

# ПРОЕКТ

**Федеральные клинические рекомендации  
(протоколы) по диагностике и лечению миастении у  
детей**

# ПРОЕКТ

Авторы: Гузева В.И., Чухловина М.Л.

## **Содержание**

4.1. Сокращения

4.2. Определение

4.3. МКБ шифры

4.4. Частота

4.5. Этиология

4.6. Патогенез

4.7. Классификация

4.8. Клиника

4.9. Миастенические синдромы

4.10. Миастенический криз. Холинергический криз

4.11. Диагностика

4.12. Дифференциальный диагноз

4.13. Терапия

4.14. Терапия кризов

Литература

# ПРОЕКТ

## 4.1. Сокращения

АХР — ацетилхолиновые рецепторы

АХЭП — антихолинэстеразные препараты

ВМС — врожденных миастенические синдромы

ГКС — глюкокортико-стероидные препараты

ЭНМГ — электронейромиография

## 4.2. Определение

Миастения — иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся проходящей мышечной слабостью и патологической утомляемостью (Гузева В.И., 2009).

Эти симптомы касаются только поперечно-полосатой мускулатуры, гладкая остается интактной. Именно поэтому при миастении не наблюдается первичного нарушения работы внутренних органов (кишечника, мочевого пузыря, матки и др.). Встречаемая иногда у больных миастенией (чаще женщин) трудность удержания мочи, как правило, связана со слабостью произвольных сфинктеров. Нарушение работы кишечника (обычно по типу спазма) и усиление бронхиальной секреции зачастую вызваны неадекватной дозировкой антихолинэстеразных препаратов (Шалькевич Л.В., 2007).

## 4.3. МКБ шифры

G70 *Myastenia gravis* и другие нарушения нервно-мышечного синапса

G70.0 *Myastenia gravis*

G70.2 Врожденная или приобретенная миастения

G73\* Поражения нервно-мышечного синапса и мышц при болезнях, классифицированных в других рубриках

G73.0\* Миастенические синдромы при эндокринных болезнях

G73.1\* Синдром Итона—Ламберта C80

G73.2\* Другие миастенические синдромы при опухолевом поражении C00–

# ПРОЕКТ

G73.3\* Миастенические синдромы при других болезнях,  
классифицированных в других рубриках

P94 Нарушения мышечного тонуса у новорожденного

P94.0 Преходящая тяжелая миастения новорожденного

## 4.4. Частота

Распространенность миастении составляет 0,5–5,0 случаев на 100 000 населения, имеется тенденция увеличения числа больных. Дети и подростки составляют 9–15% от числа больных миастенией, чаще заболевание встречается у девочек. Средний возраст к началу болезни 7,2 лет.

Клинические наблюдения показывают, что миастения может начинаться в любом возрасте. Описаны врожденные миастенические синдромы и дебют миастении в возрасте старше 60 лет.

## 4.5. Этиология

Установлено, что иммунологические нарушения при миастении имеют генетическую обусловленность. Наиболее предрасположены к заболеванию миастенией лица с фенотипом HLA-B3, HLA-B8, HLADW3.

## 4.6. Патогенез

По современным представлениям, в основе патогенеза миастении лежит аутоиммунная реакция на ацетилхолиновые рецепторы (АХР) скелетных мышц.

Антитела к АХР служат причиной нервно-мышечного блока. Сыворотка крови больных миастенией содержит антитела к АХР нервно-мышечного синапса, концентрация которых коррелирует с уровнем продукции их В-лимфоцитами тимуса.

Таким образом, тимус рассматривается как место выработки антител к АХР нейро-мышечного синапса.

Последнее обстоятельство объясняют существованием антигенной общности АХР нервно-мышечного синапса и клеток тимуса.

Механизм действия антител на АХР нервно-мышечного синапса заключается в ускорении разрушения АХР, уменьшении скорости его восстановления,

# ПРОЕКТ

блокировании активных центров АХР или разрушении постсинаптической мембраны.

Около 90% больных с миастенией имеют в сыворотке антитела к АХР.

Однако существует и так называемая «серонегативная» миастения, которую объясняют несовершенством методов определения антител и наличием антител с низким сродством к рецептору. У пациентов с отсутствием антител к АХР нередко обнаруживают антитела к мышечноспецифической тирозинкиназе (Jakamori M et al., 2013).

Проявлением иммунопатологических реакций у больных миастенией считают патоморфологические изменения в тимусе. У большинства больных ювенильной формой, у которых заболевание развилось в возрасте от 1 года до 17 лет, выявлялось сочетание гиперплазии или нормального объема истинной паренхимы тимуса, гиперпродукции тимусных гормонов с нарушением деятельности Т-системы иммунитета: снижение процента содержания Т-лимфоцитов, повышение коэффициента Т-хелперы/Т-супрессоры, содержания относительного и абсолютного числа О-лимфоцитов, абсолютного числа В-лимфоцитов.

Только у некоторых больных с ювенильной формой наблюдалась атрофия паренхимы тимуса, развитие Т-зависимой иммунной недостаточности: снижение числа Т-супрессоров и уровня IgA и IgG в сыворотке, увеличение в крови количества Т-, В-лимфоцитов и невысокий уровень тимусных гормонов.

Иммунологические методы исследования позволяют определить у больных миастенией особенности иммунопатологического процесса.

## 4.7. Классификация

До настоящего времени нет единой классификации миастении.

Первая международная классификация миастении предложена в 1958 г. Оссерманом К.Е. (Osserman K.E.) и получила наибольшее распространение за рубежом. С некоторыми вариациями она используется в большинстве стран мира:

### **Генерализованная миастения**

Миастения новорожденных.

Врожденная миастения:

- доброкачественная с офтальмопарезом или офтальмоплегией;
- семейная детская.

Юношеская (ювенильная) миастения.

# ПРОЕКТ

Генерализованная миастения взрослых (тип II):

- легкая (тип IIa, без поражения бульбарных мышц);
- умеренная;
- тяжелая (тип IIб, с поражением бульбарных мышц);
- острая молниеносная (тип III);
- поздняя тяжелая (тип IV);
- с ранним развитием атрофий (тип V).

## **Глазная миастения**

Юношеская (ювенильная).

Взрослых.

Один из современных вариантов классификации миастении, представлен во время проведения Академии Европейской федерации неврологических обществ для молодых неврологов в Чехии в мае 2003 г.:

I. Глазная миастения; характерна глазная симптоматика.

II. Миастения с ранним началом; характерно начало до 40–50 лет, преобладание среди заболевших женщин, обычно наблюдается гиперплазия тимуса, имеется наследственная предрасположенность по HLA-B8, DR3, определяются антитела к ацетилхолиновым рецепторам.

III. Миастения с поздним началом; характерно начало после 40–50 лет, оба пола страдают в равной степени, чаще встречается атрофия тимуса, нет выраженной HLA-ассоциации.

IV. Миастения с тимомой.

V. Миастения, ассоциированная с антителами к рецепторам тирозинкиназы (MuSK).

VI. Антителонегативная миастения.

Ниже приведены различные варианты классификации миастении.

Классификация Панова А.Г., Догель Л.В., Лобзина В.С (1965) делит миастению по локализации патологического процесса с учетом нарушения витальных функций:

I. Генерализованная миастения:

- а) без нарушения дыхания и сердечной деятельности;
- б) с нарушением дыхания (или) сердечной деятельности.

# ПРОЕКТ

## II. Локальная миастения:

### 1. глоточно-лицевая:

- а) без нарушения дыхания;
- б) с нарушением дыхания.

### 2. глазная миастения;

### 3. скелетно-мышечная миастения:

- а) с нарушением дыхания и сердечной деятельности;
- б) без нарушения дыхания и сердечной деятельности.

Классификация Гехта Б.М. (1965) делит миастению по четырем клиническим и функциональным критериям:

### 1. По характеру течения миастенического процесса:

- миастенические эпизоды;
- миастенические состояния;
- прогрессирующая форма;
- злокачественная форма.

### 2. По степени генерализации двигательных расстройств:

- генерализованная форма;
- локальные формы (с поражением глазодвигательных мышц, бульбарной мускулатуры, мимической, туловищной мускулатуры).

### 3. По тяжести двигательных расстройств:

- легкая степень;
- средняя степень;
- тяжелая степень.

4. По интенсивности восстановления двигательных функций под влиянием антихолинэстеразных препаратов:

- полная компенсация;
- неполная компенсация;
- плохая компенсация.

Классификация Пономаревой Е.Н., Гиткиной Л.С., Гончарова А.А., Синевич П.А. (1998), разработанная на основе положений классификации Гехта Б.М. (Шалькевич Л.В., 2007):

### 1. Возрастная характеристика

# ПРОЕКТ

- 1.1 Миастения новорожденных (транзиторная)
- 1.2 Врожденная миастения
- 1.3 Юношеская миастения
- 1.4 Миастения взрослых
- 1.5 Поздняя миастения
- 2. Характер течения
  - 2.1 Миастенические эпизоды
  - 2.2 Стационарное течение
  - 2.3 Прогрессирующее и злокачественное течение
- 3. Распространенность мышечной слабости
  - 3.1 Локальные формы
    - 3.1.1 Глазная
    - 3.1.2 Глоточно-лицевая
    - 3.1.3 Скелетно-мышечная
  - 3.2 Генерализованная
- 4. Тяжесть процесса
  - 4.1 Легкая степень
  - 4.2 Средняя степень тяжести
  - 4.3 Тяжелая степень
- 5. Обратимость симптомов под влиянием антихолинэстеразных препаратов
  - 5.1 Полная компенсация
  - 5.2 Неполная компенсация
  - 5.3 Плохая компенсация
- 6. Состояние вилочковой железы
  - 6.1 Тимомогенная миастения
  - 6.2 Тимогенная миастения

## **Примеры формулировки диагнозов**

«Миастения ювенильная, генерализованная форма, средней степени тяжести, прогрессирующее течение с неполной компенсацией на прием антихолинэстеразных препаратов»; «Врожденная миастения с умеренно выраженным офтальмопарезом, стационарное течение».



# ПРОЕКТ

## 4.8. Клиника

В клинической классификации Оссермана К.Е. (Osserman K.E.) отдельно рассматриваются миастения новорожденных, врожденная миастения и ювенильная миастения.

### **Миастения новорождённых**

Это транзитное состояние и наблюдается у 12–20% детей, рожденных от матерей с миастенией. Показано, что это преходящее миастеническое состояние связано с трансплацентарным переносом антител к АХР от матери к ребенку.

Чаще проявляется на следующий день после родов общей гипотонией, слабым криком, затрудненным дыханием, сосанием, глотанием, птозом, амимией, глазодвигательными нарушениями, снижением рефлекторного фона.

Описанная симптоматика может сохраняться 5–47 дней, в среднем 8 дней (Oosterhuis H.J.G.H., 1997). В связи с этим новорожденные от матерей, страдающих миастенией, должны быть осмотрены неврологом (Chaudhry S.A. et al., 2012)

Описаны случаи ассоциации неонатальной миастении с врожденными пороками развития, такими как артрогрипоз, легочная гипоплазия (Mikou F. et al., 2003).

Лечение неонатальной миастении проводят антихолинэстеразными препаратами, которые достаточно эффективны. Улучшение клинического состояния сопровождается снижением титра антител к АХР в крови новорожденного. Спустя 2–6 недель ребенок с неонатальной миастенией, как правило, не нуждается в медикаментозной терапии; прогноз благоприятный.

### **Врождённая миастения**

Описана впервые в 1949 г. Levin P.M. у 2 новорожденных в первые дни жизни. Матери этих пациентов не страдали миастенией. У новорожденных отмечалось выраженное симметричное поражение наружных мышц глаза с развитием птоза, глазодвигательных нарушений, незначительное вовлечение в патологический процесс мышц туловища, конечностей.

В отличие от неонатальной миастении эти симптомы могут сохраняться в течение всей жизни, существенного прогрессирования болезни не отмечено.

В крови у таких пациентов антитела к АХР не определяются.

# ПРОЕКТ

По классификации Оссермана К.Е. эта форма врожденной миастении называется доброкачественная с офтальмопарезом или офтальмоплегией.

Выделяется и вторая форма врожденной миастении, которую называют семейной детской миастенией. В этом случае миастения может выявляться у братьев и сестер, тогда как мать пациента не страдает этим заболеванием. Данная форма врожденной миастении отличается тяжестью течения с выраженными нарушениями глотания и дыхания, наличием птоза без глазодвигательных расстройств; спонтанные ремиссии не характерны, симптоматика сохраняется годы.

## **Ювенильная миастения**

В детском возрасте чаще встречается ювенильная форма миастении.

Заболевание начинается в возрасте от года до 18 лет. Чаще болеют девочки, средний возраст начала заболевания 10–13 лет. У детей в возрасте от 2 до 10 лет нередко наблюдается острое молниеносное течение, что при отсутствии своевременного диагноза и лечения имеет неблагоприятный прогноз (Шалькевич Л.В., 2007).

Первыми симптомами могут быть глазодвигательные нарушения: птоз, ограничение объема движений глазных яблок, двоение. Последний симптом иногда трудно выявить, так как маленькие дети часто не могут объяснить свои ощущения. В то же время, занимаясь, например книжкой-раскраской, ребенок с диплопией может раскрашивать несуществующий цветок рядом с нарисованным.

Отмечаются нарушения функций жевательных мышц, мимической мускулатуры, расстройства глотания, дисфония, дизартрия. Часто появляется патологическая утомляемость в мышцах тазового пояса, в мышцах шеи, мышцах верхних конечностей.

При неврологическом обследовании следует обращать внимание на внешний вид больного в состоянии покоя. Лицо может быть маскообразным, выражение лица безжизненным, верхние веки опущены, взор неподвижный.

Отмечается усиление птоза, невнятность речи, появление носового оттенка голоса в конце продолжительного разговора; утомляемость при повторных активных движениях. Мышечная слабость и утомляемость обычно нарастают к вечеру.

Следует подчеркнуть, что нарастание мышечной слабости отмечается не только после мышечных усилий в нагружаемой мышечной группе, но и в мышцах

# ПРОЕКТ

без нагрузки. Так, наблюдается появление птоза при повторных приседаниях, сжатии рук в кулак, при повторных горизонтальных движениях глазных яблок.

У детей миастения чаще начинается моносимптомно, но очень быстро присоединяются другие симптомы, характерна генерализация процесса в течение первых месяцев. Течение обычно прогрессирующее, у большинства детей выявляются генерализованные формы с тяжелыми проявлениями (Гузева В.И., 2009).

## **Генерализованная форма**

В патологический процесс, прежде всего, вовлекаются мышцы краниального отдела, шеи, конечностей, туловища. Утомляемость и слабость мышц усиливаются после физической нагрузки, к концу дня. Формула двигательных расстройств характеризуется преимущественным поражением мышц проксимального и дистального отделов рук, проксимального отдела ног, слабостью мышц шеи.

## **Локальные формы**

Локальные формы миастении у детей встречаются в 12% случаев, течение их более тяжелое, чем у взрослых.

При **глазной форме** в клинической картине доминирует глазодвигательные расстройства: птоз, односторонний или двухсторонний, двоение, косоглазие; выраженность симптомов бывает непостоянной, усиливаясь к вечеру, уменьшаясь после отдыха. При взгляде вверх птоз у больных миастенией, не исчезает. После повторных движений глазных яблок в стороны отмечается появление своеобразного «нистагма» за счет слабости и утомления наружных мышц глаза.

При **глоточно-лицевой форме** миастении слабость мимических мышц сочетается со слабостью мышц гортани, мягкого неба и языка, возможно возникновение неподвижности языка, неба. Это проявляется нарушениями речи (фонации и артикуляции), глотания. Затруднения глотания у больных усиливаются с каждым глотком, поэтому прием пищи происходит с паузами для отдыха.

При **глоточно-лицевой и скелетно-мышечной форме** быстро развиваются нарушения дыхания и сердечной деятельности.

# ПРОЕКТ

## 4.9. Миастенические синдромы

К ним относят синдромы, клинические проявления которых схожи с проявлениями миастении, имеется нарушение нервно-мышечной передачи на уровне синапса, но иного генеза, чем при миастении.

Условно миастенические синдромы можно разделить на приобретенные и врожденные (конгенитальные). Первые развиваются в результате действия различных внешних причин (новообразования, отравления ботулотоксином и др.), вторые обусловлены генетической патологией.

### **Приобретённые миастенические синдромы. Синдром Ламберта—Итона**

Наиболее распространенный приобретенный миастенический синдром — это синдром Ламберта—Итона. Впервые он описан у больного с бронхогенным раком легкого и считался специфическим для мелкоклеточной легочной карциномы. В дальнейшем этот синдром выявлен и при других новообразованиях и даже при их отсутствии. Встречается с частотой 1 на 100 000 населения, чаще болеют мужчины.

Возраст заболевших колеблется от 17 до 75 лет, но этот синдром может развиваться и раньше (в литературе имеются описания заболевших в возрасте 14 лет).

Характерны повышенная утомляемость, в основном, проксимальных отделов конечностей, причем в большей степени страдают мышцы ног и тазового пояса.

Глазодвигательные нарушения развиваются редко, иногда может быть транзиторная диплопия (у 40% больных).

Нехарактерно нарушение дыхания.

Часто встречаются дистальные симметричные сенсорные нейропатии.

Глубокие сухожильно-надкостничные рефлексy, как правило, снижены или отсутствуют; их можно вызвать при повторных ударах неврологического молоточка по сухожилию или после короткого максимального сокращения исследуемых мышц.

При синдроме Ламберта—Итона обычно развивается дисфункция вегетативной нервной системы: снижается саливация, слезоотделение, развивается ортостатическая гипотензия и др.

Характерная особенность этого синдрома — феномен «вработывания»: увеличение мышечной силы в процессе кратковременной физической нагрузки (возникает за счет активации ранее не функционировавших синапсов). Длительная же нагрузка, лихорадка, жаркая погода ухудшают самочувствие больных.

# ПРОЕКТ

Антихолинэстеразные препараты менее эффективны при лечении, чем средства, облегчающие выделение ацетилхолина из пресинаптических везикул (3,4-диаминопиридин). Относительным эффектом обладают иммунодепрессанты (преднизолон, циклоспорин).

Миастенические синдромы могут также развиваться при дифтерии, интоксикации ботулотоксином, приеме аминогликозидов (редко).

## **Врождённые миастенические синдромы (ВМС)**

По современным представлениям, ВМС — наследственные заболевания, обусловленные нарушением нервно-мышечной передачи. Основа данной патологии — генетический дефект белков, экспрессированных в нервно-мышечных синапсах.

ВМС по месту первичного дефекта разделяют на пресинаптические, синаптические и постсинаптические. У 3/4 больных с ВМС выявляют постсинаптические нарушения, у 16% — недостаточность ацетилхолинэстеразы концевой пластинки, у 8% — пресинаптические нарушения (Engel A.G. et al., 2003).

**Конгенитальная миастения с эпизодическим апноэ (семейная детская миастения).** Заболевание с аутосомно-рецессивным путем передачи. В основе — снижение ресинтеза ацетилхолина или уменьшение его обратного захвата в пресинаптических окончаниях. Проявляется сразу после рождения или в раннем возрасте периодически возникающими приступами апноэ. Характерно частичное или полное восстановление дыхания после каждого эпизода. В период между эпизодами ребенок практически здоров (иногда могут быть незначительные миастенические проявления по типу непостоянного птоза). С возрастом частота эпизодов уменьшается. При осмотре видимых изменений мышц нет, их объем нормальный. Глубокие рефлексы сохранены. Электромиография выявляет декремент М-ответа на частоте от 2 до 3 Герц (только в пораженных мышцах). Эффективны ингибиторы холинэстеразы (прозерин, калимин и др.), иногда хороший эффект оказывает 3,4-диаминопиридин.

**Уменьшение числа синаптических везикул и снижение количественного освобождения ацетилхолина.** Синдром, проявляющийся сразу после рождения птозом, слабостью бульбарной мускулатуры и мышц конечностей. У части больных могут быть ограничены движения глазных яблок. Электрофизиологическое

# ПРОЕКТ

исследование выявляет декремент амплитуды мышечного ответа. Эффективно использование ингибиторов холинэстеразы.

**Дефицит ацетилхолинэстеразы конечной пластины.** Миастенический синдром с аутосомно-рецессивным путем передачи (мутация гена на хромосоме 3p25). Проявляется в возрасте до двух лет задержкой моторного развития, слабостью дыхательных, глазодвигательных, мимических мышц, проксимальных отделов конечностей. Глубокие рефлексы нормальные или несколько угнетены. Характерно снижение реакции зрачков на свет. В дальнейшем у лиц, достигших пожилого возраста, может развиваться сколиоз. ЭМГ выявляет декремент на частоте 2 Герца. Лечение не разработано; ингибиторы холинэстеразы неэффективны.

**Синдром медленных каналов ацетилхолиновых рецепторов.** Наследуется аутосомно-доминантно. Первые проявления могут появляться как у детей раннего возраста, так и у взрослых. Как правило, развиваются глазодвигательные нарушения (вплоть до офтальмоплегии), слабость шейных мышц и разгибателей предплечья. Руки страдают в большей степени, чем ноги. Двигательные нарушения медленно прогрессируют. Повторяющаяся электростимуляция нерва демонстрирует декремент амплитуды ответа в пораженных мышцах. Антихолинэстеразные препараты мало эффективны.

**Дефицит ацетилхолиновых рецепторов с укороченным временем открытия каналов.** Синдром с рецессивным путем передачи. Начинается в возрасте до 2-х лет, чаще наблюдается у мальчиков. Проявляется слабостью мышц лица, глазодвигательными нарушениями; у части больных развивается генерализованная слабость. Течение обычно доброкачественное, хотя слабость может сохраняться и во взрослом периоде. При исследовании декремент выявляется в мышцах лица. Для лечения используются ингибиторы холинэстеразы и 3,4-диаминопиридин.

**Нарушение взаимодействия между ацетилхолином и ацетилхолиновыми рецепторами (синдром быстрого канала вследствие сниженного сродства).** Аутосомно-рецессивный синдром, проявляющийся с рождения генерализованной мышечной слабостью. Электромиография выявляет декремент М-ответа. Улучшение наступает при использовании 3,4-диаминопиридина; возможен эффект при использовании ингибиторов холинэстеразы (калимин).

**Нарушение взаимодействия между ацетилхолином и ацетилхолиновыми рецепторами (синдром быстрого канала вследствие патологии входных ворот).** Этот синдром также с аутосомно-рецессивным путем передачи. Проявляется с

# ПРОЕКТ

момента рождения нарушением работы глазодвигательных мышц. Позже, в течение первых лет жизни, присоединяется слабость и повышенная утомляемость мышц лица, туловища и конечностей. Может развиваться слабость мышц, сгибающих шею. При лечении используется сочетание 3,4-диаминопиридина и местина (калимина).

**Синдром быстрого канала со сниженной возможностью открытия каналов ацетилхолиновых рецепторов.** Аутосомно-рецессивный синдром.

Проявляется, начиная с рождения, диффузной мышечной слабостью и дыхательными нарушениями. Стимуляционная электромиография выявляет декремент от 25 до 50%. В ответ на введение калимина наступает лишь частичное восстановление мышечной силы.

**Семейная конечностно-поясная миастения.** Характерно аутосомно-рецессивное наследование, хотя возможны и спорадические случаи. Первые симптомы проявляются в детском и подростковом возрасте. Страдают конечности и мышцы плечевого и тазового пояса. Глазодвигательные мышцы остаются интактными. Иногда эта форма сопровождается патологией со стороны сердца и развитием контрактур. Повторная ритмичная стимуляция всегда выявляет декремент. Хороший эффект оказывают ингибиторы холинэстеразы.

**Снижение числа ацетилхолиновых рецепторов.** Наиболее часто встречающийся миастенический синдром, обычно с рецессивным путем наследования. Может протекать с различной выраженностью миастенических расстройств.

*Легкая форма.* Основной симптом — двухсторонний птоз, не достигающий, как правило, выраженной степени.

Развитие ребенка соответствует возрасту. У детей старшего возраста может быть некоторая моторная неловкость, затруднен бег. Характерна повышенная чувствительность к препаратам, ухудшающим нервно-мышечную передачу (реланиум, дифенин и др.).

*Среднетяжелая форма.* Проявляется на первом году жизни глазодвигательными нарушениями (иногда до степени офтальмопареза) и диффузной мышечной слабостью и утомляемостью, обычно нерезко выраженными.

*Тяжелая форма.* Признаки болезни проявляются уже с момента рождения. Страдают глазодвигательные, бульбарные, дыхательные группы мышц, поражаются также мышцы конечностей и туловища. Часто бывают дыхательные нарушения. Ребенок отстает в моторном развитии. Обращают на себя внимание атрофии и

# ПРОЕКТ

гипотрофии мышц при нормальных или слегка сниженных сухожильно-надкостничных рефлексах. В дальнейшем у части детей может развиваться сколиоз.

**Конгенитальный миастенический синдром, подобный синдрому Ламберта—Итона.** Проявляет себя с момента рождения выраженной гипотонией, слабостью рук и ног. Характерны также бульбарные нарушения. В дальнейшем наступает задержка не только моторного, но и психического развития. Выявляется интересный электрофизиологический феномен: быстрая стимуляция вызывает повышение амплитуды М-ответа на пятый импульс (подобно миастеническому синдрому Ламберта—Итона), медленная стимуляция приводит к падению амплитуды. Использование 3,4-диаминопиридина приводит к улучшению нервно-мышечной проводимости (по данным ЭНМГ), но, к сожалению, дает лишь небольшой клинический эффект.

**Конгенитальная миастения с мальформациями лица.** Редкий синдром, описанный у лиц еврейской национальности, проживающих на территории Ирака и Ирана. Проявляется птозом без нарушения подвижности глазных яблок, слабостью мышц лица, дизартрией, слабостью жевания. Все это сопровождается врожденными аномалиями развития лица: нижнечелюстной прогнатизм, высокое готическое небо, удлиненные размеры лицевого черепа. Электромиография выявляет декремент мышечного ответа только у части больных. Для лечения используется ингибиторы холинэстеразы. Течение данного синдрома стационарное и доброкачественное.

## 4.10. Миастенический криз. Холинергический криз

При миастении могут наступать внезапные и резкие ухудшения нервно-мышечной передачи с выраженной мышечной слабостью вплоть до обездвиженности. Эта так называемые кризы, обусловленные ухудшением течения миастении (тогда это называется миастенический криз) или приемом больших доз АХЭ препаратов (холинергический криз). Иногда один криз может сочетать в себе признаки миастенического и холинергического.

Выделяют генерализованные (легкие и тяжелые) и парциальные миастенические кризы.

**Легкий генерализованный миастенический криз.** Проявляется внезапно наступившей мышечной слабостью, не достигающей, однако, выраженной степени. Сознание сохранено, нарушения дыхательной и сердечной деятельности



# ПРОЕКТ

незначительны. Газовый состав крови не изменен. Артериальное давление стабильно.

**Тяжелый генерализованный миастенический криз.** Характеризуется внезапной и быстрой выраженной слабостью мышц туловища и конечностей, прогрессирующими бульбарными и дыхательными нарушениями. В ряде случаев наступает угнетение сознания. При не оказанной во время помощи возможен летальный исход.

Анализ причин летальных исходов при миастеническом кризе показывает определяющую роль коморбидных заболеваний: сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, кардиопатология (Блинов Д.А. и др., 2012).

**Парциальный миастенический криз.** Изолированно нарушается только дыхательная или сердечная деятельность. Протекает в виде трех вариантов.

1) Миастенический сердечный криз. Развивается, в основном, в ночное время. Внезапно возникает тахикардия, давящее чувство в области груди. Падает артериальное давление, при дальнейшем развитии возможна остановка сердца.

2) Парциальный дыхательный криз, вызванный поражением межреберных мышц и диафрагмы. Проявляется нарастающими признаками дыхательной недостаточности вследствие слабости дыхательной мускулатуры.

3) Парциальный дыхательный криз, вызванный бульбарными нарушениями. Поражаются мышцы гортани и глотки, возникает закупорка верхних дыхательных путей слизью и слюной, сужение голосовой щели. Дыхательные нарушения при этом носят вторичный характер.

**Холинэргический криз** встречается значительно реже (в среднем, у 1% больных миастенией). Его развитие связано, в основном, с передозировкой ингибиторов холинэстеразы. Он тоже проявляется нарастающей мышечной слабостью, бульбарными и дыхательными нарушениями, но темп развития его медленнее по сравнению с миастеническим. В силу того, что антихолинэстеразные препараты действуют еще и на мускарин- и никотинчувствительные рецепторы, холинэргический криз имеет ряд признаков, позволяющих отличить его от миастенического:

— мускариновые эффекты: схваткообразные боли в животе, усиление бронхиальной секреции, повышенное слезо- и слюноотечения, тошнота, диарея;

— никотиновые эффекты: фибриллярные и фасцикулярные подергивания мышц, судороги.

# ПРОЕКТ

Все это может сопровождаться сильным психомоторным возбуждением. Кризы являются грозным и опасным осложнением миастении, их развитие может привести к смерти больного.

Дифференциально-диагностические признаки кризов представлены в табл. 4.1.

**Таблица 4.1.** Дифференциально-диагностические признаки миастенического, холинергического и смешанного кризов при миастении (Бойко В.В. и др., 2009)

<b>Миастенический криз</b>	<b>Холинергический криз</b>	<b>Смешанный криз</b>
Реакция на введение АХЭП (прозерин) положительная	Реакция на введение АХЭП (прозерин) отрицательная	Реакция на введение АХЭП (прозерин) отрицательная с явлениями передозировки
Мидриаз	Мидриаз	Миоз
Снижение слюноотделения, сгущение слюны	Гиперсаливация и слюнотечение	Гиперсаливация
Ослабление перистальтики до атонии кишечника, запоры	Спазмы в кишечнике, повышение перистальтики, диарея, может быть рвота	Спазмы в кишечнике, повышение перистальтики, «урчание»
Сухость кожи	Повышенное потоотделение	-
Тахикардия с подъемом АД	Брадикардия с понижением АД	Брадикардия с понижением АД до обмороков
Бледность кожных покровов	Гиперемия кожных покровов	-

# ПРОЕКТ

-	Фасцикуляции, миокимии, судороги и тремор	Фасцикуляции, судороги, двигательное и эмоционально-психическое беспокойство (обусловленное дальнейшим влиянием АХЭП на ЦНС)
---	---	---

Общие признаки для миастенических, холинергических и смешанных кризов:

- нарастание дыхательной слабости;
- нарастание бульбарного синдрома;
- глазодвигательные нарушения;
- диплопия;
- генерализованная слабость;
- психомоторное возбуждение: страх, беспокойство, угнетение сознания

(сопор, кома) на фоне нарастающей дыхательной недостаточности.

## 4.11. Диагностика

Клиническое обследование должно выявить главный признак заболевания — патологическую утомляемость мышц, нарастающую во второй половине дня.

Для подтверждения диагноза используют миастенические пробы, фармакологические тесты, электромиографию, сцинтиграфию вилочковой железы.

### Миастенические пробы

**Окулопальпебральный симптом Лобзина В.С.:** пациент следит за движениями неврологического молоточка и при этом с одной или с обеих сторон начинают опускаться веки.

**Феномен Мэри Уокер при генерализованной миастении:** пациент вытягивает руки вперед и сжимает пальцы в кулаки, отмечается развитие одностороннего или двустороннего птоза.

Можно попросить ребенка моргать с усилием или пристально смотреть на точку, поднятую выше уровня глаз. Это способствует выявлению патологической утомляемости глазных мышц. Для оценки состояния мышц конечностей ребенку следует сжимать и разжимать кисти рук, приседать без помощи рук. Быстрое

# ПРОЕКТ

нарастание слабости конечностей на 2 и более баллов расценивается как положительная проба на миастению.

В тех случаях, когда ребенок не может четко сформулировать свои жалобы (двоение, усиление патологической утомляемости мышц после физической нагрузки и др.), не умеет читать или еще не разговаривает, учитываются данные возможной повышенной утомляемости на основании рассказов родственников и людей, имеющих постоянный или длительный контакт с этими детьми.

**Механические тесты**, направленные на выявление патологической мышечной слабости у детей младшего возраста:

— проба на двоение: ребенка с предполагаемым двоением просят взять игрушку. Затем просят рассматривать цветные картинки, находящиеся вблизи и вдалеке от него. Через некоторое время вновь предлагают взять игрушку. При возникновении (усилении) двоения, ребенок не может сразу взять ее (промахивается);

— проба на отнимание игрушки: попытка забрать у ребенка прижатую к груди игрушку вызывает его сопротивление. Резкое уменьшение мышечного сопротивления при третьей-четвертой попытке расценивается как повышенная утомляемость мышц рук.

## **Фармакологические тесты**

Пробы с антихолинэстеразными препаратами. Ингибируя холинэстеразу, они увеличивают количество ацетилхолина в синаптической щели, что приводит к возбуждению большего количества постсинаптических рецепторов и облегчает передачу нервного импульса. Используются для этого ингибиторы холинэстеразы короткого действия (прозерин).

Прозериновая проба с оценкой силы и утомляемости пораженных мышц проводится до и спустя 30 минут после подкожного введения 0,05% раствора прозерина в разовой возрастной дозировке (табл. 4.2).

**Таблица 4.2.** Дозировка прозерина для проведения миастенического теста (Шалькевич Л.В., 2007)

Возраст	Доза 0,05% р-ра прозерина
Новорожденные и дети грудного возраста	0,018 мл/кг

# ПРОЕКТ

1–5 лет	0,016 мл/кг
6–10 лет	0,014 мл/кг
11–14 лет	0,012 мл/кг
взрослые	1,5–2 мл

Оценка результатов пробы:

1. резко положительная (+++++) — исчезают все миастенические симптомы;
  2. положительная проба (++++) — остаются только отдельные симптомы;
  3. слабopоложительная проба (++) — уменьшается выраженность миастенических симптомов;
  4. сомнительная прозериновая проба (+) — степень выраженности проявлений миастении изменяется незначительно;
  5. отрицательная прозериновая проба — клиническая симптоматика не изменяется после введения прозерина.
- 1, 2, 3 результаты — подтверждают диагноз миастении

## Электрофизиологические исследования

Электрофизиологические исследования при миастении проводятся с целью выявления феномена «миастенической реакции», заключающейся в прогрессирующем снижении амплитуды мышечного сокращения при стимуляции нерва. В настоящее время у детей используют глобальную электромиографию, согласно которой после физической нагрузки отмечается значительное снижение амплитуды, уменьшение времени электроактивности, снижение частоты токов действия.

Для уточнения характера патологии тимуса у больных миастенией изучают не только функциональную активность тимуса, но и проводят томографию переднего средостения, пневмомедиастинографию, компьютерную томографию грудной клетки.

Известно, что у 8–15% больных миастенией диагностируют опухоль тимуса — тимому, характеризующуюся быстрым развитием заболевания с преимущественным поражением мышц, осуществляющих акт глотания, мимических мышц.

# ПРОЕКТ

Наряду с оценкой иммунного статуса, определяют показатели антител к АХР, которые у большинства больных повышены.

Клиническое значение имеет определение антител не только к взрослому типу АХР, но и к фетальному Р (Shi Q. et al., 2012). При локализованных формах миастении эти показатели и электрофизиологические данные могут быть не изменены, поэтому дифференциальный диагноз локализованных форм миастении достаточно сложен.

## **4.12. Дифференциальный диагноз**

Миастению необходимо дифференцировать с заболеваниями, в структуре которых имеет место миастенический синдром (табл. 4.3). К ним относятся:

- ботулизм;
- отравление антибиотиками из группы аминогликозидов;
- болезнь Иценко—Кушинга;
- болезнь Аддисона;
- гипо- и гипертиреоз;
- полимиозит.

# ПРОЕКТ

**Таблица 4.3.** Диагностические различия миастении и других заболеваний у детей и подростков

Симптом	Миастения	Энцефалит	Невроз	Последствия перенесенной нейроинфекции	Рассеянный склероз	Миодистрофии и амиотрофия
Птоз	Чаще асимметричный, усиливающийся после нагрузки и к вечеру	Сопровождается другими симптомами поражения ЦНС	Носит изолированный характер без признаков органического поражения глазодвигательных нервов, чаще в виде блефароспазма	Возникает за счет поражения III пары черепных нервов и симпатических центров иннервации (сегменты C8–Th1), сопровождается другими симптомами поражения ЦНС	Птоз за счет поражения III пары черепных нервов, обычно носит преходящий характер; не встречается в изолированном виде	Наблюдается при глазных и офтальмофарингеальных формах миодистрофий, как правило, симметричен. Динамика симптома в течение суток отсутствует
Поражение глазодвигательных мышц	Поражаются наружные мышцы глаз без вовлечения внутренних; как правило, сопровождается множественной (во всех направлениях) диплопией. Симптомы не складываются в рамки поражения конкретного глазодвигательного нерва	Наблюдается при поражении определенного глазодвигательного нерва в сочетании с другими признаками поражения ЦНС	Чаще в виде блефароспазма; возможны истерические реакции с четкой фиксацией взора, трубчатым зрением и др	Резидуальные явления, проявляющиеся в виде поражения III, IV, VI пар черепных нервов в различных комбинациях.	Чаще поражаются мышцы, иннервируемые III парой черепных нервов (больше страдает <i>m.Rectus medialis</i> ). Нередко сочетается с межъядерной офтальмоплегией.	Поражение наружных глазодвигательных мышц носит симметричный характер. Двоение отсутствует

# ПРОЕКТ

Слабость круговых мышц глаз	Характерный признак, усиливается при моргании	Наблюдается при сопутствующем поражении VII пары черепных нервов	Практически не встречается	Возникает за счет недостаточности VII пары черепных нервов	Наблюдается редко, чаще односторонняя за счет поражения VII пары черепных нервов	Наблюдается при глазной и офтальмофарингеальной формах; чаще носит симметричный характер
Бульбарные расстройства	Проявляются расстройством голоса (вплоть до афонии), нарушением глотания, смазанностью речи. Возможны нарушения жевания. Может проявляться изолированным симптомом каждого из них	Наблюдаются при локализации процесса в области ствола головного мозга. Характерны дисфагия, дисфония, дизартрия. Могут быть фибриллярные подергивания и атрофия языка. Расстройства жевания практически не встречаются	Возможны нарушения речи в виде логоневроза, афонии, расстройства глотания по типу «комка в горле». Характерно повышение рвотного рефлекса. Жевание не нарушено	Возможны дисфагия, дизартрия, обычно нерезко выраженные и без тенденции к прогрессированию	Встречаются редко. Речь носит скандированный характер	При офтальмофарингеальной форме миодистрофии наблюдается дисфагия и дисфония в сочетании с поражением наружных глазодвигательных мышц
Двигательные нарушения	Проявляются патологической утомляемостью, иногда постоянной слабостью мышц, нарастающей при физической	Проявляются центральными парезами с повышением мышечного тонуса по спастическому типу,	Обычно носят демонстративный характер, проявляются псевдопарезами в виде моно, пара, три и	Обычно в виде пирамидной недостаточности без прогрессирования	Проявляются в виде поражения пирамидной системы, часто сочетается с мозжечковыми нарушениями и	Характеризуются вялыми парезами с атрофиями мышц, при миодистрофиях могут сочетаться с псевдогипертрофиями



# ПРОЕКТ

нагрузке и  
восстановлением силы  
после отдыха.

Характерны  
сохранность глубоких  
рефлексов и отсутствие  
патологических  
рефлексов. Возможна  
легкая гипотрофия  
мышц

повышением  
глубоких рефлексов и  
появлением  
патологических  
рефлексов

тетрапареза с  
сохранением  
мышечного тонуса и  
нормальных  
сухожильно-  
надкостничных  
рефлексов.

характеризуются  
повышением глубоких  
сухожильно-  
надкостничных  
рефлексов, появлением  
патологических  
рефлексов,  
дистоничным  
мышечным тонусом и  
различными видами  
дрожания  
(интенционный,  
рубральный  
гемитремор, гемибализм  
и др.)

. Наблюдается утрата  
или снижение  
сухожильно-  
надкостничных  
рефлексов

Вестибулярно-  
мозжечковые  
расстройства

Не встречаются

Встречаются при  
поражении мозжечка,  
мозжечковых путей,  
лабиринта, VIII пары  
черепных нервов.  
Сопровождаются  
другими симптомами  
поражения ЦНС

Носят  
демонстративный  
характер, не  
сопровождаются  
объективными  
признаками поражения  
ЦНС и не  
подтверждаются  
лабораторно-  
инструментальным

Не носят выраженного  
характера, не имеют  
тенденции к  
прогрессированию

Встречаются часто, в  
том числе на начальных  
стадиях заболевания,  
сочетаются с  
поражением  
пирамидного пути,  
нередко гиперкинезами

Не встречаются (за  
исключением болезни  
Руси—Леви).

# ПРОЕКТ

обследованием

Чувствительны е нарушения	Не характерны	Зависят от локализации процесса, носят проводниковый характер	Нарушение чувствительности не соответствуют анатомо- физиологическим данным	чаще по проводниковому типу, редко носят выраженный характер.	Перестезии, дистальная гиперестезия, преимущественное нарушение вибрационной чувствительности	Не встречаются при первичных мышечных дистрофиях. Нарушения по дистальному типу при невральных амиотрофиях
Связь развития клинической картины болезни с сопутствующи миинфекционн ыми заболеваниями	Развитие клинической картины через 1–2 недели после острого периода предшествующей инфекции (носит провоцирующий характер)	Развитие клинической картины на пике инфекционного процесса или сразу после острого периода	Нет	Развитие очаговой неврологической симптоматики, которая не исчезает после острого периода инфекции	Инфекция носит провоцирующий характер. При остром диссеминированном энцефаломиелите клиническая картина может развиваться на высоте лихорадочного периода	Четкой связи нет; возможна декомпенсация текущего процесса
Возникновение первых симптомов после стресса	Характерно, особенно в пубертатном и постпубертатном периоде	Нет	Характерный признак	Нет	Редко (стресс носит провоцирующий характер)	Нет
Течение заболевания	Прогрессиентное и прогрессиентно- ремиттирующее у	Острое начало, прогрессиентное течение с	Носит индивидуальный характер, заметно	Клинические проявления носят стойкий характер без тенденции к	Процесс всегда прогрессирующий (возможны	Прогрессирующее для большинства миодистрофий, хотя

# ПРОЕКТ

	большинства больных. Характерны ремиссии	последующим регрессом симптомов, нередко остаточными явлениями	связанный с эмоциональными факторами	прогрессированию	прогрессирующие и прогрессирующе- ремитирующие варианты течения)	возможно и стационарное течение (особенно при врожденных формах)
Механические тесты на выявление патологическо й мышечной утомляемости	Резкое и патологическое усиление слабости при повторных движениях; восстановление силы после короткого отдыха	Отрицательные	Отрицательные (демонстративное подчёркивание слабости, не подтверждающееся обследованием ервной системы)	Отрицательные	Возможно некоторое усиление слабости. Отдых не дает значительного восстановления силы	Отрицательные
Прозериновый тест	Положительный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный
Электронейро- миография	Выявляется блок на уровне синапса. Декремент амплитуды первого и пятого мышечного ответа не менее 10%	Данные зависят от локализации процесса. При двигательных нарушениях выявляется надсегментарный уровень поражения	Изменения отсутствуют	Специфических изменений нет	Специфических изменений нет	Выявляется первичный мышечный, невральный или спинальный уровень поражения
Изменение состояния после приема седативных	Резкое ухудшение	Не изменяется	Значительное улучшение	Не изменяется	Возможно некоторое субъективное улучшение за счет повышения	Не изменяется

# ПРОЕКТ

препаратов

эмоционального фона

# ПРОЕКТ

## 4.13. Терапия

Лечение миастении можно разделить на симптоматическое и патогенетическое. Первое направлено на улучшение нервно-мышечной передачи в синапсе, второе — на ликвидацию иммунопатологического процесса, лежащего в основе миастенических нарушений (как консервативным, так и оперативным способами).

### Симптоматическая терапия

Улучшить передачу в нервно-мышечном синапсе можно за счет увеличения количества ацетилхолина и удлинения срока его пребывания в синаптической щели. Достигается это антихолинэстеразными препаратами (АХЭП), которые, разрушая холинэстеразу, препятствуют распаду ацетилхолина.

Стандартных схем лечения АХЭП не существует. Важно подобрать оптимальный препарат и выработать режим его применения (дозировку и частоту приема).

Оптимальна минимальная доза АХЭП, оказывающая максимальный эффект без выраженных побочных реакций.

Начинают лечение с самой малой дозы и частоты (в зависимости от длительности действия АХЭП), постепенно увеличивая дозу до оптимальной.

Основные АХЭП, используемые при лечении миастении (**класс доказательности IV**), перечислены ниже.

*Прозерин (неостигмина бромид, простигмин)*. Антихолинэстеразный препарат с длительностью действия до 2–3 часов. Выпускается как в пероральной, так и парентеральной форме в виде таблеток по 15 мг и ампул 1 мл 0,05% раствора. В связи с коротким и сильным действием используется для диагностики миастении, купирования острых ситуаций (инъекционная форма), реже — в качестве постоянной терапии (инъекционная и таблетированная формы).

*Калимин (пиридостигмина бромид, местинон)* — АХЭП, наиболее широко используемый как в нашей стране, так и за рубежом. Пероральная и парентеральная формы выпуска: таблетки 60 мг, ампулы 0,5% раствора по 1 мл. Длительность действия от 4 до 8 часов (в среднем 5–6 часов). Начинает действовать через 60 минут после приема внутрь, поэтому последующая доза принимается за 30 минут до окончания действия предыдущей. Основной препарат для базисного лечения

# ПРОЕКТ

миастении. Начальная доза 15–30 мг 3–4 раза в день. Дальнейшее наращивание дозы клинического эффекта не дает, но значительно увеличивает количество побочных эффектов.

*Оксазил (амбенония хлорид, мителаза)* — препарат с длительностью действия 5–10 часов и началом действия через 0,5–1,5 часа после приема внутрь. Выпускается в виде таблеток по 1, 5 и 10 мг. Его особенность — преимущественное действие на мышцы туловища. Средняя суточная доза у детей 1–2 лет — 1–2 мг/сут., 2–5 лет — 2–3 мг/сут., 6–10 лет — 3–5 мг/сут., 11–14 лет — 5–7 мг/сут., старше 14 лет — 7–10 мг/сут. Первоначально дается минимальная доза, которую затем постепенно увеличивают на 1 мг до оптимальной. В настоящее время при миастении используется редко.

*Убретид (дистигмина бромид)* — антихолинэстеразный препарат длительного действия. Выпускается в виде таблеток по 5 мг и раствора, содержащего 1 мг в 1 мл. Продолжительность действия от 24 до 72 часов. Использование данного препарата при миастении у детей нежелательно, поскольку состояние больных может меняться в зависимости от нагрузки несколько раз за сутки и тогда возникает угроза передозировки. Дополнительно к АХЭП можно назначать другие препараты, улучшающие нервно-мышечную проводимость.

*Нейромидин (ипидакрин)* — обратимый ингибитор холинэстеразы и блокатор калиевых каналов. Выпускается в таблетках по 20 мг. Дозировка у детей 1–1,5 мг/кг в сутки, деленная на 2–3 приема. Лечение курсовое (1–1,5 месяца) на фоне приема классических АХЭП.

*Препараты калия* (улучшают синтез и экскрецию ацетилхолина). Оптимальным является хлорид калия в дозе до 3,0 г в сутки, спиронолактон (вызывает задержку  $K^+$  в организме за счет подавления активности альдостерона) в дозе 2–3 мг/кг в сутки.

Некоторый эффект дает диета, богатая калием — печеный картофель, курага, бананы и др.

## Патогенетическая терапия

### 1. Иммуносупрессивная терапия:

— глюкокортикостероидная;

— цитостатическая.

### 2. Человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения.

# ПРОЕКТ

3. Плазмаферез.

4. Тимэктомия.

**Иммуносупрессивная терапия.** Наибольшее распространение в качестве иммунорегуляторов получили кортикостероиды (**класс доказательности IV**) (Pascuzzi R.M. et al., 1984). Чаще используют преднизолон (преднизон) в дозе 1–1,5 мг/кг через день в утренние часы.

Оптимально постепенное наращивание дозы, начиная примерно с  $\frac{1}{4}$  от рассчитанной (при назначении сразу максимального количества гормонов в первые недели приема возможно ухудшение состояния).

При недостаточном эффекте или при тяжелом состоянии больного преднизолон назначается ежедневно, чередуя максимальную дозу в 1-й день и примерно половину от нее — во второй. После достижения эффекта (при ежедневном приеме это компенсация бульбарных и дыхательных нарушений) отменяется сначала половинная доза, а затем более медленно — максимальная. Длительность гормональной терапии от 3 до 6 месяцев.

Общие подходы к снижению дозы глюкокортикостероидных гормонов (Сорока Н.Ф., 2000):

— чем выше исходная доза препарата, тем более быстрым темпом можно от нее «уходить»;

— от высокой дозы «уходят» быстрее; достигнув средней дозы, темп снижения замедляется; при низкой дозе отмена препарата идет очень медленным темпом;

— чем дольше больной принимал глюкокортикостероиды, тем медленнее следует «уходить» от их приема;

— чем большую роль в патогенезе заболевания играет состояние функции коры надпочечников или эндокринной системы в целом, тем медленнее необходимо снижать дозу принимаемых глюкокортикостероидов;

— чем более склонны пациенты с конкретной патологией к гормонозависимости, тем медленнее должен быть темп снижения дозы экзогенных глюкокортикостероидов;

— чем дольше больной принимал препарат с длительным периодом полувыведения, тем медленнее следует снижать суточную дозу.

Иногда (при тяжелых состояниях) эффективна «пульс-терапия»: вводят преднизолон в дозе 500–1000 мг/кг 1 р/сут внутривенно в течение 5 дней, после чего

# ПРОЕКТ

больного переводят на пероральный прием относительно небольшой дозы с последующей довольно быстрой отменой препарата. Для снижения побочных эффектов от приема кортикостероидов следует использовать диету с низким содержанием натрия и углеводов, высоким содержанием калия и белка.

**Цитостатики.** Гормональная терапия не всегда приводит к улучшению состояния больного. Кроме того, могут быть противопоказания к ее назначению (стойкая артериальная гипертензия, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, тяжелая форма сахарного диабета и др.). В таких случаях больным с относительно стабильным состоянием проводят цитостатическую терапию с целью длительной иммуносупрессии. Период от начала приема до начала действия препарата исчисляется месяцами.

За некоторым исключением при миастении у детей практически не применяется.

*Азатиоприн (имуран).* Начальная доза 2,5–3 мг/кг в сутки, в дальнейшем — 1,5–2,5 мг/кг в сутки. Эффект наступает довольно поздно в сроки от 6 до 24 месяцев от начала приема, имеется большое количество серьезных побочных эффектов: угнетение красного и белого кроветворения, поражение печени, повышение тератогенного риска. Возможны (у 20–30% больных) тошнота, рвота, диарея. Относительный недостаток — высокая стоимость препарата. Часто назначается в качестве дополнительного средства при глюкокортикостероидной терапии (**класс доказательности I, уровень доказательности A**).

*Циклоспорин А (класс доказательности II, III)* (Tindall R.S., 1992, 1993; Goulon M. et al., 1988; Bonifati D.M. et al., 1997; Ciafaloni E. et al., 2000). Начальная доза 5 мг/кг в сутки, делится на два приема, в дальнейшем дозу уменьшают. В отличие от азатиоприна эффект наступает быстрее (от 1 до 3-х месяцев). Обладает высокой нефротоксичностью и тератогенностью. Нельзя сочетать с приемом нестероидных противовоспалительных средств. Оптимальный препарат при невозможности приема преднизолона. Относительно высокая цена.

**Человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения.** Механизм основан на связывании циркулирующих аутоантител и подавлении их продукции. Доза составляет 200–400 мг/кг в сутки внутривенно в течение 2–5 дней. Преимущество данного препарата в быстром эффекте и малом числе побочных реакций, недостатки — высокая стоимость и непродолжительность эффекта.



# ПРОЕКТ

Используется, в основном, для купирования миастенических кризов (**класс доказательности IV**) (Fateh-Moghadam A. et al., 1984; Elovaara I. et al., 2008).

**Плазмаферез.** Обладает способностью быстро снижать уровень циркулирующих антител к ацетилхолиновым рецепторам, хотя положительный эффект отмечается и при серонегативной миастении (**класс доказательности IV**). В среднем проводится 5–6 сеансов, интервал между сеансами 2–5 дней, возможно и ежедневное проведение. Положительный эффект сохраняется в течение нескольких недель.

Преимущество данного метода — быстрый эффект, недостатки — требует специального оборудования и обученного персонала, высокая стоимость, и, по сравнению с введением человеческого иммуноглобулина, чаще встречаются осложнения. Используется для купирования резких ухудшений и в качестве предоперационной подготовки перед тимэктомией (**уровень рекомендации B**).

**Тимэктомия.** Кардинальный метод лечения миастении, направленный на удаление источника выработки аутоантител в организме. Максимальная эффективность — при оперативном лечении в течение первых трех лет от начала заболевания. В дальнейшем, когда тимус теряет свою определяющую роль в аутоиммунном процессе, операция значительного улучшения не приносит.

Пономаревой Е.Н. с соавт. (1998) сформулированы показания и противопоказания к операции.

## *Показания к операции:*

- 1) опухоль вилочковой железы;
- 2) прогрессирующее (злокачественное) течение миастении;
- 3) выраженная тенденция к генерализации.

## *Противопоказания к операции:*

- 1) злокачественная нерезектабельная тимома, метастазы;
- 2) тяжелые соматические заболевания;
- 3) высокие дозы АХЭП и кортикостероидов.

Выбор терапии при миастении представлен в табл. 4.4.

Наблюдение пациентов с ювенильной миастенией, перенесших тимэктомию 20 лет назад, показало, что клиническое улучшение отмечается у 2/3 больных (Castro D. et al., 2013).

# ПРОЕКТ

# ПРОЕКТ

**Таблица 4.4.** Выбор терапии при миастении у детей и подростков

Препараты и методы воздействия	Показания	Противопоказания	Осложнения	Контроль
АХЭП	Диагностика миастении; Генерализованная форма со стационарным течением и минимальными клиническими проявлениями, хорошей реакцией на АХЭП; глазная и скелетно-мышечная формы	Эпилепсия, гиперкинезы, бронхиальная астма, стенокардия, спастический колит	Тошнота, рвота, боли в животе, диарея, гиперсаливация, усиление секреции бронхиальных желез, гипергидроз, фибриллярные и фасцикулярные подергивания мышц	ЭНМГ, ЭКГ, профиль системного артериального давления, внутриглазное давление
ГКС	Все формы с прогрессирующим течением заболевания; плохая и неполная компенсация на прием АХЭП; Миастенический и холинергический кризы	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, остеопороз, нефрит, психоз, тяжелая форма сахарного диабета, глаукома, недостаточность кровообращения III ст., ветряная оспа	Головные боли, головокружение, артериальная гипертензия, синдром Кушинга, стероидный диабет, снижение сопротивляемости к инфекциям, ulcerогенное действие на желудочно-кишечный тракт, гипернатриемия, гипокалиемия и др.	ЭНМГ, общий анализ крови, уровень калия и глюкозы в сыворотке крови

# ПРОЕКТ

АХЭП + ГКС	Недостаточная реакция на АХЭП; все формы мисатении (преимущественно генерализованная) с прогрессирующим течением; глоточно-лицевая форма	См. выше	См. выше	См. выше
Цитотоксические иммуно-депрессанты	Все формы миастении с недостаточным эффектом от гормональной терапии и сочетания АХЭП с глюкокортикоидами; противопоказания к гормональной терапии	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения, сердечная недостаточность, тяжелые заболевания печени и почек	Артериальная гипертензия, тошнота, рвота, диаррея, угнетение кроветворения, поражение печени, почек, повышенная подверженность инфекционным заболеваниям	ЭНМГ, общий анализ крови и мочи, печеночные ферменты, калий, мочевины в сыворотке крови; профиль системного артериального давления
Человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения	Все формы миастении с недостаточным эффектом от АХЭП и гормональной терапии, миастенический криз	Тяжелый системный ответ или анафилактический шок на введение препарата в анамнезе	Повышение температуры тела, тошнота, рвота, боль в спине, пояснице, кожный зуд, анафилактический шок, парентеральные инфекции	ЭНМГ, общий анализ крови и мочи ЭКГ
Плазмаферез	Миастенический криз, подготовка к операции и ранний		Парентеральные инфекции	ЭНМГ, общий анализ крови и мочи,

# ПРОЕКТ

посттимэктомический период		белки сыворотки, электролиты ЭНМГ, дыхание, глотание, сердцебиение		
Тимэктомия	Опухоль тимуса; прогрессирующее или злокачественное течение; склонность к генерализации	Нерезектабельная тимома с метастазами; применение больших доз АХЭП и глюкокортикоидов (индивидуально), тяжелые сопутствующие инфекционные заболевания	Возможное ухудшение состояния в раннем посттимэктомическом периоде	

# ПРОЕКТ

## 4.14. Терапия кризов

Возникновение миастенического криза связано с недостаточным действием АХЭП. Большинство авторов с целью купирования криза предлагают вводить внутримышечно или внутривенно 0,05% раствор прозерина в возрастной дозировке каждые 30 минут, но не более трех раз. При отсутствии эффекта — добавление кортикостероидов (Лобзин В.С., 1960).

По мнению других исследователей это нецелесообразно, поскольку при отсутствии эффекта от прозерина возникает необходимость интубации трахеи, а АХЭП вызывают гиперсаливацию и усиление бронхиальной секреции, что затрудняет в дальнейшем проведение ИВЛ (Пономарева Е.Н., 2002).

Кроме того, развитие криза зачастую связано с внезапным снижением чувствительности к ингибиторам холинэстеразы, и введение прозерина усиливает их побочные эффекты, не оказывая положительного действия на нервно-мышечную проводимость.

Исходя из этого, рекомендуют начинать лечение криза сразу с внутривенного введения преднизолона в больших дозах (пульс-терапия) с последующим переводом на пероральный прием.

Методы выбора лечения криза — плазмаферез и введение внутривенно человеческого иммуноглобулина (Шалькевич Л.В., 2007).

Холинэргический криз встречается реже миастенического и обусловлен избытком АХЭП. Поэтому основной момент его лечения — полная отмена АХЭП не менее чем на 2–3 дня с одновременным назначением больших доз преднизолона.

Возможно проведение плазмафереза. При необходимости больному своевременно назначается ИВЛ.

Подбор новой дозы АХЭП начинается после полной ликвидации мускариновых и никотиновых эффектов.

## Литература

Блинов Д.А., Котов, Сидорова А.О. Исходы миастенического криза в Московской области. Материалы Давиденковских чтений. — СПб., 2012. — С. 172–173.

# ПРОЕКТ

*Бойко В.В., Волошина Н.П., Егоркина О.В. и др.* Современные взгляды на диагностику и лечение миастении. // *Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия.* — 2009. — №1. — С. 44–47.

*Гузева В.И.* Руководство по детской неврологии: 3 изд. — М.: Мед. информ. агентство, 2009. — 640 с.

*Лобзин В.С.* Миастения. — Л.: Медгиз, 1960. — 156 с.

*Пономарева Е.Н.* Миастения. — Минск, 2002. — 174 с.

*Чухловина М.Л., Улицкий Л.А.* Неврология: Краткий справочник. — СПб.: ПИТЕР, 2008. — 304 с.

*Чухловина М.Л., Шабалов Н.П., Цинзерлинг Н.В.* Особенности патогенеза, клиники и диагностики миастении в детском возрасте. // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского.* — 2006. — №3. — С. 90–94.

*Шалькевич Л.В.* Миастения у детей и подростков: Учеб.-метод. пособие. — Минск: БелМАПО, 2007. — 40 с.

*Bonifati D.M., Angelini C.* Long-term cyclosporine treatment in a group of severe myasthenia gravis patients. // *J. Neurol.* — 1997. — Vol. 244. — P. 542–547.

*Castro D., Derisavifard S., Anderson M. et al.* Juvenile myasthenia gravis. // *Clin. Neuromuscul. Dis.* — 2013. — Vol. 14(3). — P. 95–102.

*Chaudhry S.A., Vignarajah B, Koren G.* Myasthenia gravis during pregnancy. // *Can. Fam. Physician.* — 2012. — Vol. 58(12). — P.1346–1349.

*Ciafaloni E., Nikhar N.K., Massey J.M., Sanders D.B.* Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. // *Neurology.* — 2000. — Vol. 55. — P. 448–450.

*Elovaara I., Apostolski S., van Doorn P. et al.* EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. // *Eur. J. Neurol.* — 2008. — Vol. 15. — P. 893–908.

*Engel A.G., Ohno K., Sine S.M.* // *Muscle & Nerve.* — 2003. — Vol. 27. № 1. — P. 4 –25.

*Fateh-Moghadam A., Wick M., Besinger U., Geursen R.G.* High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. // *Lancet.* — 1984. — № 1. — P. 848–849.

*Goulon M., Elkharrat D., Lokiec F., Gajdos P.* Results of a one-year open trial of cyclosporine in ten patients with severe myasthenia gravis. // *Transplant. Proc.* — 1988. — Vol. 20. — P. 211–217.

# ПРОЕКТ

*Jakamori M., Nakamura T., Motomura M.* Antibodies against Wnt receptor of muscle-specific tyrosine kinase in myasthenia gravis. // *Neuroimmunol.* — 2013. — Vol. 254 (1–2). — P. 183–186.

*Mikou F., Kauonti N., Ghazli M. et al.* // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* — 2003. — Vol. 32, № 7. — P. 660–662.

*Oosterhuis H.J.G.H.* Myasthenia gravis. — Groningen: Groningen Neurological Press, 1997.

*Osserman K.E., Kornfeld P., Cohen E. et al.* Studies in Myasthenia Gravis. // *AMA Arch Intern Med.* — 1958. — Vol. 102(1). — P. 72–81.

*Osserman, K.E. et al.* Studies in myasthenia gravis — Review of a twenty-year experience in over 1200 patients. // *Mount Sinai Journal of Medicine.* — 1971. — Vol. 38. — P. 497–537.

*Palace J., Newsom-Davis J., Lecky B.* A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis StudyGroup. // *Neurology.* — 1998. — Vol. 50. — P. 1778–1783.

*Pascuzzi R.M., Coslett H.B., Johns T.R.* Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. // *Ann. Neurol.* — 1984. — Vol. 15. — P. 291–298.

*Shi Q., Wang H., Max W. et al.* Clinical significance of detection of antibodies to fetal and adult acetylcholine receptors in myasthenia. // *Neuroscience Bull.* — 2012. — Vol. 28, №5. — P. 469–474.

*Tindall R.S., Phillips J.T., Rollins J.A. et al.* A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1993. — Vol. 681. — P. 539–551.

*Tindall R.S.* Immunointervention with cyclosporin A in autoimmune neurological disorders. // *J. Autoimmun.* — 1992. — № 5(Suppl A). — P. 301–313.