

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра

_____ В.В. Колбанов
23 октября 2006 г.
Регистрационный № 206-1205

**КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И ФАКТОРЫ РИСКА КРИЗОВЫХ
СОСТОЯНИЙ ПРИ МИАСТЕНИИ ГРАВИС**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-
практический центр неврологии и нейрохирургии»

АВТОРЫ: канд. мед. наук, доц. Е.Н. Пономарева, д-р мед. наук, проф. Е.А.
Короткевич, Е.В. Бурская

Минск 2007

Миастения гравис (МГ) – классическое органоспецифическое, антитело-индуцированное Т-клеточнозависимое аутоиммунное заболевание человека. Среди нервно-мышечных заболеваний ее частота составляет 80%.

Клиническими проявлениями МГ являются патологическая утомляемость и слабость мышц. Хотя болезнь и проявляется единственным симптомом, процент ошибочных диагнозов при первичном обращении велик. У детей и лиц пожилого возраста он достигает 75-100%. Поздняя диагностика миастении и назначение препаратов, усиливающих блок нервно-мышечной передачи, часто ведут к прогрессированию симптоматики и развитию кризовых состояний при данном заболевании. Последние являются причиной летальных исходов при МГ.

В инструкции изложены диагностические критерии миастении гравис, алгоритм обследования больного с данной патологией. Особое внимание уделяется факторам риска, диагностике и лечению кризовых состояний, осложняющих течение МГ.

Инструкция предназначена для неврологов и практикующих врачей других специальностей поликлиник, специализированных неврологических отделений клиник, областных, городских и районных больниц.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Электромиограф, спирт, вата в соответствии с нормативами.

Прозерин 0,05%-й – 1,0-2,0 мл.

Калимин 0,1-0,5%-й – 1,0-2,0 мл.

Реланиум (седуксен) – 2,0 мл.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Диагностический алгоритм применяется для выявления миастении у пациентов с патологической слабостью и утомляемостью мышц.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Нет.

Критерии диагностики МГ

1. Клинические критерии диагностики миастении гравис

Жалобы пациента на повышенную слабость и утомляемость мышц всегда обязывают врача заподозрить МГ.

Диагностическими критериями миастенической слабости в отличие от общей слабости служат:

- избирательная утомляемость глазодвигательных, лицевых, бульбарных мышц, мышц шеи, туловища, конечностей;

- флюктуация этой слабости в течение суток и в зависимости от физической нагрузки;

- возникновение мышечной слабости без болевых симптомов и расстройств чувствительности;

- сочетание мышечной слабости с нормальными или (редко) оживленными сухожильными и периостальными рефлексам;
- восстановление мышечной силы либо снижение слабости под влиянием антихолинэстеразных препаратов (АХЭП) (прозерин, калимин, оксазил, убретид и др.).

Ранними симптомами при заинтересованности *глазодвигательных мышц* являются:

- птоз (он всегда асимметричен);
- двоение (как правило, множественное, во все стороны);
- косоглазие (варьирующее в течение дня).

Зрачок при МГ, как правило, не страдает. Лицо больного гипомимично, с полузакрытыми веками.

Ранними симптомами вовлеченности бульбарных мышц чаще бывают:

- дисфония (носовой оттенок голоса);
- затруднения при приеме пищи, поперхивание;
- слабость жевательной мускулатуры.

Последний симптом практически патогномоничен для МГ и никогда не встречается при бульбарных синдромах другой этиологии (инсульт, энцефалите и т. д.).

При поражении скелетной мускулатуры и мускулатуры конечностей слабость появляется в мышцах шеи («свислая голова»), проксимальной группе мышц конечностей, туловище. В дистальных отделах сила, как правило, сохраняется. Походка пациента приобретает черты «утиной», встать из положения «на корточках» больной не может без помощи рук. Даже при выраженной слабости мышц конечностей, когда пациент с трудом поднимается с постели и не может ходить без посторонней помощи, сухожильные и периостальные рефлекс у него остаются живыми.

Механические тесты

Учитывая изменчивость проявлений патологической мышечной слабости, разработаны диагностические тесты для выявления скрытой симптоматики МГ.

1. Тест Вартенберга: быстрое моргание с плотным смыканием век в течение 30 с или 1 мин (выявление слабости глазодвигательных мышц).

2. Тест Симпсона: фиксация взора на молотке, поднятом выше уровня глаз, в течение 30 с – 1 мин (для выявления птоза, диплопии).

3. Прожевывание твердой пищи или удерживание шпателя между зубами (для выявления слабости глоточной и жевательной мускулатуры).

4. Громкое прочтение текста (для выявления осиплости голоса).

5. Сжатие в кулак и разведение пальцев рук (20-30 раз), махи руками в горизонтальной и вертикальной плоскости (20-30 раз), приседание без помощи рук (для выявления слабости мышц конечностей).

2. Фармакологические критерии диагностики миастении гравис

Фармакологические тесты основаны на введении препаратов, облегчающих нервно-мышечное проведение либо усиливающих его блок.

Калиминовый тест – подкожно вводят 2 мл 0,1%-го или 1 мл 0,5%-го раствора калимина.

Прозериновый тест – подкожно вводят 1,5-2 мл 0,05%-го раствора прозерина.

Через 30-40 мин оценивается мышечная сила больного. Обычно ограничиваются градуальной оценкой пробы:

++++ резко положительная – полное субъективное и объективное исчезновение мышечной слабости, включая результаты механических тестов;

+++ положительная – полное субъективное и объективное исчезновение симптомов мышечной слабости в состоянии покоя и снижение ее до 4 баллов при стандартной физической нагрузке;

++ слабо положительная – неполное устранение мышечной слабости в состоянии покоя и снижение силы до 3 баллов в середине стандартной нагрузки;

+ сомнительная – незначительное увеличение мышечной силы в некоторых группах мышц до 0,5-1 балла в состоянии покоя;

– отрицательная – отсутствие изменений как субъективных, так и объективных.

Первые три градации служат доказательством наличия у пациента специфической миастенической мышечной слабости. По данной пробе 35-37% больных относят к прозериностойчивым.

Тензилоновый тест – вводят внутривенно 2 мг тензилона. Оценивают пробу через 30-45 (интервал 15 с) в течение 5-10 мин. При положительной пробе отмечается снижение миастенических симптомов.

Релаксирующий тест. В ряде случаев при скелетно-мышечной и генерализованной форме миастении легкой степени тяжести возникают трудности дифференцирования миастенической слабости и функциональной. С этой целью может использоваться релаксирующий тест. Внутримышечно вводят 2-3 мл реланиума (препарат, ослабляющий нервно-мышечное проведение). Оценивают мышечную силу до его введения и через 30-40 мин после. Результат теста оценивается как:

- отрицательный – отсутствие изменений, как субъективных, так и объективных;

- сомнительный – при функциональной слабости субъективно и объективно отмечается небольшое улучшение, а при миастении сила уменьшается на 1 балл;

- слабо положительный – в середине теста со стандартной физической нагрузкой сила снижается до 2-3 баллов, при слабости немиастенического генеза отмечается улучшение;

- положительный – снижение силы до 3 баллов в покое и до 1 балла в середине нагрузки. Проведение теста противопоказано при жалобе больного на осиплость голоса и затруднение дыхания.

3. Электромиографические критерии диагностики миастении гравис

Проводят ритмическую стимуляцию нерва супрамаксимальным током с частотой импульса 1, 3, 10 и 20/с, а иногда и 40/с. Сравнивается амплитуда первого и пятого мышечного ответов, уменьшение амплитуды отражает реакцию истощения. При МГ выявляется декремент более 10%. Если амплитуда после введения АХЭП возрастает на 10% и более, реакция на АХЭП считается положительной.

4. Иммунологические критерии диагностики миастении гравис

Важным критерием диагностики МГ служит определение в сыворотке крови антител к ацетилхолиновым рецепторам постсинаптической мембраны, однако недостатками данного исследования являются: а) отсутствие циркулирующих антител у 20% пациентов с МГ; б) ложноположительные результаты пробы (при полимиозите, боковом амиотрофическом склерозе, аутоиммунном тиреоидите). Доказательством наличия миастении является концентрация антител к ацетилхолиновым рецепторам более 0,40 нмоль/л при определении последних с использованием меченого радиоактивным йодом (^{125}I) α -бунгаротоксина.

Определенную помощь в диагностике оказывает определение в сыворотке крови больных с наличием титомы антител против белка титина. Но этот тест характеризует только около 30% пациентов.

Наличие одного из диагностических критериев (клинической картины) делает диагноз МГ сомнительным; присутствие 2-х критериев (клиническая картина и фармакологический тест) характеризует диагноз как вероятный; не вызывает сомнений диагноз при выявлении 3-х критериев (клиническая картина, фармакологический тест, ЭМГ-исследование). Положительные результаты иммунологического исследования (4-й критерий) подтверждают диагноз, однако их отсутствие не исключает миастении.

Классификация миастении

Среди многочисленных классификаций наибольшее распространение приобрела классификация К.Е. Osserman, G. Gerkins (1971). Б.М. Гехт (1965) с целью выбора тактики ведения больного и решения экспертных вопросов предложил измененный вариант классификации. В ее основу положены 6 критериев:

1. По возрастному критерию:

1.1. *МГ новорожденных или транзиторная* – у матери, страдающей МГ, может родиться ребенок с миастеническими чертами.

1.2. *Врожденная МГ* – одна из редких форм, когда у здоровых родителей рождается ребенок с миастеническими симптомами.

1.3. *Юношеская МГ* – дебют заболевания падает на возраст до 20 лет.

1.4. *МГ взрослых* – самая распространенная форма.

1.5. *Поздняя МГ* – у лиц 60 лет и старше.

2. По характеру течения:

2.1. *Миастенические эпизоды* или интермиттирующее течение – кратковременные миастенические симптомы, сменяющиеся полной ремиссией, не требующей лечения в этот период.

2.2. *Стационарное течение* характеризуется стабильными, нерезко выраженными симптомами, частыми, иногда кратковременными, полными или неполными ремиссиями.

2.3. *Прогрессирующее и злокачественное течение.* МГ под влиянием лечения или, напротив, под воздействием неблагоприятных факторов может менять свое течение.

3. По распространенности мышечной слабости:

3.1. *Локальные формы:*

3.1.1. Глазная.

3.1.2. Глоточно-лицевая.

3.1.3. Скелетно-мышечная.

3.2. *Генерализованная МГ* (наиболее частая форма, клинически представлена симптомами, присущими трем вышеперечисленным локальным формам):

3.2.1. Острая.

3.2.2. Молниеносная МГ, часто приводящая к летальному исходу.

4. По тяжести миастенических расстройств:

4.1. *Легкая форма*, проявляющаяся либо в виде миастенических эпизодов, либо протекающая стационарно.

4.2. *Тяжелая форма* – прогрессирующая МГ со склонностью к кризам или злокачественная МГ.

4.3. *Остальные случаи относят к МГ средней степени тяжести.*

5. По обратимости симптомов под влиянием АХЭП:

5.1. *Полная компенсация* в ответ на прием АХЭП, т. е. полное восстановление функций вплоть до полного восстановления работоспособности.

5.2. *Неполная компенсация*, при которой возникает частичное восстановление функций, достаточное для самообслуживания в быту.

5.3. *Плохая компенсация* – это лишь незначительное улучшение или его отсутствие в ответ на прием АХЭП.

6. В зависимости от состояния вилочковой железы (в случае выполнения тимэктомии или биопсии тимуса) различают:

6.1. *Тимомогенную МГ* – при наличии тимомы (доброкачественной или злокачественной).

6.2. *Тимогенную МГ* – при гипер-, нормо- или гипоплазии вилочковой железы.

Кризисы

Любая форма миастении, за исключением глазной, может осложняться внезапными нарушениями витальных функций – кризами (наблюдаются у 15-20% пациентов). Кризы бывают миастенические, холинергические и смешанные.

1. Миастенические кризы

Делятся на парциальные и генерализованные.

При *парциальных кризах* происходит расстройство функции дыхания и сердечной деятельности.

Парциальные кардиальные миастенические кризы. Одним из вариантов их проявления является развитие приступов по типу стенокардии, сопровождающихся внезапным возникновением аритмии, неприятных ощущений в области сердца, падением артериального давления, особенно диастолического, ослаблением и учащением пульса. Приступ развивается, как правило, в ночное время. Отличием от приступов стенокардии является регресс симптоматики на фоне АХЭП.

Парциальные дыхательные миастенические кризы. Нарастание слабости бульбарной мускулатуры ведет к развитию «бульбарного» типа нарушения дыхания. Усиливается парез мягкого неба, наблюдаются дискоординированные сокращения мышц языка, глотки, гортани, что приводит к механическому закрытию входа в гортань, т. н. «клапанному» варианту асфиксии.

Вовлечение в патологический процесс дыхательных мышц (межреберных, плечевого пояса, диафрагмы) ведет к развитию «спинального типа» нарушения дыхания.

Генерализованный миастенический криз характеризуется внезапным утяжелением общего состояния больного, нарастанием общей слабости, птоза, ограничения подвижности глазных яблок вплоть до полной наружной офтальмоплегии, утяжелением бульбарных расстройств, нарушением дыхания и сердечной деятельности.

Заподозрить тяжелое течение миастении с потенциальной угрозой развития миастенического криза можно уже в начале заболевания. Факторами риска миастенического криза являются:

- возраст больного до 18 либо старше 60 лет;
- острое возникновение заболевания с бульбарного синдрома;
- ранняя (в срок менее года) генерализация процесса;
- возникновение первых симптомов в период беременности или после родов.

Провоцировать развитие миастенического криза могут инфекционные заболевания, психотравма, гормональные перестройки (менструация, беременность), ятрогении (операции под общим наркозом, назначение препаратов, усиливающих блок нервно-мышечной передачи, быстрая отмена глюкокортикоидов или резкое снижение дозы АХЭП).

2. Холинергические кризы

Клиническая картина данного типа кризов сходна с симптоматикой миастенического криза. Холинергический криз также может быть генерализованным и парциальным и проявляется усилением патологической мышечной слабости. Его возникновение связано с передозировкой АХЭП. Помогают дифференцировать данную форму и миастенический криз холинергические проявления из-за избыточной активации мускариновых и никотиновых холинорецепторов (резкая потливость, тошнота, рвота, диарея, фасцикулярные подергивания мышц, сужение зрачков, брадикардия), а также парадоксальное снижение мышечной силы (без провокации физической нагрузкой) в ответ на обычную или увеличенную дозу АХЭП.

Предпосылками холинергического криза считают: 1) укорочение времени действия антихолинэстеразных препаратов; 2) миоз, который может возникнуть до развития криза и проявляться только с одной стороны; 3) мускариновые и никотиновые признаки хронической холинергической интоксикации разной степени выраженности.

В группу с высокой вероятностью развития холинергического криза входят пациенты, у которых симптомы холинергической интоксикации проявились уже в начале лечения, а также больные, принимающие АХЭП в течение ряда лет, с развившейся за этот период резистентностью к ним.

3. Смешанные кризы

Этот тип криза проявляется усугублением миастенических расстройств бульбарной, дыхательной, скелетной мускулатуры, однако в отличие от миастенического криза не купируется введением АХЭП, а кроме того включает симптомы холинергического криза. Таким образом, пациенту, с одной стороны, противопоказаны антихолинэстеразные препараты, а с другой стороны, он нуждается в их назначении. Этот вид криза является наиболее угрожающим жизни больного.

Тактика ведения больных в кризовых состояниях

Учитывая сложность дифференциальной диагностики при различных видах кризов у пациентов с МГ, меры, принимаемые для их выведения из этих угрожающих жизни состояний, идентичны. Прежде всего, это обеспечение адекватного дыхания, что достигается с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Решение о переводе больного на ИВЛ принимают на основании клинической картины (нарушение ритма дыхания, частота дыхания более 40 вдохов и выдохов в мин, цианоз, потеря сознания, изменение величины зрачков, отсутствие реакции на АХЭП, жизненная емкость легких менее 15 мл/кг, $p_a O_2$ менее 60 мм рт. ст., $p_a CO_2$ выше 60 мм рт. ст., pH около 7,2). При подозрении на развивающийся холинергический или смешанный криз больной должен быть переведен на ИВЛ, не дожидаясь определения лабораторных показателей.

ИВЛ в начале может проводиться через интубационную трубку, и только при длительных нарушениях дыхания в течение 3-4 дней показано наложение трахеостомы.

В период проведения ИВЛ полностью исключается введение АХЭП, осуществляется терапия сопутствующих заболеваний, осложнений и патогенетическое лечение миастении (глюкокортикоиды, цитостатики). Для ликвидации клинических проявлений холинергического и смешанного кризов иногда бывает достаточно простой отмены АХЭП на 12-24 ч в условиях ИВЛ.

Через 12-24 ч после начала ИВЛ и при отсутствии клинических проявлений криза можно провести пробу с введением прозерина. При отсутствии положительной реакции ИВЛ продолжают, повторяя пробу каждые 24 ч.

Одним из наиболее эффективных методов выведения пациентов из кризовых состояний является плазмаферез. Улучшение наблюдается уже

через несколько часов после процедуры. Обычно курс лечения составляет 3-5 процедур с интервалом 1-2 дня. При первых 2-3-х процедурах удаляют, как правило, 30-50% объема циркулирующей плазмы больного, а при отсутствии клинического эффекта при последующих манипуляциях допустимо удаление свыше 50% объема циркулирующей плазмы. В зависимости от показаний применяют плазмаферез центрифужный, фильтрационный, плазмаферез в сочетании с ультрафиолетовым облучением крови.

Своевременная адекватная оценка клинических проявлений, фармакологических тестов, электромиографического и иммунологического исследования позволяет своевременно поставить диагноз МГ, определить тактику лечения больных, оценить риск развития кризовых состояний.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

1. При проведении *прозеринового теста* с введением 2 мл 0,05%-го раствора эта доза в редких случаях может оказаться для больного завышенной. При этом у пациента возникает холинергическая реакция – сокращение отдельных мышц. Наблюдаются боли в животе, диарея. Через 1,5-2 ч эти симптомы прекращаются без дополнительного лечения.

2. У лиц, страдающих артериальной гипертензией, при проведении *калминового, прозеринового тестов* возможен резкий подъем артериального давления. В связи с этим перед пробами данной группе пациентов необходима коррекция артериальной гипертензии. В этом случае при проведении прозеринового теста ограничиваются введением 1 мл 0,05%-го раствора.

3. Проведение *тензилонового теста* чревато возникновением брадикардии, саливации, ларингоспазма (признаки гиперчувствительности к препарату). В этом случае пробу прекращают и внутривенно вводят 0,5 мг атропина.