

С.Н. Бардаков, С.А. Живолупов, Н.А. Рашидов

Иммунологическая и клиническая гетерогенность миастении

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматривается текущая информация и спорные вопросы эпидемиологии, иммунопатогенезе, клинических проявлениях, диагностике, и лечении миастении, включая развивающиеся терапевтические подходы. Установлено, что приобретенная миастения – это аутоиммунное заболевание, основными мишенями при котором являются элементы нервно-мышечного синапса и внутриклеточные структуры мышечных волокон (антитела к ацетилхолиновым рецепторам, мышечной специфической тирозинкиназе, белку 4, связанному с рецептором липопротеинов низкой плотности, риадиноновым рецепторам, титину и антигенам скелетной мускулатуры). Их специфичность и патогенетическая роль практически раскрыта, но все же остается примерно 15–20% серонегативных форм, при которых классические клинические проявления, чаще глазной миастении, не имеют серологического подтверждения. Кроме того, у пациентов с миастенией определяются ряд сопутствующих антител (к ганглиозидам, интерлейкину-12, интерферону альфа-2 и др.), чья роль в патогенезе миастении и коморбидных заболеваниях до сих пор точно не определена. Патофизиологическим результатом этого аутоиммунного процесса является дисфункция концевых пластинок нейромышечных синапсов и постепенное допечение динамической мышечной слабости ее стационарным компонентом. В отношении клинических проявлений, существует тенденция к формированию клинических паттернов на основе клинико-иммунологических коррелятов и накопленного опыта по эффективности терапевтических стратегий при различных формах, что позволяет более дифференцировано подходить к применению и поиску новых методов терапии.

Ключевые слова: миастения, серонегативная форма миастении, антитела к ацетилхолиновым рецепторам, мышечная специфическая тирозинкиназа, титин, электромиография, алгоритм терапии, антитела к антигенам скелетной мускулатуры.

Введение. Миастения является типовым аутоиммунным заболеванием, опосредованным антителами к белкам постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса и внутриклеточным структурам мышечных волокон (антитела к ацетилхолиновым рецепторам, мышечной специфической тирозинкиназе, белку 4, связанному с рецептором липопротеинов низкой плотности, риадиноновым рецепторам, титину и антигенам скелетной мускулатуры). Клиническая картина миастении характеризуется флюктуацией безболезненной мышечной слабости, усиливающейся после физической нагрузки и в вечернее время, а также уменьшающейся после отдыха. Точные причины аутоиммунного ответа при миастении не известны, но несомненное значение в этом процессе имеют аномалии вилочковой железы (гиперплазия и неоплазия), особенно у пациентов с антителами к ацетилхолиновым рецепторам (АцХР), а также мультифакториальная генетическая предрасположенность. Большое разнообразие клинических проявлений и ассоциированных с миастенией состояний позволяют выделить подтипы, на основании распространенности мышечной слабости (глазная и генерализованная формы), возраста начала заболевания, на основе аномалий тимуса, и типа специфических аутоантител. Выделение клинических подтипов данного заболевания помогает определить рациональную лечебную стратегию и прогноз.

Для успешного применения имеющихся знаний о миастении, собранных в клинических руководствах

[14, 22, 27, 31], а также для понимания и правильной оценки спорных вопросов в данной области, врачу-клиницисту необходимы современные базовые знания о миастении, как о гетерогенном процессе.

Цель исследования. Системно изложить текущие сведения о клинической и патогенетической гетерогенности приобретенной миастении и акцентировать внимание на не решенных задачах.

Результаты и их обсуждение. Подсчет общей заболеваемости и распространенности миастении за рубежом основывается на 55 исследованиях в период с 1950 по 2007 гг. За этот период обобщенная частота заболевания составила 0,53 на 100000 населения в год, а распространенность – 7,77 случаев на 100000 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 гг. частота заболевания миастенией варьировала от 0,42 до 0,03 на 100000 населения, а распространенность в 2002 г. составляла 8,96 на 100000 населения [4]. В Саратовской области распространенность составила 9,7 на 100000 населения [6]; в Республике Башкортостан 6,6 на 100000 населения [2]. Таким образом, распространенность миастении растет с середины прошлого века, со значительным увеличением среди пациентов пожилого

возраста, что объясняется улучшением диагностики, терапии и увеличением продолжительности жизни [13]. Кроме того, данные изменения находят подтверждение в иммунологических изменениях, которые возникают с возрастом и включают уменьшение рецепторов и активации В- и Т-клеток, также значения не теряют и средовые факторы [24]. На сегодняшний день исследования миастении позднего возраста затруднены из-за отсутствия согласованности по возрасту начала заболевания, который варьирует от 40 до 75 лет [8].

Кроме возраста, на заболеваемость миастенией влияет пол. Так, женщины болеют почти в три раза чаще, чем мужчины в период до 40 лет. После 50-летнего возраста более высокая заболеваемость у мужчин. Миастения у детей в Европе и Северной Америке составляет 10–15% от всех случаев миастении, в Российской Федерации до 3%, но более часто встречается в Азиатских странах, как например, в Китае, где достигает 50%, с дебютом в возрасте младше 15 лет, чаще в виде локальных глазных форм.

Клинические проявления. Основным клиническим проявлением миастении является патологическая утомляемость скелетной мускулатуры, обычно специфически развивающаяся в определенных восприимчивых мышечных группах. Отмечается колебание слабости в течение дня или даже нескольких часов, увеличиваясь 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 два года. Совокупность всех клинических проявлений и их встречаемость представлена на рисунке 1 и в таблице 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 использовании ряда лекарственных средств, особенно в течение первого года болезни. В большинстве случаев, противопоказания к приему лекарств относительные. Спонтанные длительные ремиссии миастении возникают в 15–20% случаев, после тимэктомии и активной иммуносупрессивной терапии в 28–34% случаев [26].

Не зависимо от существующих классификаций, предложенных В.С. Лобзиным [3], А.Г. Пановым, Л.В.

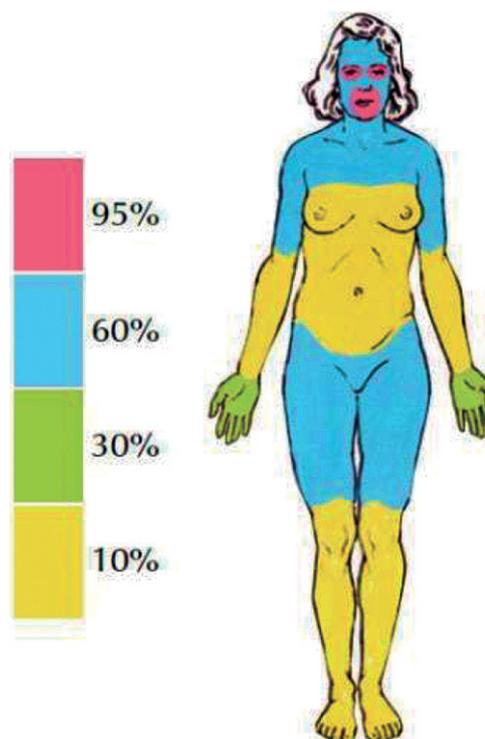


Рис. 1. Частота выявления патологической мышечной утомляемости у пациентов страдающих миастенией (по Н. Royden Jones, Jr., MD. Netter's Neurology, 2012)

Догель, В.С. Лобзиным 1965 г. [5], Б.М. Гехтом [1], К.Е. Ossreman [28] клинические проявления миастении, главным образом, обусловлены возрастом начала заболевания, спектром аутоантител, активностью аутоиммунного процесса, наличием или отсутствием патологии тимуса и степенью генерализации мышечной слабости. Таким образом, пациенты, страдающие миастенией могут быть разделены на следующие основные группы: глазная и генерализованная формы, в которых выделяют миастению с ранним и поздним началом заболевания, сочетающуюся с тимомой и серонегативную формы (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, встречается более часто 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 экстраоку-

Таблица 1

Клинические проявления миастении

Глазодвигательные расстройства:
– асимметричный/симметричный птоз; – диплопия, страбизм (с наиболее частым вовлечением внутренних прямых мышц глаз)
Бульбарные проявления:
– 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 проявления:
– слабость круговых мышц глаз (симптом «ресниц»); – слабость мышц нижней части лица (слюнотечение, «плоская» улыбка, либо улыбка-«оскал»)
Мышцы конечностей:
– проксимальные мышцы верхних, реже нижних конечностей, симметрично; – дистальные отделы верхних конечностей (не зависимо 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

лярных мышцах, что делает их более уязвимыми при аутоиммунном процессе. Несмотря на выход клинического руководства по глазной форме миастении [35] в полной мере не раскрывается ряд вопросов, среди которых прогноз генерализации, эффективность тимектомии, 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 отсутствие унифицированной технологии верификации антител только к γ -субъединице АцХР.

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, рианодинным рецепторам (реже миозину)	DR2-B7
Миастения с тимомой	40-50	Неоплазия	Ацетилхолиновым рецепторам, титину, рианодинным 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.	Не известно	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.

По этим причинам прекращен набор пациентов в одно из крупных исследований EPITOM [12]. В 2015 г. Ассоциацией британских неврологов представлены предварительные данные о вероятной генерализации глазной формы, включающие три критерия: гиперплазия тимуса, наличие антител к ацетилхолиновым рецепторам и коморбидность (включая другие аутоиммунные заболевания).

Заболевшие до 40 лет этопациенты с ранним началом миастении, (на сегодняшний день договоренности о возрастном критерии нет, диапазон колеблется от 14 до 40 лет). A. Evoli et al. [18] относят к этой форме также ювенильную миастению. Пик заболеваемости приходится на 20–30 лет. В данной группе 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 интратимический генез данной формы, либо быть реакцией на аутоиммунный процесс в целом. Также выявляются антитела к другим патогенетически значимым для миастении внесинаптическим антигенам (титин в 40% случаев), постсинаптическим антигенам (LRP4, агрин, ColQ), и не специфическим антигенам, с развитием сопутствующих аутоиммунных заболеваний (наиболее частопатология щитовидной железы). Не выявлено прямой корреляции между титром антител к АцХР и выраженностью мышечной слабости. Клинический паттерн 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 плечнадельтовидными.

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 [7] относят к этой группе больных после 60 лет, которые составляют 20% от всех случаев миастении. Отмечается преобладание мужчин с тимомой (15–20%), сопоставимой с другими группами. 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 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%), риадиноновым рецепторам, Kv 1.4, миозину, актину, актинину, филаментину [7], 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 [25], а антитела к RyR1,2 обуславливают нарушение кальциевого тока.

Около 10–24% пациентов, страдающих 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%), Kv 1.4 (36,8%), кальциевым каналам (VGCC), анти-Hu, антитела к дигидропиримидиназа-ассоциированному протеину 5 (CRMP5), и антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты [22], 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 [32]. Миокардит (известный как «Herzmyasthenie») чаще выявляется при наличии антител к Kv 1.4 и характеризуется летальными аритмиями, включающими желудочковую тахикардию, слабость синусового узла и полную атриовентрикулярную блокаду. Наличие первично-мышечного поражения подтверждается лимфоцитарной инфильтрацией (CD8+) скелетных мышц.

Причиной такого разнообразия антител является 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 [29]. 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 [16], при этом уровень антител коррелирует с тяжестью заболевания. Клинический паттерн характеризуется преимущественным вовлечением мимических, жевательных,

глоточных шейных мышц с возможным развитием в них атрофии (т.н. миопатия краниальных мышц) [11], относительно редким поражением экстраокулярных (50%) и туловищных мышц (31%) и мышц конечностей. E.D. Apel [et al.] [9] описывает 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 тимэктомии. Отличительными аспектами также являются отсутствие или небольшой декремент М-ответа при ритмической стимуляции и отсутствие тимом.

В группе серонегативной миастении выявлены антитела к LRP4, которые препятствуют агрин-ассоциированной кластеризации АцХР. Распространенность данной формы серонегативной миастении составляет 3–18% [20]. 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 22% 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 [20, 24], 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 тоже время ведется поиск новых антигенных мишеней в небольшой группе оставшихся серонегативных пациентов.

Антигенные мишени при миастении. Антитела к ацетилхолиновым рецепторам – это диагностически значимый маркер и ведущий фактор патогенеза всех серопозитивных и 66% серонегативных форм.

Никотиновые АцХР постсинаптической мембраны мышечных волокон являются наиболее изученной антигенной мишенью при миастении. АцХР является лиганд-зависимым натриевым каналом, состоящим из 5 белковых трансмембранных субъединиц (эмбриональная форма $\alpha 1\alpha 1\beta\gamma\delta$; взрослая форма $\alpha 1\alpha 1\beta\epsilon\delta$). У взрослых людей эмбриональный вариант рецепторов находится только в экстраокулярных мышцах в связи с этим, выработка антител только к γ -субъединице определяет развитие глазной формы миастении. При генерализованной форме миастении антитела вырабатываются ко всем субъединицам АцХР, но преимущественно к $\alpha 1$ -субъединице. В качестве эпитопов в $\alpha 1$ -субъединице выделяют главный иммуногенный регион – MIR (экстрацеллюлярный фрагмент 67–76 $\alpha 1$ -субъединицы), выявляемый при миастении без тимомы и очень иммуногенный цитоплазматический эпитоп – VICE- α (фрагмент 371–378 $\alpha 1$ -субъединицы), характерный для миастении, ассоциированной с тимомой [21]. В зависимости от на-

личия антител к АцХР, выявляемых обычными методиками (ИФА, РИА), выделяют серопозитивную (80–85%) и серонегативную формы (10–15%) миастении. Антитела к АцХР, представленные IgG1 и IgG3 изоформами, являются бивалентными и активируют систему комплемента. Кроме того, являются гетерогенными по своей реактивности по отношению различным регионам скелетной мускулатуры. По механизму воздействия, антитела к АцХР делятся на связывающие, блокирующие и модулирующие, присутствующие в различных соотношениях у больных миастений, что обуславливает отсутствие корреляции общего уровня антител к АцХР и степени тяжести клинических проявлений [17].

Связывающие антитела (69–82% при генерализованной миастении и 59% при глазной форме) вызывают комплемент опосредованный лизис постсинаптических мембран. Мембраноатакующий комплекс является причиной повреждения, уплощения и искажения нормальной складчатой структуры постсинаптической мембраны [23]. Дополнительным фактором патогенеза при этом механизме является повышение титра компонентов C3 и C5 комплемента. Модулирующие антитела (70–80%; при отсутствии связывающих антител в 4%) вызывают антигенную модуляцию, которая реализуется при перекрестном связывании АцХР антителом с последующим их эндоцитозом и деградацией, что приводит к дефициту АцХР на поверхности постсинаптической мембраны [21]. Блокирующие антитела (52% при генерализованной форме и 30% при глазной форме), вызывают непосредственную блокаду связывающих участков АцХР, что приводит к уменьшению функциональных рецепторов при сохранении их общего количества (рис.2) [15]. Менее чем у 1% пациентов выявляются блокирующие антитела без связывающих антител.

Антитела к скелетной мускулатуре (АСМ). Группа антител к скелетной мускулатуре была выявлена при исследовании сыворотки пациентов с миастенией в 1960 г. А. J.L. Strauss и соавторами [30]. В этой группе выделяют антитела к титину, рианодинным рецепторам (RyR1, RyR2), Kv1.4, миозину, актину, актинину, филамину [34]. Наиболее изученными являются антитела к титину, RyR1 и Kv1.4.

Основную долю (90%) среди антител к скелетной мускулатуре занимают антитела к титину – гигантскому белку размером 3000 кДа, расположенному в саркомере между Z-линией и миозиновыми филаментами и обеспечивающему пассивную напряженность саркомера. Таким образом, титин осуществляет управление расположением саркомера и обеспечивает мышечную эластичность.

Антитела к титину вырабатываются преимущественно к главному иммуногенному региону MGT-30 (myasthenia gravis titin-30, 30кДа) [14] и относятся к подклассам IgG1 и IgG4, которые способны активировать комплемент. Меньшая доля антител вырабатывается к PEVK-региону титина, состоящего из пролина (P), глутаминовой кислоты (E), лизина (K) и валина (V) [17]. Антигенные детерминанты титина экспрессируются в клетках тимомы [21], что определяет достоверно большую встречаемость антител к титину при наличии

тимом – 90%, чем при миастении с поздним началом (80%) и миастении с ранним началом (40%). Антитела к титину не являются маркером собственно тимомы, а отражают особенность аутоиммунного процесса при миастении, сочетающейся с тимомой, поскольку наблюдается случаи отсутствия антител к титину при тимоме без миастении. Корреляционных связей между гистологическим типом тимомы и титром антител к титину не выявлено. В тоже время титр антител значительно выше при наличии органоспецифической опухоли тимуса (эпителиальных). Диагностическое значение имеет повышение антител к титину у пациентов с ранним началом (>3 у. е.), что отражает наличие или рецидив тимомы.

Одной из достаточно изученных мишеней для антител к скелетной мускулатуре являются риадиноновые рецепторы (RyR) – хемовозбудимые кальциевые каналы, расположенные на саркоплазматическом ретикулуме. RyR представляет собой трансмембранный белковый тетрамер, состоящий из 4 гомологичных субъединиц массой 550 кДа [15]. Лигандом для этих рецепторов является алкалоид рианодин и кофеин. Выделено 3 изоформы рецепторов: RyR1 – преимущественно распространенных в скелетных мышцах; RyR2 – в миокарде и головном мозге, а также RyR3 – в гладких мышцах различных органов и головном мозге [9]. Антитела к RyR преимущественно относятся к IgG1, и вырабатываются к главному иммуногенному региону, расположенному на участке 799–1172 пептидной цепи [33]. Важной особенностью является способность антител к RyR1 перекрестно реагировать с другими изоформами, что в конечном итоге приводит к разобщению процессов возбуждения и сокращения в скелетной и сердечной мышцах. Встречаемость антител к RyR1 составляет 13–38% от всех форм миастении и 70–80% у пациентов страдающих миастенией, ассоциированной с тимомой.

Kv 1.4 состоит из 4 трансмембранных α -субъединиц, которые формируют гомо- и гетеротетрамеры. Kv 1.4 является α -субъединицей с молекулярным весом 73 кДа, локализованной, главным образом, в головной мозге, периферических нервах, скелетной мускулатуре и миокарде. Встречаемость антител к Kv 1.4 составляет 12–15% от всех форм миастении.

Пациенты страдающих миастенией с наличием антител к скелетной мускулатуре (титину, RyR, Kv1.4) характеризуются более тяжелым течением заболевания, а кроме того, имеют риск развития миозита и миокардита в течение 13–211 месяцев после начала миастении [32].

Антитела к антигенам комплекса кластеризации АцХР (MuSK, LRP4, агрин, ColQ). Антигены постсинаптического комплекса, обуславливающего кластеризацию АцХР, являются в большинстве случаев, мишенями аутоиммунных реакций при серонегативной миастении (рис. 3).

Наиболее изученным антигеном из этой группы является MuSK – единственная на сегодняшний день антигенная мишень при миастении, которая не локализована в тимусе. MuSK представляет собой трансмембранный белок, расположенный на

постсинаптической мембране нервно-мышечного синапса. Внеклеточный участок молекулы содержит 3 иммуноглобулиноподобных домена, первый из которых, в большинстве случаев, является эпитопом для антител и один спиралевидный домен, выступающих в качестве эпитопа в 30% случаев [11]. Внутриклеточный домен содержит участок, обладающий киназной активностью. Функционирование MuSK связано с каскадом реакций, включающих выделение агрина из пресинаптической терминали и взаимодействие его с LRP4. Данный комплекс связывается с 1-иммуноглобулиноподобным доменом и активирует димеризацию MuSK, что запускает киназную активность спиралевидного домена и приводит к фосфорилированию связанных с рапсином субъединиц АцХР [8]. Для MuSK также характерно взаимодействие с ColQ, который удерживает ацетилхолинэстеразу (АХЭ) в синаптической щели. Это приводит к уменьшению АХЭ в синаптической щели. [16] и объясняет появление гиперхолинергической реакции на прием ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ИХЭ).

Антитела к MuSK преимущественно относятся к IgG4, которые не способны активировать систему комплемента и приводят, в конечном итоге, к нарушению кластеризации АцХР, без изменения их плотности и способности к связыванию с ацетилхолином, но нарушая их функцию как ионных каналов. В меньшей степени определяются подтипы IgG1 и IgG3, обеспечивая бивалентное связывание, активацию фосфорилирования и десенситизацию MuSK. Выделяют несколько механизмов развития дисфункции MuSK: 1) иммунная модуляция и интернализация MuSK; 2) блокирование взаимодействия комплекса LRP4-агрин с MuSK; 3) нарушение киназной активности спиралевидного домена; 4) разобщение взаимосвязи ColQ и MuSK.

Антитела к MuSK выявляются в 30–40% случаев только при серонегативной миастении, за исключением одного японского исследования, в котором представлено наблюдение сочетания антител к АцХР и MuSK [11]. Встречаемость антител к MuSK при всех формах миастении составляет 8%.

Особенности нарушения нервно-мышечной проводимости при наличии антител к MuSK определяют низкую эффективность средств патогенетической терапии и наличие «краниальной миопатии» в клинической картине. Развитие атрофий связывают с обнаружением цитохром-с-оксидазных негативных волокон – гистохимического маркера митохондриальных миопатий [32]. Предполагается также денервационная модель поражения синаптического аппарата, что подтверждается выявлением ангулярных атрофических мышечных волокон, типичных для денервационных заболеваний.

LRP4 является трансмембранным белком, экстрацеллюлярный домен которого состоит из 8 LDLa доменов, 2 EGF доменов и 4 b-винтовых домена, каждый из которых отделен друг от друга EGF-подобным повтором. LRP4 является двунаправленной сигнальной молекулой, способной индуцировать пресинап-

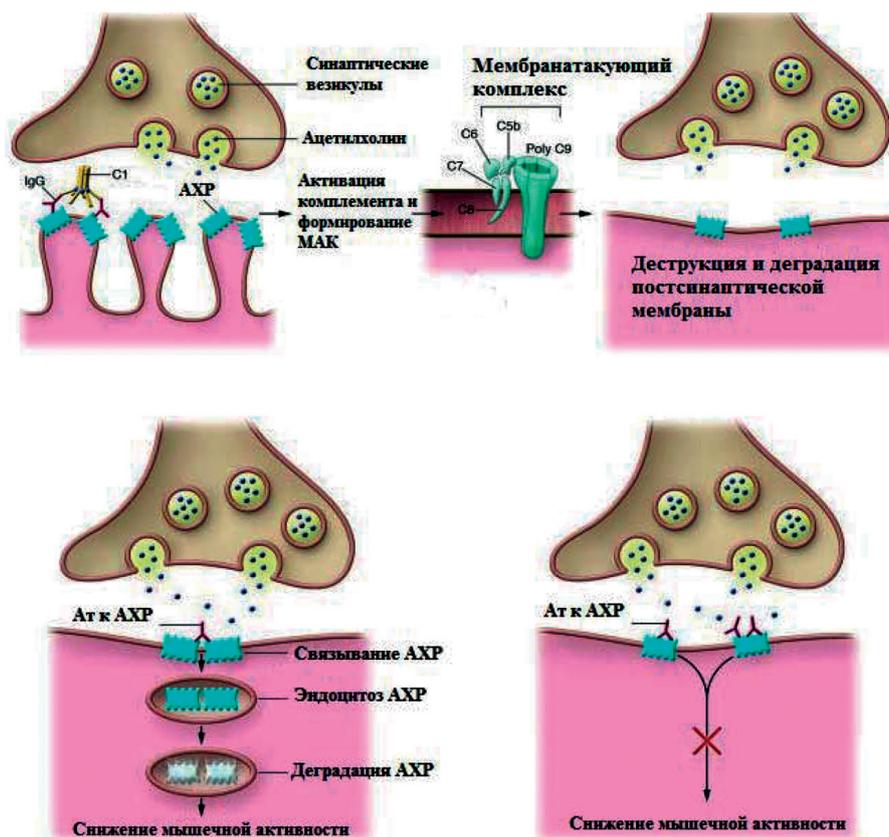


Рис. 2. Типы антител и механизмы их взаимодействия с АцХР: а – связывающие; б – модулирующие; в – блокирующие антитела (по Conti-Fine B.M., Milani M., Kaminski H.J. Myastheniagravis: past, present, and future. 2006)

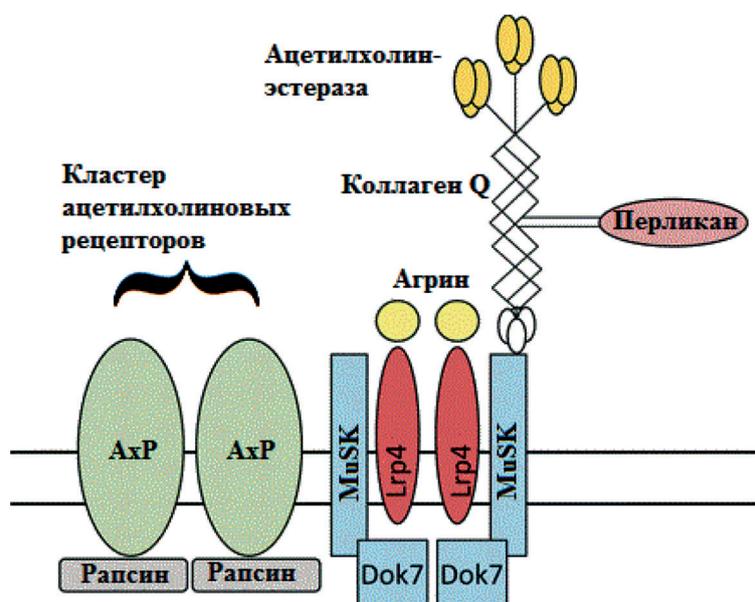


Рис. 3. Постсинаптический комплекс кластеризации ацетилхолиновых рецепторов

тическую дифференцировку терминали аксона и осуществлять агрин опосредованную стабилизацию постсинаптических АцХР. Эпитопы для антител к LRP4 не определены. Антитела относятся к комплемент-

активирующему классу IgG1 и препятствуют агрин-индуцируемой кластеризации АцХР [16]. Антитела к LRP4 выявляются в 3–18% случаев серонегативных пациентов и в 18,7% при отсутствии антител к MuSK

и АцХР. В целом, антитела к LRP4 выявляются в 1–2% от всех случаев миастении. Ассоциации с тимомой не выявлено. В случае сочетания (АцХР/LRP4 или MuSK/LRP4 антител) заболевания более тяжелые.

Нейрональный агрин – крупный экстрацеллюлярный матриксный протеин, выделяемый мотонейроном, взаимодействующий с LRP4 и индуцирующий кластеризацию АцХР [33]. Агрин также имеет мышечную изоформу, которая отличается от невральная на 8 аминокислотных остатков, что делает возможным перекрестное реагирование антител. Антитела к агрину недавно были идентифицированы в небольшой группе «трижды негативных» пациентов с миастенией (АцХР-/MuSK-/LRP4-) в 15–50% и в 2–3% случаев всех форм миастении [11]. Кроме того, могут выявляться при различном сочетании антител к другим антигенным мишеням при миастении.

ColQ – коллаген удерживающий в синаптической щели три тетрамера АцХЭ и фиксирующийся к MuSK [9]. ColQ-антитела описаны в 3–4% всех пациентов страдающих миастенией и в 1,2–5,5% «трижды негативных» (АцХР-/MuSK-/LRP4-) образцах [20]. Специфичность данных антител требует дальнейшего изучения [10].

Рапсин – внутриклеточный белок концевой пластинки, который необходим для кластеризации АцХР на постсинаптических складках нервно-мышечного соединения [19]. Антитела к рапсину выявлены у 15% пациентов, страдающих миастенией и наиболее часто у пациентов с тимомой. Также отмечено, что антитела к рапсину встречаются и при других аутоиммунных заболеваниях.

АХЭ также была описана в качестве антигенной мишени у пациентов, страдающих миастенией, но патогенетическая роль антител требует дальнейших

исследований, поскольку они были выявлены как при других аутоиммунных заболеваниях, так и у здоровых людей [17].

Таким образом, гетерогенность клинических проявлений миастении зависит не только от наличия и соотношения тех или иных патогенетических антител, но и от более дифференцированных механизмов, как различные эпитопы антигенов и различные подклассы антител.

Методы диагностика миастении. Для подтверждения диагноза существует ряд методик: экспресс-пробы (с введением антихолинэстеразных препаратов (неостигмина метилсульфата, эдрофония хлорида, пиридостигмина бромид) и Ice-rack проба), электрофизиологическое исследование и определение концентрации специфических антител в сыворотке крови (рис.4).

Экспресс-пробы. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы обратимо блокируют ацетилхолинэстеразу и пролонгируют эффект ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе, что приводит к уменьшению выраженности мышечной слабости. Неостигмина гидрохлорид (прозерин), 1,5 мл 0,05% или пиридостигмина бромид (калимин-форте) 10 мг 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% 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-rack проба выполняется путем прикладывания к закрытому глазу льда на 2–5 мин. Проба считается

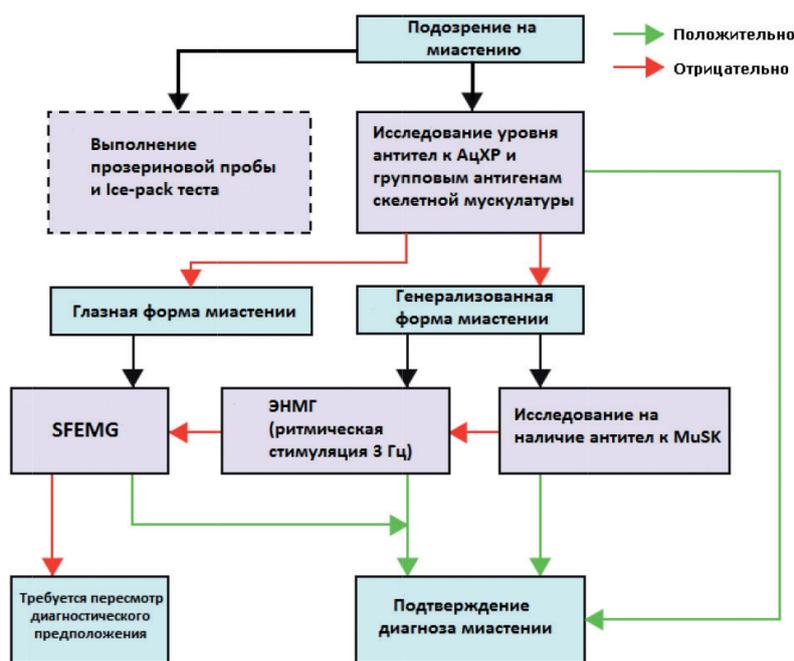


Рис. 4. Алгоритм диагностики миастении

положительной, если глазная щель расширяется более чем на 3 мм. Для оценки обратимости офтальмоплегии проба показала 83% чувствительность и 100% специфичность. Для птоза чувствительность пробы составила 89%, специфичность – 100% [35].

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 изменение джиттера (норма <60 мс) в 95–99% случаев миастении, если исследуется пораженная мышца. В тоже время, 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 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 является методика клеточных культур (человеческие эмбриональные клетки почек), содержащие на своей поверхности кластеризованные антигенные мишени, позволяющие определять наличие антител в серонегативных случаях как при низкой аффинности, так и небольшой концентрации антител [15]. В Российской Федерации на момент написания статьи возможно исследование уровня антител к АцХР, антигенам скелетной мускулатуры, титину.

Методика визуализации. Для выявления изменений тимуса используются компьютерное томографическое исследование переднего средостеня и магнитно-резонансное исследование органов грудной полости. Йод-содержащие контрастные агенты должны использоваться с осторожностью, поскольку они могут усилить мышечную слабость.

Современная стратегия лечения миастении. Эффективное лечение миастении включает в себя средства симптоматической терапии (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, препараты калия, калий

Таблица 3

Медикаментозные и не медикаментозные средства лечения миастении

Препарат	Начальные дозы и кратность приема	Особенности
Средства симптоматической терапии		
Пиридостигмина бромид («Калимин», «Калимин-форте»)	60 мг каждые 4–6 ч	Может развиваться ухудшение симптоматики у пациентов с MuSK формой миастении
Средства краткосрочной иммунотерапии		
Плазмообмен	4–6 процедур через день (1–2 ОЦП)	Терапия выбора при частых обострениях и кризовом течении
Человеческий иммуноглобулин внутривенный	1–2 г/кг (3–5 дней)	
Методы селективной экстракорпоральной гемокоррекции (каскадная плазмофильтрация с использованием фракционатора плазмы с диаметром пор 20 нм, иммуносорбция с использованием триптофан-, протеин А-содержащих сорбентов)	2–3 процедуры в объеме 2,5 л ОЦП	Более эффективны и безопасны, чем плазмообмен и плазмаферез
Средства долгосрочной иммунотерапии		
Преднизолон	0,75–1,0 мг/кг ежедневно; или 60–100 мг через день (с постепенным повышением); 20–40 мг ежедневно при глазной форме миастении	Первая линия иммунотерапии. Краткосрочное использование в высоких дозах, частые побочные эффекты
Азатиоприн	2–3 мг/кг, ежедневно	Первая линия в сочетании с умеренными дозами стероидов
Микофенолата мофетил	2–2,5 г, ежедневно в два приема	Первая линия в сочетании с небольшими дозами стероидов
Циклоспорин	4–6 мг/кг, ежедневно в два приема	Вторая линия иммунотерапии. В сочетании со стероидами у пациентов с непереносимостью к азатиоприну или микофенолату
Такролимус	3–5 мг, ежедневно	
Циклофосфамид	500 мг/м ² или 4 50 мг/кг	Использование при рефрактерной или тяжелой форме миастении
Ритуксимаб	2 1000 мг в/в (в течение 2 недель)	

Примечание: ОЦП – объем циркулирующей плазмы

сберегающие диуретики), краткосрочной иммунотерапии (внутривенные иммуноглобулины, методы экстракорпоральной гемокоррекции), долгосрочной иммунотерапии (глюкокортикостероиды, цитостатики, таргетные препараты), тимэктомии, а также ряд новых терапевтических средств (табл. 3).

К новым средствам терапии миастении относят потенциально эффективные препараты: этанерцепт (блокатор растворимых рецепторов фактора некроза опухолей- α); экулизумаб (блокатор C5-компонента каскада комплемента), EN101/монарсен (антисмысловый олигонуклеотид к мРНК-сплайсированного варианта ацетилхолинэстеразы), который блокирует экспрессию объединенных изоформ ацетилхолинэстеразы; тирасемтив, повышающий ответ скелетной мускулатуры на Ca^{2+} , может быть эффективен в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы [31].

Заключение. Проанализированы современные представления о гетерогенности клинических проявлений приобретенной миастении, связанной с разнообразием антигенных мишеней, их эпитопов и различных аутоиммунных механизмов реализации патологического процесса; особенно в связи с феноменом повышения заболеваемости миастенией с поздним началом у пожилых пациентов. Показано что современная диагностика миастении включает использование клеточных технологий с кластеризованными антигенами, позволяющими детально исследовать механизмы, запускающие аутоиммунные реакции, осуществлять поиск антигенных мишеней среди серонегативных форм. Все это позволяет объективно переоценить эффективность используемых методов лечения (целесообразность удаления тимуса без признаков опухоли).

Литература

- Гехт, Б.М. Синдромы патологической мышечной утомляемости / Б.М. Гехт. – М.: Медицина, 1974. – 200 с.
- Ишмухаметова, А.Т. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Республике Башкортостан / А.Т. Ишмухаметова [и др.] // Невролог. журн. – 2006. – №6 (11). – С. 16–21.
- Лобзин, В.С. Миастения / В.С. Лобзин. – М.: Медгиз, 1960. – 156 с.
- Неретин В.Я. Эпидемиология миастении / В.Я. Неретин [и др.] // Альманах клин. мед. – 2001. – №4. – С. 178–179.
- Панов, А.Г. Актуальные вопросы клиники миастении / А.Г. Панов, Л.В. Догель, В.С. Лобзин // Миастенические расстройства. – М.: Наука, 1965. – С. 140–146.
- Романова, Т.В. Клинико-эпидемиологическое исследование миастении в Самарской области / Т.В. Романова, И.Е. Повереннова // Мед. альманах. – 2011 (14). – №1. С. 187–191.
- Санадзе, А.Г. Антитела к мышцам (антититиновые антитела) у больных с поздним началом миастении: клинические и электрофизиологические корреляции / А.Г. Санадзе [и др.] // Невролог. журн. – 2003 (8). – Прилож. 1. – С. 23–26.
- Alkhwajah, N. Late-onset myasthenia gravis: a review when incidence in older adults keeps increasing / N. Alkhwajah, J. Oger // Muscle Nerve. – 2013. – №48 (5). – P. 705–710.
- Apel, E.D. Rapsyn is required for MuSK signaling and recruits synaptic components to a MuSK-containing scaffold / E.D. Apel [et al.] // Neuron. – 1997. – №18(4). – P. 623–635.
- Aragones, J.M. Myasthenia gravis. A higher than expected incidence in the elderly / J.M. Aragones [et al.] // Neurology. – 2003. – №60 (6). – P. 1024–1026.
- Bartocconi, E. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity / E. Bartocconi [et al.] // Neurology. – 2006. – №67 (3). – P. 505–507.
- Benatar, M Design of the efficacy of prednisone in the treatment of ocular myasthenia (EPITOME) trial / M Benatar [et al.] // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2013. – № 1275. – P. 17–22.
- Carr, A.S. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis / A.S. Carr [et al.] // BMC Neurol. – 2010. – № 18 (10). – P. 46–47.
- Conti-Fine, B.M. Myasthenia gravis: past, present, and future / B.M. Conti-Fine, M. Milani, H.J. Kaminski // J. Clin. Invest. – 2006. – № 116 (11). – P. 2843–2854.
- Cruz, P.M.R. Inherited disorders of the neuromuscular junction: an update / P.M.R. Cruz, J. Palace, D. Beeson // J. Neurol. – 2014. – № 261(11). – P. 2234–2243.
- DeChiara, T.M. The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo / T.M. DeChiara [et al.] // Cell. – 1996. – № 85 (4). – P. 501–512.
- Drachman, D.B. Antibody-mediated mechanisms of Ach receptor loss in myasthenia gravis: clinical relevance / D.B. Drachman [et al.] // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1981. – № 377. – P. 175–188.
- Evoli, A. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset / A. Evoli [et al.] // Neuromuscul Disord. – 1998. – № 8(8). – P. 561–567.
- Giraud, M. Linkage of HLA to myasthenia gravis and genetic heterogeneity depending on anti-titin antibodies / M. Giraud [et al.] // Neurology. – 2001. – № 57. – P. 1555–1560.
- Higuchi, O. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in Myasthenia Gravis / Higuchi O. [et al.] // Ann. Neurol. – 2011. – №69 (2). – P. 418–422.
- Kawanami, S. Homology between Fas and nicotinic acetylcholine receptor protein in a thymoma with myasthenia gravis-immunohistochemical and biochemical study / S. Kawanami, S. Mori, H. Ueda // Fukuoka Idaku Zasshi. – 2000. – № 91(5). – P. 123–131.
- Kerty, E. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia / E. Kerty [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2014. – №21(5). – P. 687–693.
- Lennon, V.A. Role of complement in the pathogenesis of experimental autoimmune myasthenia gravis / V.A. Lennon [et al.] // J. Exp. Med. – 1978. – № 147. – P. 973–983.
- Linton, P.J. Age-related changes in lymphocyte development and function / P.J. Linton., K. Dorshkind // Nat. Immunol. – 2004. – № 5 (2). – P. 133–139.
- Luebke, E. Striational autoantibodies in myasthenia gravis patients recognize I-band titin epitopes / E. Luebke [et al.] // J. Neuroimmunol. – 1998. – № 1–2 (82). – P. 98–108.
- Marulli, G. Surgical and neurologic outcomes after robotic thymectomy in 100 consecutive patients with myasthenia gravis / G. Marulli [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2013. – № 145 (3). – P. 730–735.
- Norwood, F. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a UK multispecialty working group / F. Norwood [et al.] // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. – 2014. – № 85 (5). – P. 538–543.
- Osserman, K.E. Myasthenia gravis / K.E. Osserman. – NY: Grune and Stratton, 1958. – P. 79–86.
- Scarpino, S. Expression of autoimmune regulator gene (AIRE) and T regulatory cells in human thymomas / S. Scarpino [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2007. – № 149. – P. 504–512.
- Strauss, A.J.L. Immunofluorescence demonstration of a muscle binding complement-fixing serum globulin fraction in myasthenia gravis / A.J.L. Strauss [et al.] // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1960. – № 105. P. 184–191.
- Sussman, J. Myasthenia gravis: association of British Neurologists' management guidelines / J. Sussman [et al.] // Pract. Neurol. – 2015. – № 15 (3). – P. 199–206.

32. Suzuki, S. Novel antibodies to a voltage-gated potassium channel Kv1.4 in a severe form of myasthenia gravis / S. Suzuki [et al.] // J. Neuroimmunol. – 2005. – № 170. – № 141–149.
33. Vernino, S. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma / S. Vernino, V.A. Lennon // Clin. Cancer. Res. – 2004. – № 10. – P. 7270–7275.
34. Williams, C.L. Thymic B lymphocyte clones from patients with myasthenia gravis secrete monoclonal striational autoantibodies reacting with myosin, actinin, or actin / C.L. Williams, V.A. Lennon // Journal of Experimental Medicine. – 1986. – №4(164). – P. 1043–1059.
35. Wong, S.H. Ocular myasthenia gravis: controversies and updates / S.H. Wong [et al.] // Curr Neurol Neurosci Rep. – 2014. – № 14(1). – P. 421.

S.N. Bardakov, S.A. Zhivolupov, N.A. Rashidov

Myasthenia gravis: immunological and clinical heterogeneity

Abstract. We examine the current information on the epidemiology, immunopathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of myasthenia gravis, including developing therapies. It is established that is myasthenia gravis is an autoimmune disease in which the main targets there are elements of the neuromuscular synapse and intracellular structure of muscle fibers (antibodies to acetylcholine receptors, muscle-specific tyrosine kinase, low-density lipoprotein receptor-related protein 4, titin, and ryanodine receptors skeletal muscles). Their specificity and pathogenetic role in almost opened, but still remains about 15–20% of seronegative forms in which the classical clinical manifestations, most ocular myasthenia, have serological confirmation. Moreover, in patients with myasthenia determined and a number of related antibodies (antibodies to gangliosides, interleukin-12, interferon alpha-2 et al.), whose role is not precisely defined in the pathogenesis of myasthenia gravis and comorbid disorders. Pathophysiological result of this autoimmune process is the end-plate dysfunction neuromuscular synapses and the gradual addition of dynamic muscle weakness of the stationary component. With respect to clinical manifestations, there is a tendency to form patterns on the basis of clinical and immunological correlates of clinics and lessons learned on the effectiveness of therapeutic strategies in various forms, which allows more differentiated approach to the use of and search for new therapies.

Key words: myasthenia gravis, seronegative myasthenia, antibodies to acetylcholine receptors, muscle-specific tyrosine kinase, titin, electromyography, treatment algorithm, anti-striated muscle.

Контактный телефон: 89110336541; e-mail: epistaxis@mail.ru