодистрофия Эрба-Рота (конечностно-поясная миодистрофия).** Передается по аутосомно-рецессивному типу, оба пола страдают одинаково. Начало заболевания в большинстве случаев относится к середине 2-го десятилетия жизни (14-16 лет), однако описана как ранняя, псевдодюшенновская форма, когда первые симптомы проявляются в возрасте до 10 лет и заболевание протекает тяжело, так и поздний вариант с началом после 30 лет.

Течение заболевания может быть быстрым или более медленным, в среднем полная инвалидизация наступает через 15-20 лет от начала появления первых симптомов. Миодистрофия начинается либо с поражения мышц тазового пояса и проксимальных отделов ног (форма Лейдена-Мебиуса), либо с плечевого пояса (форма Эрба). В некоторых случаях плечевой и тазовый пояса поражаются одновременно. Довольно значительно страдают мышцы спины и живота. У больных имеется характерная "утиная" походка, затруднено вставание из положения лежа и сидя, подчеркнут поясничный лордоз. Мышцы лица в большинт стве случаев не страдают. Для этой формы малохарактерны контрактуры и псевдогипертрофии. Могут иметь место концевые атрофии и сухожильные ретракции. Интеллект обычно сохранен. Сердечная мышца большей частью не поражена. Уровень ферментов в сыворотке крови, как правило, повышен, однако не столь резко, как при Х-сцепленной миодистрофии. Есть указания, что у больных мужского пола уровень КФК выше, чем у больных женщин. Имеется значительная разница в экспрессивности мутантного гена у разных членов семьи - наряду с тяжелой клинической картиной могут быть сравнительно легкие и даже стертые клинические симптомы. Смерть обычно наступает от легочных осложнений.

Поскольку клинику конечностно-поясной миодистрофии особенно охотно имитируют нервно-мышечные заболевания иного характера, необходимо, особенно в спорадических случаях и при позднем начале заболевания, проводить тщательное клиническое обследование для исключения спинальной амиотрофии, полимиозита, метаболических, эндокринных, токсических, лекарственных, карциноматозных миопатий. В прошлом имела место явная гипердиагностика этой формы мышечных дистрофий.

**Лечение мышечных дистрофий.** Терапевтические возможности при мышечных дистрофиях весьма ограничены. Этиологического и патогенетического лечения практически не существует. Симптоматическое лечение направлено прежде всего на предотвращение развития контрактур, поддержание имеющейся мышечной силы и, возможно, на некоторое снижение скорости развития атрофии. Основная задача состоит в том, чтобы максимально продлить период, в течение которого больной способен самостоятельно передвигаться, так как в лежачем положении быстро нарастают контрактуры, сколиоз, дыхательные расстройства. Лечебный комплекс должен включать в себя лечебную гимнастику, массаж, ортопедические мероприятия, медикаментозную терапию.

Лечебная гимнастика состоит из пассивных и активных движений, выполняемых во всех суставах в различных положениях: стоя, сидя, лежа, при различном положении конечностей. Активные движения предпочтительнее выполнять в изометрическом режиме. Занятия гимнастикой необходимо проводить регулярно по нескольку раз в день. В то же время следует предостеречь от чрезмерных упражнений, особенно сопровождающихся перерастяжением мышц. Важное значение (особенно после иммобилизации больного) имеют дыхательные упражнения.

Ортопедические мероприятия консервативного (специальные шины) и оперативного характера (ахиллотомия, пересечение икроножной мышцы), направленные на коррекцию контрактур и формирующихся патологических установок конечностей, также имеют целью сохранить возможность самостоятельного передвижения. При этом в каждом случае необходимо индивидуально взвесить предполагаемую пользу и возможный вред от оперативного вмешательства. Следует учитывать, что нередко (в частности, при выраженном гиперлордозе и слабости четырехглавой мышцы бедра) эквиноварусная установка стоп имеет компенсаторное значение и после проведения, например, ахиллотомии больной может оказаться окончательно обездвиженным. При развивающихся контрактурах рекомендуется проводить осторожное растяжение мышц до 20-30 раз в день с последующим наложением шины на время сна.

Медикаментозная терапия предполагает назначение препаратов метаболического действия, направленных на восполнение энергетического и белкового дефицита, однако их эффективность весьма сомнительна. Применяют антагонисты кальция (в связи с выявленным при болезни Дюшенна дефектом клеточных мембран, приводящим к повышенному поступлению кальция внутрь клетки), иммуномодуляторы, фосфорсодержащие соединения (АТФ, фосфаден), витамин Е (100мг внутрь 3 раза в день). Показано, что при болезни Дюшенна применение преднизолона (0,75 мг/кг в сутки) может драматически увеличивать силу мышц, однако этот эффект сохраняется неболее года и в целом не влияет на исход заболевания. В связи с серьезными побочными эффектами, возникающими ври длительном применении препарата, его использование нецелесообразно. Оценки эффекта анаболических стероидов противоречивы и их назначение зачастую сопряжено с неоправданным риском. Оценивая эффект тех или иных препаратов при болезни Дюшенна, следует учитывать, что при умеренной выраженности заболевания у больных в возрасте 3-6 лет может отмечаться относительная стабилизация состояния, связанная с возрастным развитием мышечной системы, приобретением двигательных навыков, что может в какой-то степени временно скомпенсировать непрерывно текущий дистрофический процесс.

Определенное значение имеет коррекция питания больного, рекомендуется диета с высоким содержанием белка и низким содержанием жиров и пониженной калорийностью при оптимальном содержании витаминов и микроэлементов. Важную роль играет психологическая поддержка больного, продолжение обучения, правильная профессиональная ориентация.

**СПИНАЛЬНЫЕ АМИОТРОФИИ**

Многоликая группа наследственных заболеваний, в основе которых лежит поражение передних рогов спинного мозга. Принято считать, что спинальные амиотрофии - это один из вариантов болезни моторного нейрона.

Клинически поражение передних рогов проявляется вялым параличом и атрофией мышц. Кроме того, главным образом у взрослых, могут возникать фасцикуляции в покое, однако они более характерны для быстро прогрессирующих заболеваний. В то же время при медленно прогрессирующих поражениях, имеющих место в большинстве случаев спинальных амиотрофии, фасцикуляции в пораженных мышцах наблюдаются нечасто; лишь при произвольном напряжении, осуществляемом против сопротивления, могут возникать неритмичные сокращения больших мышечных пучков. Кроме того, у этих больных фасцикуляции в покое могут провоцироваться применением антихолинэстеразных препаратов.

Различные виды спинальных амиотрофии отличаются главным образом возрастом начала, скоростью прогрессирования заболевания и типом наследования. В большинстве случаев наблюдается симметричная слабость проксимальной мускулатуры, и лишь для редких вариантов характерно поражение дистальных мышц, асимметричное поражение, вовлечение бульбарной мускулатуры. Чувствительных расстройств не бывает. Большинство форм наследуется по аутосомно-рецессивному типу, однако иногда, главным образом у взрослых, может наблюдаться аутосомно-доминантный или Х-сцепленный рецессивный тип наследования.

Лечение спинальных амиотрофии - симптоматическое. Принципы реабилитации совпадают с лечением миодистрофий.

**Болезнь Верднига-Гоффмана (острая злокачественная инфантильная спинальная амиотрофия).** Аутосомно-рецессивное заболевание, встречающееся с частотой 1:25 000 новорожденных. Во время беременности в 30% случаев отмечают вялое шевеление плода. Начальные проявления болезни возникают с рождения и в первые *5* мес. Течение процесса злокачественное, быстро прогрессирующее. Средний возраст смерти детей 7 мес; 95% детей умирают до 1,5 лет. Основная причина смерти - респираторные инфекции.

Уже в первые дни после рождения ребенка выявляются явные парезы мускулатуры с понижением мышечного тонуса я снижением сухожильных рефлексов. Иногда констатируется полная арефлексия. Характерен бульбарный синдром с фасцикуляциями в языке. Мимические мышцы поражаются на поздней стадии. Диафрагма обычно не вовлекается. Фасцикуляции в скелетной мускулатуре чаще отсутствуют. Как правило, отмечается тахикардия. В 10% случаев встречаются деформации или контрактуры суставов, которые могут напоминать врожденный артрогрипоз.

Спинальную амиотрофию Верднига-Гоффмаиа следует дифференцировать от других заболеваний, вызывающих синдром "вялого ребенка". Синдром проявляется выраженной мышечной гипотонией, сопровождающейся избыточной подвижностью в суставах, характерна поза "лягушки" с отведенными бедрами и ротированными кнаружи стопами. Болезнь Верднига-Гоффмана выявляется более чем в 60% случаев синдрома "вялого ребенка". Реже его причинами являются атоническая форма детского церебрального паралича, врожденные миопатии, неонатальная или врожденная миастения, мышечные дистрофии, ботулизм, синдром Дауна, внутриутробный полиомиелит, врожденная полиневропатия, метаболические расстройства, синдром Марфана.

**Хроническая инфантильная спинальная амиотрофия.** Аутосомно-рецессивное заболевание, отличается от болезни Верднига-Гоффмана более поздним началом (между 3-м и 24-м месяцем) и относительно медленным прогрессированием симптомов. Если заболевание возникает на первом году жизни, то ребенок быстро теряет приобретенные ранее двигательные навыки, перестает сидеть, стоять и ходить. Нередко первые симптомы выявляются после перенесенной инфекции или пищевой интоксикации. Вялые парезы вначале возникают в ногах, преимущественно в проксимальных отделах, затем в мышцах туловища и рук; вслед за этим появляется слабость в мышцах шеи, бульбарной мускулатуре. Фасцикуляции в языке и скелетных мышцах встречаются более чем у 50% пациентов. Вялые парезы сопровождаются возникновением контрактур, сколиоза. Нередко отмечается общий гипергидроз. К 4-5 годам обычно в результате дыхательной недостаточности развивается пневмония и наступает летальный исход.

При позднем начале заболевания оно течет более доброкачественно, поражая главным образом мышцы туловища и тазового пояса. Диагностика хронической инфантильной спинальной амиотрофии, так же как и диагностика болезни Верднига-Гоффмана, основывается (помимо раннего начала заболевания и характерной клинической картины) на результатах ЭМГ. Почти всегда выявляется спонтанная биоэлектрическая активность в покое с наличием потенциалов фасцикуляций. При произвольных сокращениях регистрируется уреженная электрическая активность с "ритмом частокола". Ферменты сыворотки крови обычно нормальны.

**Болезнь Кугельберга-Веландер (ювенильная форма спинальной амиотрофии).** В 1955 г. G.Wohlfart и соавт. описали заболевание, проявляющееся проксимальными мышечными атрофиями и напоминающее мышечную дистрофию, но с распространенными фасцикуляциями. В 1956 г. Е. Kugelberg и L. Welander подчеркнули, что заболевание протекает сравнительно доброкачественно; тщательное электромиографическое обследование установило спинальный характер мышечной атрофии.

Болезнь возникает между 2 и 15 годами, в большинстве случаев в возрасте до 5 лет и очень медленно прогрессирует. Больные длительно сохраняют возможность самообслуживания и даже иногда работоспособность. По клиническим симптомам заболевание напоминает миодистрофию Эрба. Мышечная слабость и атрофия развиваются вначале в проксимальных отделах нижних конечностей и тазовом поясе, затем распространяются на плечевой пояс. Сходство с миодистрофией Эрба подкрепляется наличием у 1/4 больных псевдогипертрофии икроножных мышц. Костные деформации и сухожильные ретракции, как правило, отсутствуют. Процесс может распространяться на бульбарный отдел.

Параклинические исследования при болезни Кугельберга-Веландер обнаруживают довольно своеобразные изменения: если ЭМГ указывает на отчетливые признаки переднерогового поражения, то патоморфологическая картина при биопсии мышц выявляет смешанную картину - наряду с неврогенной амиотрофией имеются признаки мышечного поражения. Активность ферментов, в том числе КФК, нередко повышена, хотя и в меньшей, степени, чем при истинной миодистрофии.

**ВРОЖДЕННЫЕ МИОПАТИИ**

Врожденные миопатии представляют собой группу наследственных, как правило, непрогрессирующих либо медленно прогрессирующих заболеваний, выявляющихся обычно непосредственно после рождения или вскоре после него. Для их обозначения ранее применялся термин "доброкачественная врожденная гипотония". В настоящее время их наименования определяются патоморфологическими изменениями, выявляемыми при электронной микроскопии мышечного биоптата. По клинической картине большинство врожденных миопатии мало чем отличается друг от друга. Признаки того, что у плода развивается миопатия, могут быть зафиксированы еще во внутриутробном периоде, в этом случае будущая мать обычно замечает, что движения плода недостаточно активны. После рождения у ребенка, как правило, отмечается выраженная генерализованная гипотония; врожденные миопатии являются одной из причин синдрома "вялого ребенка". Мышечная слабость обычно распространяется на тазовый пояс и проксимальные отделы ног, в то время как мышцы плечевого пояса и рук поражаются в меньшей степени. В ряде случаев наблюдается генерализованная мышечная слабость. Нередко отмечается недоразвитие мышц. При некоторых врожденных миопатиях может быть слабость мимических и/или экстраокулярных мышц, в последнем случае больные никогда не жалуются на двоение. Нередко наблюдаются врожденный вывих бедра, долихоцефалическая форма головы, готическое небо, конская стопа, кифосколиоз.

Характерна задержка моторного развития: дети поздно начинают сидеть, вставать, ходить, часто падают при ходьбе и практически не способны бегать. Позднее они, как правило, не в состоянии выполнить простейших гимнастических упражнений, участвовать в подвижных играх. В результате ребенок не может полноценно участвовать в жизни детского коллектива, а поскольку интеллект практически всегда сохранен, то моторный дефект служит источником постоянного эмоционального напряжения.

Рефлексы могут быть нормальными, сниженными или отсутствовать. Уровень КФК обычно нормален или несколько повышен. При ЭМГ, как правило, выявляются кратковременные низкоамплитудные полифазические двигательные потенциалы. При биопсии выявляется преимущественное поражение тонических "красных" волокон (I типа) или фазических "белых" волокон (II типа). Скорость проведения по двигательным и чувствительным волокнам нормальна. Чрезвычайно важным моментом является отсутствие прогрессирования или очень медленное прогрессирование мышечной слабости. Поскольку врожденная миопатия часто сочетается с врожденным вывихом бедра, ее необходимо исключить в каждом случае диагностики вывиха.

**Болезнь центрального стержня.** Наследуется по аутосомно-доминантному типу, хотя имеются и спорадические формы. Часто отмечается врожденный вывих бедра. Мышечная слабость обычно не прогрессирует. Имеется повышенный риск развития злокачественной гипертермии при проведении операции с общей анестезией. Это имеет важное практическое значение, поскольку такие больные нередко подвергаются операциям по поводу вывиха бедра или конской стопы.

При исследовании мышечных биоптатов, помимо преобладания мышечных волокон I типа, в самих волокнах выявляются аномальные миофибриллы (так называемые стержни), которые располагаются в центре волокна, хотя могут отмечаться и на периферии. Большинство волокон имеет лишь один стержень, хотя в некоторых их число доходит до 5. При электронной микроскопии выявлено, что в этих стержнях отсутствуют митохондрии и соответственно при гистохимических исследованиях в стержнях, протягивающихся вдоль всего волокна, не выявляется активности окислительных ферментов митохондрии.

**Немалиновая миопатия.** Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу, встречаются и спорадические случаи. Помимо долихоцефалической формы черепа, у многих больных имеется удлиненное лицо, готическое небо, недоразвитие мускулатуры. Наряду со слабостью мышц конечностей нередко наблюдается и слабость мышц лица. Мышечная слабость прогрессирует примерно у половины больных. У некоторых больных непосредственно после рождения может возникать тяжелое состояние, связанное со слабостью дыхательных мышц, языка, жевательных и глотательных мышц, проявляющееся цианозом, аспирацией, инфекционным поражением дыхательных путей, затруднениями при кормлении; возможны летальные исходы.

При мышечной биопсии выявляется преобладание мышечных волокон I типа. Под сарколеммой часто выявляются скопления нитеобразных структур (греч. пета - нить). При электронной микроскопии показано, что нитеобразные структуры происходят из Z-дисков. Иногда нити выявляются во всех волокнах, иноща лишь в некоторых из них. Отсутствует корреляция между числом волокон с нитями и тяжестью заболевания. Следует отметить, что аналогичные нитеобразные структуры могут выявляться и при других врожденных миопатиях, а также у фенотипически здоровых гетерозиготных носителей рецессивного гена.

Описаны случаи, когда заболевание проявляется в более позднем возрасте снижением силы мышц проксимальных отделов, чаще на ногах, или лопаточно-перонеальным синдромом с "повисшей" стопой.

**Центральноядерная (миотубулярная) миопатия.** Наследуется аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным путем, отмечаются также спорадические случаи. Мышцы лица и экстраокулярные мышцы поражены примерно у половины больных. При мышечной биопсии часто выявляются волокна с центрально расположенными ядрами, при отсутствии волокон с нормальным расположением ядер под сарколеммой. Иногда в волокнах отсутствуют центральные миофибриллы, в связи с чем волокна напоминают эмбриональные мышечные клетки или миотубулы (при исследовании с помощью светового микроскопа); отсюда название - "миотубулярная миопатия". В ряде случаев наблюдается также уменьшение диаметра волокон I типа.

**Х-сцепленная миотубулярная миопатия (гипотрофия волокон I типа с центральными ядрами).** Представляет собой отдельную форму врожденной миопатии. Выраженность клинических проявлений весьма варьирует: иногда поражение бывает столь тяжелым, что ребенок; умирает на 1-2-й день после рождения. Во время беременности отмечается слабое шевеление плода. Дети обычно рождаются с цианозом вследствие выраженной дыхательной недостаточности. Если они выживают, то в последующем у них отмечается непрогрессирующая генерализованная мышечная слабость, захватывающая лицевые и экстраокулярные мышцы. При исследовании биоптатов выявляются мышечные волокна, напоминающие миотубулы, а также уменьшенные в размерах (гипотрофичные) волокна I типа. Аналогичные изменения могут быть найдены и у здоровых носителей патологического гена.

**Врожденная миопатия с диспропорцией типов мышечных волокон.** У детей непосредственно после рождения отмечаются гипотония и генерализованная мышечная слабость. Часты контрактуры и множественные деформации скелета, такие как вывих бедра, кифосколиоз, вирусная или вальгусная деформация стопы. В первые годы мышечная слабость может прогрессировать, в дальнейшем состояние стабилизируется. Иногда слабость может даже уменьшаться. Дети часто выглядят несоразмерно маленькими для своего возраста. При биопсии выявляется относительное уменьшение числа волокон I типа в сравнении с числом волокон II типа. В половине случаев, однако, наблюдается обратное соотношение с преобладанием волокон I типа.

**Многостержневая болезнь.** В мышечных волокнах наблюдаются множественные малые области (диаметром 5-10 мкм) исчезнования поперечной исчерченности. Выяснено, что в этих областях наблюдается не только дезинтеграция саркомеров, но и уменьшение числа или отсутствие митохондрий. Если размер таких областей в диаметре не превышает 3мкм, то говорят о болезни малых стержней (minicore disease). Это заболевание наблюдается особенно редко. Если размеры зон поражения больше (35-75 мкм) и если они также содержат везикулярные ядра, говорят о локальном исчезновении поперечной исчерченности. При этом заболевании часто поражаются наружные мышцы глаза и отмечается прогрессирование. Иногда в биоптате или даже в одном волокне могут выявляться все три описанных типа изменений, что делает гистологическую диагностику необычайно трудной.

Иногда клинические проявления многостержневой болезни непосредственно после рождения отсутствуют и появляются лишь в детском возрасте или даже у взрослых. Передается аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным путем.

**МИАСТЕНИЯ И МИАСТЕНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ**

Миастения (miastenia gravis pseudoparalitica) характеризуется выраженным феноменом патологической мышечной утомляемости и мышечной слабостью. Этиология заболевания не установлена. Имеются описания семейных случаев, хотя наследственный характер болезни не доказан. В большинстве случаев у больных находят опухоль или гиперплазию вилочковой железы. Однако наряду с высоким терапевтическим эффектом тимэктомии или рентгеновского облучения вилочковой железы у некоторых больных миастения впервые выявляется после операции по поводу тимомы.

**Патогенез.** Патогенез миастении сложен. Бесспорен факт нарушения нервномышечной передачи, что подтверждается целым комплексом фармакологических воздействий и результатами современных морфологических исследований с использованием электронной микроскопии. Постсинаптический блок связывают с уменьшением числа холинергических рецепторов концевой пластинки и/или их недостаточной чувствительностью к ацетилхолину, а также с нарушением синтеза ацетилхолииа в результате дефекта активности ферментов. Определяющую роль в развитии этого состояния играют, очевидно, аутоиммунные нарушения.

Циркулирующие антитела к белку ацетилхолиновых рецепторов обнаружены у 90% больных с генерализованной формой миастении и у 70% больных с окулярной формой. Имеется корреляция между титром антител и тяжестью миастении, однако она выявляется не во всех случаях, что свидетельствует о гетерогенной природе заболевания. Методы лечения, приводящие к снижению титра антител, такие как тимэктомия, применение иммунносупрессивных препаратов, плазмаферез, часто приводят к клиническому улучшению. Первоначально предполагалось, что антитела блокируют рецепторы, однако затем выяснилось, что они реагируют не только с активными центрами рецепторов, но и с их белковым компонентом, вызывая ускоренную деградацию рецепторов. Важную роль в образовании антител играет тимус, в котором обнаруживаются лимфоциты, вырабатывающие антитела к рецепторам.

Тимома обнаруживается у 10% больных миастенией, в целом же патология тимуса (чаще в виде гиперплазии) выявляются у 60% больных. При этом миастения развивается у 30% больных с тимомой, 60% из них составляют мужчины.

**Клиника.** Миастения характеризуется патологической мышечной утомляемостью - уникальным и специфическим признаком этого заболевания. Развивающаяся при этом мышечная слабость отличается от обычных парезов тем, что при повторении движений (особенно в частом ритме) она резко возрастает и может достигнуть степени полного паралича. При работе в медленном темпе, особенно после сна и отдыха, сила мышц сравнительно долго сохраняется.

Заболевание в большинстве случаев возникает в возрасте 20-30 лет, хотя нередки случаи появления первых симптомов миастении в детском возрасте или в пубертатном периоде. Чаще (в 2 раза и более) заболевают лица женского пола. Миастения может развиваться и в пожилом возрасте, тогда, как правило, болеют мужчины, и нередко у них обнаруживают тимому. Развитие заболевания чаще подострое или хроническое, хотя возможно и острое, связанное с провоцирующими воздействиями инфекций, интоксикаций, а также эндокринных сдвигов (беременность, климактерический период). По характеру течения выделяют прогрессирующую форму (постепенное нарастание тяжести и распространенности миастеиических проявлений), стационарную форму, или миастеническое состояние (стабильность дефектов миастенического типа на протяжении значительного срока) и миастенические эпизоды (короткие периоды миастенических нарушений и длительные спонтанные ремиссии).

По клиническим симптомам различают миастению локализованную - с поражением глазодвигательных мышц (глазная форма), мышц языка, гортани, глотки (бульбарная форма) и наиболее часто встречающуюся генерализованную миастению.

В типичных случаях первыми появляются глазодвигательные нарушения. Больные жалуются на двоение предметов, особенно при длительном чтении, опущение век. Характерны асимметричность поражения и динамичность симптомов: в утренние часы состояние лучше, вечером птоз и двоение значительно нарастают. Как правило, в начальных стадиях имеется поражение лишь отдельных глазодвигательных мышц, однако во мере развития процесса может наступить полная наружная офтальмоплегия. Неспособность длительно удерживать взор при боковом отведении может создать ошибочное мнение о наличии нистагма и, соответственно, межъядерной офтальмоплегии, что на ранней стадии может привести к диагностической ошибке. Внутренние мышцы глаза страдают очень редко, зрачковые реакции сохранены, хотя иногда наблюдается анизокория или истощение реакции зрачков на свет при повторных исследованиях. Позднее присоединяются слабость и утомляемость мимической мускулатуры и жевательных мышц. Поражение бульбарной мускулатуры приводит к нарушению функции мягкого неба и надгортанника: больные жалуются на затруднение проглатывания пищи, попадание жидкости в нос (эти симптомы усиливаются в процессе еды), на "носовой" оттенок голоса, его "затухание", утомляемость во время разговора. Типична и жалоба на утомление жевательных мышц при пережевывании твердой пищи. В тяжелых случаях больные вынуждены делать перерыв во время еды. Иногда они испытывают затруднения даже при проглатывании слюны. Из-за нарушения глотания могут развиваться аспирационная пневмония или алиментарное истощение. Нередко у больных, особенно в поздних стадиях, на языке имеются 3 продольные борозды, что может иметь определенное диагностическое значение.

При распространении слабости на мышцы конечностей, как правило, больше страдают мышцы проксимальных отделов, вначале в руках. Традиционна жалоба женщин на утомляемость при причесывании. Нередко поражаются мышцы шеи, особенно разгибателя; при этом возникает характерное списание головы. При генерализованных формах миастении одним из наиболее тяжелых симптомов является слабость дыхательных мышц. Сухожильные рефлексы могут быть сохранены или истощаются при повторных исследованиях. Изредка отмечаются мышечные атрофии, особенно в мышцах языка, шеи, проксимальных отделов рук; они обычно выражены умеренно, при улучшении состояния могут уменьшаться и исчезать. Не наблюдается нарушений чувствительности, двигательных нарушений центрального типа, а также тазовых нарушений.

Миастения в детском возрасте протекает в виде четырех клинических форм: неонатальной, врожденной, ранней детской и ювенильной. Неонатальная миастения отмечается у детей, родившихся у матерей, болеющих миастенией, и развивается в результате перехода антител через плаценту. У детей отмечается резко выраженная гипотония мышц, слабей крик, слабое сосание, частое поверхностное дыхание. Клиническая картина может соответствовать синдрому "вялого ребенка". Отмечается четкий терапевтический эффект при введении антихолинэстеразных средств. Обычно все явления проходят через 4-6 нед.

Врожденная миастения возникает у детей, матери которых" как правило, не болеют миастенией. Заболевание может проявляться слабым шевелением плода, а в постнатальиом периоде - слабым криком, затруднением сосания, глотания, птозом, ограничением подвижности глазных яблок, вялыми движениями в конечностях. Течение заболевания длительное. Антихолинэстеразные препараты, плазмаферез и хирургическое лечение неэффективны. Антитела к ацетилхолиновым рецепторам не выявляются. В настоящее время описано несколько вариантов врожденной миастении. В одних случаях имеется врожденный постсинаптический дефект, в других - пресинаптический. Тип наследования бывает различным. У небольшой части больных может наблюдаться спонтанная ремиссия.

Ранняя детская миастения развивается, как правило, на 1-ми 2-м году жизни, протекает сравнительно мягко, характеризуется в большинстве случаев глазодвигательными нарушениями. В процесс могут вовлекаться также мимические и жевательные мышцы.

Ювенильная форма встречается чаще других, первые симптомы проявляются в возрасте 11-16 лет, болеют преимущественно девочки. Имеются, как правило, генерализованиые нарушения. Могут присоединяться мышечные гипотрофии.

В пожилом возрасте миастения начинается обычно с глазодвигательных нарушений, процесс быстро генерализуется, рано появляются дыхательные нарушения.

При миастении может наблюдаться острое ухудшение состояния, обусловленное влиянием экзогенных к эндогенных причин, оно носит название миастенического криза. У больных со средней, а иногда и легкой формами миастении остро развиваются генерализованная мышечная слабость, выраженные бульбарные нарушения (афония, дизартрия, дисфагия), появляются дыхательные нарушения. Снижается эффективность антихолинэстеразных препаратов. Мышечная слабость, доходящая иногда до состояния тетраплегии, сопровождается выраженными вегетативными нарушениями в виде тахикардии, слабого пульса, мидриаза и пареза кишечника. Иногда в течение нескольких десятков минут может наступить смерть.

**Диагностика и дифференциальная диагностика.** Для диагностики миастении важное значение имеет выявление характерных жалоб на преходящие нарушения двигательной активности, четко зависящие от степени физической нагрузки, а также на колебание интенсивности всех нарушений в течение дня. Следует учитывать возможность спонтанных ремиссий и экзацербаций в связи с интеркуррентными инфекциями и интоксикациями. Особые трудности обычно вызывает распознавание миастении, начинающейся в пожилом возрасте. Как правило, в этих случаях предполагается нарушение мозгового кровообращения.

Существуют специальные пробы, позволяющие выявить у больного патологическую мышечную утомляемость. В первую очередь необходимо исследовать мышцы, наиболее поражаемые при миастении: наружные мышцы глаза, вовлекающиеся в 90% случаев, бульбарные мышцы, мышцы проксимальных отделов конечностей и разгибателей шеи. Чтобы спровоцировать появление или нарастание птоза или диплопии, необходимо попросить больного в течение не менее 30 с не отрываясь смотреть вверх или в сторону (либо на источник света). Дизартрия может появиться в процессе беседы, ее можно спровоцировать, попросив больного посчитать или прочитать какой-либо текст вслух. Слабость жевательных мышц можно выявить, попросив больного быстро открывать и закрывать рот (здоровый человек в течение 30 с может сделать около 100 таких движений). Слабость сгибателей шеи можно выявить, попросив лежащего на спине больного приподнять голову и смотреть в течение 1 мин на свой пупок. Для выявления слабости мышц плечевого пояса необходимо, чтобы больной вытянул руки вперед или в стороны и сохраняя эту позу в течение 3 мин. Для определения слабости мышц ног можно попросить больного сделать глубокие приседания, походить на носках, пятках. У некоторых больных можно выявить феномен М. Уолкер: повторные сжимания и разжимания кистей вызывают не только слабость мышц предплечий, но и нарастание птоза. Если при выполнении пробы на плечи накладывается сдавливающая манжета, то птоз развивается в течение нескольких секунд после снятия манжеты.

Очень важное место в диагностике занимает прозериновая проба. При этом нужно помнить, что доза прозерина должна быть достаточной от 1,5 до 3 мл (в зависимости от массы тела) 0,05% раствора, который вводится подкожно. Для устранения побочных эффектов прозерина назначают атропин (0,5 мл 0,1% раствора). В типичных случаях отмечается драматический эффект - через 20-40 мин после введения наступает регресс практически всех симптомов. Закономерно возвращение их к исходному уровню через 2-2,5 ч. Имеются формы миастении, относительно малочувствительные к антихолинэстеразным препаратам, в частности глазная форма.

Особо важным методом верификации диагноза миастении служит электромиографическое исследование. Производится супрамаксимальная стимуляция двигательного нерва с частотой 1-3 в секунду. Поверхностным электродом регистрируется суммарный потенциал действия мышц. Первый потенциал действия обычно нормальный, амплитуда последующих прогрессивно снижается. Для миастении типично снижение амплитуды потенциала действия не менее чем на 10%. Могут быть и другие электрофизиологические феномены: посттетаническая потенциация, посттетаническое истощение. Степень блока нервно-мышечной передачи при ЭМГ-исследовании обычно соответствует выраженности клинических признаков нарушений двигательной функции.

Биопсия мышцы не имеет существенного диагностического значения. Могут обнаруживаться атрофия мышечных волокон II типа, признаки денервации, лимфоцитарная инфильтрация, но, как правило, биопсия бывает нормальной: Более достоверные изменения находят в биоптате, взятом из области концевой пластики, с последующим исследованием методом прижизненной окраски метиленовым синим или с помощью электронной микроскопии (расширение синаптической щели).

Дифференциальный диагноз проводят с рассеянным склерозом, внутристволовой опухолью, полиоэнцефалитом, базальным менингитом, а при скелетной форме болезни - с миопатией, полиомиозитом, синдромом Мак-Ардла.

**Лечение.** Основными задачами терапии являются улучшение нервно-мышечной передачи и предотвращение дальнейшей деструкции рецепторов ацетилхолина путем влияния на аутоиммунный процесс, направленный против ацетилхолиновых рецепторов.

Антихолииэстеразные препараты. Наиболее часто используют прозерин и калимин (местинон). Эти препараты ингибируют холинэстеразу - фермент, который гидролизует ацетилходин до холина и ацетилкоэнзима А в синаптической щели.

Улучшение нервно-мышечной передачи происходит в результате повышения концентрации ацетилхолина в синаптической щели, однако возможно, что механизм действия этих лекарств сложнее.

Прозерин является препаратом короткого действия: он приводит к быстрому эффекту, максимальная концентрация препарата в плазме крови отмечается менее чем через час, прекращение действия - через 2-3 ч. Патентованные таблетки содержат 15 мг прозерина. При нарушении глотания прозерин (в ампуле содержится 1 мл 0,05% раствора) вводят либо подкожно по 3 мл (1,5 мг), либо внутривенно по 1 мл (0,5 мг). Эффект от приема калимина наступает медленнее и сохраняется в течение 3-5 ч после приема препарата. Прозерин принимают периодически, в основном для кратковременного повышения мышечной силы перед предстоящей физической нагрузкой или перед едой. Суточная доза калимина, распределенная на несколько приемов, обеспечивает долгосрочный эффект в течение всего дня. Дозу препаратов подбирают индивидуально. При умеренной выраженности заболевания может быть достаточным прием прозерина непосредственно перед едой или 60 мг калимина 3-4 раза в день. В тяжелых случаях требуется частый прием калимина, иногда каждые 3 ч в дневное и, возможно, ночное время.

При тяжелом течении миастении усиление мышечной слабости на фоне лечения антихолинэстеразными препаратами может быть обусловлено обострением болезни или развитием холинергического криза в результате конкурентной деполяризационной блокады ацетилхолиновых рецепторов. При холинергическом кризе наблюдаются фасцикуляции, узкие зрачки, гиперсаливация, повышенное потоотделение, бледность, брадикардия, диарея, кишечные колики. Однако, если пациент одновременно получает атропин (для предупреждения нежелательных эффектов антихолинэстеразных средств), клиника криза может быть менее четкой. Следует иметь в виду, что наиболее резистентны к антихолинэстеразной терапии дыхательные мышцы, поэтому в данной ситуации необходимы перевод больного в отделение реанимации, отмена всех препаратов, проведение по показаниям ИВЛ. Подбор новой дозы лекарств начинают через 2-3 дня.

Внезапное нарастание мышечной слабости с возникновением дыхательной недостаточности может быть обусловлено и миастеническим кризом. Отличить миастенический криз от гораздо реже встречающегося холинергического бывает нелегко; к тому же следует учитывать, что может быть сочетание обоих типов криза. При сомнениях в диагнозе следует отказаться от применения антихолинэстеразных средств и проводить симптоматическую терапию, прежде всего ИВЛ. Проведение в неясных случаях прозеринового теста может (при наличии холинергического криза) резко ухудшить состояние, поэтому, если его и следует проводить, то с крайней осторожностью. Для лечения миастенического криза парентерально применяют прозерин, кроме того, используют преднизолон в дозе 100 мг в течение 3 нед.

Длительное лечение антихолинэстеразнями средствами в высоких дозах может приводить к нарушению нервно-мышечной передачи и морфологическим изменениям в концевой двигательной пластинке. С помощью электромиографии у таких пациентов обнаруживают нейрогенную атрофию мышц.

**Тимэктомия.** В среднем стойкая ремиссия или улучшение отмечаются по данным различных статистик у 70% оперированных. Наилучшие результаты отмечены у лиц с небольшой давностью заболевания (от 2 до 5 лет) независимо от пола и возраста.

Прозноз при оперативном вмешательстве хуже у больных пожилого возраста, при наличии тимомы и в случае ее инвазивного роста (по сравнению с локализованной формой). Обнаружение в вилочковой железе большого числа герминативных центров служит неблагоприятным признаком. Послеоперационное облучение может вызвать преходящее ухудшение состояния больного.

Тимэктомия показана при наличии тимомы, а также всем больным при генерализованной миастении, а также при тяжелом течении других форм миастении (в том числе окулярной) при отсутствии эффекта от терапии антихолин-эстеразными препаратами. Не рекомендуется проведение операции больным старше 70 лет, а также при незначительной выраженности симптоматики. Наиболее надежным методом визуализации увеличенной вилочковой железы без оценки доброкачественности процесса является КТ переднего средостения. Результаты обычной томографии в боковой проекции менее надежны.

В специализированных центрах достигнут низкий уровень операционной летальности. Ведение послеоперационных больных осуществляется в блоках интенсивной терапии; в первые дни дозу антихолинэстеразных препаратов снижают до примерно 50% от предоперационной. В этот период прозерин обычно применяют парентерально. Больным, оперированным по поводу тимомы, проводят облучение области переднего средостения.

В плане подготовки к операции проводят плазмаферез с целью достижения временной ремиссии. Эта процедура осуществляется периодически в течение нескольких месяцев до операции, а также после нее.

**Иммуносупрессивная терапия.** Стероиды часто весьма эффективны при миастении и позволяют достичь длительной ремиссии. Однако в тяжелых случаях, по мнению некоторых исследователей, до начала применения стероидов целесообразно произвести тимэктомию,имея в виду возможность развития побочных эффектов и менее благоприятные условия для операции и заживления в послеоперационном периоде на фоне стероидной терапии. Предпочтительно назначение препарата 1 раз в день; чаще используют преднизолон. Назначение преднизолона нередко усиливает мышечную слабость. Поэтому рекомендуется начинать лечение с маленькой доз - 10 мг через день, затем ее увеличивают на 10 мг каждую неделю, таким образом оптимальная доза 50-100 мг через день достигается примерно через 10 нед; по достижении ремиссии дозу постепенно снижают по 5 мг в месяц до поддерживающей дозы 20-40 мг через день. С профилактической целью показан прием хлорида калия, блокаторов Н-рецепторов. В течение 1-го месяца улучшение состояния наступает у 80% больных, однако через 3 мес положительная динамика сохраняется менее чем у 50% больных. Результаты стероидной терапии не зависят от предшествовавшей ей тимэктомии или имеющейся патологии вилочковой железы. На фоне лечения стероидами уровень антител к рецепторам ацетилхолина, как правило, снижается. Однако возможность длительного примененияэтих препаратов ограничена в связи с вызываемыми побочными эффектами.

Эффективное иммуносупрессивное действие оказывает азатиоприн. Его назначают ежедневно в нарастающих дозах - от 50 до 150-200 мг/сут. На фоне приема азатиоприна можно значительно быстрее снизить дозу стероидов. Клинический эффект проявляется через 6-12 нед и достигает максимума спустя год и более от начала лечения.

На фоне улучшения состояния постепенно уменьшают дозу антихолинэстеразных препаратов. Патология вилочковой железы не влияет на наблюдаемый клинический эффект азатиоприна; во время лечения уровень антител против рецепторов прогрессивно снижается.

Терапия азатиоприном может продолжаться несколько лет, и только в ряде случаев отмена препарата оказывается возможной без последующего рецидива заболевания. На фоне приема азатиоприна в крови выявляется макроцитоз, который может свидетельствовать о применении достаточной дозы препарата и адекватной реакции на лечение.

Из иммунодепрессантов для лечения миастении используют также циклоспорин. До внедрения в практику плазмафереза производили дренаж грудного протока, оказывавший, как правило, кратковременный эффект. Применяли также антилимфоцитарный и антимоноцитарный глобулины, облучение селезенки и всего тела.

**Плазмаферез.** Суть процедуры заключается в обмене с помощью клеточного сепаратора 2-4 л плазмы крови больного на подогретый состав, содержащий очищенные фракции человеческого белка (50%), кальций и калий в физиологических концентрациях, декстран (25%), раствор Рингера (25%).

Процедуру по необходимости можно повторять. Положительная динамика отмечается через неделю после начала курса плазмафереза, в тяжелых случаях требуется ежедневный обмен плазмы. Максимально возможное улучшение наблюдается через 2 нед и может сохраняться в течение 4-6 нед. Более длительная ремиссия может быть достигнута при одновременном применении иммунодепрессантов.

Основными показаниями к проведению плазмафереза служат острое течение миастении, миастенический криз, начальные этапы стероидной терапии в связи с возможным клиническим ухудшением и редко длительное лечение тяжелых форм миастении в случае неэффективности других методов.

К возможным осложнениям плазмафереза относятся септицемия, воздушная эмболия, гипотензия, судороги, тромбофлебит; большинства из них можно избежать при правильном техническом выполнении процедуры.

**Тактика ведения больных с миастенией.**

Установление диагноза на основании клинической картины и результатов электрофизиологического исследования. Наиболее точным методом диагностики является определение уровня антител против рецепторов ацетилхолина.

При окулярной заболевания основным методом терапии являются антихолинэстеразные препараты. Проводится индивидуальный подбор дозы, начиная с минимальной. Не рекомендуется принимать калиимн в разовой дозе, превышающей 90 мг. Следует учитывать, что при уменьшении одностороннего птоза на фоне лечения может усиливаться двоение, что создает неверное представление об эффективности терапии. Тот же результат может возникнуть, когда у больного вследствие резкого отклонения оси одного из глаз он был практически выключен из процесса зрения, при уменьшении же на фоне лечения слабости экстраокулярных мышц оси обоих глаз сближаются, что может парадоксально вызвать диплопию. Если, несмотря на лечение, диплопия сохраняется, больному можно рекомендовать закрыть один глаз повязкой, при двухстороннем птозе могут быть использованы специальные приспособления. Если терапия антихолинэстеразными препаратами оказывается недостаточной, то может применяться тимэктомия либо кортикостероидная терапия. В последнем случае следует тщательно взвесить ожидаемый эффект и возможные неблагоприятные последствия гормональной терапии, обычно лечение преднизолоном назначают при очень грубом дефекте. Применять цитостатики при чисто окулярной форме не рекомендуется.

При генерализованной форме миастении при недостаточной эффективности антихолинэстеразных средств некоторые исследователи рекомендуют проводить сразу тимэктомию, в качестве предоперационной подготовкик ней применяя несколько сеансов плазмофереза. И лишь при ее неэффективности начать прием кортикостероидов. По мнению других специалистов, тимэктомию следует производить не ранее 3-8 мес от начала заболевания, а перед операцией следует провести кортикостероидную терапию по указанной выше схеме с тем, чтобы к моменту операции достигнуть хорошего клинического состояния. При недостаточном эффекте тимэктомии проводят иммуносупрессивную терапию по общим правилам.

4. Применение цитостатиков (азатиоприна или более быстродействующего, хотя и вызывающего более выраженные побочные эффекты, циклофосфана) позволяет обычно снизить необходимую дозу стероидов. Они могут использоваться и изолированно. В отличие от стероидов азатиоприн менее токсичен, его можно принимать достаточно долго. Во время лечения необходимо периодически проводить клинический анализ крови и печеночные тесты.

. Больным женщинам следует избегать беременности, поскольку у некоторых больных состояние может существенно ухудшиться, особенно в I триместре и в период родов. У больных с миастенией во время I триместра часто возникают выкидыши. Проводить аборт по медицинским показаниям не рекомендуется, поскольку он может спровоцировать ухудшение. Во время родов следует избегать общей анестезии, заменяя ее по возможности местной или регионарной. При миастении новорожденных применяются специальные меры по обеспечению адекватного дыхания, введению питательных веществ, предотвращению аспирации. Вводят антихолинэстеразные средства.

. Больным с миастенией следует избегать приема следующих препаратов, способных усилить мышечную слабость: реланиум, дифенин, триметин, аминогликозиды, стрептомицин, эритромицин, линкомицин, ампициллии, диакарб, хинин, новокаинамид, пеницилламин, b-адреноблокаторы.

. Следует учитывать, что течение заболевания трудно предсказуемо и весьма вариабельно. На него оказывают влияние интеркуррентные инфекции, эндокринные факторы (менструация, менопауза), эмоциональные стрессы. Как правило, заболевание достигает пика через 3-5 лет, после чего наблюдаются лишь небольшие изменения выраженности симптомов, а новые симптомы появляются редко.

При неэффективности всех перечисленных выше мероприятий в качестве последнего средства в тяжелых случаях используют тотальное облучение в дозе 15 рад 2 раза в неделю в течение 5 нед.

**Миастенические синдромы. Синдром Ламберта-Итона.** Паранеопластический синдром, который характеризуется слабостью и утомляемостью проксимальных мышц конечностей, чаще ног, при относительной сохранности экстраокулярных и бульбарных мышц. Слабость часто уменьшается при физических упражнениях, но при продолжении нагрузки появляется вновь. Сухожильные рефлексы могут быть снижены или отсутствовать. Часты жалобы на сухость во рту и боли в мышцах. Иногда возникают парестезии, импотенция, птоз. В отличие от миастении среди больных с синдромом Ламберта-Итона преобладают мужчины, обычно старше 40 лет. Особенно часто синдром встречается при раке легких, нередко его развитие опережает основную симптоматику на несколько месяцев или даже лет. Помимо рака легких, синдром может возникать при злокачественных опухолях других органов - предстательной железы, желудка, прямой кишки. Имеются сообщения об идиопатических формах. Синдром описан также при многих аутоиммунных заболеваниях, в том числе при заболеваниях щитовидной железы, при приеме некоторых лекарственных препаратов (например, неомицина). На многолетнем материале лаборатории Б. М. Гехта (около 5000 больных миастенией) синдром Ламберта-Итона встретился лишь у 50 больных.

Прогноз зависит от этиологии. Экспериментально установлено, что заболевание обусловлено взаимодействием антител с антигенной детерминантой пресинаптической мембраны, определяющей высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе. В результате нарушается пресинаптическое высвобождение ацетилхолина. Выявлено увеличение размеров концевых двигательных пластинок в постсинаптической области, что связано с повышением синтеза постсинаптических ацетилхолиновых рецепторов. В то же время число пресинаптических активных зон уменьшено (последние, возможно, представляют собой кальциевые каналы). Именно эти зоны, как полагают, представляют собой мишень иммунной атаки. Показано, что заболевание развивается у больных с определенных HLA-статусом. Овсяноклеточный рак (возникающий из нейроэктодермальных клеток) и холинергические нейроны, как полагают, имеют общие антигены.

Специфических лабораторных изменений нет. Исследования должны быть направлены на поиск опухоли. На ЭМГ амплитуда начальных вызванных потенциалов при сверхмаксимальной стимуляции меньше, чем в норме. При стимуляции с частотой 2 Гц наблюдается легкое увеличение амплитуды потенциалов, как это бывает и при миастении. При увеличении частоты стимуляции (более 10 Гц) амплитуда мышечных потенциалов резко нарастает феномен врабатывания. Увеличение амплитуды мышечных потенциалов также наблюдается после физических упражнений.

При электромиографии с использованием концентрических игольчатых электродов выявляются лишь минимальные изменения.

В некоторых случаях имеется и периферическая карциноматозная невропатия со снижением скорости проведения по нервам.

При мышечной биопсии специфических изменений не выявляется.

Синдром Ламберта-Итона иногда трудно распознать, особенно у больных с кахексией. Дифференциальную диагностику проводят с миастенией, болезнью мотонейрона, карциноматозной полиневропатией и полимиозитом. мышечный дистрофия амиотрофия миастения

Удаление опухоли лишь изредка уменьшает мышечную слабость, в то же время после операции степень дефекта нервно-мышечной передачи может нарастать вследствие применения миорелаксантов и анестетиков. Повышение освобождения ацетилхолина вызывает инфузия глюконата кальция, более долговременное улучшение возможно при приеме внутрь гуанидина. Эффект от применения препарата обычно наблюдается через несколько дней. Однако в связи с выраженными побочными явлениями: хроническим интерстициальным нефритом, угнетением костного мозга - препарат используют редко.

Сходным механизмом действия обладает также 4-аминопиридин. Его действие потенцируется антихолинэстеразными препаратами.

Имеется опыт успешного применения плазмафереза и иммуносупрессивной терапии. После сеанса плазмафереза улучшение наступает через несколько дней.