

Лузанова Е.И., Бельская Г.Н.

## Рассеянный склероз и миастения – аутоиммунные ассоциации

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Luzanova E.I., Belskaya G.N.

### Myasthenia gravis and demyelinating diseases of central nervous system

#### Резюме

В данной статье представлено собственное наблюдение сочетания двух дизиммунных заболеваний нервной системы: миастении и рассеянного склероза. Распространенность и катамнез описанных сочетаний нуждаются в дальнейшем изучении, т.к. вопросы патогенеза данной ассоциации остаются до конца нерешенными: случайность ли это или часть неспецифической реакции иммунной системы и генетической предрасположенности.

**Ключевые слова:** миастения, рассеянный склероз, демиелинизирующие заболевания, аутоиммунные процессы

#### Summary

We report case of combination of two rare diseases: myasthenia and central nervous system demyelinating disease: multiple sclerosis. Prevalence and catamnesis described combinations require further study, since the pathogenesis of this association remain unresolved until the end: whether it is a coincidence or part of a non-specific immune response, and genetic predisposition.

**Key words:** myasthenia, multiple sclerosis, demyelinating diseases, autoimmune processes

#### Введение

В неврологической практике мы часто сталкиваемся с проблемой коморбидности, и это лежит в основе формирования специализированных направлений медицинской науки: нейроурологи, ангионеврологи, нейроэндокринологи и т.п. Но встречаются и менее изученные сочетания хронических аутоиммунных заболеваний нервной системы, например, наличие у одного пациента заболевания нейромышечной передачи и демиелинизирующего поражения центральной нервной системы (ДЗ ЦНС) [1, 2, 3]. Вопрос о патогенезе данной ассоциации до сих пор остается нерешенным: является ли она частью неспецифической иммунной реакции и генетической предрасположенности или исключительно случайна [2, 4, 5].

Известно, что какой-либо аутоиммунный процесс в организме увеличивает риск развития сходного по патогенезу состояния с поражением других органов и систем. Недавнее крупное эпидемиологическое исследование популяции больных миастенией в Швеции установило, что риск развития каких-либо аутоиммунных состояний при наличии МГ достоверно выше на 22%, при этом в группе высокого риска находятся молодые люди и женщины [6]. Так, среди пациентов, страдающих М., наиболее часто встречаются сахарный диабет I типа, ревматоидный артрит и псориаз [6], несколько реже - заболевания щито-

видной железы и неспецифические изменения иммунной системы: аутоантитела в сыворотке крови и гнездовая алопеция [1, 2]. Помимо этого, М. может являться одним из проявлений множественных аутоиммунных синдромов, включающих такие состояния, как тромбоцитопеническая пурпура, синдром Шегрена, системная красная волчанка, витилиго и другие заболевания [3].

Мы приводим описание собственного наблюдения сочетания миастении и ДЗ ЦНС.

#### Клинический случай

Больную М., 50 лет, беспокоят эпизоды двоения, опущение левого века во второй половине дня, периодическое недержание мочи, онемение левой половины тела. Анамнез заболевания: в возрасте 43 лет установлен диагноз: миастения, глазная форма - на основании клинического осмотра, стандартного фармакологического теста с прозеринном, результатов электромиографии (рис. 1). Компьютерная томография средостения патологии не выявила. Назначена терапия: пиридостигмина бромид (калимин) 120мг/сут. На фоне лечения развилась стойкая ремиссия миастении. Через год присоединилось системное центральное головокружение, шаткость при ходьбе, затем, по прошествии нескольких месяцев, появились жалобы на слабость в нижних конечностях, нарушение ходьбы.

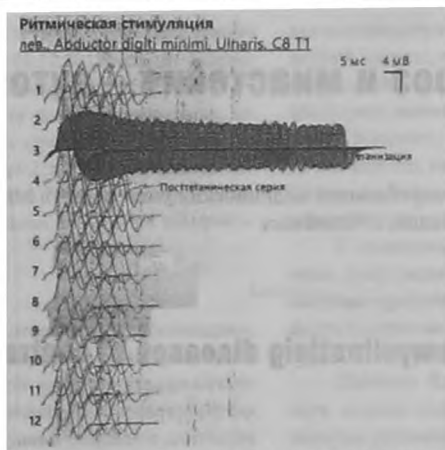


Рис. 1. Электронейромиография пациентки М. (выраженное нарастание декремента).

Авторы	Год исследования	Количество пациентов	Стаж МГ, годы	Форма МГ	АChR-Ab	Тимжотомия	Стаж РС, годы	Течение РС	ПИТРС
Margolis et al.	1945	1 (ж, 44)	19	Гл	—	Нет	3	Рем	—
Patten et al.	1972	1 (ж, 29)	3	Ген	—	Нет	2	Рем-прог	—
Alta et al.	1974	4 (ж-3; м-1)	17,5*	Ген	—	3-да, 1-нет	10,8*	Рем	—
Achari et al.	1978	1 (ж, 34)	2	Ген	—	Нет	11	Рем-прог	—
Lo and Feasby	1983	1 (ж/26)	1	Ген	Да	Да	<1	Рем	—
Shakir et al.	1983	1 (ж, 30)	12	Ген	Да	Да	5	Рем-прог	—
Somer et al.	1989	2 (ж)	11, 21	Ген	Да	Да	11, 25	Рем	—
Fujioka et al.	1993	1 (ж)	22	Ген	—	Нет	<1	Рем-прог	—
Bleka et al.	1997	1 (ж, 39)	<1	Ген	Да	Нет	16	Рем	Интер-1b
Fresse et al.	2000	1 (ж, 35)	<1	Ген	Да	Нет	17	Рем	ГА
Taboier et al.	2003	8 (ж-7; м-1)	8,4*	2-ген, 6-Гл	4-да	3-да	8,3*	7-рем, 1-втор-прог	1-Интер-1в
Dionisiotis et al.	2004	2 (ж)	<1	Ген	Да	Нет	3, 17	Рем	Интер-1b
Basiri et al.	2009	5 (ж)	3	Ген	Нет	2-да	4	Рем	Нет

Рис. 2. Характеристика сочетания миастении и рассеянного склероза.

Примечание: гл – глазная форма миастении, ген – генерализованная форма миастении, рем – ремиттирующий тип течения РС, рем-прог – ремиттирующе-прогрессирующее течение РС.

В неврологическом статусе: сознание ясное, ориентирована верно, легкий полуптоз слева, положительные пробы на мышечную утомляемость (усиление левостороннего птоза, двоения нет). Сухожильные рефлексы симметрично повышены, брюшные отсутствуют, вызывается симптом Тренера, Бабинского с 2-х сторон, снижена болевая и вибрационная чувствительность в левых конечностях, легкая статическая атаксия вправо. Магнитно-резонансная томография головного мозга выявила множественные овальные и округлые очаги демиелинизации, расположенные в белом веществе полушарий, перивентрикулярно и юкстакортикально, один очаг определяется в мозолистом теле, а также в правой гемисфере мозжечка; очаги размером от 0,4 до 1,5 см. Сочетание клинической картины, данных анамнеза и характерных нейровизуализационных изменений позволило установить рассеянный склероз. Течение заболевания имело «мягкий», ремиттирующий характер, иммуномодулирующие препараты пациентка не получала.

## Результаты и обсуждение

Представленный случай является иллюстрацией редкого сочетания ДЗ ЦНС и миастении у женщины с дебютом в молодом возрасте, миастения была диагностирована на фоне уже установленного РС, что согласуется с большинством сообщений в мировой научной литературе [8, 9, 10]. В настоящее время известно около трех десятков совместных случаев миастении и РС (рис. 2).

В большинстве описаний РС предшествовал развитию миастении, имел ремиттирующее, «неагрессивное» (EDSS  $\leq$  2,06) течение. Примерно с равной частотой регистрировались, как глазная, так и генерализованная формы миастении. Часть этих пациентов (12 чел.) получали лечение препаратами, изменяющими течение РС (интерфероны-1a, -1b или глатирамера ацетат) в дебюте нейромышечной патологии [7]. Развитие миастении на фоне терапии препаратами интерферонов может быть следствием модуляции иммунного ответа: усиления Th2-клеточных реакций, увеличения продукции аутоантител [7, 8]. С другой стороны, такое сочетание двух заболева-

ний может быть случайным, возникшим вне зависимости от наличия иммуномодулирующей терапии [7], как в приведенном нами случае. Кроме того, в литературе встречаются описания сочетания с оптикомиелитом, оптическим невритом, острым рассеянным энцефаломиелиитом [7, 13, 13].

Ряд исследований, выполненных в Финляндии, Канаде, Иране, показал, что распространенность подобной коморбидности в десятки раз выше, нежели ожидаемая в популяции, что исключает случайность сочетания [1, 3]. Безусловно, предпосылки для развития подобного сочетания существуют: доказанный риск развития аутоиммунных заболеваний на фоне миастении, наличие общих, характерных для большинства аутоиммунных состояний признаков: преобладание женщин, молодой возраст, генетические факторы (общие аллели HLA – DR2, некоторые другие гены: CTLA-4).

Накапливается все больше данных о роли ЦНС в развитии миастении: сообщалось о признаках патологического повышения иммунной активности в цереброспинальной жидкости в виде увеличения популяции свободных лимфоцитов, появления антител к ацетилхолиновым рецепторам [4], возрастания экспрессии регуляторных молекул (CD72) на В-лимфоцитах как при миастении, так и РС [7] и возможном участии белка аквапорина-4 в развитии миастении [2]. В связи с этим все больше ученых склоняется к мнению о наличии общих механизмов развития миастении и ДЗ ЦНС [1, 2, 3].

## Заключение

С каждым годом растет число описанных случаев сочетания миастении и заболеваний ЦНС, хотя общее

их количество - не более 100 случаев. При этом доминирует, зачастую, субклиническое поражение пирамидной системы и зрительных трактов. Эти наблюдения имеют некоторое сходство с состояниями, ассоциированными с оптикомиелитом. Учитывая имеющиеся общие звенья патогенеза, ряд авторов не отрицает возможности выделения новой нозологической единицы, включающей подобные ассоциации [14]. Поэтому оправданным является предложение обследовать больных РС с атипичными проявлениями и жалобами на непостоянную слабость для выявления возможной миастении. С другой стороны, неврологу следует помнить, что у пациентов, страдающих миастенией и имеющих нехарактерные для этого заболевания симптомы, может иметь место сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями, например, РС, что требует соответствующих диагностических мероприятий (нейровизуализация, лабораторная диагностика - AChR-Ab, AQP4-IgG). Распространенность, патогенез и прогноз описанных сочетаний миастении и ДЗ ЦНС нуждаются в дальнейшем изучении для улучшения качества помощи этой категории пациентов. ■

*Лузанова Екатерина Игоревна, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», к.м.н., ассистент кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования, г. Челябинск; Бельская Галина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Лузанова Екатерина Игоревна, 454092, г. Челябинск, Воровского, 64, estrochikova@yandex.ru*

## Литература:

1. *Isbister CM, Muckenzie PJ, et al. Co-occurrence of multiple sclerosis and myasthenia gravis in British Columbia. Mult sclerosis. 2003; 9 (6): 550-553.*
2. *Leite MI, Coutinho E, Lana-Peixoto M, et al. Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients. Neurology. 2012; May 15; 78 (20): 1601-7.*
3. *Somer H., Müller K., Kimmunen E. Myasthenia gravis associated with multiple sclerosis. Epidemiological survey and immunological findings. J Neurol Sci. 1989; Jan; 89 (1): 37-48.*
4. *Скворцов М.Б., Шилкарев Н.В. Тилеукталмия – обоснование и ее роль в лечении миастении. Сибирский мед. журнал. 2009; 3: 15-23.*
5. *Смагин А.И., Окладников В.Н., Мoiseev Б.С. Сибирский мед. журнал. 2011; 7: 12-14.*
6. *Fang F, Sveinsson O, Thormar G, Granqvist M, Askling J, Lundberg IE, Ye W, Hammarström L, Pirskanen R, Piehl F. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study. J Intern Med. 2014 Sep 22. doi: 10.1111/joim.12310.*
7. *Lu J, Li J, Zhu TQ, Zhang L, et al. Modulation of B cell regulatory molecules CD22 and CD72 in myasthenia gravis and multiple sclerosis. Inflammation. 2013; Jun. 36 (3): 521-8.*
8. *Dalakas MC. B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders. Nature Clinical Practice Neurology. 2008; Oct; 4 (10): 557-67.*
9. *Antoine JC, Camdessanché JP, Absi L, et al. Devic disease and thymoma with anti-central nervous system and antithymus antibodies. Neurology. 2004; Mar. 62 (6): 978-80.*
10. *Frese A, Bethke F, Ludemann P, Stögbauer F. Development of myasthenia gravis in a patient with multiple sclerosis during treatment with glatiramer acetate. J Neurol. 2000; 247: 713.*
11. *Blake G., Murphy S. Onset of myasthenia gravis in a patient with multiple sclerosis during interferon-1b treatment. Neurology 1997; 49: 1747-8.*
12. *Dionisioti J., Zoukos Y., Thomaidis T. Development of myasthenia gravis in two patients with multiple sclerosis following interferon β treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 75: 1079.*
13. *Бельская Г.Н., Лузанова Е.И. Демиелизирующее поражение нервной системы у пациентов с миастенией гравис. Журнал неврологии и психиатрии. 2015; 115 (2, 8): С.48-49.*
14. *Basiri K, Etemadifar M, Maghzi AH, Zarghami N. Frequency of myasthenia gravis in multiple sclerosis: Report of five cases from Isfahan, Iran. Neurol India 2009;57: 638-40.*