



## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Список сокращений и условных обозначений</b> . . . . .	5
<b>Предисловие</b> . . . . .	6
<b>Часть 1. Патогенетические механизмы формирования миастении</b> . . . .	9
<b>Глава 1.</b> Физиология и патофизиология нервно-мышечной передачи . . . .	9
<b>Глава 2.</b> Антигенные мишени при миастении . . . . .	16
<b>Глава 3.</b> HLA-антигены у больных с миастенией . . . . .	23
<b>Глава 4.</b> Ультраструктура нервно-мышечного соединения при миастении . . . . .	39
<b>Глава 5.</b> Тимус и миастения . . . . .	43
<b>Часть 2. Критерии диагностики миастении</b> . . . . .	50
<b>Глава 6.</b> Клинические методы оценки тяжести двигательных расстройств у больных с миастенией . . . . .	50
<b>Глава 7.</b> Фармакологические тесты в диагностике миастении. . . . .	55
<b>Глава 8.</b> Электрофизиологические характеристики, отражающие состояние нервно-мышечной передачи у больных с миастенией. . . . .	59
<b>Глава 9.</b> Электрофизиологические характеристики состояния двигательных единиц и мышечных волокон у больных с миастенией . . . .	70
<b>Глава 10.</b> Иммунологические тесты в диагностике миастении . . . . .	81
<b>Часть 3. Клинические формы миастении</b> . . . . .	85
<b>Глава 11.</b> Наиболее важные аспекты классификации миастении . . . . .	85
<b>Глава 12.</b> Глазная миастения . . . . .	89
<b>Глава 13.</b> Миастения с ранним началом заболевания без тимомы. . . . .	93
<b>Глава 14.</b> Миастения, сочетающаяся с тимомой. . . . .	99
<b>Глава 15.</b> Миастения с поздним началом заболевания без тимомы. . . . .	111
<b>Глава 16.</b> Миастения и мышечные атрофии . . . . .	121
<b>Глава 17.</b> Серонегативная миастения . . . . .	140
<b>Глава 18.</b> Миастения у детей . . . . .	151
<b>Глава 19.</b> Кризы при миастении . . . . .	157
<b>Часть 4. Миастенические синдромы</b> . . . . .	165
<b>Глава 20.</b> Миастенический синдром, иногда сочетающийся с бронхогенной карциномой (синдром Ламберта–Итона) . . . . .	165
<b>Глава 21.</b> Конгенитальные миастенические синдромы. . . . .	179
<b>Глава 22.</b> Редкие случаи сочетания миастении с другими нервно-мышечными заболеваниями . . . . .	193
Миастения с поздним началом и боковым амиотрофическим склерозом . . .	193
Миастения и нейромиотония у больного с тимомой. . . . .	199
Миастения и постполиомиелитический синдром. . . . .	204
<b>Часть 5. Лечение.</b> . . . . .	211
<b>Глава 23.</b> Стратегия и тактика лечения миастении . . . . .	211
<b>Глава 24.</b> Лечение кризов при миастении. . . . .	218

---

<b>Глава 25.</b> Эффективность и целесообразность применения иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения в патогенетической терапии больных с генерализованной миастенией. . . . .	229
<b>Глава 26.</b> Хирургическое лечение миастении . . . . .	234
<b>Глава 27.</b> Антитела к ацетилхолиновому рецептору в оценке эффективности патогенетического лечения больных с миастенией . . . . .	255
<b>Часть 6. Беременность и роды при миастении. . . . .</b>	<b>263</b>
<b>Список противопоказаний. . . . .</b>	<b>272</b>
<b>Заключение . . . . .</b>	<b>273</b>

## ЧАСТЬ 1

---

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ МИАСТЕНИИ

## Глава 1

### ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ

---

---

В основе классических представлений о механизмах освобождения медиатора из моторных нервных окончаний лежит квантовая теория, согласно которой медиатор освобождается в виде отдельных порций, или квантов [1, 5, 18].

Терминаль аксона (ТА) содержит некоторый запас квантов ацетилхолина (АХ). Кванты представляют собой многомолекулярные порции медиатора [17]. Размер кванта довольно постоянен и может уменьшаться, по-видимому, лишь при воздействии агентов, нарушающих синтез АХ [7]. АХ находится в везикулах, которые представляют собой морфологический аналог кванта. В покое происходит спонтанное выделение синаптических везикул из терминалей. Электрофизиологическим выражением взаимодействия АХ, содержащегося в одной везикуле, с холинорецептором (ХР) постсинаптической мембраны являются возникающие на ней миниатюрные потенциалы концевой пластинки (МПКП). Математический анализ распределения интервалов между МПКП показал, что спонтанное освобождение квантов соответствует распределению Пуассона [11, 12], то есть оно происходит через случайные промежутки времени, причем вероятность выхода каждого кванта мала и не зависит от освобождения любого другого кванта.

Нервный импульс увеличивает вероятность освобождения каждого кванта, что приводит к практически одновременному освобождению 100–300 квантов из общего запаса, вызывая локальную деполяризацию, или потенциал концевой пластинки (ПКП). Если такой местный потенциал достаточно велик, чтобы вызвать деполяризацию сарколеммы, образуется потенциал действия [10, 13], который может распространяться вдоль поверхности мышечного волокна и проникать в Т-тубулярную систему, инициируя тем самым мышечное сокращение.

Квантовая теория предполагает, что непосредственное влияние нервного импульса, ведущее к немедленному освобождению АХ, состоит в увеличении

средней вероятности освобождения каждого кванта из запаса, готового к немедленному выделению. По-видимому, вероятность представляет собой фактор, определяющий взаимодействие пресинаптической мембраны с мембраной везикулы. Таким образом, целесообразно принять, что мгновенное действие импульса состоит в увеличении вероятности освобождения квантов при постоянном уровне запаса фракции медиатора, готовой к немедленному выделению. Величину фракции медиатора, готовой к немедленному выделению, связывают с количеством синаптических везикул вблизи пресинаптической мембраны, которое должно зависеть от уровня метаболизма АХ и скорости перемещения везикул, определяемых регулирующими механизмами. В связи с этим нарушения нервно-мышечной передачи могут быть обусловлены как уменьшением вероятности освобождения медиатора, так и уменьшением числа синаптических везикул фракции медиатора, готовой к немедленному выделению.

Количество выделяемого в ответ на нервный импульс АХ в нормальном нервно-мышечном соединении зависит от нескольких факторов. Синаптические везикулы, расположенные у активных зон, составляют первый пласт фракции медиатора, готовой к немедленному выделению, и освобождаются в ответ на нервный импульс. Второй из пары импульсов в интервале 200–500 мс вызывает ПКП меньшей амплитуды, чем первый, из-за относительного уменьшения числа синаптических везикул, связанных в данный момент с активной зоной и образующих пул синаптических везикул, готовых к немедленному выделению [22].

В соответствии с классическими представлениями везикулярной теории секреции медиатора известно, что в нормальном нервно-мышечном соединении при стимуляции частотами 1–20 имп/с число освобождающихся квантов медиатора в ответ на первый стимул составляет 0,022–0,033% общего запаса АХ [2].

Наибольшая скорость освобождения медиатора — 0,43% в 1 с от общего запаса АХ — отмечена при стимуляции нерва частотой 20 имп/с [21]. По расчетам Elmquist D. и Quastel D. (1965), в нервном окончании межреберной мышцы человека освобождение АХ происходит из запаса (способного к освобождению) примерно в 23 000 квантов. Особенно быстрое снижение амплитуды ПКП наблюдается на несколько первых импульсов; затем амплитуда ПКП устанавливается на более постоянном уровне. Считается, что процесс начального снижения амплитуды ПКП отражает быстрое расходование особой фракции доступного медиатора (готовой к немедленному выделению). Очевидно, величина этой фракции составляет величину  $n$  в выражении  $m = Pn$  (где  $m$  — количество квантов, освобождаемых из нервного окончания в ответ на нервный импульс;  $P$  — средняя вероятность освобождения квантов;  $n$  — запас фракции медиатора, готовой к немедленному освобождению). Полагают, что минимальная величина фракции  $n$  примерно соответствует числу квантов, освободившихся на первый импульс, а максимальная величина — количеству квантов в ответ на первые 5 импульсов [16].

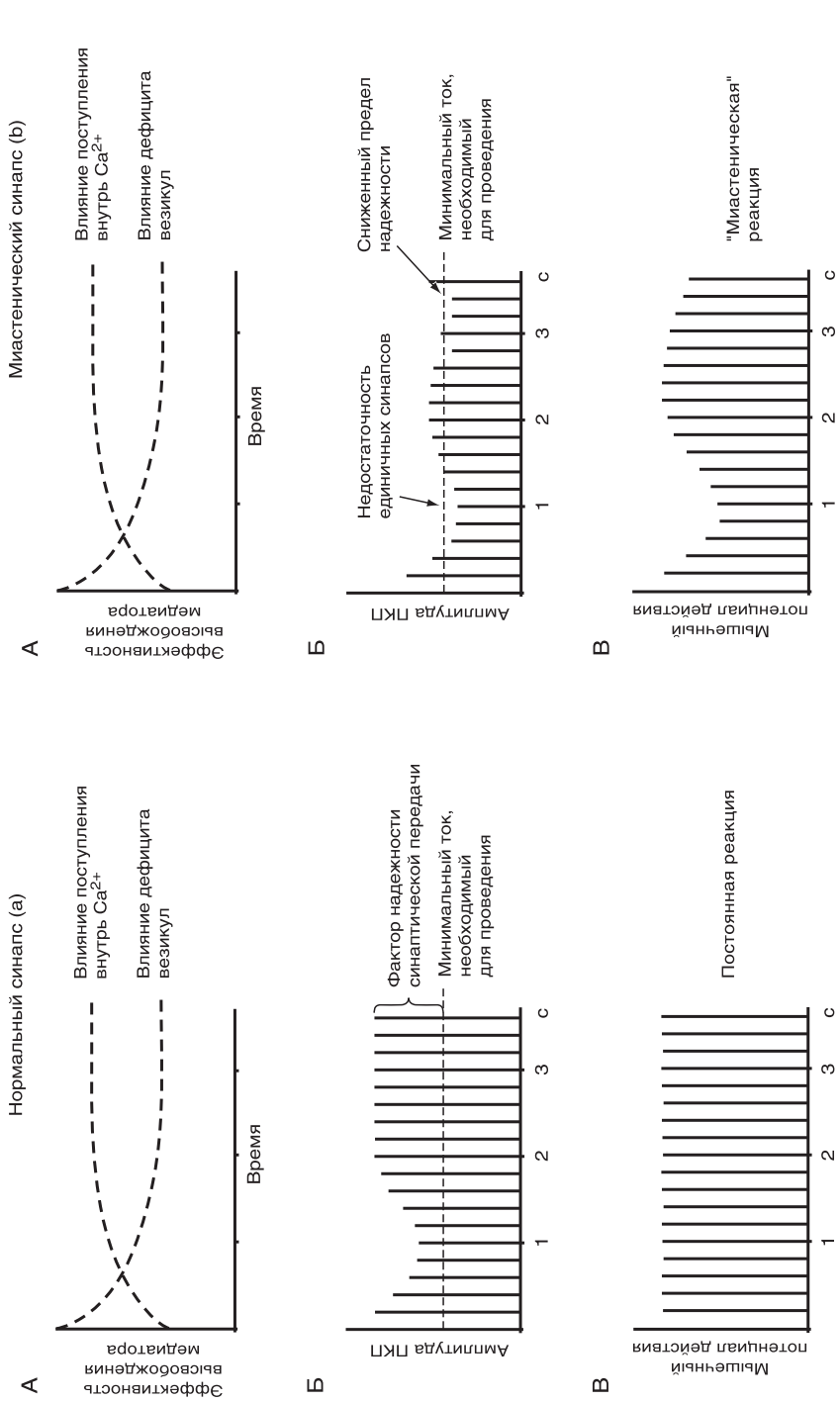
Для частично кураризированных препаратов запас  $n$  оценивают в нервно-мышечном соединении межреберной мышцы человека в 300–1000 квантов [7].

Показано, что при низкочастотной стимуляции (1–5 имп/с) количество АХ, освобождающегося на первый стимул, может колебаться от 60 до 200 квантов, что приводит к появлению ПКП амплитудой  $60 \pm 11,9$  мВ. В связи с физиологическим уменьшением числа квантов, освобождающихся на каждый последующий стимул по отношению к предыдущему, на второй стимул освобождается от 48 до 160 квантов от уменьшенного запаса фракции, готовой к немедленному выделению 240–800 квантов, что приводит к пропорциональному уменьшению амплитуды ПКП —  $48,0 \pm 15,8$  мВ. На третий стимул освобождается от 19 до 128 квантов от запаса в 180–640 квантов медиатора, а амплитуда ПКП уменьшается до  $38,0 \pm 8,9$  мВ. Дальнейшего уменьшения числа освободившихся квантов медиатора не происходит в связи с мобилизацией АХ из запаса, доступного к выделению [15]. Следует подчеркнуть, что уменьшение числа освободившихся квантов медиатора, снижение степени деполяризации постсинаптической мембраны и амплитуды ПКП не отражаются на способности к генерации потенциала мышечного волокна ввиду высокого уровня надежности, характерного для нервно-мышечного синапса здорового человека [3, 7]. Поэтому снижение амплитуды ПКП не сопровождается уменьшением (декрементом) амплитуды и площади М-ответа [14, 19]. При снижении фактора надежности величина уменьшения амплитуды ПКП в ответ на второй по отношению к первому и на третий по отношению ко второму существенно увеличивается. Это обстоятельство приводит к возникновению ПКП, амплитуда которых недостаточна для генерации потенциала действия мышечного волокна, что находит свое отражение в появлении декремента амплитуды М-ответа [19, 20, 22] (рис. 1, а, б).

Ритмическая стимуляция нерва частотой 2–5 имп/с, то есть с межимпульсным интервалом (МИ) 400–200 мс, приводит к снижению эффективности опорожнения везикул, которое уменьшается с каждым последующим стимулом, пока не достигается какой-то уровень стабильности. В этой точке число везикул, опорожняющихся при каждом стимуле, считается равным количеству везикул вблизи от активной зоны, которые могут связываться с ними в интервале между стимулами.

В ответ на ритмическую стимуляцию в терминали аксона происходит и другой процесс. Каждый повторный импульс приводит к активации потенциалзависимых кальциевых каналов и вызывает поступление ионов кальция в цитоплазму терминали. Для освобождения от этого кальциевого заряда через мембранные кальциевые насосы, митохондрии и другие пути необходимо определенное время. Повторные импульсы способны вызвать такое поступление ионов кальция, которое превысит возможности пресинаптических механизмов его удаления. Концентрация кальция внутри терминали не может снизиться до уровня покоя после каждого стимула, и потому при повторных импульсах средняя концентрация кальция в цитоплазме увеличивается.

Поскольку между опорожнением синаптических везикул и концентрацией ионов кальция в цитоплазме существует высокая зависимость, накопление кальция приводит, в конце концов, к форсированному выделению медиатора [4, 22, 23]. Конечный результат этого процесса — повышение эффективности опорожнения везикул при повторной стимуляции и увеличение квантового



**Рис. 1.** Фактор надежности синаптической передачи. Соотношение фактора дефицита везикул и поступления кальция в терминаль аксона (А); уменьшение амплитуды ПКП (Б); динамика амплитуды вызванного электрического (М-ответа) мышцы (В); а — нормальный нервно-мышечный синапс, б — миастенический синапс

содержания ПКП. В нормальном пресинаптическом нервном окончании два описанных процесса конкурируют друг с другом. Сначала доминирующим фактором является истощение пула везикул, готовых к немедленному выделению, в последующем более важное значение приобретает накопление ионов кальция в цитоплазме.

В терминали аксона, помимо фракции АХ, готового к немедленному выделению, имеется большое количество резервного АХ. Поступление нервного импульса приводит к выделению такого количества квантов медиатора, которое может активировать в 100 раз большее количество АХР, а величина тока, возникающего в концевой пластинке, в 4 раза выше, чем необходимо для генерации потенциала мышечного волокна. При активации нервно-мышечного синапса начинается мобилизация и ресинтез АХ, который поступает во фракцию, готовую к немедленному выделению. Перечисленные факторы обуславливают запас прочности нервно-мышечной передачи, то есть способности систем образования, выделения и рецепции медиатора обеспечить надежность передачи возбуждения с нерва на мышцу [9].

При таком запасе надежности, который характерен для нормального нервно-мышечного соединения, столь небольшое снижение эффективности квантового выделения медиатора обычно не влияет на синаптическую передачу. Во всех случаях генерируется ПКП достаточной величины, чтобы вызвать распространяющийся по сарколемме потенциал мышечного волокна.

Уменьшение числа квантов освобождающегося медиатора и величины кванта, нарушение пространственных взаимоотношений пре- и постсинаптических структур, изменение плотности гидратированного геля синаптической щели и функционального состояния ацетилхолинэстеразы (АХЭ), уменьшение числа холинорецепторов на постсинаптической мембране являются причинами, каждая из которых может привести к снижению фактора надежности нервно-мышечной передачи [19].

При миастении снижение уровня надежности обусловлено тем обстоятельством, что величина деполяризации, продуцируемая каждым квантом выделенного медиатора, зависит от числа рецепторов, находящихся в пределах его мишени на постсинаптической мембране. Уменьшение плотности холинорецепторов, типичное для миастении, уменьшит вероятность того, что молекула АХ найдет свободный рецептор для взаимодействия с ним прежде, чем она гидролизует под действием АХЭ. Конечным результатом будет уменьшение амплитуды МПКП, образуемого каждой везикулой, и уменьшение ПКП в момент синхронного опорожнения популяции везикул в ответ на нервный импульс. Чем более значительно уменьшается плотность рецепторов, тем более вероятно возникновение ПКП, амплитуды которых окажется недостаточно для генерации потенциала мышечного волокна, несмотря на нормальное освобождение медиатора из терминали аксона. Синапс со сниженным уровнем надежности может то проводить, то не проводить импульс в ответ на физиологический декремент освобождения медиатора, свойственный нормальному нервно-мышечному соединению [6].

Механизм снижения фактора надежности нервно-мышечной передачи при миастеническом синдроме Ламберта–Итона связан с уменьшением числа



квантов медиатора, освобождающихся из терминали аксона в ответ на нервный импульс, из-за блокады вхождения кальция внутрь терминали через потенциалзависимые кальциевые каналы (ПКК). Уменьшение вероятности взаимодействия АХ с его рецептором обусловлено значительным снижением числа освободившихся квантов медиатора при нормальной плотности холинорецепторов, что приводит к уменьшению амплитуды ПКП в ответ на нервный импульс. Физиологический декремент освобождения медиатора приводит к еще более значительному снижению амплитуды ПКП и, соответственно, уменьшает вероятность возникновения потенциала мышечного волокна [8].

Таким образом, степень снижения надежности нервно-мышечной передачи, независимо от вызывающих это снижение причин, может быть определена в каждом нервно-мышечном синапсе как разность между имеющейся амплитудой ПКП и той, которая необходима для генерации потенциала мышечного волокна. Снижение амплитуды ПКП ниже этого уровня приводит к выключению мышечного волокна из активности. Чем в большем количестве нервно-мышечных соединений амплитуда ПКП окажется ниже пороговой и не произойдет генерации потенциала мышечного волокна, тем большее количество мышечных волокон будет выключено из активности и тем больше будет степень снижения фактора надежности нервно-мышечной передачи [22].

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Boyd J.A., Martin A.R.* The end-plate potential in mammalian muscles // *J. Physiol.* 1965. Vol. 132. P. 74–91.
2. *Bowman W., Hemsworth B.* Effects of triethylcholine on the output of the acetylcholine from the isolated diaphragm of the rat // *Brit. J. Pharmacol. Chemother.* 1965. Vol. 24. P. 110–118.
3. *Capek R., Esplin D.W., Salenmoghaddam S.* Rates of transmitter turnover at the frog neuromuscular junction estimated by electrophysiological techniques // *J. Neurophysiol.* 1971. Vol. 34. P. 831–841.
4. *Charlton M.P., Smith S.J., Zucker R.S.* Role of presynaptic calcium ions and channels in synaptic facilitation and depression at the squid giant synapse // *J. Physiol.* 1982. Vol. 323. P. 173–193.
5. *Del Castillo J., Katz B.* Quantal components of the end-plate potential // *J. Physiol. (Lond.)* 1954. Vol. 124. P. 560–573.
6. *Drachman D.B.* Myasthenia gravis // *N. Engl. J. Med.* 1978. Vol. 298. P. 136–142.
7. *Elmqvist D., Quastel D.M.* Presynaptic action of hemicholinium at the neuromuscular junction // *J. Physiol (Lond.)* 1965. Vol. 174. P. 463–482.
8. *Elmqvist D., Lambert E.H., Rooke E.D., Eaton L.M.* Detailed analysis neuromuscular transmission in patients with the myasthenic syndrome sometimes associated with bronchogenic carcinoma // *Mayo Clin. Proc.* 1968. Vol. 43. P. 689–691.
9. *Engel A.G., Tsujihata M., Lindstrom J.M., Lennon V.A.* The motor end-plate in myasthenia gravis and experimental myasthenia gravis. A quantitative ultrastructural study // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1976. Vol. 274. P. 60–79.

10. *Fatt P., Katz B.* An analysis of the end-plate potential recorded with an intracellular electrode // *J. Physiol.* 1951. Vol. 115. P. 320–370.
11. *Fatt P., Katz B.* Spontaneous subthreshold activity at the motor nerve endings // *J. Physiol.* 1952. Vol. 117. P. 109–128.
12. *Gage P.W., Hubbard J.I.* The origin of the posttetanic hyperpolarization in mammalian motor nerve terminals // *J. Physiol.* 1966. Vol. 184. P. 335–352.
13. *Gage P.W., Hubbard J.I.* An investigation of the posttetanic potentiation in the end-plates potentials at a mammalian neuromuscular junction // *J. Physiol.* 1966. Vol. 184. P. 353–375.
14. *Hubbard J.I.* Repetitive stimulation at the mammalian neuromuscular junction and the mobilization of transmitter // *J. Physiol.* 1963. Vol. 169. P. 641–662.
15. *Hubbard J.I., Kwanbunbumpen S.* Evidence for the vesicle hypothesis // *J. Physiol.* 1968. Vol. 194. P. 407–420.
16. *Hubbard J.I.* Mechanism of transmitter release // *Progr. Biophys. Molec. Biol.* 1970. Vol. 21. P. 33–124.
17. *Krnjevic K., Mitchell J.F.* The release of acetylcholine in the isolated rat diaphragm // *J. Physiol.* 1961. Vol. 155. P. 246–262.
18. *Liley A.W.* The quantal components of the mammalian end-plate potential // *J. Physiol (Lond.)*. 1956. Vol. 133. P. 571–587.
19. *Lisak R. P., Barchi R.L.* Myasthenia gravis // W.B Saunders Company. 1982. P. 270.
20. *Maeno T.* Analysis of mobilization and depression processes in neuromuscular transmission in the frog // *J. Neurophysiol.* 1969. Vol. 32. P. 793–800.
21. *Potter G.K.* Synthesis, storage, and release of acetylcholine in isolated rat diaphragm muscles // *J. Physiol (Lond.)*. 1970. Vol. 206. P. 145–166.
22. *Rahamimoff R., Erulkar S.D., Lev-Tov A., Meiri H.* Intracellular calcium ions in transmitter release at the neuromuscular synapse // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1978. Vol. 307. P. 583–598.
23. *Stockbridge N., Moore J.W.* Dynamic of intracellular calcium and its possible relationship to phasic transmitter release and facilitation at the frog neuromuscular junction // *J. Neurosci.* 1984. Vol. 4 (3). P. 803–811.