

45. Sethi S., Ziouzenkova O., Ni H. et al. Oxidized omega-3 fatty acids in fish oil inhibit leukocyte-endothelial interactions through activation of PPAR-alpha // *Blood*. — 2002. — Vol. 100. — № 4. — P. 1340–1346.

46. Skoczynska A., Dobosz T., Poreba R. et al. The dependence of serum interleukin-6 level on PPAR-alpha polymorphism in men with coronary atherosclerosis // *Euro. J. of Int. Med.* — 2005. — Vol. 16. — № 7. — P. 501–506.

47. Tai E. S., Demissie S., Cupples L. A. et al. Framingham heart study. Polyunsaturated fatty acids interact with the PPARA-L162V polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipoprotein C-III concentrations in the Framingham Heart Study // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135. — № 3. — P. 397–403.

48. Tedenbaum A., Fisman E. Balanced pan-PPAR activator bezafibrate in combination with statin: comprehensive lipids control and diabetes prevention? // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2012. — Vol. 11. — P. 140.

49. Von der Thusen J. H., Kuiper J., van Berkel T. J. et al. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential // *Pharmacol. Rev.* — 2003. — Vol. 55, № 1. — P. 133–166.

50. Wahli W., Michalik L. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 23. — P. 351–363.

51. Wang Z., Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease // *Mediators of Inflammation* — 2010. — Vol. 2010. — 17 p. — Article ID 535918.

52. Warden A., Truitt J., Merriman M. et al. Localization of PPAR isotypes in the adult mouse and human brain // *Sci. Rep.* — 2016 Jun 10;6:27618. doi: 10.1038/srep27618.

53. Xu X., Guo H., Jing Z. et al. N-Oleoylethanolamine reduces inflammatory cytokines and adhesion molecules in TNF- α -induced human umbilical vein endothelial cells by activating CB2 and PPAR- α // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2016. — Jun 7.

54. Zandbergen F., Plutzky J. PPAR-alpha in atherosclerosis and inflammation // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2007. — Vol. 1771. — № 8. — P. 972–982.

РЕЗЮМЕ

Ж. И. Ионова, Е. Г. Сергеева, О. А. Беркович,
С. Н. Пчелина, Е. И. Баранова

Роль рецепторов активатора пролиферации пероксисом-альфа и гамма-2 в первичной и вторичной профилактике атеросклероза

Обзор литературы посвящен патогенезу атеросклероза и патогенетическим механизмам, определяющим значение рецепторов пролиферации пероксисом (PPAR) в атерогенезе. PPAR-альфа и гамма-2 представляют собой ядерные рецепторы, регулирующие обмен липидов, глюкозы и иммунное воспаление в сосудистой стенке и играют существенную роль в патогенезе атеросклероза. Тиазолидиндионы, фибраты, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), статины и алеглитазар, влияя на PPAR-альфа и гамма-2, могут предупреждать развитие и прогрессирование атеросклероза и использоваться для первичной и вторичной профилактики атеросклероза.

Ключевые слова: рецепторы активатора пролиферации пероксисом, PPAR, тиазолидиндионы, фибраты, омега-3-ПНЖК, статины, алеглитазар.

SUMMARY

Z. I. Ionova, E. G. Sergeeva, O. A. Berkovich,
S. N. Pchelina, E. I. Baranova

Role of peroxisome proliferator-activated receptor α and γ -2 in primary and secondary prophylaxis of atherosclerosis

Literature review is devoted to the pathogenesis of atherosclerosis and pathogenetic mechanisms that determine the value of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in atherogenesis. PPAR α and γ -2 are nuclear receptors that regulate lipid and glucose metabolism, and immune inflammation in the vascular wall and play a significant role in the pathogenesis of atherosclerosis. Thiazolidinediones, fibrates, ω -3 polyunsaturated fatty acids, statins, and aleglitzar, affecting PPAR α and γ -2 can prevent development and progression of atherosclerosis and may be used for primary and secondary prophylaxis of atherosclerosis.

Keywords: peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR, thiazolidinediones, fibrates, ω -3 polyunsaturated fatty acids, statins, aleglitzar.

© Коллектив авторов, 2016 г.
УДК 616.74-007.33-07

С. Н. Бардаков, С. А. Живолупов,
Е. Р. Баранцевич, М. В. Захаров,
И. Н. Самарцев

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПРИОБРЕТЕННОЙ МИАСТЕНИИ. Часть 1: диагностика

Кафедра нефрологии и эфферентной терапии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова; кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург; кафедра неврологии и мануальной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Миастения (*myasthenia gravis*), или болезнь Эрба – Гольдфлама – Джели, – аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, в основе которого лежит аутоагрессия гуморального иммунитета в отношении элементов нервно-мышечных синапсов и внутриклеточных структур мышечных волокон (антитела к ацетилхолиновым рецепторам; мышечной специфической тирозинкиназе; белку-4, связанному с рецептором липопротеинов низкой плотности; рианодиновым рецепторам; титину и антигенам скелетной мускулатуры). Точные причины аутоиммунных процессов при миастении неизвестны, но несомненное значение имеют аномалии вилочковой железы (гиперплазия и неоплазия), особенно у пациентов с антителами к ацетилхолиновым рецепторам (АцХР), а также генетическая предрасположенность.

Большое разнообразие клинических проявлений миастении и ассоциированных с ней состояний требует выделения патогенетических подтипов на основании распространенности мышечной слабости (глазная и генерализованная формы), возраста начала заболевания, аномалий тимуса и типа специфических аутоантител. Выделение клинических подтипов данного заболевания позволит оптимизировать лечебную стратегию и прогноз.

Цель исследования – обобщить текущие сведения об эпидемиологии, клиническо-иммунологических корреляциях, диагностике (часть 1) и современных схемах терапии приобретенной миастении (часть 2).

Общая заболеваемость и распространенность миастении за рубежом основывается на 55 исследованиях, проведенных в период с 1950 по 2007 г., при этом обобщенная частота заболевания составила 0,53 на 100 000 населения в год, а распространенность – 7,77 случаев на 100 000 населения [13]. В Российской Федерации оценка заболеваемости и распространенности носит не системный характер и представлена отдельными популяционными исследованиями. Так, в Московской области с 1980 по 2002 г. частота заболевания миастенией варьировала от 0,42 до 0,03 на 100 000 населения, а распространенность в 2002 г. составила 8,96 на 100 000 населения [3]. В Саратовской области распространенность составила 9,7 на 100 000 населения [5]; в Республике Башкортостан – 6,6 на 100 000 населения [2]. Таким образом, распространенность миастении увеличивается с середины прошлого века, особенно среди пациентов пожилого возраста, что объясняется улучшением диагностики, терапии и увеличением продолжительности жизни [10] и находит подтверждение в иммунологических изменениях, которые возникают с возрастом и включают уменьшение рецепторов активации В- и Т-клеток [18]. Тем не менее на сегодняшний день исследования миастении позднего возраста затруднены из-за отсутствия согласованности по возрасту начала заболевания, который варьирует от 40 до 75 лет [7].

Кроме возраста, на заболеваемость миастенией влияет пол: женщины болеют почти в 3 раза чаще, чем мужчины, в период до 40 лет. После 50-летнего возраста более высокая заболеваемость выявлена у мужчин. Миастения у детей в Европе и Северной Америке составляет 10 – 15 % от всех случаев миастении, в Российской Федерации – до 3 %, но чаще встречается в Азиатских странах, например, в Китае,

где достигает 50 %, с дебютом в возрасте младше 15 лет, чаще в виде локальных глазных форм.

Клинические проявления. Основным клиническим маркером миастении является патологическая утомляемость скелетной мускулатуры, обычно специфически развивающаяся в определенных восприимчивых мышечных группах. Отмечается колебание слабости в течение дня или даже нескольких часов в виде увеличения после физической активности и в вечернее время. Уменьшение мышечной слабости отмечается после отдыха.

В 50 – 60 % случаев миастении первыми в процесс вовлекаются экстраокулярные мышцы, в течение последующих двух лет у 85 % происходит генерализация – распространение мышечной слабости в кранио-каудальном направлении от экстраокулярных к лицевым, орофарингеальным мышцам туловища и конечностей. У более чем 80 % пациентов от появления первых симптомов до максимальной мышечной слабости проходит 2 года. Совокупность всех клинических проявлений приведена в табл. 1. Несмотря на современные методы лечения, по крайней мере, 20 % пациентов испытывают миастенические кризы, определяемые как состояние выраженного усиления мышечной слабости, требующее интубации и механической вентиляции легких.

Течение миастении отличается вариабельностью и может быть представлено эпизодической мышечной слабостью, стационарным течением, медленным или быстрым прогрессированием. Кроме того, мышечная слабость может усиливаться при эмоциональном и физическом перенапряжении, высокой температуре, инфекциях, менструации, беременности, операциях, заболеваниях щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз) и при

Таблица 1

Клинические проявления миастении	
Расстройства	Проявления
Глазодвигательные	Асимметричный/симметричный птоз; диплопия, страбизм (с наиболее частым вовлечением внутренних прямых мышц глаз)
Бульбарные	Дизартрия – лингвальная (затруднение произношения Ч, Ш, Щ), щечная, небная (назолалия); дисфагия (затруднение глотания твердой пищи, поперхивание, попадание жидкой пищи в нос); дисфония (снижение звучности, хрипота); слабость жевательных мышц (затруднение жевания твердой горячей пищи)
Лицевые	Слабость круговых мышц глаз (симптом "ресниц"); слабость мышц нижней части лица (слонотечение, "плоская" улыбка либо улыбка-"оскал")
Мышцы конечностей	Проксимальные мышцы верхних, реже нижних конечностей, симметрично; дистальные отделы верхних конечностей (независимо от степени тяжести заболевания)
Аксиальная мускулатура	Слабость сгибателей шеи; слабость разгибателей шеи (падение головы вперед)
Дыхательная мускулатура	Ортопноэ (затруднение дыхание в положении лежа); диспноэ (затруднение вдоха); тахипноэ, дыхательная недостаточность

использовании ряда лекарственных средств, особенно в течение первого года болезни [7]. Спонтанные длительные ремиссии миастении возникают в 15–20 % случаев, а после тимэктомии и активной иммуносупрессивной терапии – в 28–34 % случаев [20].

Независимо от существующих классификаций, предложенных В. С. Лобзиным [5], А. Г. Пановым, Л. В. Догель, В. С. Лобзиным в 1965 г. [4], Б. М. Гехтом [1], К. Е. Ossreman [21], клинические проявления миастении, главным образом, обусловлены возрастом начала заболевания, спектром аутоантител, активностью аутоиммунного процесса, наличием или отсутствием патологии тимуса и степенью генерализации мышечной слабости. В связи с этим пациенты, страдающие миастенией, могут быть разделены на следующие основные группы: с глазной и генерализованной формами, в которых выделяют миастению с ранним и поздним началом заболевания, сочетающуюся с тимомой, и с серонегативными формами (табл. 2).

Патологическая мышечная утомляемость, ограниченная только глазодвигательными мышцами и мышцами век, называется глазной формой и включает 17 % от всех форм миастении у лиц европеоидной расы. Заболевание обусловлено антителами к γ -субъединице АцХР, которые выявляются в 20–50 % случаев глазной формы. Глазная форма миастении, по-видимому, чаще встречается в азиатской популяции (более 58 % всех пациентов с миастенией) с преобладанием среди детей. Переход глазной формы в генерализованную наблюдается в 10–20 % случаев в течение первого года. Как изолированное поражение глазодвигательных мышц, так и первичное их вовлечение при генерализованной форме миастении объясняется меньшей выраженностью складчатости постсинаптических мембран, меньшим количеством

АцХР и моторных единиц, а также низкой экспрессией регуляторных факторов комплемента в экстраокулярных мышцах, что делает их более уязвимыми при аутоиммунном процессе. Несмотря на выход клинического руководства по глазной форме миастении [26], ряд вопросов остается открытым: прогноз генерализации, эффективность тимэктомии, глюкокортикостероидов и высокий уровень серонегативных форм (до 50 %). Это обусловлено редкостью глазной формы, необходимостью наблюдения за больными в течение 1–2 лет для подтверждения факта отсутствия генерализации мышечной слабости, а также отсутствием унифицированной технологии верификации антител только к γ -субъединице АцХР. По этим причинам прекращен набор пациентов в одно из крупных исследований EPITOM [12]. В 2015 г. Ассоциацией британских неврологов (ABN) представлены предварительные данные о вероятных причинах генерализации глазной формы, указывающие на гиперплазию тимуса, наличие антител к ацетилхолиновым рецепторам и коморбидность (включая другие аутоиммунные заболевания).

Заболевшие до 40 лет – это пациенты с ранним началом миастении (на сегодняшний день договоренности о возрастном критерии нет, диапазон колеблется от 14 до 40 лет). А. Evoli et al. [16] относят к этой форме также ювенильную миастению. Пик заболеваемости приходится на 20–30 лет. В данной группе больных наиболее часто встречаются женщины (3:1) с наличием антител к АцХР и гиперплазией вилочковой железы. Гиперплазия тимуса характеризуется наличием лимфоцитарного инфильтрата и большого количества герминативных центров, что может подтверждать интра тимический генез данной формы, либо быть реакцией на аутоиммунный процесс в целом. Также выявляются антитела к другим патогенетически

Таблица 2

Клинические подтипы миастении

Клинический подтип миастении	Возраст начала заболевания, лет	Гистопатология тимуса	Аутоантитела к	Ассоциация с HLA
Миастения с ранним началом заболевания	<40	Гиперплазия	Ацетилхолиновым рецепторам, титину (редко LRP4, агрину, ColQ)	DR3-B8, DR9 (в азиатской популяции)
Миастения с поздним началом заболевания	>40	Норма	Ацетилхолиновым рецепторам, титину, рианодиновым рецепторам (реже миозину)	DR2-B7
Миастения с тимомой	40–50	Неоплазия	Ацетилхолиновым рецепторам, титину, рианодиновым рецепторам, KCNA4, кальциевым каналам, (реже к CRMP5, GAD, Hu)	Не выявлена
MuSK	<40	Норма	MuSK	DR14-DQ5
Серонегативная миастения (генерализованная форма)	Вариабельно	Норма, реже гиперплазия	Кластеризованным АцХР – 66 % и MuSK – 8–13 %, ColQ – 1,2–5,5 %, LRP4 – 3–18 %, агрину – 15–50 %, новым антигенам – около 5 %	Не выявлены
Глазная форма	Взрослые в европейской когорте и дети в азиатской когорте	Неизвестно	Ацетилхолиновым рецепторам – в 50 % случаев, низкоаффинным антителам – 50 %	Bw46 (азиатская когорта)

Примечание: MuSK – мышечная специфическая тирозинкиназа; ColQ – коллаген Q; LRP4 – белок-4, ассоциированный с рецептором липопротеинов низкой плотности; CRMP5 – дигидропиримидиназа-ассоциированный протеин-5; GAD – декарбоксилаза глутаминовой кислоты.

значимым для миастении внесинаптическим антигенам (титин в 40 % случаев), постсинаптическим антигенам (LRP4, агрин, ColQ) и неспецифическим антигенам, с развитием сопутствующих аутоиммунных заболеваний (наиболее часто — патология щитовидной железы). Не выявлено прямой корреляции между титром антител к АцХР и выраженностью мышечной слабости. Клинический паттерн миастении с ранним началом характеризуется преимущественным вовлечением экстраокулярной, мимической и бульбарной мускулатуры (80 %), с более редким поражением жевательных, шейных и дыхательных мышц (40 %). Отличительным моментом является преобладание мышечной слабости в трехглавых мышцах плеч над дельтовидными.

Миастения с поздним началом заболевания возникает после 40 лет, но возрастным критерий включения в эту группу не уточнен (от 40 до 65 лет); большинство авторов [6] относят к этой группе больных после 60 лет, которые составляют 20 % от всех случаев миастении с преобладанием мужчин с тимомой (15–20 %). Для пациентов с поздним началом характерно поражение экстраокулярных и мимических мышц (90 %) и достоверно чаще выявляемое поражение жевательных, бульбарных, шейных (70 %) и проксимальных мышц верхних конечностей (40 %). Клинический паттерн совпадает с клиническими проявлениями миастении у пациентов с тимомой. Характерно более тяжелое течение и редкость спонтанных ремиссий в сравнении с миастенией с ранним началом заболевания. Основная патогенетическая роль в данной группе принадлежит антителам к АцХР, но также выявляются антитела к антигенам мышечной ткани: титину (80 %), рианодиновым рецепторам, Kv1.4, миозину, актину, актинину, филаментину [6], что объясняется феноменом увеличения количества эпитопов в ходе развития аутоиммунного ответа на фоне возрастных изменений иммунной системы. Наличие данных антител ассоциируется с более тяжелым течением, генерализацией и выявлением «миастенической миопатии», что подтверждается спонтанной активностью, уменьшением длительности потенциалов двигательных единиц при электромиографическом исследовании. Патогенез данных изменений связывают со способностью антител к титину повреждать участки соединения А/І-дисков миофибрилл [19], а антитела к RyR1,2 обуславливают нарушение кальциевого тока.

Около 10–24 % пациентов с миастенией имеют опухоль тимуса — тимому. Миастения в сочетании с тимомой наблюдается в равной степени как среди мужчин, так и среди женщин, и может встречаться в любом возрасте с преобладанием в диапазоне 30–50 лет. Паттерн клинических проявлений

сходен с миастенией с поздним началом, но отличается большей выраженностью симптомов и частым вовлечением дыхательной мускулатуры. Пациенты, страдающие миастенией, ассоциированной с тимомой, имеют достоверно более высокие титры антител к АцХР (90 %) и титину (90 %). Кроме того, при опухолях тимуса выявляются антитела к RyR (31,6 %), Kv1.4 (36,8 %), кальциевым каналам (VGCC), анти-Hu, антитела к дигидропиримидиназа-ассоциированному протеину-5 (CRMP5) и антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты [17], антитела к интерлейкину-12, интерферону-альфа-2. Наличие антител к титину, RyR1, Kv1.4, ассоциировано с более тяжелым течением миастении с возможным развитием миозита и/или миокардита [24]. Миокардит (известный как *Herzmyasthenie*) чаще выявляется при наличии антител к Kv1.4 и характеризуется летальными аритмиями, включающими желудочковую тахикардию, слабость синусового узла и полную атриовентрикулярную блокаду. Наличие первично-мышечного поражения подтверждается лимфоцитарной инфильтрацией (CD8+) скелетных мышц.

Причинами такого разнообразия антител являются позитивная селекция аутореактивных Т-лимфоцитов и презентация собственных антигенов, экспрессируемых опухолевыми клетками, возникающая из-за недостатка экспрессии аутоиммунного регуляторного гена (AIRE) и селективной утраты Т-регуляторных клеток [23]. В данной группе у большинства пациентов тимэктомию приводит к уменьшению выраженности симптомов, в меньшей степени при наличии антител к титину.

Приблизительно у 10–15 % пациентов с генерализованной формой миастений и у 50 % с глазной формой антитела к АцХР не выявляются. У 40 % пациентов были обнаружены антитела к MuSK, приводящие к нарушению фосфорилирования АцХР и нарушающие его функционирование как ионного канала. MuSK-ассоциированная миастения характерна преимущественно для женщин моложе 35 лет [15], при этом уровень антител коррелирует с тяжестью заболевания. Клинический паттерн характеризуется преимущественным вовлечением мимических, жевательных, глоточных и шейных мышц с возможным развитием в них атрофии (так называемая миопатия краниальных мышц) [11], относительно редким поражением экстраокулярных (50 %), туловищных мышц (31 %) и мышц конечностей. E. D. Apel et al. [9] описывают только глазные проявления у пациентов с антителами к MuSK. Для них характерны более частые миастенические кризы, обусловленные низкой эффективностью антихолинэстеразной (около 60 %), глюкокортикоидной терапии и тимэктомию. Отличительными

особенностями также являются отсутствие или небольшой декремент М-ответа при ритмической стимуляции и отсутствие тимом.

В группе серонегативной миастении выявлены также антитела к LRP4, которые препятствуют агрин-ассоциированной кластеризации АцХР. Распространенность данной формы серонегативной миастении составляет 3 – 18 % [17]. Клинический паттерн полностью не описан, но известно, что преобладают пациенты женского пола (2:1), мышечная слабость носит умеренный характер, распределение по мышечным группам сходно с серопозитивными пациентами (АцХР), но в 22 % случаев ограничивается только глазными проявлениями. В отличие от MuSK-позитивных пациентов, они имеют положительный ответ на ингибиторы ацетилхолинэстеразы.

Сравнительно недавно в группе «трижды серонегативных» (без антител к АцХР, MuSK и LRP4) пациентов, страдающих миастенией, выявлены антитела к агрину в 15 – 50 % случаев [17, 22], к ColQ – в 1,2 – 5,5 %, роль которых в формировании клинических проявлений уточняется. В оставшейся части серонегативных пациентов выявлены низкоаффинные антитела к АцХР (глазная форма – 50 %, генерализованная – 66 %) и низкоаффинные антитела к MuSK в 8 – 13 %, которые не определяются обычными методиками. В то же время ведется поиск новых антигенных мишеней в небольшой группе оставшихся серонегативных пациентов.

Методы диагностики миастении. Для подтверждения диагноза существует ряд методов: экспресс-тесты (с введением антихолинэстеразных препаратов и Ice-pack-тест), электрофизиологическое исследование и определение concentra-

ции специфических антител в сыворотке крови (рисунок).

Экспресс-тесты. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы обратимо блокируют ацетилхолинэстеразу и пролонгируют эффект ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе, что приводит к уменьшению выраженности мышечной слабости. 1,5 мл 0,05 %-го неостигмина гидрохлорид (прозерин) или 10 мг пиридостигмина бромид (калимин-форте) вводится подкожно при массе тела пациента 50 – 60 кг, в дозе 2 мл (или 20 мг калимин-форте) при массе тела 60 – 80 кг и 2,5 мл (или 30 мг) – при весе 80 – 100 кг. Детская дозировка составляет 1 мл, или 5 мг калимин-форте. При возникновении избыточных мускариновых эффектов вводят атропин в дозе 0,2 – 0,5 мл 0,1 %-го раствора. Оценка проводится в течение 0,5 – 1 часа. Чувствительность метода составляет 71,5 – 95 % для генерализованных форм. Глазодвигательные расстройства существенно меньше реагируют на введение ИХЭ.

Ice-pack-тест выполняется путем прикладывания к закрытому глазу льда на 2 – 5 мин. Проба считается положительной, если глазная щель расширяется более чем на 3 мм. Для оценки обратимости офтальмоплегии тест продемонстрировал чувствительность 83 %, специфичность – 100 %. Для птоза чувствительностью теста составила 89 %, а специфичность – 100 % [25].

Электрофизиологические методы исследования. Ритмическая стимуляция – наиболее часто используемый электрофизиологический метод исследования нервно-мышечного проведения. При ритмической стимуляции (2 – 5 Гц) наблюдается прогрессивное уменьшение (декремент) амплитуд потенциалов действия мышечного волокна, выявляемое в 75 % случаев генерализованной миастении (<50 % при глазной форме миастении). Электромиография единичного мышечного волокна (SFEMG), в основе которой лежит оценка разницы во времени (джиттера) не одновременного появления потенциала действия в двух мышечных волокнах, иннервируемых одним аксоном, синхронно стимулируемых электродом, позволяет обнаружить рост джиттера (норма <60 мс) в 95 – 99 % случаев миастении, если исследуется пораженная мышца. Однако джиттер не является специфическим явлением для первичного поражения нервно-мышечного синапса и может быть обнаружен при патологии нервов и мышц. Поэтому наибольшая специфичность для SFEMG наблюдается



Алгоритм диагностики миастении

при полном отсутствии или незначительных изменениях на ЭМГ.

Исследование уровня специфических антител при миастении. На сегодняшний день часто используемыми методиками (РИА, ИФА, иммуноблоттинг) возможно исследование уровня антител к АцХР, MuSK, групповым антигенам скелетной мускулатуры, титину, RYR, LRP4, рапсину.

Наиболее современной методикой диагностики миастении является методика клеточных культур (человеческие эмбриональные клетки почек), содержащих на своей поверхности кластеризованные антигенные мишени, позволяющие определять наличие антител в серонегативных случаях как при низкой аффинности, так и небольшой концентрации антител [14]. В Российской Федерации сейчас возможно исследование уровня антител к АцХР, антигенам скелетной мускулатуры и титину.

Методы визуализации. Для выявления изменений тимуса используется компьютерное томографическое исследование переднего средостения и магнитно-резонансное исследование органов грудной полости. Йодсодержащие контрастные агенты должны использоваться с осторожностью, поскольку они могут усилить мышечную слабость.

Итак, полиморфизм клинических проявлений приобретенной миастении, в основе которых лежит патологическая мышечная утомляемость, основан на гетерогенности аутоиммунных процессов, на которых основывается патогенез данного заболевания. Большинство исследований в этой области направлено на поиск новых антигенных мишеней и разработку более чувствительных методов диагностики с использованием клеточных технологий и кластеризованных рецепторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гехт Б. М. Синдромы патологической мышечной утомляемости. — М.: Медицина, 1974. — 200 с.
2. Ишмухаметова А. Т. и др. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Республике Башкортостан // Невролог. журн. — 2006. — № 6 (11). — С. 16–21.
3. Неретин В. Я. и др. Эпидемиология миастении // Альманах клин. мед. — 2001. — № 4. — С. 178–179.
4. Панов А. Г., Догель Л. В., Лобзин В. С. Актуальные вопросы клиники миастении // Миастен. расстройства. — М.: Наука, 1965. — С. 140–146.
5. Романова Т. В., Повереннова И. Е. Клинико-эпидемиологическое исследование миастении в Самарской области // Мед. альманах. — 2011. — № 1. — С. 187–191.
6. Саназге А. Г. и др. Антитела к мышцам (антититиновые антитела) у больных с поздним началом миастении: клинические и электрофизиологические корреляции // Невролог. журн. — 2003. — Прил. 1. — С. 23–26.
7. Alkhawajah N., Oger J. Late-onset myasthenia gravis: a review when incidence in older adults keeps increasing // Muscle Nerve. — 2013. — № 48 (5). — P. 705–710.
8. Alsheklee A. et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals // Neurology. — 2009. — № 18 (72). — P. 1548–1554.

9. Apel E. D. Rapsyn is required for MuSK signaling and recruits synaptic components to a MuSK-containing scaffold // Neuron. — 1997. — № 4 (18). — P. 623–635.

10. Barth D. et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis // Neurology. — 2011. — № 23 (76). — P. 2017–2023.

11. Benatar M. et al. Design of the efficacy of prednisone in the treatment of ocular myasthenia (EPITOME) trial // Ann N.-Y. Acad. Sci. — 2013. — № 1275. — P. 17–22.

12. Bril V. et al. IVIg and PLEX in the treatment of myasthenia gravis // Ann N.-Y. Acad. Sci. — № 1275. — P. 1–6.

13. Carr A. S. et al. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis // BMC Neurol. — 2010. — № 18 (10). — P. 46–47.

14. Cruz P. M. R., Palace J., Beeson D. Inherited disorders of the neuromuscular junction: an update // J. Neurol. — 2014. — № 11 (261). — P. 2234–2243.

15. DeChiara T. M. et al. The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation *in vivo* // Cell. — 1996. — № 4 (85). — P. 501–512.

16. Evoli A. et al. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset // Neuromuscul Disord. — 1998. — № 8 (8). — P. 561–567.

17. Higuchi O. et al. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in Myasthenia Gravis // Ann. Neurol. — 2011. — № 69 (2). — P. 418–422.

18. Linton P. J., Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function // Nat. Immunol. — 2004. — № 5 (2). — P. 133–139.

19. Luebke E. et al. Striation autoantibodies in myasthenia gravis patients recognize I-band titin epitopes // J. Neuroimmunol. — 1998. — № 1–2 (82). — P. 98–108.

20. Marulli G. et al. Surgical and neurologic outcomes after robotic thymectomy in 100 consecutive patients with myasthenia gravis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2013. — № 145 (3). — P. 730–735.

21. Osserman K. E. Myasthenia gravis / K. E. Osserman. — N.-Y.: Grune and Stratton, 1958. — P. 79–86.

22. Pasnoor M. et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a US experience // Muscle Nerve. — 2005. — № 3 (41). — P. 370–374.

23. Scarpino S. et al. Expression of autoimmune regulator gene (AIRE) and T regulatory cells in human thymomas // Clin. Exp. Immunol. — 2007. — № 149. — P. 504–512.

24. Suzuki S. et al. Novel antibodies to a voltage-gated potassium channel Kv1.4 in a severe form of myasthenia gravis // J. Neuroimmunol. — 2005. — № 170. — P. 141–149.

25. Wolfe G. I. et al. Development of a thymectomy trial in nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving immunosuppressive therapy // Ann. N.-Y. Acad. Sci. — 2003. — № 998. — P. 473–480.

26. Wong S. H. et al. Ocular myasthenia gravis: controversies and updates // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2014. — № 14 (1). — P. 421.

РЕФЕРАТ

С. Н. Бардаков, С. А. Живолупов, Е. Р. Баранцевич, М. В. Захаров, И. Н. Самарцев

Современные представления о рациональной диагностике и лечении приобретенной миастении. Часть 1: диагностика

Приобретенная миастения — это аутоиммунное заболевание, характеризующееся слабостью и повышенной утомляемостью скелетной мускулатуры, а в ряде случаев — сердечной мышцы, в основе которого лежит дисбаланс гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Объектом

аутоиммунного поражения в большинстве случаев являются периферические никотиновые ацетилхолиновые рецепторы постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса. Известен ряд других антигенных мишеней при миастении: мышечная специфическая тирозинкиназа, белок-4, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности, рианодиновые рецепторы, титин и другие антигены скелетной мускулатуры. Их специфичность и патогенетическая роль раскрыта, но все же остается примерно 15–20 % серонегативных форм, требующих иммунологической идентификации. Точный диагноз зависит от выявления клинической формы миастении и полноценного анализа аутоиммунных механизмов, лежащих в основе заболевания.

Ключевые слова: миастения, серонегативная форма миастении, антитела к ацетилхолиновым рецепторам, антитела к антигенам скелетной мускулатуры.

SUMMARY

S. N. Bardakov, S. A. Zhivolupov, E. R. Barantsevich, M. V. Zakharov, I. N. Samartsev

Current aspects of the clinic, diagnosis and treatment of acquired myasthenia gravis (review). Part 1: diagnostics

Acquired myasthenia gravis is an autoimmune disease, based on the imbalance of humoral and cellular immunity, characterized by weakness and fatigue of skeletal muscles, and in some cases involvement of the heart muscle. In most cases, the object of the autoimmune destruction is peripheral nicotinic acetylcholine receptors of the postsynaptic membrane of the neuromuscular synapse. In myasthenia gravis there has been identified a number of other antigenic targets: muscle-specific tyrosine kinase, low-density lipoprotein receptor-related protein 4, titin, and ryanodine receptors skeletal muscles. Their specificity and pathogenetic role have been disclosed, but it is about 15-20% of seronegative forms that require further immunological research. Accurate diagnosis depends on the efficient detection of clinical forms of myasthenia gravis and full analysis of the autoimmune mechanisms underlying the disease.

Key words: myasthenia gravis, seronegative myasthenia gravis, antibodies to acetylcholine receptors, antibodies to antigens of skeletal muscle.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Пресса России». Подписной индекс для организаций и частных лиц — **29248**.

Информацию о подписке на журнал «Ученые записки» Вы также можете получить в издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Адрес: 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8

Телефон: (812) 338-66-77

Факс: (812) 338-66-77