

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:

д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

РЕФЕРАТ

на тему: «Миастения Гравис (болезнь Эрба-Гольдфлама-Жолли)»

Выполнил:

ординатор 2 года обучения

кафедры нервных болезней с курсом ПО

специальности 31.08.42 Неврология

Козлов Н.Р.

Красноярск 2023

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	3
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	3
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ.....	5
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....	10
ДИАГНОСТИКА.....	15
ЛЕЧЕНИЕ.....	21
МИАСТЕНИЧЕСКИЙ КРИЗ.....	30
АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ.....	35
БЕРЕМЕННОСТЬ.....	37
Список литературы.....	40

ВВЕДЕНИЕ

Нервно-мышечные заболевания представляют собой большую группу гетерогенных, отличающихся по этиологии и патогенезу, заболеваний. Сходными клиническими проявлениями характеризуются первичномышечные заболевания, поражение периферических нервов (различные виды моно-полиневропатий), мотонейронов спинного мозга (спинальные мышечные атрофии), патология нервно-мышечного синапса (миастения и миастенические синдромы). Основными проявлениями этой большой группы нозологий являются мышечная слабость (локальная или генерализованная) и утомляемость, что обусловлено снижением мышечной силы и мышечного тонуса.

Приобретенная миастения является наиболее распространенным заболеванием в группе болезней нервно-мышечного аппарата, на ее долю приходится до 60% случаев. Болезнь имеет сложный патогенез, основанный на выработке антител к разным структурам синапса. Гетерогенность антигенных мишеней при миастении является причиной многообразия клинических проявлений, что определяет широкий круг нозологий для проведения дифференциального диагноза, затрудняет своевременную диагностику.

В основе развития миастении лежит выработка аутоантител (IgG1 и IgG3) к компонентам нервно-мышечного синапса. Специфическими являются антителами к структурам ацетилхолинового рецептора (АХР) – выявляются у 80-85% больных и мышечно-специфической тирозинкиназе (MuSK). Кроме того, могут вырабатываться антитела к рианодиновым рецепторам саркоплазматического ретикулула (RyR), белку мышечного волокна титину, а также к ганглиозидам миелиновой оболочки нервов и др.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Миастения встречается повсеместно, за последние десятилетия, по данным литературы, отмечается увеличение показателей распространенности до 15–24 на 100 тыс. населения, при относительно постоянных показателях заболеваемости. С каждым годом увеличиваются сведения о распространенности, заболеваемости миастении по отдельным странам. Среди стран Европы наиболее изучены эпидемиологические особенности миастении в Ирландии, Швеции, Белоруссии, Латвии, Италии, Сербии, Дании, Великобритании, в Азии - Корее, Японии, Китае и США, где показатель распространенности варьирует до 24 на 100000 населения. Повсеместно отмечается увеличение численности пациентов с миастенией.

Показатель заболеваемости миастенией в РФ (0,29-1,5 на 100000 населения) сопоставим с мировыми показателями. Миастения имеет бимодальный характер распространения. Данные у разных исследователей отличаются друг от друга, в среднем, первый пик – 35-40 лет (сведения варьируют), в некоторых работах указан возраст 50 лет. С первым пиком связана наибольшая заболеваемость у женщин, соотношение между лицами женского и мужского пола 1,9-3:1. Второй возрастной пик – старше 60 лет (по данным МГФА). Этот показатель также варьирует, в ряде исследований вторым пиком отмечается показатели старше 50 или старше 65 лет [10-16]. Соотношение лиц мужского и женского пола при дебюте миастении в пожилом и старческом возрасте, примерно, равно 1:1.

На территории Красноярского края работа по созданию регистра пациентов с миастенией начата в 2015 году. Показатель распространенности миастении в Красноярском крае к 2018 году составил 11,51 на 100 000 населения, заболеваемости - 1,5 на 100000 населения. Эти показатели являются высокими, по сравнению с данными западных регионов РФ, сопоставимы с показателями Амурской области.

Важно подчеркнуть, что все пациенты с миастенией нуждаются в динамическом наблюдении, своевременной коррекции терапии и профилактике развития жизнеугрожающих осложнений. Поэтому очень важно увеличить охват пациентов, наблюдающихся на базе кабинета нервно-мышечной патологии

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Миастения гравис считается типичным органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, проявляющимся нарушением нервномышечной передачи вследствие синтеза антител к синаптическим структурам. Нарушение проведения нервного импульса от нервного окончания к мышце вызывает развитие мышечной слабости и патологической утомляемости. На сегодняшний день установлено, что миастения является многофакторным заболеванием. Несмотря на существование различных моделей заболевания (*in vivo*, *in vitro*), механизмы способствующие развитию миастении гравис изучены недостаточно.

Внимание ученых привлекает как серологические, иммунологические, так и генетические особенности, эндогенные и экзогенные факторы. А также возможное вовлечение в патогенез миастении белковых (например, сурвивин), клеточных (микроРНК) структур, синаптических холинорецепторов, изменения структур ионных каналов аксона, мышечных структур, и т.д.

Вероятно, мнение о принадлежности миастении к группе органоспецифических аутоиммунных заболеваний может измениться, ввиду появления новых сведений об общности генетических факторов, участвующих в развитии миастении и других системных аутоиммунных заболеваний. Например, наличие у пациента с миастенией другой сопутствующей патологии с аутоиммунной этиологией – ревматоидный артрит, псориаз, диффузный токсический зоб.

В истории изучения патогенеза приобретенной миастении уже достигнуты некоторые успехи. Определены ряд антител к антигенным структурам при миастении, что может служить дополнительным диагностическим критерием этого заболевания и являться источником информации, позволяющей прогнозировать течение болезни.

Исследование концентрации сывороточных маркеров является стандартом для диагностики заболевания. В генетике заболевания определены ряд генов HLA системы, полиморфизмы которых, возможно оказывают влияние на развитие миастении.

РОЛЬ АНТИТЕЛ

Метод определения маркерных антител широко применяется в диагностике аутоиммунных заболеваний (ИФА). В литературе описаны различные серологические маркеры, имеющие отношение к развитию миастении. Это подчеркивает многообразие механизмов патогенеза и, возможно, служит объяснением существования различий в клинических проявлениях.

Антитела, которые определяются в крови пациентов с миастенией, относятся к иммуноглобулинам класса G (IgG). В литературе описаны 4 подкласса IgG (IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4), различающихся между собой по структуре тяжелых цепей и по выполняемым функциям:

IgG 1 Участвует при формировании антител против полисахаридов оболочки вирусов и капсулы бактерий; Активирует систему комплемента; Эффективно связывается с лимфоцитами через рецепторы, формирует аутоантитела.

IgG 2 Отвечает за иммунный ответ на полисахаридные антигены пневмококков, стрептококков группы A и *Haemophilus influenzae*.

IgG 3 Антитела с высоким сродством к белковым антигенам; Самые сильные активаторы комплемента; Эффективно связываются с лимфоцитами через рецепторы; Формирует аутоантитела.

IgG 4 Реакция на хроническую антигенную стимуляцию; Иммунный ответ на аллергены, даже после гипосенсилизации; Блокирование IgE-зависимых реакций

На сегодняшний день доказано, что у пациентов с миастенией антитела к структурам ацетилхолинового рецептора относят к Ig G1 и 3 подклассам, антитела к мышечно-специфической рецепторной тирозинкиназе (MuSK) к IgG4, антитела к LRP4 - Ig G1. IgG1 и 3 взаимодействуют с системой комплемента и приводят к активации мембрана - атакующего комплекса по классическому пути.

Основным рецептором мышечного волокна, стимуляция которого вызывает его сокращение, является никотиновый ацетилхолиновый рецептор. Во время постнатального развития постсинаптическая мембрана синапса образует складчатую структуру, а ацетилхолиновый рецептор концентрируется на гребнях этих складок. Кластеризация ацетилхолинового рецептора (АХР) на постсинаптической мембране является основным событием в дифференцировке синапса. Кластеризация АХР и постсинаптическая дифференцировка результат сложных взаимодействий между тремя белками: нейроген-секретируемым протеогликаном агрином, корецептором LRP4 и мышечно-специфической рецепторной тирозинкиназой MuSK.

LRP4 и MuSK выступают в качестве каркаса для множества партнеров по связыванию, что приводит к образованию сложной и динамичной сети взаимодействующих белков, которая необходима для кластеризации АХР и его функционирования.

Исследователями выявлена иммуногенность белковых молекул - компонентов кластера. Вне зависимости от того, в какой структуре постсинаптической мембраны синтезируются антитела (в том числе, к MuSK, LRP4), результатом является нарушение каскада реакций запускаемых ацетилхолиновым рецептором.

Антитела, секретируемые при миастении, вызывают разрушение структур АХР, за счет активации системы комплемента, тем самым снижают их плотность на постсинаптической мембране, а также блокируют рецепторы, предотвращая их взаимодействие с молекулой медиатора (ацетилхолина). Определение титра антител к структурам ацетилхолиновых рецепторов входит в ряд критериев диагностики серопозитивной миастении. Превышение референсных значений, по данным литературы, определяется у 80-85% больных, среди которых преобладают пациенты с генерализованной формой. Титр антител к АХР определяется у пациентов женского пола, молодого возраста, имеющих в анамнезе гиперплазию вилочковой железы, у пациентов с наличием тимомы.

Кроме субъединиц никотинового рецептора, иммуногенными свойствами обладают ряд других постсинаптических структур (мускариновые рецепторы, липопротеин связанный рецепторный белок 4 – LRP4), а также мышечные структуры (титин, рианодиновые рецепторы, аргигин).

Примерно в 70% случаях серонегативной формы миастении выявляются антитела к структурам мускариновых рецепторов (MuSK). Причем, многие из них имеют тенденцию к тяжелому течению болезни, когда преимущественно поражаются дыхательная, бульбарная мускулатура. Такие формы заболевания мало поддаются гормональной терапии и требуют назначения комбинированной иммуносупрессивной терапии.

Антитела к липопротеин связанному рецепторному белку 4 (LRP4) выявляются в 2-27% случаях у двойных серонегативных (антитела к ацетилхолиновому и мускариновому рецептору в крови у таких пациентов не определяются) пациентов. Среди LRP4-позитивных пациентов преобладают пациенты женского пола (2:1), мышечная слабость носит умеренный характер, распределение по мышечным группам сходно с серопозитивными

пациентами, но пятая их часть ограничивается только глазными проявлениями. Они имеют положительный ответ на ингибиторы ацетилхолинэстеразы.

Другим компонентом постсинаптической мембраны является аргинин. Нейронный аргинин представляет собой белок в внеклеточном матриксе, используемый мотонейронами для индуцирования кластеризации и постфункциональной дифференцировки ацетилхолиновых рецепторов. Аргинин связывается с LRP4 с образованием тетрамерного комплекса, который взаимодействует с MuSK и активирует его, чтобы инициировать последующие сигнальные пути. У серонегативных пациентов с миастенией целесообразно исследование антител к структурам поперечно-полосатых мышц. К ним относят антитела против компонентов поперечно-полосатых скелетной или сердечной мышцы (SH - антитела) и антител титину и рианодинному рецептору (RyR), которые используются в диагностике миастении, имеющие связь с наличием тимомы. Среди них определение комбинации серологических показателей к мышцам, особенно против титина и рианодинового рецептора, дает максимальную чувствительность и специфичность для выявления тимомы. Определение сывороточных антител к структурным компонентам нервно-мышечного соединения является важным инструментом, который применяется в практике врачей. Многообразие серологических маркеров может использоваться для прогнозирования характера течения заболевания.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ

Антитела к структурам ацетилхолинового рецептора, вырабатываемые Т-клеточно-зависимыми и В-клеточно-опосредованными механизмами запускают воспаление в области нервно-мышечного синапса, посредством активации системы комплемента на постсинаптической мышечной мембране. Также принимают участие в процессе воспаления цитокины, макрофаги и т.д.

Цитокины играют важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний, воздействуя на интенсивность протекания воспалительных изменений в тканях, в том числе в нервно-мышечных структурах. Участвуют в качестве посредников, оказывающих влияние на развитие и созревание иммунокомпетентных и гемопоэтических клеток, а также в формировании механизмов межклеточного взаимодействия, лежащих в основе иммунного ответа. Принимают участие в делении и дифференцировке клеток-предшественников функционально активных иммунокомпетентных клеток, в изменении экспрессии антигенов и различных маркеров, хемотаксисе, переключении синтеза иммуноглобулинов, индукции цитотоксичности у макрофагов, пролиферации антиген-чувствительных лимфоцитов, дифференцировке В-клеток в продуценты иммуноглобулинов, переключении синтеза иммуноглобулинов с одного изотипа на другой, обеспечении созревания предшественников цитотоксических Т-клеток до зрелых эффекторов, а также в индукции цитотоксичности у макрофагов, формировании очага воспаления.

Изменение цитокинового профиля у пациентов указывает роль этих молекул в развитии миастении. Возможно, выявление изменений цитокинового профиля у больных миастенией может служить важным прогностическим фактором в диагностике, а также использоваться в разработке препаратов с новым механизмом действия.

РОЛЬ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК

Известно, что основной причиной выделения в организме большого количества аутоантител является позитивный отбор аутореактивных Т-клеток, избирательная утрата регуляторных Т-клеток. В связи с этим, другим направлением в исследовании особенностей патогенеза миастении Гравис, является изучение механизмов аутоотолерантности на межклеточном уровне.

Участвуя в формировании иммунологической памяти, в узнавании антигена и индукции иммунного ответа, Т-клетки являются одним из ключевых звеньев патогенеза аутоиммунных заболеваний. Т-лимфоциты также обладают способностью распознавать антигены на поверхности вспомогательных клеток (антигенпредставляющих) в комплексе с собственными антигенами гистосовместимости.

Клетки Treg являются субпопуляцией Т-клеток, которые подавляют активацию других иммунных клеток и тем самым поддерживают гомеостаз иммунной системы. Влияние Т-регуляторных клеток на патогенез аутоиммунных заболеваний, в том числе миастении, изучается рядом других исследователей из разных стран. Исследователи предполагают, что функциональный дефицит клеток Treg может привести к неспособности подавить аутореактивные Т-клетки. Воздействие на эти клетки, по данным некоторых исследователей – перспективное направление в терапии аутоиммунных расстройств. По мнению ряда исследователей именно регуляторные Т-лимфоциты являются наиболее перспективными в изучении патогенеза миастении.

Изучение клеточных механизмов в развитии аутоиммунного заболевания является перспективным направлением для таргетной терапии. Исследование нарушения функции регуляторных Т клеток, которые связаны с тяжестью заболевания, вызывают наибольший интерес у научного сообщества. Активно разрабатываются подходы по улучшению, даже исправлению функции Т-лимфоцитов, что можно использовать в лечении миастении и других заболеваний.

РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ И ФЕРМЕНТОВ

Результатом всех взаимодействий, происходящих на клеточном уровне, являются химические превращения. Ранее изучение каскада сигнальных путей по техническим причинам было недоступно, ученым оставалось предполагать о возможной роли тех или иных биологических веществ. Внешние факторы, воздействующие на рецепторы клеточной мембраны, приводят к конформационным изменениям их структуры, тем самым приводят к активации ферментативных систем, играющих роль вторичных посредников в реализации сигнала

Наиболее перспективными в изучении являются Т-рецептор – связанные сигнальные пути, обусловленные взаимодействием основного рецептора лимфоцитов с молекулами коферментов, а также Toll - подобные рецепторные пути. Конечным продуктом являются транскрипционные факторы, ведущие к изменению активности генов, как следствие усиления или подавления секреторной функции клеток иммунной системы. Т-клеточный рецептор (TCR) обуславливает функциональную активность каждого Т-лимфоцита, это наиболее важная структура на мембране лимфоцита. Он позволяет распознавать только фрагменты антигена, связанные с молекулами гистосовместимости.

Патологии в структуре этого комплекса могут привести к дисфункции Т-клеток и развитию аутоиммунного заболевания, таких как аутоиммунный сахарный диабет, системная красная волчанка и системная склеродермия. Поскольку большинство аутоиммунных заболеваний считаются специфичными к антигену, то патология в структуре Т – клеточного рецептора, или нарушение его функциональной активности играют решающую роль в патогенезе заболеваний. Каждый рецепторный комплекс имеет связи с внутриклеточной системой ферментов, наиболее важной являются тирозинкиназы, фосфатазы. Функция тирозинкиназ заключается в субстратном фосфорилировании по остатку тирозина белков-мишеней, это для их активации и проявления функций клеток.

РОЛЬ ГЕНОВ

По современным данным механизмы нарушения толерантности к аутоантигенам связывают с изменениями экспрессии аутоантигенов, вызванными воздействием повреждающих факторов, а также генетическими особенностями. Многие генетические факторы влияют на предрасположенность и начало заболевания.

Известно, что отсутствие иммунного ответа на собственные антигены является следствием формирования иммунологической толерантности на определенном этапе индивидуального развития. Существуют как активные, так и пассивные механизмы формирования ауто толерантности, включающую элиминацию аутоспецифических клонов, исправление генов ауторецепторов, индукцию анергии аутоспецифических клонов, подавление иммунного ответа регуляторными клетками.

Более тридцати лет назад идентифицированы гены HLA (главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II локус) – системы, которые связывают с повышенным риском развития миастении. Среди исследований, проведенных в последнее десятилетие, выделены такие гены, как ген протеинтирозинфосфатазы нерецепторный тип 22 (RTPN22), ген взаимодействующих белков 1, ген цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA4), а также ряд других генов. У больных детского возраста также выявлены взаимосвязь с указанными генами. Этот факт может стать аргументом в пользу теории единых генетических механизмов формирования нарушений нервно-мышечной передачи.

Считается, что связь миастении с рядом других аутоиммунных заболеваний в последнее время становится более очевидной, у многих пациентов часто имеется отягощенный анамнез, или семейный анамнез по ряду других заболеваний, наиболее часто упоминается о связи миастении с аутоиммунным тиреодитом, ревматоидным артритом, сахарным диабетом 1

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Гетерогенность клинической картины миастении зависит от многих факторов (возраст дебюта, наличие патологии тимуса, количества одновременно вовлеченных в патологический процесс мышц, серологические особенности). Это является причиной использования исследователями различных подходов к классификации болезни.

Для объективной оценки тяжести клинических проявлений миастении используется количественная шкала (QMGS), оценивающая выраженность вовлечения (в баллах от 0 до 3) в патологический процесс различных мышц (глазодвигательных, бульбарных, мимических, дыхательных, проксимальных и дистальных мышц конечностей, а также мышц шеи). Для выполнения исследования необходимо наличие секундомера, динамометра, спирометра, а также 1/2 стакана воды для объективизации нарушений глотания.

Исследование проводится на фоне предварительной отмены антихолинэстеразных препаратов. Определяют: наличие или отсутствие, а также степень выраженности (по времени появления) диплопии при взгляде в сторону; наличие птоза при взгляде вверх; дизартрии при счете до 50; слабости дельтовидной мышцы при отведении вытянутой руки на 90° в сторону в положении сидя; слабости мышц шеи при подъеме головы под углом 45° в положении лежа на спине; слабости проксимальных мышц ног при вытягивании прямой ноги под углом 45° в положении лежа на спине; при помощи динамометра — силу мышц кисти в положении сидя. Имеются нормы отдельно для мужчин и для женщин. При помощи спирометра определяют жизненную емкость легких (ЖЕЛ) в процентах от нормы; определяют слабость круговой мышцы глаза; нарушение глотания с использованием 1/2 стакана воды.

Общая оценка в 0 баллов соответствует отсутствию глазодвигательных и бульбарных нарушений, а также мышечной слабости и утомляемости (ремиссия); в 39 баллов — максимально возможной выраженности нарушений функций глазодвигательных, бульбарных дыхательных и туловищных расстройств (смешанный криз).

Существенным преимуществом QMGS является объективность оценки выраженности двигательных расстройств, которая не зависит от физической силы исследователя. Использование этой шкалы позволяет оценить основной клинический симптом миастении — патологическую мышечную утомляемость. Безусловно, оценка слабости мимической мускулатуры и нарушений речи не лишена элементов субъективизма, тем не менее совокупная ценность получаемой клинической информации достаточно высока.

Недостатком данной шкалы является невозможность оценки преимущественного поражения отдельных мышечных групп и значительно большее время, необходимое для проведения рекомендуемых тестов. Однако отсутствие необходимости оценки неврологического статуса открывает широкие возможности использования QMGS врачами других специальностей (хирурги, реаниматологи и др.).

Одной из современных классификаций миастении является классификация, созданная в мае 1997 года научно-медицинским консультативным советом (MSAB) Американского фонда миастении гравис (MGFA), для решения вопроса о необходимости общепринятых классификаций, систем оценок и аналитических методов для ведения пациентов, проходящих терапию и для использования в терапевтических исследованиях. Она включает 5 классов и подклассы, в зависимости от наличия дыхательных и бульбарных нарушений.

Класс I: пациенты с локальной глазной формой, имеющие слабость глазодвигательных мышц верхнего века. Во всех остальных мышечных группах сила не снижена.

Класс II: пациенты, имеющие генерализованную форму миастении с легким снижением мышечной силы во всех мышцах, за исключением глазодвигательных мышц. При этом слабость в глазодвигательной мускулатуре может иметь любую степень выраженности.

Класс IIa: преимущественно вовлечены мышцы конечностей, осевая мускулатура.

Класс IIb: преимущественно поражаются мышцы ротоглотки, дыхательные мышцы.

Класс III: пациенты, имеющие генерализованную форму миастении с умеренным снижением мышечной силы во всех мышцах, за исключением глазодвигательных мышц. Слабость в глазодвигательной мускулатуре может иметь любую степень выраженности.

Класс IIIa: преимущественно вовлечены мышцы конечностей, осевая мускулатура.

Класс IIIb: преимущественно поражаются мышцы ротоглотки, дыхательные мышцы.

Класс IV: пациенты, имеющие генерализованную форму миастении с выраженным снижением мышечной силы во всех мышцах, за исключением глазодвигательных мышц. Слабость в глазодвигательной мускулатуре может иметь любую степень выраженности.

Класс IVa: преимущественно вовлечены мышцы конечностей, осевая мускулатура.

Класс IVb: преимущественно поражает ротоглотку, дыхательные мышцы.

Класс V: определяется интубацией, с механической вентиляцией или без нее, за исключением случаев, когда искусственная вентиляция легких используется во время рутинного послеоперационного лечения. Использование трубки для кормления без интубации определяет пациента в класс IVb.

Сочетанное применение обеих шкал в оценке двигательных расстройств у больных миастенией является оптимальным, поскольку дает информацию о генерализованности и выраженности двигательных нарушений на фоне различных методов патогенетической терапии.

Последнее десятилетие в клинической практике, наряду с классификацией миастенического форта Америки используется еще одна систематизация, которая учитывает такие факторы как возраст дебюта (ранний дебют, поздний дебют), серологические особенности, наличие патологии вилочковой железы:

- Миастения с ранним началом и наличием антител к АХР;
- Миастения с поздним дебютом, наличием антител к АХР;
- Тимомассоциированная миастения;
- Миастения с антителами к мышечно-специфической тирозинкиназе (MuSK);
- Изолированная глазная миастения;
- Миастения с отсутствием антител к АХР и мышечноспецифической тирозинкиназе (MuSK).

Классификация по международной классификации болезней - 10 (МКБ -10)

- G70.0 Myasthenia gravis

- G70.1 Токсические нарушения нервно-мышечного синапса;
- G70.2 Врожденная или приобретенная миастения;
- G70.8 Другие нарушения нервно-мышечного синапса;
- G70.9 Нарушение нервно-мышечного синапса неуточненное.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Миастения представляет собой хроническое, имеющее рецидивирующее течение заболевание, для которой характерна развитие флюктуирующей мышечной слабости, патологической утомляемости. Клинические проявления миастении разнообразны, зависят от формы, характера течения и степени компенсации заболевания.

Характерная динамика симптомов проявляется усилением слабости на фоне физических нагрузок, к концу дня и уменьшения после отдыха или после приема антихолинэстеразных препаратов (АХЭП).

Патологическому процессу могут быть подвержены глазодвигательные, бульбарные, мимические, дыхательные, мышцы конечностей и туловищная мускулатура. Особенностью распределения мышечной слабости является отсутствие соответствия локализации мышечной слабости зонам иннервации отдельных нервов.

У большинства пациентов течение болезни характеризуется наличием эпизодов ремиссии и обострения (стадии).

В начале заболевания симптомы миастении часто бывают преходящими у многих пациентов. Новые симптомы часто развиваются спустя недели или месяцы.

Основными симптомами манифестации, более чем в 80% случаев, являются птоз и глазодвигательные нарушения.

Слабость мышцы, поднимающее верхнее веко, может привести к птозу, степень выраженности которой изменяется в течение дня. Опущение века с двух сторон выражено в различной степени, усиливается при фиксации взора и глазодвигательных нагрузках, особенно длительный взгляд вдаль. Двоение в глазах имеет бинокулярный характер, т.е. двоение исчезает при закрытии одного глаза. Факторами, усиливающими двоение в глазах, являются яркий свет, глазодвигательная и физическая нагрузка, Лишь 15% пациентов имеют изолированную мышечную слабость на протяжении многих лет, в 85-90% случаев в течение 2-3-х лет присоединяются другие симптомы.

Примерно 15% пациентов имеют бульбарные проявления (при длительном разговоре или при приеме пищи возникает назолалия, появляется дизартрия, затрудняется произношение звуков «Р», «Ш», «С», при выраженном вовлечении мышц бульбарной группы возникают поперхивание, попадание пищи в дыхательные пути).

Мышечная слабость в конечностях выражена преимущественно в проксимальных отделах, пациенты обращают внимание на трудности, возникающие у них при подъеме со стула, по лестнице, также им трудно поднимать руки выше головы. Слабость мышц конечностей может быть как «изолированной» (описана туловищно-конечностная форма, менее 5%), также может сочетаться со слабостью мышц другой локализации. Наиболее часто поражаются трехглавая мышца плеча, дельтовидная мышца, подвздошно-поясничная мышца, а также возможно появление слабости после нагрузки в двуглавых мышцах плеча, мелких мышцах кистей, четырехглавых мышцах бедра, то есть может поражаться практически вся произвольная мускулатура конечностей. Стоит отметить, снижение

мышечной силы происходит равномерно во всех вовлеченных в патологический процесс мышцах, так например, после пробы с десятью приседаниями, слабость увеличивается не только в мышцах ног, но и рук, усиливается птоз.

Мышца, поднимающая нижнюю челюсть, часто вовлекается в патологический процесс, при длительном жевании развивается ее слабость, что приводит к свисанию челюсти. Пациент вынужден придерживать ее рукой.

Частое поражение мимических мышц, преимущественно мышц верхней половины лица, также характерно для генерализованной миастении, сопровождается развитием гипомимии. Проявлениями слабости мимической мускулатуры являются лагофтальм, затруднение при надувании щек, появление улыбки «рычания».

Вовлечение мышц дыхания вызывает развитие дыхательной недостаточности. Дыхательные нарушения пациентов с миастенией характеризуются трудностями вдоха, снижением кашлевого толчка, образованием и скоплением густой и вязкой слюны, которую невозможно сплюнуть или даже проглотить. Острое развитие дыхательных и бульбарных нарушений, приводящее к снижению сатурации, требует госпитализации пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии, для проведения терапии, подключения к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Так как это состояние пациентов вызван развившемся кризом при миастении.

КЛИНИКО-СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ

Миастения с ранним началом и наличием антител к АХР. Возраст дебюта заболевания <50 лет. При дополнительном обследовании часто визуализируется гиперплазия тимуса (пациенты с объемным образованием тимуса исключены из этой группы). Соотношение женщин и мужчин составляет примерно 3:1. Эти пациенты наиболее часто в анамнезе имеют сопутствующую аутоиммунную патологию, в том числе аутоиммунное поражение щитовидной железы. Высокие титры антител к АХР (IgG1, IgG3, которые способны взаимодействовать с системой комплемента). Развитие миастении связано с рядом генов: HLA-DR3, HLA-B8 TNFAIP3 - взаимодействующим белком 1(TNIP1).

Миастения с поздним дебютом, наличием антител к АХР. Возраст в начале > 50 лет. При выполнении МСКТ выявляется атрофия тимуса, наиболее часто заболевают мужчины. Тимэктомия не дает положительный эффект. Выявлены слабая взаимосвязь между развитием миастении после 50 лет и наличием HLADR2, HLA-B7 и HLA-DRB1.

Тимомассоцированная миастения (10-15% случаев). Наряду с другими заболеваниями (нейромиотония, парциальная красноклеточная аплазия), наличие объемного образования вилочковой железы наиболее часто сопровождается развитием миастении. У преобладающего большинства пациентов с миастенией, имеющие тимому, высокие титры антител к АХР. Однако, примерно у 30% пациентов с тимомой, с высокими значениями титра антител к АХР в крови, в анамнезе нет миастении. Наряду с антителами к АХР в сыворотке крови больных миастенией с наличием тимомы могут определяться и антититиновые антитела – выявляются в 49–95% случаев ассоциированных с тимомой миастении, антирианодиновые рецепторные антитела в 70–80% и анти-KV1.4 (VGKC) в 40–70% случаев. Поскольку наличие данных антител связано с более тяжелым течением заболевания могут использоваться в качестве прогностических детерминант (таблица 5).

Миастения с антителами к мышечно-специфической тирозинкиназе (MuSK). MuSK – это белок, экспрессируемый в постсинаптической мышце мембран, который функционально связан с АХР и необходим для поддержания функции АХР. Обнаруживается в сыворотке крови, примерно, у 5% пациентов с миастенией, не имеющих антитела к АХР.

Антитела к MuSK относятся к классу IgG 4, которые не связываются с системой комплимента. Определена связь с генами из системы HLA с HLA-DQ5. MuSK-положительные пациенты, как правило, женщины с тяжелой формой заболевания, наличием мышечных атрофий. Часто поражаются лицевые, бульбарные и дыхательные мышцы, в то время как глазные симптомы и патология тимуса отсутствуют.

Изолированная глазная миастения: характеризуется наличием слабости только в глазодвигательной мускулатуре на протяжении двух и более лет (10-15% пациентов с миастенией). У 50% пациентов определяются высокие титры антител к АХР. Пациенты зачастую чувствительны к терапии АХЭП. Миастения с отсутствием антител к АХР и мышечно-специфической тирозинкиназе (MuSK).

Миастения с антителами к LRP4. LRP4 (рецептор липопротеинов низкой плотности) экспрессируется в постсинаптической мышечной мембране; это связано с рецептором агрина и активирует мышечно-специфическую тирозинкиназу, необходимую для поддержания функции АХР. Антитела к LRP4 были обнаружены у 2–27% пациентов с миастенией, преимущественно женского пола, у которых не обнаружено антител к АХР и MuSK. Большинство из этих пациентов имеют глазную или легкой степени тяжести генерализованную миастению, и около 20% пациентов имеют только слабость глаз на протяжении более двух лет. Дыхательная недостаточность встречается очень редко. Коммерческие тесты еще недоступны для тестирования на антитела к LRP4, что затрудняет диагностику данной группы больных. У части пациентов доступный метод иммуноферментного анализа не выявляет типичных антител в крови, что связано с существованием низкоаффинных антител, идентификация которых требует клеточного анализа. Некоторые пациенты с миастенией, возможно, имеют патогенные антитела против еще не определенных антигенов в постсинаптической мембране. Диагноз является более сложным у пациентов, у которых никаких специфических аутоантител не обнаружено

ДИАГНОСТИКА

Фармакологический тест – проба с введением антихолинэстеразных препаратов. Используют неостигмина метилсульфат (при массе тела пациента 50-60 кг – 1,5 мл; 60-80 кг – 2 мл; 80-100 кг – 2,5 мл 0,05 % раствора) или пиридостигмина бромид (при массе тела пациента 50-60 кг – 10 мг; 60-80 кг – 20 мг; 80-100 кг – 30 мг). У детей доза указанных препаратов составляет 1,0 мл или 5 мг соответственно. Оценку результатов теста проводят в интервале от 40 мин до 1,5 ч после введения препарата. При полной и неполной компенсации двигательных нарушений (увеличение мышечной силы) пробу считают позитивной, при частичной – сомнительной, при отсутствии реакции – негативной.

Один из основных критериев диагностики миастении — нарушение нервно-мышечной передачи, выявляемое посредством электромиографии. Электромиографическое исследование нервно-мышечной передачи (декремент-тест) проводится всем пациентам с подозрением на миастению: проводится оценка амплитуды негативной фазы М-ответа (суммарного потенциала действия, возникающего в мышце при электрическом раздражении её двигательного нерва), величины декремента – уменьшения амплитуды пятого М-ответа по отношению к первому (в процентах) при низкочастотной (3 имп/с) непрямой супрамаксимальной стимуляции *m. deltoideus* и величины постактивационного облегчения – увеличения амплитуды первого М-ответа после максимального произвольного усилия в течение 30 с по отношению к первому М-ответу контрольной серии при стимуляции мышцы частотой 3 имп/с (в процентах). Исследование показывает снижение (декремент) амплитуды М-ответа более чем на 10%. Проводится исследование величины декремента (или инкремента) амплитуды М-ответа при стимуляции мышцы частотой 50 имп/с в процентах по отношению 150-го М-ответа к 1-му («тетаническая стимуляция»), исследование 16 изменения амплитуды М-ответа степени декремента при стимуляции частотой 3 имп/с сразу после окончания «тетанической серии» или после максимального произвольного усилия (в течение 10 с) по отношению к исходным данным (посттетаническое или постактивационное облегчение — ПТО, ПАО). Возможно проведение пробы с введением АХЭП с последующим исследованием ЭМГ.

Лабораторная диагностика – иммунологические исследования (исследование сыворотки крови на уровень аутоантител). У всех больных миастенией необходимо проведение исследования сыворотки крови на уровень аутоантител к мышечному ацетилхолиновому рецептору (Acetylcholine Receptor Antibody, ACHR antibody), который считается одним из основных критериев диагностики заболевания. Важное значение имеет динамика этого показателя для оценки эффективности патогенетической терапии. Изучение уровня аутоантител к титин-белку (anti-titin-antibody) наиболее показательны у больных миастенией, сочетающейся с тимомой (повышение этого показателя отмечено в 78% случаев), а также у больных с поздним началом миастении без тимомы (84%). При миастении, сочетающейся с тимомой, важным показателем считают увеличение уровня антител к рибонуклеопротеиновым рецепторам саркоплазматического ретикулума (выявляют в 35% случаев), свидетельствующее о тяжёлом течении заболевания. Аутоантитела к мышечно-специфической тирозинкиназе (MUSK) обнаруживают у 40-50% больных с серонегативной миастенией. 17

Исследование вилочковой железы (КТ, МРТ, пневмомедиастенография, рентгенография). Обнаружение тимомы, гиперплазии или, реже, атрофии вилочковой железы подтверждает заинтересованность патологического процесса в патологии вилочковой железы и усиливает показания к оперативному лечению. Однако следует помнить, что томография переднего средостения не полностью решает вопрос о состоянии тимуса. Обнаружение зоны повышенной плотности еще не свидетельствует о тимоме или гиперплазии тимуса. У здоровых людей, не страдающих миастенией или не имеющих тимомы при томографическом исследовании часто выявляется «жировая подушка»,

напоминающая контуры тимомы. Увеличение вилочковой железы по данным КТ или МРТ не является критерием диагностики миастении.

Степени достоверности диагноза – Сомнительный: клиническая картина – Вероятный: клиническая картина + прозериновый тест – Достоверный (несомненный): клиническая картина + прозериновый тест + декремент-тест + иммунологические исследования

ОСНОВНЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ

- КАК, БАК (АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, мочевины, креатинин, общий холестерин, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, глюкоза, щелочная фосфатаза, ГГТ, СРБ, РФ, мочевины, общий белок), RW, ОАМ, ВИЧ, гепатиты В и С

- Кровь на антитела к ацетилхолиновому рецептору

- Иммунологическое исследование крови на герпетические (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ) и клещевые (КЭ, КБ) инфекции

- Игольчатая электромиография лицевых мышц, декремент-тест

- МСКТ средостения

- ЭНМГ (исключить блоки проведения) для исключения мультифокальной моторной полинейропатии (ФМБА ул.К.Маркса 34б. тел 266-08-02 врач Катасонова Галина Эстафьевна).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз миастении сложен ввиду наличия достаточного числа заболеваний, сопровождающихся снижением силы в мышцах конечностей и туловища. Определенные трудности диагностики возникают при наличии птоза и глазодвигательных расстройств, особенно в случае незначительных клинических проявлений или отрицательной реакции на введение могут выявляться не во всех случаях.

При глазной форме миастении исключают следующую патологию: эндокринная офтальмопатия, совокупность синдромов, определяемых как «офтальмоплегия плюс», окулофарингеальная мышечная дистрофия, рассеянный склероз, синдром Фишера и др.

Особенности глазодвигательных нарушений, птоза при миастении

Миастения. Птоз, косоглазие, диплопия. Крайне редко поражаются внутренние мышцы глаза. При неврологическом осмотре глазодвигательные нарушения могут не выявляться, хотя пациенты жалуются на диплопию. Симптоматика не постоянна - усиливается при повторных морганиях или при попытке больного долго смотреть вверх (проба Симпсона). Провоцирующие факторы: чтение, яркий свет, просмотр телевизора. Колебания выраженности симптомов, усиление их к вечеру, регресс после отдыха. Следует обращать внимание на невозможность длительного удержания глазных яблок в крайних отведениях!

Поражение n.oculomotorius. Характерно вовлечение и Отсутствие колебаний. В случае ядерного поражения- наружных, и внутренних мышц глаза, нарушения соответствуют зоне иннервации n. Oculom otorius выраженности симптомов в течение дня. Постепенный регресс симптомов на фоне терапии альтернирующая симптоматика.

Синдром верхней глазничной щели. Характерно сочетанное поражение III, IV, первой ветви V, VI пар черепных нервов. Возможны боли в глазнице. Отсутствие колебаний выраженности симптомов в течение дня. Постепенный регресс симптомов на фоне терапии. Возможные причины: опухоль малого крыла основной кости, опухоли в области глазницы, травматические повреждения орбиты, сосудистые мальформации.

Синдром Фишера (идиопатическая полиневропатия). Характерны двусторонняя наружная и внутренняя офтальмоплегия, атаксия конечностей, постепенное снижение глубоких рефлексов, реже - симметричные вялые парезы или параличи конечностей. Отсутствие колебаний выраженности симптомов в течение дня. Постепенный регресс симптомов на фоне терапии. Хорошее спонтанное восстановление. С высокой частотой развивается у больных с сахарным диабетом и высоким титром антиGQ-1b антиганглиозидных антител

Синдром Толосы Ханга (болезненная офтальмоплегия). Характерны сильные боли в глазнице, поражение структур, проходящих через верхнюю глазничную щель (глазничная артерия и вена, отводящий и блоковый, глазодвигательный нервы, I ветвь тройничного нерва), и прилегающего к ней кавернозного синуса, пульсирующий экзофтальм и хемоз. Отсутствие колебаний выраженности симптомов в течение дня. Постепенный регресс симптомов на фоне терапии. Диагноз обоснован в случаях выявления гранулемы на наружной стенке кавернозного синуса при магнитнорезонансной томографии (МРТ) головного мозга либо при проведении биопсии. При отсутствии изменений на МРТ более правомочен термин "синдром верхней глазничной щели". Парез и боль прекращаются в течение 72 ч после адекватного лечения глюкокортикоидами

Дифференциальный диагноз бульбарной формы миастении проводят с сосудистыми и опухолевыми поражениями мозга, боковым амиотрофическим склерозом (БАС), с острыми демиелинизирующими невропатиями типа синдрома Гийена-Барре и т.д.

Особенности бульбарного синдрома при разных патологиях

Миастения. Нарастание явлений дисфагии, дисфонии и дизартрии во время приема пищи, разговора. На фоне нагрузки - отвисание нижней челюсти, иногда и головы ("синдром свисающей головы"), слюнотечение. Эта симптоматика почти обязательно сочетается со слабостью лицевых, параорбитальных, глазодвигательных мышц. Симптоматика не постоянна - усиливается при разговоре, приеме пищи, общем утомлении, уменьшается после отдыха. Характерно сохранение небного и глоточного рефлексов даже при выраженных нарушениях (важный дифференциально -диагностический признак!).

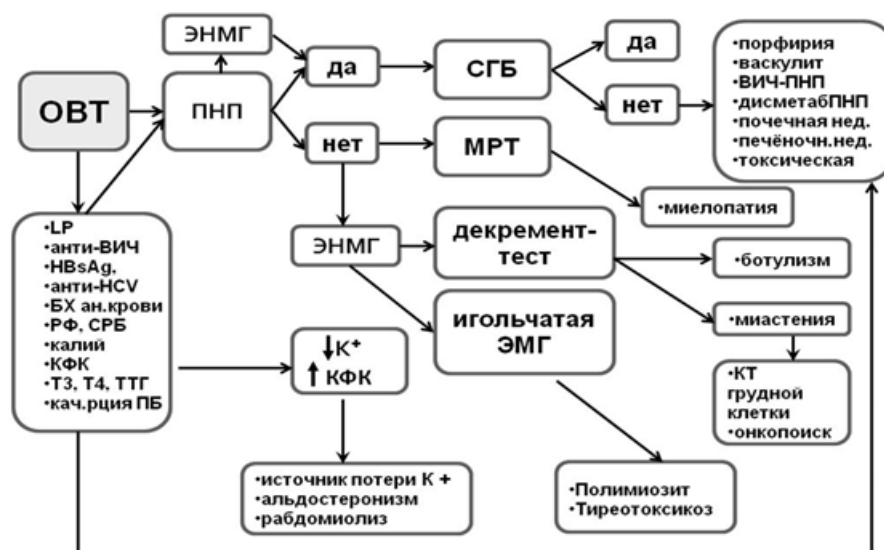
Бульбарный синдром при поражении ствола мозга. Характерны альтернирующие синдромы ствола мозга, проводниковые нарушения, в том числе чувствительные. Отсутствие колебаний выраженности симптомов в течение дня. Постепенный регресс симптомов на фоне терапии.

Псевдобульбарный синдром. Характерны рефлексы орального автоматизма. Другие очаговые симптомы поражения головного мозга в зависимости от причины синдрома. Отсутствие колебаний выраженности симптомов в течение дня. Постепенный регресс симптомов на фоне терапии.

Болезнь двигательного мотонейрона. Характерно сочетание признаков поражения центрального и периферического мотонейрона, атрофии мышц. Отсутствие колебаний выраженности симптомов в течение дня. Неуклонное прогрессирование симптоматики. Никогда не развиваются птоз и другие глазодвигательные нарушения

Слабость мышц туловища и конечностей у больных миастенией дифференцируют с различными формами врожденных и приобретенных миопатий.

При прогрессирующем развитии генерализованной формы миастении, сопровождающейся развитием, в том числе тетрапареза, требуется проведение диагностического алгоритма по выявлению причины развития мышечной слабости, разработанного в научном центре неврологии РАМН (Пирадов М.А., Супонева Н.А, 2014).



Клинические симптомы, напоминающие миастению, могут встречаться и при других формах нарушения нервно-мышечной передачи, таких как синдром Ламберта-Итона и ботулизм. Причем если для синдрома Ламберта Итона не типичны экстраокулярные, бульбарные и дыхательные нарушения, то именно они составляют основное клиническое ядро ботулизма.

Характерные для синдрома Ламберта-Итона слабость и утомляемость мышц туловища и конечностей при ботулизме выявляются относительно редко. Для обеих форм характерна гипо- или арефлексия. Эффект от введения антихолинэстеразных препаратов при синдроме Ламберта-Итона – минимальный, при ботулизме – отсутствует. Нарушения нервно-мышечной передачи характеризуются снижением исходной амплитуды М-ответа и ее существенным увеличением в процессе высокочастотной стимуляции (инкремент) или после максимального произвольного усилия.

Таким образом, главным и основным отличием, при дифференциации всех клинических проявлений миастении от других форм патологии, является отсутствие динамичности симптомов и реакции на введение антихолинэстеразных препаратов.

Миастения. Слабость преимущественно проксимальных отделов конечностей при длительных статических или динамических нагрузках. Больные замечают, например, слабость рук при расчесывании волос. Симптоматика не постоянна - усиливается при физической нагрузке, общем утомлении, уменьшается после отдыха. Более чем у 70% больных руки поражаются чаще, чем ноги. Преимущественное поражение трехглавой мышцы плеча по сравнению с двуглавой. Примерно у 10% Симптом "свисающей головы" больных формируются нестойкие атрофии, быстро регрессирующие после лечения.

Парезы при острых нарушениях мозгового кровообращения (особенно стволовой локализации). Характерно наличие четкого синдрома очагового поражения головного мозга. Отсутствие колебаний выраженности симптомов в течение дня. Постепенный регресс симптомов на фоне терапии

Болезнь двигательного мотонейрона. Характерно сочетание признаков поражения центрального и периферического мотонейрона, атрофии мышц. Отсутствие колебаний

выраженности симптомов в течение дня. Неуклонное прогрессирование симптоматики. Никогда не развиваются птоз и другие глазодвигательные нарушения.

Миопатии, миодистрофии. Важен отличный от миастении характер распределения двигательных расстройств: отсутствие (за редким исключением) признаков поражения экстраокулярной и бульбарной мускулатуры, дыхательных нарушений, изменение сухожильных рефлексов. Характерны мышечные атрофии. Характерно неуклонно прогрессирующее течение заболевания. Отсутствие колебаний симптоматики в течение дня. Возможен семейный характер заболевания.

При первичных обращениях пациентов с миастенией на амбулаторном этапе ошибочно устанавливаются иные заболевания. Например, ишемический инсульт в ВББ, хроническая ишемия мозга, рассеянный склероз, изолированная невропатия черепно-мозговых нервов, что свидетельствует о сложности диагностики миастении на ранних стадиях и связано, вероятнее всего, с флюктуациями жалоб больных и гетерогенностью клинических проявлений миастении. Время, затраченное на верификацию диагноза, в большинстве случаев составляет больше 12 месяцев. Лишь 30% больным диагноз миастении устанавливается в первый год болезни.

Наряду с гиподиагностикой миастении, актуальна проблема ошибочной ее диагностики при состояниях, имитирующих симптомы миастении, но обусловленных не вовлечением в патологический процесс нервно-мышечных соединений, а поражением других структур нервной или нервно-мышечной системы. Наличие синдрома жалоб пациентов на повышенную утомляемость может привести к ложному подозрению на миастению среди большой группы больных с различными невротическими нарушениями, синдромом хронической усталости, страдающими заболеваниями сердечно-сосудистой и эндокринной систем, заболеваниями бронхолегочной системы, анемией, хроническими инфекционными заболеваниями, онкологическими процессами.

МИАСТЕНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Миастенический синдром Ламберта-Итона (МСЛИ) – аутоиммунное, пресинаптическое нарушение нервно-мышечной передачи, характеризуется переменной мышечной слабостью и нарушением функции вегетативной нервной системы, наиболее часто ассоциируется с мелкоклеточным раком легких. Как правило, первые симптомы проявляются в возрасте старше 40 лет несмотря на то, что заболевание может иметь место в любом возрасте.

Типичным симптомом заболевания является слабость и утомляемость проксимальных отделов их конечностей и тазового пояса, приводящая к изменению ходьбы. Слабость в проксимальных отделах верхних конечностей выражена меньше. Глазодвигательные нарушения, нарушения глотания и речи развиваются реже. Также кроме мышечной слабости при синдроме Ламберта - Итона развиваются вегетативные нарушения в виде нарушения саливации и потоотделения, вплоть до развития «сухого синдрома», возникает ортостатическая гипотензия, парестезии, снижение сухожильных рефлексов.

Ботулизм – это заболевание, вызванное отравлением токсином *Clostridium botulinum*, сопровождающееся поражением пресинаптической мембраны периферических нервов с нарушением высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель, тем самым нарушается проведение нервно-мышечной передачи.

Основные симптомы ботулизма: Сухость во рту; Нечеткость зрения или диплопия; Птоз; Невнятная речь (Дизартрия); Дисфагия; Папиллярный зрачковый рефлекс на свет снижен или утрачен полностью; Дисфагия может привести к аспирационной пневмонии.

Эти неврологические проявления обычно двусторонние и симметричные, начинаются с поражения черепных нервов и сопровождаются нарастающей слабостью или параличом. Нет никаких сенсорных нарушений, и сознание обычно остается ясным. Дыхательные мышцы, а также мышцы конечностей и тела прогрессивно ослабевают по нисходящей. Лихорадка отсутствует, пульс остается нормальным или развивается брадикардия, пока идет развитие инфекции. Запор начинается после проявления ухудшений неврологического плана.

Конгенитальные (врожденные) миастенические синдромы (КМС) — это гетерогенная группа редких наследственных нервно-мышечных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами, приводящими к нарушению образования, а также функционирования пре- и постсинаптических, синаптических структур, в том числе ацетилхолиновых рецепторов, ионных каналов и ферментов, обеспечивающих осуществление проведения возбуждения с нерва на мышцу. Типичными проявлениями, которых являются гипотония, нарастающая слабость, птоз и офтальмопарез. Большинство врожденных миастенических синдромов проявляются в неонатальном периоде или в младенчестве, но также возможно развитие у взрослых. В отличие от миастении в стандарты диагностики конгенитальных синдромов входит генетический анализ, а также проведение биопсии.

Пресинаптические дефекты составляют до 7% в структуре КМС:

- Миастенический синдром с дефицитом холинацетилтрансферазы.
- Миастенический синдром с уменьшением синаптических везикул и квантового освобождения медиатора.
- Ламберт-Итон-подобный синдром.

Неидентифицированные дефекты.

Синаптические дефекты. На их долю приходится до 13% в структуре КМС.

- Миастенический синдром с дефицитом ацетилхолинэстеразы.

Постсинаптические дефекты (80%):

- Первично кинетическая патология с или без дефицита рецепторов АХ: синдром медленного канала; синдром быстрого канала.
- Первичный дефицит рецепторов АХ с небольшим кинетическим дефектом: миастенический синдром с дефицитом рапсина; Док 7-миастения; миастенический синдром, связанный с патологией Na-каналов; миастенический синдром с дефицитом плектина.

ЛЕЧЕНИЕ

После верификации диагноза необходимо своевременно назначать терапию, с целью улучшения качества жизни пациентов. Основная цель лечения пациентов с миастенией заключается в уменьшении выраженности симптомов болезни, предотвращение развития побочных эффектов, тем самым улучшение качества жизни, расширение функциональной активности пациентов. Для этого терапия должна быть индивидуально подобранной, при возникновении необходимости должна осуществляться своевременная коррекция.

В основу лечения миастении положены следующие принципы:

1. Этапность лечебных мероприятий.
2. Сочетание компенсирующей, патогенетической и неспецифической терапии;
3. Лечение хронической и острой стадий течения заболевания.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Соблюдение диеты. Рекомендуется: свежие фрукты (апельсины, бананы, авокадо, дыня); свежие овощи (бобовые: фасоль обыкновенная, лима и чечевица; картофель, брюква, тыква, капуста, спаржа); курага, изюм, орехи, инжир, желтки яиц, творог, сыр, говяжья печень, грецкие орехи, крупы (гречка, перловка, овсянка). Не рекомендуется: продукты растительного происхождения (шпинат, брокколи, белая фасоль, необработанные злаки, сушеные абрикосы, ежевика, малина, кунжут); продукты животного происхождения (рыба камбала, креветки, карп, окунь морской, скумбрия, треска).

Коррекция образа жизни. Избегать переохлаждений, психоэмоциональных перегрузок, резкого перепада температур (горячая ванна, баня, длительное пребывание на солнце и т.д.). Противопоказана работа, связанная с любыми физическими нагрузками, выполняемая стоя или требуемая постоянного перемещения, точных и быстрых движений, работа в неблагоприятных температурных условиях (высокие и низкие температуры, сырость, сквозняки, работа на улице), работа с химическими и токсическими веществами.

Препараты, противопоказанные при миастении:

Антибиотики: 1. аминогликозиды (гентамицин, стрептомицин, канамицин, мономицин, тобрамицин, сизомицин, амикацин, дидезоксиканамицин-В, нетилмицин); 2. макролиды (доксицилин, эритромицин, тетрацилин, азитромицин); 3. фторхинолоны (эноксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, флероксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин). Антималярийные средства: хинины, хлорохины.

Уросептики: препараты налидиксовой кислоты (палин)

Противосудорожные препараты: Фенитоин и карбамазепин
Антипсихотические средства
Нейролептики: (фенотиазины, сульпирид, клозапин)

Препараты, действующие на сердечнососудистую систему: вадреноблокаторы (все, включая тимолол — глазные капли) α - и β -блокаторы — лабетолол; блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин); антиаритмики I класса (хинидин и прокаинамид)

Салуретики: Гипотиазиды, фуросемид, кроме верошпирона и других спиронолактонов

Нервно-мышечные блокаторы: 1. Недеполяризующие миорелаксанты (кураре-подобные препараты – тубокурарин, ардуан); 2. Деполяризующие миорелаксанты (сукцинилхолин), 3. Центральные миорелаксанты (длительно действующие

бензодиазепины, баклофен); 4 местные анестетики (лидокаин); ботулотоксин (инъекции ботокса)

Другие средства: D-пеницилламин (купренил); α –интерферон; препараты магния (магния сульфат, панангин, аспаркам); йодсодержащие радиоcontrastные вещества; тиамазол (мерказолил), статины и габапентин — с осторожностью

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

На первом этапе назначается симптоматическая терапия ингибиторами ацетилхолинэстеразы (АХЭП). Золотым стандартом считается Пиридостигмина бромид (Калимин) 60 мг. Стартовая терапия пиридостигмином возможна у пациентов с миастенией с легкой и умеренной степенью выраженности миастенической симптоматики. Если миастения дебютировала с выраженных нарушений, требуется госпитализация пациента в стационар.

Эскалация дозировок пиридостигмина должна быть постепенной. Первоначальная дозировка - 30 мг (½ таблетки) 3-4 раза в день в течение 2-4 дней (очень важно начать терапию с низких дозировок пиридостигмина бромид в лечении подростков и пожилых пациентов). Затем, при сохранении проявлений миастении, требуется увеличить дозировку до 60 мг (1 таблетка) 3-4 раза в день в течение 5 дней, с подбором режима приема. При необходимости возможно увеличение разовой дозы до 90 мг (1,5 таб). Максимальная доза обычно составляет 120 мг каждые 4 часа во время бодрствования. Большинство взрослых пациентов, которые отвечают, делают это в диапазоне от 60 до 90 мг каждые 4-6 часов во время бодрствования.

Для уменьшения холинергических проявлений возможно применение Мебеверина, не пролонгированного действия (Дюспаталин 135 мг), Лоперамид (Имодиум) и т.д.

Противопоказаниями к применению препарата являются: повышенная чувствительность к компонентам препарата; обтурационная кишечная непроходимость; спазм желчных и мочевыводящих путей; спастические состояния органов ЖКТ; миотония; экстрапирамидная патология; шок в послеоперационном периоде; тиреотоксикоз; бронхиальная астма; хронический обструктивный бронхит.

Симптомы передозировки: увеличение секреции слезных, слюнных и потовых желез, гиперемия кожи, резкая слабость, нарушение зрения, миоз, головокружение, тошнота, рвота, непроизвольная дефекация и мочеиспускание, кишечная колика, бронхоспазм, отек легких, выраженная или нарастающая мышечная слабость, паралич дыхательных мышц, снижение АД, коллапс, брадикардия, парадоксальная тахикардия, остановка сердца.

АНАЛОГИ

Ипидакрин (Ипигрикс Аксамон Нейромидин) табл., р-р для инъекций 20 мг 15 мг/мл. Эпилепсия, экстрапирамидные нарушения с гиперкинезами, стенокардия, выраженная брадикардия, бронхиальная астма, склонность к вестибулярным расстройствам, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к ипидакрину

Амбенония хлорид Амбестигмин хлорид, Мизуран хлорид, Мителаза хлорид, Оксазил табл. 1 мг, 5 мг, 10 мг. Эпилепсия, брадикардия, гиперкинезы бронхиальная астма, стенокардия, выраженный атеросклероз.

Дистигмина бромида (Убретид) табл., р-р для инъекций 5 мг 1мг/мл. Эпилепсия, экстрапирамидные нарушения с гиперкинезами, стенокардия, выраженная брадикардия,

бронхиальная астма, склонность к вестибулярным расстройствам, беременность, период лактации, повышенная чувствительность

При полной компенсации, после приема одной дозы АХЭП нет нарастания симптомов до следующего приема (даже если это время превышает срок фармакологического действия препарата).

При средней степени компенсации легкое нарастание мышечной слабости появляется за 1-2 часа до следующего приема.

При плохой степени компенсации имеется незначительное улучшение после приема препарата, а увеличение количества суточных доз не дает эффекта или сопровождается осложнениями.

Эффективность ИАХЭ значительно повышается при совместном приеме препаратов калия и калийсберегающих диуретиков.

Препараты калия улучшают синтез ацетилхолина и синаптическую передачу, пролонгируют действие ИАХЭ. Калия ортотат обычно назначается в порошке по 1,0 г 3 раза в сутки. Порошок растворяют в стакане воды или сока и принимают во время еды перорально в суммарной дозе 3 г в сутки. Продуктами, богатыми калием, являются – творог, печеная картошка, изюм, курага, бананы. Контроль уровня калия в крови должен быть регулярным. Необходимо помнить, что противопоказанием для использования больших доз соединений калия является полная поперечная блокада проводящей системы сердца, нарушение выделительной функции почек.

Верошпирон (Спиринолактон) является антагонистом минералкортикоидного гормона альдостерона, необходимого для регуляции обмена электролитов в организме. Способность верошпирона задерживать калий в клетках служит основанием для широкого его применения при лечении миастении. Препарат принимают внутрь в дозе 0,025-0,05 г 1-4 раза в день. Показанием к его назначению является отечность, возникающая при терапии ГКС. Побочные явления: при длительном непрерывном приеме препарата - в отдельных случаях тошнота, головокружение, сонливость, кожные сыпи, мастопатия у женщин, обратимая форма гинекомастии. Применение верошпирона относительно противопоказано в первые три месяца беременности.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

При недостаточной эффективности препаратов, используемых на первом этапе, назначается лечение глюкокортикоидными препаратами (Преднизолон, Метилпреднизолон). Применение глюкокортикоидов (ГКС) в терапии миастении оправдано быстрым развитием терапевтического положительного эффекта у 4-х из 5 больных, поэтому они используются как препараты первой линии при выборе патогенетической терапии.

Показания к применению ГКС в терапии миастении варьируют, применяются в виде разных схем для достижения определенных результатов. В зависимости от степени тяжести миастенических проявлений выбирается схема терапии преднизолоном (метилпреднизолоном).

При развитии дыхательных и грубых бульбарных нарушений пациент должен быть госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Классическая пульс терапия согласно современным рекомендациям в настоящее время не рекомендована к применению даже в случае декомпенсации. Терапии ГКС при декомпенсации проводится стационарно из расчета 1,0 мг/кг (не менее 50мг и не более

100мг) 1 раз в день утром до стабилизации состояния. Старт с больших доз вначале может вызывать ухудшение! Снижение по 5 мг в неделю до 30мг. Далее 5мг в 2-4 недели. Поддерживающая доза 10мг ежедневно, либо 20мг через день.

В случае недостаточной эффективности симптоматической терапии начало гормональной терапии проводится с низких, поддерживающих доз (20 мг при генерализованной миастении, 10 мг при глазной миастении). Прием препарата в режиме через день с постепенным увеличением дозировок один раз в 3 приема на 10 мг при генерализованной миастении, 5 мг – при глазной форме заболевания. Увеличение дозировок осуществлять до тех пор, когда пациент перестанет ощущать разницу между гормональным и негормональным днем или же до достижения максимальных дозировок (100 мг или 1,5 мг/кг – для генерализованной миастении, 50 мг или 0,75 мг /кг – для глазной миастении). При достижении эффекта продолжить 1 месяц.

Снижение дозировок также постепенное.

При генерализованной миастении: В первый месяц уменьшение дозировок по 10 мг/месяц до достижения приема 40 мг в режиме через день. Далее снижение на 5 мг/месяц до 20 мг через день. Затем уменьшать на 2,5 мг/месяц до 10 мг через день. В последующем при стабильном состоянии пациентов, возможно снижение дозировок по 1 мг/месяц до достижения поддерживающей дозировки 5-10 мг/сутки.

При глазной форме миастении: Начать снижение дозировок на 5 мг/месяц до достижения режима 20 мг через день. Затем уменьшать на 2,5 мг через день/месяц до достижения приема 10 мг через день. При достижении ремиссии у пациентов на фоне приема ГКС, возможно снижение дозы приема АХЭП.

Схемы (в зависимости от тяжести состояния): Через день; 100% / 50%; Ежедневно.

Под прикрытием ИПП, препаратов калия, кальция, витамина D

При длительном приеме глюкокортикоидных препаратов у ряда пациентов могут развиваться побочные эффекты различной степени выраженности. Наиболее часто встречается повышение массы тела, гирсутизм, катаракта, нарушение толерантности к глюкозе с развитием в единичных случаях стероидного диабета, артериальная гипертензия, остеопения. В редких случаях имеют место явления гиперкортицизма, вплоть до развития медикаментозного синдрома Кушинга со всеми его проявлениями, возникновение тяжелых бактериальных инфекций, желудочных и кишечных кровотечений, недостаточность сердечной деятельности, остеопороз с переломами костей (в том числе позвоночника и головки бедренной кости).

В этой связи больные миастенией, даже при активном отсутствии жалоб, должны регулярно проходить обследование по органам для исключения возможных побочных действий глюкокортикоидных препаратов. По месту жительства необходимо контролировать показатели клинического анализа крови, биохимические показатели, электролиты (калия, кальций, фосфор и т.д.). При соответствующих жалобах пациент должен быть направлен на остеоденситометрию. По показаниям назначено консультация эндокринолога, специалиста центра остеопороза.

Если предполагаемая длительность терапии ГКС превышает 3 месяца к терапии необходимо добавить Витамин Д, препараты кальция, при необходимости бифосфонаты.

В случаях выявления побочных эффектов целесообразно скорректировать выявленные нарушения, уменьшить дозу препарата. Следует помнить, что лечение глюкокортикоидными препаратами обусловлено, в первую очередь, необходимостью восстановления нарушенных витальных функций организма.

Противопоказаниями к назначению системных глюкокортикостероидов являются: Паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы; Иммунодефицитные состояния; Заболевания ЖКТ (в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эзофагит, гастрит, острая или латентная пептическая язва, недавно созданный анастомоз кишечника, неспецифический язвенный колит с угрозой перфорации или абсцедирования, дивертикулит); Заболевания сердечно-сосудистой системы, в т.ч. недавно перенесенный инфаркт миокарда, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, трудно поддающаяся комбинированной гипотензивной терапии артериальная гипертензия; Эндокринные заболевания: сахарный диабет инсулинозависимый, Болезнь Иценко-Кушинга, тяжелая хроническая почечная и/или печеночная недостаточность; Мочекаменная болезнь; Системный остеопороз; Ожирение III–IV ст.; Глаукома.

Применение нестероидной иммуносупрессивной терапии (цитостатиков) в качестве монотерапии показано при невозможности применять ГКС. Во всех остальных случаях цитостатик применяется в сочетании с гормональной терапией. К ГКС следует добавлять цитостатик: 1) при развитии побочных эффектов; 2) отсутствие ответа на подобранную дозу; 3) доза кортикостероидов не может быть уменьшена из-за рецидива симптомов.

Азатиоприн (Имуран) обычно хорошо переносится и эффективен у 70-90% больных миастенией. По сравнению с преднизолоном, азатиоприн действует более медленно, клинический эффект его появляется только через 2-3 месяца, однако у препарата отмечено меньше побочных эффектов. Азатиоприн может использоваться в качестве монотерапии, а также в сочетании с глюкокортикоидными препаратами, когда действие последних является неэффективным, или когда из-за развития побочных эффектов необходимо снижение дозы глюкокортикоидов.

Азатиоприн назначается перорально ежедневно с дозы 50 мг в день с последующим увеличением ее до 150-200 мг в сутки. Перед применением азатиоприна целесообразно исследование активности тиопурина метилтрансферазы (ТРМТ). При низкой активности – использование азатиоприна нецелесообразно.

Циклоспорин А (Сандимун неорал, Экорал) успешно применяется при лечении тяжелых форм миастении, в случаях резистентности к другим видам иммунокоррекции. Эффект препарата практически не зависит от предшествующей терапии, он с успехом используется в лечении стероидозависимых пациентов, а также у больных миастенией с инвазивными тимоматами. Преимущества заключаются в более избирательном (по сравнению с другими иммуносупрессантами) воздействии на отдельные механизмы иммунного ответа, отсутствии подавления всей иммунной системы больного.

Циклоспорин А назначается перорально, с начальной дозы 3 мг на 1 кг массы тела. Затем, при отсутствии токсических реакций, доза препарата может быть увеличена до 5 мг на 1 кг веса 2 раза в день. Улучшение отмечается у большинства больных через 1-2 месяца от начала терапии и достигает максимума к 3-4 месяцам. После достижения стойкого терапевтического эффекта доза может быть снижена до минимума, а контроль эффективности лечения осуществляется на основе оценки клинического статуса и концентрации препарата в плазме. Все пациенты, получающие цитостатики, должны на весь период приема препаратов принимать гепатопротекторы. У таких пациентов должны регулярно контролироваться изменения в показателях клинического и биохимического анализов.

Метотрексат в течение нескольких десятилетий использовался для лечения миастении. Он ингибирует синтез ДНК, РНК и белков и таким образом снижает пролиферацию лимфоцитов. Несмотря на длительное использование метотрексата у

пациентов с миастенией, контролируемые клинические исследования с его применением до последнего времени отсутствовали. Проведенное недавно сравнительное исследование эффективности метотрексата в дозе 17,5 мг в неделю и азатиоприна в дозе 2,5 мг/кг/сут у пациентов с генерализованной миастенией продемонстрировало терапевтическую эквивалентность исследованных препаратов в течение 2 лет лечения. Благодаря менее выраженному взаимодействию метотрексата с другими лекарственными средствами он может быть предпочтительнее циклоспорина А у пациентов старшей возрастной группы с сопутствующей патологией. В спектр возможных побочных эффектов метотрексата входят гепатоксичность, язвенный стоматит, лейкопения, анемия, инфекции, тошнота и рвота, абдоминальные боли, острая пневмония, легочный фиброз и почечная недостаточность.

Микофенола мофетил используется как средство терапии генерализованной сероположительной миастении, а также глазной формы миастении в Соединенных Штатах. Исследования по оценке эффективности препарата противоречивы. Микофенол назначают при стандартной дозе 1,0 г два раза в день, дозу препарата увеличивают до 3,0 г в сутки, если в течение 9 месяцев от начала терапии не отмечается положительная динамика, особенно у пациентов с массой тела более 90 кг. Микофенола мофетил влияет на состав крови, вызывает развитие лейкопении, а также имеется тератогенный потенциал, и женщины детородного возраста должны быть проинформированы об этом. Описаны исследования, в которых сообщается повышение у пациентов, принимающих это средство, риск онкологических заболеваний, лимфомы. Со стороны нервной системы – мультифокальной лейкоэнцефалопатии. На территории края препарат не используется в лечении миастении.

Циклофосфамид является препаратом запаса, применяется при неэффективности применения сочетаний ГКС с другими цитостатиками, его действие обусловлено угнетением пролиферации Т- и В-клеток. Доза составляет 150-200 мг внутрь (3-5 мг/кг массы тела в сутки) или 250 мг/сут. при внутривенном введении (с последующим переходом на таблетированные формы препарата). Примерно у 50% пациентов отмечается положительная динамика в течение 1-2 месяцев от начала лечения. Прием препарата следует прекратить при появлении выраженной лейкопении или других серьезных побочных эффектов. К возможным осложнениям лечения также относятся алоpecia, тошнота, рвота, анорексия и присоединение интеркуррентной инфекции.

Такролимус используется в терапии глазной формы миастении, для снижения дозы ГКС, наиболее часто препарат применяется в Японии. Рекомендуемая дозировка составляет 0,035 мг/кг два раза в день. Общие побочные эффекты – желудочно-кишечный дискомфорт, диарея, тремор и парестезии. Такролимус нефротоксичен и может ухудшить течение гипертонической болезни и сахарного диабета.

Ритуксимаб – препарат химерных моноклональных антител к поверхностному антигену В-лимфоцитов. При миастении в 15–20 % случаев пациенты оказываются рефрактерными к стандартным видам лечения. Препарат вводят еженедельно внутривенно в дозе 375 мг / м², на протяжении 4 недель. Повторный курс возможен через 6 месяцев. Для расчета индивидуальной дозы используется формула Мостеллера: ППТ (м²) = √ вес(кг) × рост(см) ÷ 3600, где ППТ – площадь поверхности тела человека. Препарат разводится на физиологическом растворе, за 20–40 мин до начала инфузии необходимо проведение премедикации: Хлоропирамин 40 мг внутримышечно (в/м), в комбинации с Дексаметазоном 12 мг в/м и Парацетамолом 500 мг внутрь. Для введения ритуксимаба применяется инфузomat. Ритуксимаб следует рассматривать в качестве раннего терапевтического варианта у пациентов, имеющие антитела к мышечно - специфической тирозинкиназе (MuSK), с неудовлетворительным ответом на начальную иммунотерапию.

В качестве комплексной терапии могут применяться нейрометаболические препараты с периодичностью 2 раза в год:

- Таб. Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота (Цитофлавин) по 2 таб 2 раза в день в течение 1 месяца

- Таб. Холина альфосцерат 400мг по 1 таб 2 раза в день (утро, обед) в течение 1 месяца

- Раствор Актовегин 4% 10-20мл в/в кап на 200мл 0.9% NaCl в течение 10 дней, либо Таб. Актовегин 200мг по 1 таб 3 раза в день в течение 1 месяца

- Таб. Бенфотиамин+Пиридоксин+Цианокобаламин (Комбилипен, Мильгамма, Нейробион, Нейромультивит) по 1 табл 3 раза в день в течение 1 месяца;

- Капс. Бенфотиамин+Пиридоксин+Цианокобаламин+Холин (Нейроурин) по 1 капс утром;

- Таб. Коэнзим Q10 (Кудесан Форте) 30 мг 1 таб 1 раз утром в течение 6 месяцев

ВВИГ, иммуноадсорбция и плазмаферез применяются для профилактики и лечения миастенических кризов и в особых ситуациях, таких как нестабильная миастения во время беременности и резистентная к терапии миастения.

Плазмаферез используется при декомпенсации миастении, при развитии кризов. Метод направлен на быстрое снижение уровня антител к нервно-мышечным структурам в крови пациентов.

Количество рекомендуемых сеансов от трех до пяти с интервалом не более 2-х дней. За одну процедуру плазмафереза, рекомендуемый объем удаляемой плазмы не менее 35–40 мл на 1 кг веса, и не менее 160 мл плазмы на 1 кг массы тела на курс лечения. Каждая процедура выполняется через день.

Часть пациентов отмечают улучшения клинических проявлений миастении через 48 часов, далее этот эффект сохраняется от нескольких недель до нескольких месяцев. Повторные сеансы плазмообмена возможны один раз в 6 месяцев. К сожалению, применение данного метода ограничивает стоимость. Использование аппаратуры для проведения плазмообмена на территории края возможно в условиях реанимационных отделений круглосуточных стационаров.

Внутривенные высокодозные иммуноглобулины (ВВИГ) (Октагам, Биовен, Пентоглобин, Сигардис, Превиджен) используются также как плазмаферез при развитии криза, при прогрессирующем течении миастении, плохой компенсации у пациентов получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию.

Побочные эффекты ВВИГ – головная боль, гипертония, аллергические/анафилактические реакции (особенно у IgA-дефицитных больных), дерматит, инфекции (ВИЧ или вирусный гепатит), отек легких из-за перегрузки жидкостью, высокого коллоидного онкотического давления ВВИГ, венозный тромбоз (поэтому у лежачих пациентов должны быть проведены профилактические мероприятия по предотвращению развития тромботических осложнений), асептический менингит и гемолиз.

Назначаются из расчета 400 мг на 1 кг веса больного, продолжительностью 3-5 дней. Вводится медленно, в течение 4-6 часов. Учитывая белковую природу препарата, введение необходимо проводить в условиях круглосуточного стационара. При повторных курсах инфузии возможно осуществлять в условиях дневного стационара. Оценка эффективности

терапии целесообразно проводить через 2-3 недели, после введения препарата. ВВИГ желательно не назначать пациентам с выраженными нарушениями функции почек.

Иммуноадсорбция – более селективный метод, предназначенный для удаления антител IgG путем связывания с конкретной матрицей (например, белок А или триптофан). Преимущества иммуноадсорбции перед плазмаферезом – отсутствие необходимости замещения белков плазмы и факторов свертывания крови, возможность санации в 2,0–2,5 раза больших объемов плазмы ежедневно, меньшее число осложнений и побочных эффектов. В связи с этим иммуноадсорбция часто используется вместо плазмафереза как для лечения миастенического криза, так и в качестве метода стандартной иммуносупрессивной терапии.

Тем не менее плазмаферез успешно применяется для лечения миастенических кризов, достижения стабилизации состояния перед операцией (в том числе – перед тимэктомией) или до начала высокодозированной пульс-терапии ГКС в случаях тяжелой миастении, а также при резистентности к консервативной терапии.

При недостаточной эффективности возможен бриджинг (плазмаферез с последующим курсом ВВИГ)!

Таким образом, плазмаферез, ВВИГ используются в качестве краткосрочной иммуносупрессивной терапии, у пациентов с прогрессирующим течением миастении, при кризах, при неэффективности других методов лечения, позволяют получить быстрый терапевтический эффект. Каждый из этих методов сопоставим по получаемому клиническому эффекту при терапии тяжелой степени выраженности миастении. Применение ВВИГ не оправдано при лечении глазной миастении и генерализованной миастении легкой степени выраженности. Плазмаферез более эффективен у пациентов с наличием антител к мышечно-специфической тирозинкиназе (MuSK). Применение в качестве поддерживающей терапии ВВИГ оправдано у пациентов с рефрактерным течением болезни или тем, кому иммуносупрессивная долгосрочная терапия относительно противопоказана.

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Пациенты с наличием объемного образования вилочковой железы должны быть направлены на тимомэктомию после стабилизации состояния. Удалению подлежит полностью вилочковая железа. В настоящее время применяются эндоскопические и роботизированные подходы к тимэктомии. Тактика дальнейшей терапии зависит от результата гистологического исследования, и степени хирургического удаления. Не полностью резецированные тимомы следует лечить после операции с помощью лучевой терапии или химиотерапии. У пациентов пожилого возраста, имеющих отягощенность в плане соматической патологии, а также имеющих наличие тимомы с выраженными клиническими проявлениями, нуждаются в проведении лучевой терапии. Небольшие тимомы при условии отсутствия роста и наличия клинических проявлений, должны наблюдаться динамически. По результатам рандомизированного исследования проведение тимэктомии оправдано сероположительным пациентам с генерализованной формой миастении, пациентам молодого возраста средней и тяжелой степени тяжести. У серонегативных пациентов тимэктомия не улучшает клиническое течение миастении. Возможные механизмы благоприятного влияния тимэктомии на течение миастении связаны с удалением источника антигенов по отношению к ацетилхолиновым рецепторам, обнаруженных в миоидных клетках тимуса, которые способны провоцировать выработку иммунных тел; удалением источника антител к ацетилхолиновым рецепторам; удалением источника ненормальных лимфоцитов.

Показаниями к тимэктомии являются: Наличие опухоли вилочковой железы (тимомы); Вовлечение в процесс краниобульбарной мускулатуры; Прогрессирующее течение миастении, возраст до 45 (по отдельным данным) до 60 лет. Эффективность тимэктомии в настоящее время составляет 50-80%.

Результатом операции может являться: Клиническое полное выздоровление; Стойкая ремиссия при значительном уменьшении дозы антихолинэстеразных препаратов; Значительное улучшение состояния на фоне прежнего количества антихолинэстеразных препаратов; Отсутствие улучшения состояния.

Противопоказаниями к тимэктомии являются: Тяжелые соматические заболевания пациентов; Острая фаза миастении (выраженные, не компенсированные бульбарные нарушения, а также нахождение больного в кризе); Пожилой и детский возраст.

Лучше всего тимэктомия действует на молодых женщин; после 60 лет прогноз тимэктомии неоднозначен. Результат тимэктомии тем лучше, чем раньше сделана операция. Эффективность тимэктомии при генерализованных формах миастении была наиболее высока, при длительности болезни до 2 лет, незначительный эффект отмечают у больных старше 40 лет с давностью заболевания более 4-х лет. С целью определения эффективности предстоящей операции проводится поиск соответствующих маркеров.

Гамма-терапия области тимуса применяется у тех пациентов, которым в силу определенных обстоятельств (пожилого и старческого возраста, а также наличие тяжелой соматической патологии) невозможно провести тимэктомию, а также используется как метод комплексной терапии, после удаления тимомы (в случаях инфильтрации опухоли в расположенные рядом органы). Суммарная доза курса гамма-облучения выбирается индивидуально в каждом конкретном случае, составляя, в среднем, 40-60 Грей. Лучевая терапия у ряда больных может осложняться развитием лучевого дерматита, пневмонита, развитием фиброзных изменений клетчатки переднего средостения, что требует прекращения процедур.

На сегодня имеется небольшой опыт применения озонотерапии в комплексном лечении миастении. Так, О.А. Дрозд и соавт. применяли внутривенные капельные инфузии озонированного физиологического раствора, который вводили по 200 мл; концентрация озона составляла 2000 мкг/л, время насыщения физиологического раствора озонкислородной смесью – 10 мин; на курс лечения приходилось 10 процедур. На фоне применения озонотерапии в комплексном лечении миастении уменьшалась частота приема ИАХЭ, снижались дозы ГКС и длительность их приема.

МИАСТЕНИЧЕСКИЙ КРИЗ

В отдельные периоды течения миастении могут возникать внезапные нарушения витальных функций, называемые "кризами". Эти состояния наблюдаются у 10-15% больных миастенией (по некоторым данным 20%) в первые годы от дебюта миастении, 2-3% у пациентов с продолжительностью заболевания более 3-х лет.

При декомпенсации миастении развивается слабость дыхательной и бульбарной мускулатуры с ослаблением кашлевого рефлекса, вследствие чего затрудняется санация трахеобронхиального дерева, жизненная емкость легких на фоне низкой вентиляции значительно падает. Возникает риск развития ателектаза, дыхательной недостаточности. Слабость бульбарных и дыхательных мышц может привести к обструкции верхних дыхательных путей, тяжелой дисфагии с аспирацией.

Это угрожающее жизни состояние, при котором развившаяся слабость дыхательной мускулатуры требует интубации. Пациенты нуждаются в немедленной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии. По механизму развития различают миастенический, холинергический и смешанный кризы. На практике преобладают миастенический и смешанный типы криза. Несмотря на сходство клинической картины кризов при миастении, патогенетические механизмы их развития различны, что влияет на тактику лечения этих состояний.

Миастенические кризы проявляются угнетением сознания, выраженными бульбарными нарушениями, нарастающей дыхательной недостаточностью, резкой слабостью скелетной мускулатуры. Расстройства дыхания неуклонно прогрессируют на протяжении часов, иногда минут. Вначале дыхание становится частым, поверхностным, с включением вспомогательных мышц, затем редким, прерывистым. В дальнейшем развивается явление гипоксии с гиперемией лица, сменяющейся цианозом. Появляется тревога, возбуждение. Развивается двигательное беспокойство, затем полная остановка дыхания, спутанность и утрата сознания.

Нарушение сердечно-сосудистой деятельности в момент криза выражается учащением пульса, повышением артериального давления. Усиливаются вегетативные симптомы – саливация, потоотделение. При крайней степени тяжести потеря сознания сопровождается непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией. Если при измерении в условиях ОРИТ снижается жизненная емкость легких (менее 1л или менее 10-20 мл на 1 кг веса), отрицательная сила вдоха менее 20 см H₂O – это является показанием к немедленному переводу на ИВЛ. Анализ газов артериальной крови обычно показывает гиперкапнию и гипоксию. Основными факторами, способствующими развитию миастенического криза, являются физические, эмоциональные нагрузки, инфекции дыхательных путей изменение дозы ГКС, и т.д.

Смешанный криз обусловлен наличием признаков холинергической интоксикации. Смешанный тип криза наиболее часто встречается в клинической практике. Трудность его диагностики заключается в том, что он сочетает в себе все клинические черты миастенического и холинергического кризов, описанных выше. Это самый тяжелый вариант витальных нарушений у больных миастенией. Предвестниками смешанных кризов являются скрытые или явные признаки хронической холинергической интоксикации. В клиническом течении смешанных кризов выделяют наличие двух фаз: первая – миастеническая, проявляется усугублением бульбарных и дыхательных нарушений, генерализацией двигательных расстройств и адекватной реакцией на прием антихолинэстеразных препаратов; вторая – холинергическая, характеризуется клиническими проявлениями холинергического криза. Особенность распределения

двигательных расстройств в период смешанного криза состоит в том, что при полной функциональной несостоятельности кранио-бульбарной и дыхательной мускулатуры сила мышц рук и ног может быть снижена незначительно. Кроме того, обращает внимание неодинаковая обратимость двигательных нарушений в различных мышечных группах на фоне приема антихолинэстеразных препаратов. Так, введение прозерина может существенно уменьшать двигательные нарушения туловищной локализации и практически не влиять на состояние кранио-бульбарной и дыхательной мускулатуры. В основе дифференциальной диагностики этих состояний лежит тщательный клинический анализ, позволяющий выявить первую фазу смешанного криза, а также клиническую и электрофизиологическую оценку эффективности введения антихолинэстеразных препаратов. Именно этот тип криза наиболее часто приводит к летальному исходу у больных миастенией.

Холинергический криз в чистом виде при миастении не встречается. Это состояние, имеющее особый механизм развития, обусловленное избыточной активацией никотиновых и мускариновых холинорецепторов вследствие передозировки антихолинэстеразными препаратами. При этом типе криза симптоматика развивается постепенно, наряду с развитием генерализованной слабости мышц, формируется весь комплекс побочных холинергических эффектов. В основе двигательных и вегетативных расстройств при холинергическом кризе лежит гиперполяризация постсинаптической мембраны и десенситизация холинорецепторов, что связано с выраженной блокадой ацетилхолинэстеразы и вызванным этим избыточным поступлением ацетилхолина к холинорецепторам постсинаптической мембраны. Во всех случаях возникновение их связано с передозировкой антихолинэстеразными препаратами.

В течение суток или нескольких дней состояние больных ухудшается, нарастает слабость и утомляемость, больной не выдерживает прежнего интервала между приемами антихолинэстеразных препаратов, появляются отдельные признаки холинергической интоксикации, затем, после очередной инъекции или энтерального приема антихолинэстеразных препаратов (на высоте их действия – обычно через 30- 40 минут), развивается картина криза, симулирующего миастенические расстройства.

Сложность дифференциальной диагностики холинергического криза состоит в том, что во всех его случаях присутствует генерализованная мышечная слабость с бульбарными и дыхательными нарушениями, наблюдаемая и при миастеническом кризе. Помощь при диагностике оказывает наличие различных холинергических проявлений, признаки хронической холинергической интоксикации по данным анамнеза. Диагноз холинергического криза основывается на парадоксальном снижении мышечной силы (без предшествующей провокации физическим усилием) в ответ на обычную или увеличенную дозу антихолинэстеразных препаратов. Критерии дифференциации кризов при миастении.

Дифференциация кризов при миастении базируется на оценке эффективности пробы с введением адекватной дозы прозерина или пиридостигмина бромида (калимин). При миастеническом кризе проба положительная, уменьшаются проявления заболевания. При холинергическом кризе проба отрицательная.

Миастенический криз. Быстрое развитие – часы, минуты Мидриаз Сухость кожи ↑АД, тахикардия Задержка мочеиспускания Парез кишечника Отсутствие фасцикуляций Дыхательная недостаточность

Холинергический криз. Медленное развитие – сутки и более Миоз Гипергидроз ↓ АД, брадикардия Учащенное мочеиспускание Усиление перистальтики, диарея Наличие фасцикуляций Дыхательная недостаточность

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МИАСТЕНИЧЕСКОГО КРИЗА

Острая атака порфирии - возникает асимметричная слабость в конечностях. После повторных атак развивается тетрапарез (плегия).

Ботулизм - общие неврологические проявления (тошнота и рвота), предшествуют развитию мышечной слабости. Также возникает помутнение зрения, диплопия, преобладающая над глазодвигательными нарушениями, дисфагия, дизартрия, расширение зрачков, сухость рта, нарушение дефекации и мочеиспускания.

Отравление свинцом – проявляется слабостью в мышцах разгибательной группы, фасцикуляциями, болями в животе, нарушением функции тазовых органов, анемическим синдромом, развитием почечной недостаточности.

Боковой амиотрофический синдром — прогрессирующая мышечная слабость, сопровождающаяся развитием локальных амиотрофий, фасцикуляций, при одновременном появлении пирамидных симптомов.

Полимиозит – характеризуется развитием проксимальной симметричной мышечной слабости, повышением креатининкиназы.

Оказание скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе.

Если у пациента миастенией появились, нарастают нарушения глотания/дыхания необходимо вызвать скорую медицинскую помощь. Бригада «скорой помощи» должна провести общий и физикальный осмотр пациента, оценить тяжесть состояния, состояние жизненно важных функций: сознания, дыхания, кровообращения. Должна производиться визуальная оценка: положение больного, измерение частоты дыхательных движений, пульса (тахипноэ, тахикардия или брадикардия, неправильный ритм). У пациентов с миастеническим кризом во время аускультации отмечается притупление легочного звука. Измерение гемодинамических показателей. Выявление неврологических симптомов, характерных для миастении — двоение, глазодвигательные нарушения, нарушение речи, глотания, дыхания, слабость в мышцах шеи, невозможность произвольных движений.

Важно! Каждый пациент с признаками миастении должен рассматриваться как пациент с потенциально возможной острой дыхательной недостаточностью. Обращают внимание на нарушения частоты, глубины и ритма дыхания, участие "вспомогательной" мускулатуры, обычно не участвующей в акте дыхания. Поэтому в первую очередь оцениваются следующие признаки: одышка; ограниченная экскурсия грудной клетки и живота при вдохе; парадоксальное движение грудной клетки при дыхании; западание межреберных мышц на вдохе; попытка опираться руками при вдохе.

Оказание неотложной помощи на догоспитальном этапе подразумевает проведение мероприятий по поддержанию витальных функций и срочную доставку в ближайший стационар. При наличии дыхательных нарушений выполняют следующие мероприятия: Поддержание проходимости верхних дыхательных путей. Использование маски для подачи кислорода неприемлемо из-за избыточной саливации и нарушенного глотания. Интубация должна проводиться с осторожностью. При наличии показаний перевод больного на ИВЛ. Предупреждение осложнений (аспирация, травмы конечностей и суставов). Нарушения функции сердечно-сосудистой системы купируются симптоматическими средствами.

Экстренная терапия при миастеническом кризе заключается во внутривенном введении 0,5-1,0мл 0,05% раствора прозерина, а затем – внутримышечно 2-3 мл того же раствора. В последующем частота инъекций определяется состоянием больного.

Показания к интубации на догоспитальном этапе: выраженные формы нарушений дыхания вне зависимости от состояния сознания; тахипноэ свыше 40 в мин; брадипноэ менее 10 в мин; наличие патологических форм дыхания.

Интубация трахеи выполняется только при условии хорошего владения техникой проведения манипуляции. Интубация снижает вероятность аспирации и регургитации при проведении комплекса реанимационных мероприятий. В пути следования необходимо постоянное наблюдение и кислородная поддержка. Аппаратура для ИВЛ должна находиться в постоянной готовности для немедленного подключения. При недостаточной эффективности интубации и санирования трахеобронхиального дерева начинают ИВЛ. Для протезирования функции дыхания к трубке подключают ручные или автоматические портативные аппараты для ИВЛ, имеющиеся на оснащении бригад «скорой» помощи — мешок Амбу, Пневмакомп, Медумат и др.

Часто встречающиеся ошибки на догоспитальном этапе: Отказ в госпитализации при умеренных нарушениях функции дыхания. Необоснованное применение миорелаксантов или средств вызывающих мышечную слабость (транквилизаторы, антиконвульсанты и пр.) для купирования болевого синдрома. Неполный сбор анамнеза. Применение лицевой маски при ИВЛ.

Оказание скорой медицинской помощи на госпитальном этапе (алгоритм экстренных мероприятий при любом варианте кризов): Купирование нарушений дыхания: санация ротоглотки и трахеобронхиального дерева во избежание аспирационного трахеобронхита и пневмонии. Интубация трахеи или перевод на ИВЛ — в зависимости от степени тяжести состояния больного. Назначение цефалоспоринов при первых признаках пневмонии. Адекватное энтеральное или парентеральное питание (при бульбарных нарушениях).

Этап 1: провести прозериновую пробу – вводится Sol.Proserini 0,05 % 1-3 мл п/к + Sol.Atropini 0,1 % - 0,5 мл, оценка эффекта через 30-40 минут;

Этап 2: если есть реакция на АХЭП. 1) начать патогенетическую терапию: Таб. Преднизолон перорально ежедневно 1,0 мг/кг массы тела (возможно по методу «качелей» 1-й день вся доза, 2-й день – 50 % от дозы первого дня); 2) препараты калия – в/в по 3 г/сут; 3) при недостаточной эффективности ГКС или противопоказаниям к ним – проведение плазмафереза; 3) введение иммуноглобулина человека G в дозе 0,4 г/кг в/в кап. 5 дней.

Этап 3: если нет реакции на введение прозерина. 1) интубация и ИВЛ при условии немедленной отмены всех АХЭП Б) через сутки – вновь провести прозериновую пробу с попыткой отключения от ИВЛ; 2) при восстановлении дыхания, не экстубируя больного, п/к Прозерин, при стабильном состоянии – экстубировать пациента; 3) если остаются дыхательная недостаточность и нарушения глотания – вновь подключить ИВЛ и больше АХЭП не вводить; 4) если дыхание не нормализуется через 3 суток — необходимо наладить трахеостому. 5) продолжать или начать патогенетическую терапию. 6) плазмаферез или иммуноглобулины G.

Во время криза проводится также мониторинг сердечной деятельности, выявление и терапия инфекционного поражения (нередко пневмония), профилактика тромбозов глубоких вен, пролежней, поддерживающая терапия (антиоксиданты, витамины группы В). Показана психотерапия для ускорения отключения от ИВЛ, важна разъяснительная работа с пациентом для профилактики передозировки АХЭП.

Особенности интубации и механической вентиляции пациентов в условиях ОРИТ

Решение о режиме вентиляционной поддержки должно основываться на клиническом суждении. Тщательное наблюдение и измерение у постели больного

показателей дыхания (жизненная емкость, измерение пиковых показателей), частоты сердечных сокращений и артериального давления имеет первостепенное значение, чем повторный мониторинг газов крови. И позволяет объективно оценить истинную картину болезни. Правило 20/30/40 (FCV 92% или PaO₂ > 70 мм рт. ст.

Бронходилататоры могут быть полезны для поддержания проходимости дыхательных путей и преодоления бронхоспазма. Вдыхаемый ипратропия бромид может быть предпочтительным, потому что он безопасен и может снижать секрецию бронхов. Из-за неэффективного кашля требуется обращать внимание на своевременную санацию дыхательных путей. Следует применять агрессивную физиотерапию перкуссии, вибрацию грудной клетки и постуральный дренаж, очистку дыхательных путей (регулярные аспирационные и терапевтические фиброоптические бронхоскопии в тяжелых случаях). Влажность вдыхаемого газа должна составлять около 80% при 37С.

Также немаловажное значение для восстановления пациентов имеет адекватное питание, чтобы избежать отрицательного энергетического баланса и ухудшения мышечной силы. Все пациенты должны получать адекватную питательную поддержку (25–35 калорий / кг) через энтеральный путь, когда это возможно. Истощение уровня электролитов, в том числе калия, фосфора, может усугубить течение миастенического криза.

Анемия также может усиливать слабость, поэтому при снижении значения гематокрита ниже 30%, ряд авторов рекомендуют применение переливания крови.

У реанимационных пациентов должно проводиться профилактика тромбоза глубоких вен, контроль гемодинамической стабильности и уровня глюкозы крови.

Прекращение вентиляции дыхательных путей следует начинать тогда, когда у пациента восстановилась мышечная сила; появилась гемодинамическая стабильность, нет нарушений электролитного баланса, нет лихорадки, инфекций или системных осложнений.

Неинвазивная вентиляция может использоваться для предотвращения интубации или повторной интубации при миастеническом кризе. Двухфазное положительное давление в дыхательных путях (BiPAP) применяется во время обеих фаз дыхательного цикла, усиливая поток воздуха, облегчая работу дыхания во время вдоха и предотвращая коллапс дыхательных путей и ателектаз во время выдоха.

Осложнения, возникающие у реанимационных больных с кризом:

- Лихорадка является наиболее распространенным осложнением, связанным с кризом при миастении.

- Инфекционные осложнения включают пневмонию, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, колит, бактериемию и сепсис.

- Пациенты с миастеническим кризом наиболее подвержены к сепсису, тромбозу глубоких вен и сердечным осложнениям, включая застойную сердечную недостаточность, острый инфаркт миокарда, аритмии и остановку сердца.

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ПРИ МИАСТЕНИИ

Предоперационная подготовка включает назначение антихолинэстеразных препаратов в дозе, позволяющей купировать мышечную слабость (калимин, неостигмин, убретит), компенсацию расстройств глотания, в тяжелых случаях — зондовое питание; санацию трахеобронхиального дерева, в том числе и с помощью антибактериальной терапии; стабилизацию гемодинамики, устранение дефицита кальция, калия.

При проведении анестезиологического пособия стремятся использовать препараты, минимально угнетающие ЦНС, мышечный тонус; проводят антибактериальную профилактику, коррекцию гиповолемии, электролитов, тщательный мониторинг дыхания, кровообращения, обмена, ИВЛ во время операции и после нее до полного восстановления мышечного тонуса.

В послеоперационном периоде антихолинэстеразные препараты назначаются парентерально, до достижения дозы не меньше предоперационной. Экстубацию проводят не ранее чем после 2–3 часов адекватного самостоятельного дыхания, стабильных показателей газообмена, стабильной гемодинамики.

Учитывая травматичность операции, необходимо тщательное обезболивание, для которого используют ненаркотические анальгетики.

Желательно максимально раннее начало нутриционной поддержки, в том числе зондовое питание. Учитывая снижение иммунитета и высокий риск развития воспалительных поражений органов грудной клетки, в том числе средостения, обязательно назначить антибактериальных препаратов.

Необходимо помнить, что развитие миастенического криза возможно и через некоторое время после операции, в связи с чем необходимо постоянно проводить оценку адекватности дыхания и мышечного тонуса.

С точки зрения анестезиолога, пациентов с патологией вилочковой железы можно разделить на 2 группы: 1) больные, которым предстоит удаление вилочковой железы; 2) больные, у которых миастения является сопутствующим заболеванием. У больных первой группы мышечная сила обычно значительно снижена. Напротив, больные, которым проводятся другие плановые вмешательства, чаще всего находятся в ремиссии или, по крайней мере, в удовлетворительном состоянии. С другой стороны, для проведения тимэктомии пациенты поступают только в специализированные отделения (торакальное или хирургической эндокринологии), а больным, у которых миастения является сопутствующей патологией, может потребоваться хирургическое вмешательство любой категории сложности, любого характера и различной степени экстренности.

Течение общей анестезии и послеоперационного периода у пациентов с миастенией зависит от качества предоперационной коррекции, наличия отягощающих факторов. Применение для общего обезболивания препаратов короткого и ультракороткого действия, отказ от использования миорелаксантов и максимально раннее применение антихолинэстеразных препаратов сокращают период восстановления самостоятельного дыхания и нормализацию мышечного тонуса.

В плане предоперационной подготовки показаны применение антихолинэстеразных препаратов, коррекция имеющихся расстройств, возможна, санация трахеобронхиального дерева.

Для премедикации используют атропин 0,5–1,0 мг и глюкокортикоидные гормоны (Преднизолон 30мг в/в).

Препаратами выбора при общей внутривенной анестезии являются пропофол и фентанил, для ингаляционной анестезии — Севофлуран.

Обязательно проведение ИВЛ во время и после общей анестезии.

С целью снижения доз миорелаксантов или полного отказа от них, применяют методику так называемой ауторелаксации: отмена АХЭП за 8–12 часов до операции с таким расчетом, чтобы к началу анестезии мышечная слабость достигала своего максимума.

Во время и после операции необходим тщательный мониторинг дыхания, кровообращения, обмена.

Все состояния, связанные с инфекционными поражениями, интоксикацией, метаболическими и водно-солевыми расстройствами значительно усугубляют течение миастении, коррекция ее практически невозможна до полного устранения интоксикации и перечисленных нарушений.

МИАСТЕНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Вследствие своей высокой распространенности заболевания у женщин детородного возраста, отсутствия влияния на фертильность, все чаще в практике врачей встречаются беременные пациентки с миастенией. Влияние беременности на течение миастении не всегда проявляется одинаково. Практикующим неврологам, акушерам и гинекологам необходимо знать особенности введения таких женщин, что позволит снизить риски осложнений. Течение миастении очень трудно прогнозировать. Ухудшение состояния отмечается, примерно, у 40% пациенток, наиболее часто это возникает в первый триместр беременности и после родов. Во втором и третьем триместре, ввиду гормональных перестроек состояние пациенток улучшается. Частота встречаемости тяжелого течения миастении и высокий уровень материнской смертности выше в первые два года от манифестации миастении. Эти показатели минимальны у женщин, имеющих в анамнезе миастению на протяжении 7 лет и более. Поэтому рекомендуется воздержаться от планирования беременности, ввиду необходимости динамического наблюдения в плане оценки тяжести и темпа течения заболевания. Установлено, женщины, у которых до зачатия ребенка миастения имела ремиссию, стабильно переносят беременность.

Особенности ведения беременных пациенток.

- Планирование ребенка, целесообразно спустя год, после тимоэктомии (для стабилизации состояния).
- Первичная оценка беременной пациентки с миастенией включает оценку мышечной силы, состояния дыхания и определение параметров дыхания (при необходимости).
- Регистрация электрокардиограммы беременной необходимо, в связи с наличием у пациентов с миастенией случаев очагового некроза миокарда. Требуется оценка функции щитовидной железы.
- Все инфекции, связанные с беременностью (пиелонефрит, цистит, эндометрит или мастит), следует лечить своевременно для избежания обострения миастении.
- Жалобы на одышку или кашель требуют немедленной консультации невролога.
- Физический и эмоциональный стресс могут усугубить течение миастении.
- Стандартом лечения миастении при беременности является пиридостигмина бромид. Коррекция дозы может потребоваться в результате увеличения почечного клиренса, увеличения объема материнской крови, задержки опорожнения желудка и частой рвоты. Увеличение дозы пиридостигмина сначала должно быть достигнуто путем уменьшения интервала приема, а затем, если симптомы сохраняются, следует увеличить дозу.
- Преднизолон является иммунодепрессантом выбора при беременности.
- В дополнение к глюкокортикоидам, азатиоприн и циклоспорин могут быть использованы, если антихолинэстеразы не могут контролировать течение и обострения миастении. Эти препараты были хорошо изучены во время беременности, в основном у реципиентов в трансплантологии и пациентов с аутоиммунными заболеваниями, отличными от миастении, и были признаны относительно безопасными. Тем не менее, следует помнить, высокие дозы циклоспорина и азатиоприна связаны с самопроизвольным абортом, преждевременными родами, низким весом при рождении, хромосомными повреждениями и гематологическим подавлением. Они должны быть зарезервированы для беременных женщин, которые не контролируются, не могут переносить глюкокортикоиды

или имеют значительные сопутствующие заболевания, которые могут ухудшаться при введении глюкокортикоидов.

- Микофенолят мофетил и метотрексат увеличивают риск тератогенности и не должны использоваться при беременности.

- При начале терапии глюкокортикоидами следует соблюдать осторожность, так как может произойти временное ухудшение.

- Глюкокортикоиды могут также вызывать непереносимость углеводов, особенно во время беременности. Несмотря на то, что у глюкокортикоидов нет тератогенных эффектов, беременным пациентам с миастенией, которые получают на эти препараты, следует поддерживать наименьшую возможную дозу.

- Женщинам с миастенией, ассоциированной с антителами MuSK, может потребоваться лечение преднизолоном, обмен плазмы/ плазмаферез или другие иммуносупрессивные методы лечения.

- Плазмаферез и высокодозные внутривенные иммуноглобулины должны использоваться при быстро прогрессирующем течении миастении, для профилактики развития криза.

- Сульфат магния противопоказан пациентам с миастенией для терапии преэклампсии.

- Тяжелую гипертонию можно лечить метилдопой или гидралазином, при этом следует избегать бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов.

- Леветирацетам или Вальпроевая кислота могут быть использованы для профилактики судорог беременных.

- Пациент с преэклампсией и миастенией на высоких дозах глюкокортикоидов подвержен высокому риску отека легких и должен тщательно контролироваться. Кроме того, у пациентов с преэклампсией часто обнаруживается снижение мочеиспускания, что может потребовать изменения дозировки препаратов, во избежание токсичности.

На первую стадию родов миастения не влияет, ввиду вовлечения гладких мышечных волокон матки, которые лишены холинергического рецептора. Во второй стадии сокращаются преимущественно поперечнополостатые мышечные волокна, может развиться слабость этих мышц. Может возникнуть слабость родовой деятельности. Должны быть предприняты соответствующие шаги, чтобы предотвратить появление мышечной слабости, что повлияет на протекание родов и состояние ребенка.

Оперативное влагалищное родоразрешение может уменьшить материнскую усталость и слабость, предотвращая прогрессирование миастенических нарушений у матери. Показания к операции кесарево сечение у пациентов с миастенией со стабильным состоянием не отличаются от обычных акушерских показаний.

Рекомендуется консультация с анестезиологом перед родами, поскольку пациенты с миастенией, после общей анестезии, могут подвергаться повышенному риску необходимости искусственной вентиляции легких. Выбор метода анестезии зависит от нескольких факторов. Регионарная анестезия рекомендуется при заболеваниях легкой и средней тяжести, когда запланировано вагинальное родоразрешение, что позволяет проводить адекватную анестезию, если требуется применение вакуума или щипцов. Что также может уменьшить усталость, связанную со второй стадией родов. Общая эндотрахеальная анестезия рекомендуется пациентам с тяжелым заболеванием и

нарушенным респираторным или бульбарным статусом. Следует избегать недеполяризирующих миорелаксантов, поскольку у пациентов с миастенией изменена активность ацетилхолинэстеразы. Пациенты с миастенией более чувствительны к ингаляционным анестетикам, включая энфлуран, галотан и изофлуран.

Седативные средства, опиоиды и транквилизаторы могут усиливать угнетение дыхания в этой популяции и при использовании опиоидов или других успокоительных средств для контроля боли рекомендуется проведение пульсовой оксиметрии и проведение частых оценок частоты дыхания.

Нестероидные противовоспалительные препараты, такие как кеторолак трометамин, также могут быть использованы при послеродовой или послеоперационной боли.

Во время родов антихолинэстеразные препараты следует вводить парентерально, чтобы избежать неустойчивого всасывания в желудочнокишечном тракте. Парентеральная доза пиридостигмина эквивалентна одной трети пероральной дозы для пациента.

Респираторный статус матери (частота дыхания, пульсоксиметрия) должен тщательно контролироваться, поскольку стресс и усталость, связанные с родами, могут спровоцировать обострение заболевания.

Другая проблема заключается в том, что хроническая терапия глюкокортикоидами может подавить ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники и привести к недостаточности надпочечников во время родов. Поэтому женщины, принимающие длительно глюкокортикоиды (преднизолон или его эквивалент в дозе $> 7,5$ мг / день), должны получать гидрокортизон в высокой дозе в течение родового периода.

Осложнения – в некоторых исследованиях беременные женщины с миастенией имеют повышенную частоту преждевременных родов и родов, хотя это не подтверждается другими исследованиями. Все дети с матерей больных миастенией должны находиться под наблюдением в специальном детском саду в течение первых 48–72 часов жизни на наличие признаков слабости, вызванной преходящей неонатальной миастенией. Симптомы дыхательной недостаточности, плохого питания и вялого тонуса могут появиться в течение нескольких часов, после рождения и могут сохраняться до трех месяцев.

Грудное вскармливание – глюкокортикоиды и АХЭП можно безопасно использовать в период лактации, но грудное вскармливание не рекомендуется для пациентов с миастенией, получающие азатиоприн, циклоспорин и метотрексат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миастения: учебное пособие для дополнительного профессионального образования / Э. Д. Гасымлы, Н. В. Исаева, С. В. Прокопенко. – Красноярск : тип. КрасГМУ, 2020. – 131 с.
2. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы / М.: ЛитТерра, 2012; 255 с.
3. MYASTHENIA: CURRENT TREATMENT STRATEGIES O. Lapshina; K. Komshina; E. Antipenko, MD; Professor A. Gustov, MD Nizhny Novgorod State Medical Academy
4. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПРИОБРЕТЕННОЙ МИАСТЕНИИ. С. Н. Бардаков, С. А. Живолупов, Е. Р. Баранцевич, М. В. Захаров, И. Н. Самарцев
5. Куприянова Е.Д. Особенности анестезиологического пособия при миастении // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 3. С. 599–601.