

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С МИАСТЕНИЕЙ**

2013 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

МЕТОДОЛОГИЯ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	4
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	4
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ	5
КЛАССИФИКАЦИЯ	5
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	7
ДИАГНОСТИКА	10
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	11
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ	12
ЛЕЧЕНИЕ	13
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ	15
ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ	17

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С МИАСТЕНИЕЙ

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на Всероссийской научно-практической Конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» 28 сентября 2013г.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных

Описание методов использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для публикации являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет

Методы использованные для оценки качества и силы доказательств

Консенсус экспертов

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

Таблица 1.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Степень рекомендации	Качество доказательства
1А. Сильная рекомендация. Высококачественное доказательство*	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.
1В. Сильная рекомендация. Доказательство умеренное	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.
1С. Сильная рекомендация. Низкий уровень доказательства	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной.
2А. Слабая рекомендация. Доказательство высокого качества	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.
2В. Слабая рекомендация. Умеренное качество доказательства	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.
2С. Слабая рекомендация. Доказательство	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта, или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая

низкого качества	оценка эффекта является неопределенной
------------------	--

*В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное - соответствует уровню доказательности.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций: внешняя экспертная оценка, внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (неврологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Миастения – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся нарушением нервно-мышечной передачи и проявляющееся слабостью и патологической утомляемостью скелетных (поперечнополосатых) мышц.

КОД МКБ10

G70 – Myasthenia gravis и другие нарушения нервно-мышечного синапса: исключены: ботулизм (A05.1), транзиторная неонатальная Myasthenia gravis (P94.0)

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Миастения - заболевание относительно редкое, хотя существует достаточно оснований считать, что наблюдают его значительно чаще, чем считали ранее. Наиболее предрасположены к

заболеванию лица с фенотипом HLA-B3, HLA-B8, HLA-DW3. Распространенность миастении составляет 0,5 – 5 случаев на 100 тыс. населения, однако в настоящее время имеется тенденция к увеличению числа больных и составляет 10 – 24 случая на 100 тыс. населения. Миастения может дебютировать в любом возрасте, начиная с раннего детства (чаще у девочек и в подростковом возрасте) и заканчивая глубокой старостью. Дети и подростки до 17 лет составляют 9-15% больных миастенией. В детском возрасте чаще встречается ювенильная форма миастении. Приблизительно у 5-20% младенцев (по данным разных источников), рожденных больными миастенией матерями, развивается транзиторная неонатальная миастения (ТНМ), обусловленная переносом через плацентарный барьер антител к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) от матери. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в 2-х возрастных категориях: 20-40 лет (в этот период чаще болеют женщины) и 65-75 лет (в этот период мужчины и женщины поражаются одинаково часто). Средний возраст начала болезни у женщин - 26 лет, у мужчин - 31 год.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

По современным представлениям, основой патогенеза миастении является аутоиммунная реакция, вызванная связыванием антителами ацетилхолиновых рецепторов (АХР) постсинаптических мембран поперечно-полосатой мускулатуры. Число этих рецепторов значительно снижено под воздействием этих аутоантител. В некоторых случаях при аутоиммунной миастении гравис (МГ) не выявляются антитела (АТ) к АХР, и такая форма получила название серонегативной миастении гравис (СН-МГ). Термин «серонегативная» является неточным по отношению к группе пациентов, включая детей, имеющих АТ класса IgG к мышечной специфической рецепторной тирозинкиназе (МуСК). Эта форма получила название МуСК-МГ. Хотя получены убедительные доказательства патогенности АХР АТ, патогенетическая роль МуСК АТ остается неясной. Могут выявляться и другие АТ, роль которых не установлена, в том числе к титину, риадиноновым рецепторам и внутриклеточному АХР-связанному протеину рапсину.

Механизм, запускающий выработку АТ, остается неизвестным. На роль вилочковой железы указывает сочетание АХР и лимфоидной гиперплазии опухолей тимуса, а также эффективность тимэктомии. При МуСК-МГ если и выявляются, то лишь небольшие гистологические изменения тимуса. На наличие генетической предрасположенности указывает относительно часто наблюдающиеся клинические и электромиографические (ЭМГ) симптомы у родственников больного и часто встречающиеся отдельные группы антигенов главного комплекса тканевой совместимости человека (HLA).

Отмечается сочетание с другими аутоиммунными расстройствами, особенно с патологией щитовидной железы (гипер- или гипотиреоз), ревматоидным артритом, красной волчанкой и диабетом. По данным некоторых исследователей злокачественные опухоли отмечались у 5% детей.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Существует несколько классификаций миастении. Наиболее распространена в мире **классификация по Оссерману** (принята как международная в 1959г. в Лос-Анжелесе, модифицирована в 1971г. Оссерманом и Дженкиным).

Генерализованная миастения:

- Миастения новорожденных
- Врожденная миастения
- Доброкачественная с офтальмопарезом или офтальмоплегией
- Семейная детская
- Юношеская миастения

Глазная миастения:

Юношеская

Взрослая

В.С. Лобзиным в 1960г. предложена **классификация миастении по течению патологического процесса:**

- 1 – острое начало с быстрым развитием симптомокомплекса и в дальнейшем медленное прогрессирование,
- 2 – острое начало, более длительное (от 3 месяцев до 1 года) развитие синдрома, течение с ремиссиями, но неуклонным прогрессированием,
- 3 – постепенное начало, медленное развитие на протяжении нескольких лет и последующее медленно прогрессирующее течение,
- 4 – начало с ограниченной группы мышц и медленное прогрессирование.

В 1965 г. А.Г. Пановым, Л.В. Довгелем и В.С. Лобзиным разработана **классификация миастении по локализации патологического процесса с учетом нарушения витальных функций** (нарушением дыхания и сердечной деятельности):

1 - *генерализованная:*

а) без нарушения витальных функций, б) с нарушением дыхания и сердечной деятельности;

2 - *локальная:*

а) лицевая форма (глазная, глоточно-лицевая), б) скелетно-мышечная форма: без нарушения дыхания и с нарушением дыхания.

Наиболее удобна для практического врача **классификация, предложенная в 1965 г. Б.М. Гехтом**. В ней учитывается характер течения заболевания, степень генерализации миастенического процесса, тяжесть двигательных расстройств и степень их компенсации на фоне ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ), что помогает достаточно полно и точно сформулировать диагноз.

По характеру течения:

1. Миастенические эпизоды (однократный или ремиттирующее течение) – преходящие двигательные нарушения с полным регрессом (10-12%).
2. Миастенические состояния (т.е. стационарное течение) – стационарная не прогрессирующая форма в течение многих лет (13%).
3. Прогрессирующее течение – неуклонное прогрессирование заболевания (50-48%).
4. Злокачественная форма – острое начало и быстрое нарастание нарушения функции мышц (25%).

Формы переходят друг в друга.

По локализации:

– локальные (ограниченные) процессы: глазные, бульбарные, лицевые, краниальные, туловищные;

– генерализованные процессы: генерализованные без бульбарных нарушений, генерализованные и генерализованные с нарушением дыхания.

По степени тяжести двигательных расстройств:

- легкая
- средней тяжести
- тяжелая

По степени компенсации двигательных нарушений на фоне ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ):

- полная,
- достаточная,
- недостаточная (плохая).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Ювенильная аутоиммунная миастения гравис (ЮМГ)

Симптомы болезни могут развиваться в любом возрасте старше одного года, но наиболее часто проявляются у девочек в подростковом возрасте. Вариабельность состояния мышц, хорошая мышечная сила после отдыха и слабость после физической нагрузки или в конце дня, т.е. утомляемость – отличительная черта миастенической слабости. Иногда анамнестические данные об утомляемости отсутствуют или неопределенны. Начало болезни может быть постепенным или внезапным, обычно сопровождается поражением глазодвигательных мышц с диплопией, офтальмоплегией и птозом. Эти нарушения могут быть симметричными, асимметричными или односторонними. Обычно отмечается слабость мышц лица, особенно круговой мышцы глаза. Слабость проксимальных отделов конечностей может развиваться при дебюте заболевания или позже. Сроки поражения различных групп мышц значительно варьируют, но нередко наблюдается раннее поражение дыхательной и ротоглоточной мускулатуры, требующей оказания неотложной помощи. В редких случаях, когда болезнь манифестирует поражением нижних конечностей, могут возникать диагностические трудности. Глубокие сухожильные рефлексy сохранены. При обследовании детей с развившейся дыхательной недостаточностью при отсутствии легочной патологии необходимо учитывать возможность ЮМГ, даже если отсутствуют другие симптомы этого заболевания.

Анамнез, указывающей на наличие ЮМГ, обычно, но не всегда, подтверждается выявлением во время осмотра мышечной утомляемости. Первоначально мышечная сила может быть нормальной или почти нормальной, и поэтому мышечную силу нужно оценивать до и после физической нагрузки. Естественное течение ЮМГ вариабельно. Заболевание склонно к медленному прогрессированию, но с колебаниями нарушенной функции. С хронизацией процесса симптомы и слабость могут флуктуировать меньше. *Миастенические кризы* с усилением слабости и особенно с поражением дыхательной мускулатуры могут развиваться спонтанно или следовать за заболеваниями, протекающими с повышением температуры тела; при этом может понадобиться искусственная вентиляция. Смерть наступает обычно вследствие сопутствующей терапевтической патологии.

Частота случаев, при которых поражение ограничено только глазодвигательными мышцами (*глазная миастения*), существенно отличается в различных публикациях, но, вероятно, составляет 20-50%, и до 80% у маленьких детей в Китае. МуСК-МГ чаще встречается у женщин, в клинической картине преобладает слабость глазодвигательных мышц и мышц черепа, отмечаются частые респираторные кризы. Различия между МуСК-МГ и АХР-МГ еще предстоит выяснить.

Транзиторная неонатальная форма (миастения новорожденных)

При неонатальной форме миастенический синдром имеет преходящий характер. Клинические проявления включают общую мышечную гипотонию, слабый крик, затрудненное дыхание и сосание, возможно развитие птоза, амимии, глазодвигательных нарушений, расстройств глотания, снижение глубоких рефлексy. Доказано, что преходящий миастенический синдром, проявляющийся у таких детей в первые дни жизни и продолжающийся в течение 1-1,5 мес., обусловлен переносом через плацентарный барьер антител к АХР от матери.

Врожденные миастенические синдромы (табл.2).

Таблица 2

Классификация врожденных миастенических синдромов

Расстройство	Нейрофизиология	Клиническая картина	Генетика
ПРЕСИНАПТИЧЕСКИЕ			
Врожденные миастенические синдромы с эпизодическим апноэ	Декрементный ответ	Эпизодическое апноэ или остановка дыхания в любое время после рождения, часто спровоцированное инфекцией. Офтальмоплегия встречается нечасто.	Мутация гена, кодирующего холин-

		Эффективны блокаторы холинэстеразы, состояние улучшается с возрастом.	ацетилтрансферазу
Другие синдромы со снижением количества выброса ацетилхолина		У одних больных напоминает миастенический синдром Ламберта-Итона, у других проявляется легкой атаксией или мозжечковым нистагмом.	
СИНАПТИЧЕСКИЕ			
Недостаточность мембранной ацетилхолинэстеразы	Повторяющийся и декрементный СПДМ при единичной стимуляции нерва	Часто тяжелая с офтальмоплегией и слабостью, особенно осевых мышц. Медленная зрачковая реакция на свет. Применение блокаторов холинэстеразы неэффективно или вызывает ухудшение состояния.	Мутация гена COLQ, кодирующего коллагеновый «хвост» ацетилхолинэстеразы
ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЕ			
	Недостаточность рецепторов, аномалии кинетики или нарушение группировки рецепторов.		
Недостаточность АХР	Единичный ответ	Тяжесть от легкой до тяжелой. Ранний дебют. Птоз, офтальмоплегия, орофарингеальные симптомы, слабость конечностей. Может улучшаться при лечении блокаторами АЦХЭ и 3,4-ДАП. Умеренная инвалидизация.	Мутации генов субъединиц АХР
Аномалии кинетики АХР:			
А. Синдром медленных каналов (СМК)	Повторные СПДМ при одиночной стимуляции нерва	Возраст дебюта и тяжесть варьибельны. Селективная слабость мышц шеи, лопатки и разгибателей пальцев. Легкая офтальмоплегия. Может ухудшаться при применении блокаторов АЦХЭ. Применяются хининидин и флуоксетин, но высок риск тяжелых побочных эффектов.	Обычно аутосомно-доминантное. Описано аутосомно-рецессивное наследование.
В. Синдром быстрых каналов(СБК)		Варибельный фенотип, от легкого до тяжелого. Эффективны блокаторы АЦХЭ моно или с 3,4-ДАП, но описана смерть двух детей после начала приёма, хотя причина смерти из-за 3,4-ДАП не доказана.	Различные мутации генов субъединиц АХР
Аномалии агрегации АХР: недостаточность мембранного рапсина			
А. Рапсин-РД (ранний дебют)	Часто нормальная ИСН	Легкий артрогрипоз, гипотония, орофарингеальная дисфункция, эпизодические апноэ или остановка дыхания с рождения, у некоторых – лицевой дисморфизм, офтальмоплегия – редко. Эффективны блокаторы АХР моно или с 3,4-ДАП	
В. Рапсин ПД (поздний дебют)		Дебют в подростковом или взрослом возрасте. Ошибочный диагноз серонегативной МГ. Эффективны блокаторы АЦХЭ.	
Другие			
Мышечная рецепторная тирозинкиназа	Декрементный ответ	Дебют в неонатальном периоде. Птоз и респираторный дистресс.	Мутации гена кодирующего мышце-специфическую рецепторную тирозинкиназу (MuSK)
SCN4A (Nav.1.4) натриевый канал	Декрементный ответ	Птоз, слабость, рецидивирующие дыхательные и бульбарные параличи	Мутации гена, кодирующего вольтаж-зависимые натриевые каналы SCN4A (Nav.1.4)

АХР-ацетилхолиновый рецептор; блокатор АХЭ – блокатор ацетилхолинэстеразы; СПДМ – суммарный потенциал действия мышцы; 3,4-ДАП – 3,4-диаминопиридин; ИСН – итерационная стимуляция нерва; МГ – миастения гравис.

Врожденные миастенические синдромы (ВМС) – генетически детерминированные, неантителопосредованные расстройства нервно-мышечной передачи, обычно дебютируют в неонатальном периоде или в течение первого или второго года жизни. Анатомически ВМС могут развиваться вследствие молекулярного дефекта протеинов на пресинаптическом, синаптическом и постсинаптическом уровне; известно много вызывающих эти дефекты генных мутаций. Редко болезнь дебютирует в старшем детском или даже во взрослом возрасте, в этом случае часто ставится ошибочный диагноз серонегативной аутоиммунной миастении гравис. Клиническая картина гетерогенна. Первыми нарушениями могут быть снижение движений плода и

артрогрипоз. В неонатальном периоде часто преобладают трудности при кормлении, слабое сосание и тихий крик, птоз и офтальмоплегия, слабость мышц лица и генерализованная слабость. Описаны легкий лицевой дисморфизм и высокое небо. Позже могут отмечаться задержка двигательного развития, флуктуирующий птоз и офтальмоплегия, орофарингеальная дисфункция, требующая кормления через зонд из-за опасности аспирации, слабость и утомляемость. Также может наблюдаться сколиоз. Серьезной проблемой с рождения и позже, в младенческом возрасте, могут стать угрожающие жизни эпизоды дыхательной недостаточности с внезапным апноэ и цианозом. Часто эти эпизоды провоцируются легкими инфекциями или другими сопутствующими заболеваниями, и являются отличительным признаком состояния, называемого сейчас ВМС с эпизодическим апноэ, ранее считавшейся семейной миастенией младенцев.

До настоящего времени эти синдромы изучены не полностью, последние достижения позволяют создать более совершенную классификацию и выявить корреляции фенотип-генотип.

Таким образом, отличием всех симптомов миастении является динамичность в течение суток, усиление после нагрузки, обратимость или уменьшение степени их выраженности после отдыха.

Особое состояние – **миастенический криз**, при котором по разным причинам происходит резкое ухудшение состояния с нарушением витальных функций. Молекулярной основой миастенического криза, вероятно, является резкое уменьшение количества функционирующих АХР вследствие массивной атаки их аутоантителами. Часто миастенический криз провоцируется бронхолегочной инфекцией, а в ряде случаев на фоне криза развивается пневмония, и тогда нарушения дыхания могут носить смешанный характер. Дифференцировать миастенический криз от других тяжелых состояний, сопровождающихся респираторными расстройствами, можно по наличию бульбарного синдрома, гипомимии, птоза, асимметричного наружного офтальмопареза, слабости и утомляемости мышц конечностей и шеи, уменьшающихся в ответ на введение ингибиторов АХЭ.

Следует отличать миастенический криз от *холинергического* (табл. 3), который развивается при избыточной дозе ингибиторов АХЭ. Общими симптомами кризов является выраженная слабость произвольной мускулатуры с нарушением дыхания и бульбарным синдромом, психомоторное возбуждение и нарушение сознания (сопор, кома).

Таблица 3

Отличительные симптомы миастенического и холинергического кризов

Миастенический криз	Холинергический криз
<i>М-холинергические (вегетативные) симптомы</i>	
-сухость слизистых -густая слюна -мидриаз -тахикардия -повышение артериального давления	-слезотечение, бронхорея, ринорея -жидкая слюна -миоз -брадикардия -понижение артериального давления -тошнота, рвота, кишечная колика, жидкий стул, полиурия
<i>Н-холинергические симптомы</i>	
-положительная реакция на введение антихолинэстеразных препаратов	-ухудшение состояния на введение антихолинэстеразных препаратов -фасцикулярные подергивания мышц -кramпи, тремор мышц -эпилептиформные судороги

Смешанные (миастенический + холинергический) кризы встречаются у больных миастенией при неправильном приеме и / или изначально узким диапазоне терапевтических доз ингибиторов АХЭ, а также на фоне состояний, вызывающих общую или мышечную слабость различного генеза (интеркуррентные инфекции, соматические, гормональные нарушения, прием препаратов, влияющих на сократительную функцию произвольных мышц и др.).

ДИАГНОСТИКА

Диагноз миастении ставится на основании **анамнестических данных, клинического осмотра, положительной пробы с ингибиторами АХЭ, электрофизиологического обследования, динамического наблюдения.**

- При **сборе анамнеза** обращают внимание на изменчивость симптомов в течение суток, связь их с нагрузкой, наличие частичных или полных ремиссий, обратимость симптомов на фоне приема ингибиторов АХЭ (на время их действия) и на фоне адекватной иммуносупрессивной терапии.
- **Клинический осмотр** должен включать исследование общего неврологического статуса, а также проверку силы произвольных мышц лица, шеи, туловища и конечностей до и после нагрузки (оценка силы в баллах, где 0 – отсутствие силы, 5 – сила данной группы мышц здорового человека). Одним из самых важных клинических тестов для диагностики миастении является наличие **синдрома патологической мышечной утомляемости**: нарастание симптомов после нагрузки. Например, нарастание птоза, глазодвигательных нарушений при фиксации взора, после зажмуривания; снижение силы в отдельных группах мышц после повторных активных движений в исследуемой конечности, приседаний или ходьбы; появление или нарастание речевых нарушений при счете, чтении вслух и т.д. При этом не выявляется никаких симптомов органического поражения нервной и нервно-мышечной системы (при отсутствии сопутствующих заболеваний): нет нарушений в рефлекторной и координаторной сфере, сохранена чувствительность, в типичных случаях отсутствуют мышечные атрофии, сохранен мышечный тонус.
- **Применение антихолинэстеразных препаратов.** Специфическим тестом для диагностики миастении является **проба с ингибиторами АХЭ**: неостигминаметилсульфат (код АТХ: N07AA01, Прозерин), пиридостигмина гидрохлорид (код АТХ: N07AA02, Калимин). После введения одного из этих препаратов эффект наблюдается в одной или нескольких ослабленных мышцах. Наиболее часто проводится проба с Прозерином. Доза подбирается индивидуально из расчета 0,125 мг/кг массы тела (ориентировочно: 1,5мл 0,05% раствора – при массе тела до 70кг и 2мл – при массе тела более 70кг или при выраженной генерализованной слабости мышц конечностей без учета массы тела). Можно избрать любой парентеральный путь введения препарата, но обычно делается подкожная инъекция. Оценивается действие препарата через 30-40 минут. **Положительной полной проба** считается при восстановлении мышечной силы до 5 баллов с компенсацией бульбарных и глазодвигательных нарушений, **положительной неполной** – при нарастании силы на 1-2 балла, но без полного ее восстановления и (или) сохранении редуцированного бульбарного или глазодвигательного дефекта. **Частичная компенсация** заключается в избирательном действии ингибиторов АХЭ на отдельные группы мышц, как правило, с нарастанием силы произвольных мышц на 1балл. Выделяется **сомнительная прозериновая проба**, когда отмечается некоторая положительная динамика в отношении отдельных симптомов (уменьшение птоза на 1-2мм, некоторое увеличение объема движений глазных яблок, несколько более звонкий голос, впечатление о некотором нарастании силы мышц конечностей и т.д.

Если диагноз миастении вызывает сомнения, требуется динамическое наблюдение, проведение пробного курса ингибиторов АХЭ (Калимин в сочетании с препаратами калия – только строго избегая холинергических реакций), повторное клиническое и электромиографическое (ЭМГ) обследование.

- **Итерационная стимуляция нерва (ИСН)** позволяет выявить электрическую нервно-мышечную блокаду. Суммарные потенциалы действия мышцы фиксируются с поверхностных электродов, лучше над слабой мышцей; частота стимуляции нерва 3Гц и 5Гц. Снижение амплитуды более чем на 10% в промежутке с третьего по пятый потенциал

считается положительным результатом. Этот тест вызывает стресс, особенно у маленьких детей, и поэтому должен выполняться щадяще. Технические трудности у маленьких детей также составляют проблему, и поэтому перед тем, как объявлять тест положительным, нужно быть полностью уверенным, что снижение амплитуды происходит по миастеническому типу. Одноволоконная ЭМГ, позволяющая выявить усиленное «дрожание» при сокращении пар волокон, является более чувствительным, чем классическая ИСН, но трудновыполнимым у детей методом. Нормальная ИСН не исключает диагноза ЮМГ.

- **Определение антител.** Антитела к АХР выявляются у детей в пределах 60-80%. В препубертатном возрасте тест положителен примерно у 50% детей. Титр антител снижается у успешно пролеченных пациентов. Из серонегативных на антитела к АХР, около 40-50% серонегативны на антитела к МуСК. Более высокая частота наличия этих антител у детей точно не установлена, но они могут присутствовать при начале заболевания в раннем детском возрасте.
- В диагностически сложных случаях проводится **морфологическое исследование мышечного биоптата** (световая, электронная микроскопия, гистохимическое, иммуногистохимическое, иммунофлуоресцентное и другие виды визуального изучения нервно-мышечного соединения и окружающих его тканей). Основные качественные и количественные изменения при миастении обнаруживаются в постсинаптической мембране, которая содержит АХР, и в стадии развернутой клинической картины число АХР снижается до 10-30% от нормальных значений, падает их плотность. Деструктивные изменения двигательной концевой пластинки сочетаются с формированием новых синаптических контактов за счет разрастания терминали аксона с образованием новых синаптических (чаще «незрелых») складок, т.е. одновременно происходят процессы деструкции и регенерации.

Антихолинэстеразный тест и ИСН не обладают высокой чувствительностью и специфичностью, тогда как наличие антител к АХР специфично для миастении гравис.

Транзиторная неонатальная форма (миастения новорожденных)

Клинические симптомы позволяют поставить правильный диагноз, если известно о существовании миастении у матери, но заболевание матери может быть недиагностированным или протекать бессимптомно. Диагноз подтверждается при внутримышечном или подкожном введении Неостигмина метилсульфата (Код АТХ: N07AA01, Прозерин); ИСН также может выполняться для подтверждения диагноза, но ее проведение в этом возрасте технически затруднительно и болезненно. Для диагностики, а затем и для лечения, предпочтительнее применять Неостигмина метилсульфат (код АТХ: N07AA01, Прозерин), особенно перед кормлением, так как его эффект продолжается дольше, что дает больше времени для обследования (например, разовая доза 0,1 мг перед кормлением, а дополнительные дозы - по мере необходимости).

Врожденные миастенические синдромы

Диагностика основывается на клинической картине и генетическом исследовании (см. табл. 2).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Наиболее часто ошибочная постановка диагноза миастении связана с наличием птоза и различной степенью выраженности глазодвигательных расстройств. Необходимо исключение следующих заболеваний:

- *эндокринная офтальмопатия;*

- окулофарингеальная мышечная дистрофия;
- рассеянный склероз;
- синдром Фишера;
- ботулизм;
- синдром Толосы-Ханта;
- митохондриальные цитопатии;
- конгенитальные миастенические синдромы и др.

Бульбарные проявления миастении следует дифференцировать с сосудистыми и опухолевыми поражениями мозга, для которых типичны выраженные общемозговые симптомы, а также отсутствие динамичности нарушений и реакции на введение антихолинэстеразных препаратов.

Иногда значительные трудности возникают при дифференциальной диагностике миастении и *бокового амиотрофического склероза* (БАС), при котором в некоторых случаях возможны не только клинические симптомы миастении, но и нарушения нервно-мышечной передачи и реакции на введение антихолинэстеразных препаратов. В таких случаях правильный диагноз можно поставить только после проведения ЭМГ, выявляющей признаки денервации и реиннервации, а также наличие большого количества потенциалов фасцикуляций, характерных для БАС. Дыхательные расстройства и кризы при миастении следует дифференцировать с *синдромом Гийена-Барре (СГБ)*, для которого характерна арефлексия, нарушение состава ликвора, отсутствие нарушений нервно-мышечной передачи и реакции на введение антихолинэстеразных препаратов.

Слабость мышц туловища и конечностей у больных миастенией дифференцируют с различными формами врождённых и приобретённых *миопатий*.

Миопатический процесс, как правило, характеризуется отличным от миастении характером распределения двигательных расстройств: отсутствием (за редким исключением) признаков поражения экстраокулярной и бульбарной мускулатуры, дыхательных нарушений; чаще сопровождается снижением или отсутствием сухожильных рефлексов, различной степенью выраженности мышечных атрофий.

Клинические симптомы, напоминающие миастению, возможны и при других формах нарушения нервно-мышечной передачи, таких, как *синдром Ламберта-Итона и ботулизм*. И 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 выявляют относительно редко. Для обеих форм характерна гипо- или арефлексия.

Эффект от введения антихолинэстеразных препаратов при синдроме Ламберта-Итона минимальный, а при ботулизме отсутствует. Нарушения нервно-мышечной передачи характеризуются снижением исходной амплитуды М-ответа и её существенным увеличением в процессе высокочастотной стимуляции (инкремент) или после максимального произвольного усилия.

В целом следует подчеркнуть, что ***главное отличие миастении от других форм патологии - динамичность симптомов и положительная реакция на введение антихолинэстеразных препаратов.***

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

Миастения, генерализованная форма, прогрессирующее течение, средняя степень тяжести, достаточная компенсация на фоне АХЭП.

Миастения, локальная (глазная) форма, стационарное течение, легкая степень тяжести, хорошая компенсация на АХЭП.

Миастения, генерализованная форма с дыхательными нарушениями, прогрессирующее тяжелое течение с недостаточной компенсацией на АХЭП.

ЛЕЧЕНИЕ

Ювенильная аутоиммунная миастения гравис (ЮМГ)

1. *Блокаторы холинэстеразы* – препараты первой линии (**1В**). Данная группа перпаратовоказывает скорее симптоматическое, нежели лечебное действие. Эти препараты увеличивают период полураспада выброшенного в синаптическую щель ацетилхолина (АХ) путем ингибирования его гидролиза ацетилхолинэстеразой, увеличивая таким образом вероятность того, что молекулы АХ достигнут рецепторов, число которых снижено. Несмотря на то, что первоначально и наблюдается хороший эффект, со временем действие препаратов снижается.
Пиридостигмина бромид (код АТХ: N07AA02, Калимин) в дозе до 7 мг/кг/день назначается в 3-5 приемов. Начальная доза Неостигмина метилсульфата (код АТХ: N07AA01, Прозерин) составляет 0,2-0,5 мг/кг каждые четыре часа у детей до 5 лет и 0,25 мг/кг у более старших детей, максимальная разовая доза 15 мг. Дети пубертатного возраста, у которых отмечается высокая частота ремиссий, и дети с изолированной глазной миастенией, могут часто, но не всегда, успешно лечиться только блокаторами холинэстеразы, и могут нуждаться в присоединении иммунотерапии (**1В**).
2. *Кортикостероиды*. Глюкокортикостероиды (ГКС) вызывают ремиссию у большинства детей с ЮМГ, но длительное применение, особенно у подростков, должно проводиться только с учетом того факта, что эффект терапии превысит потенциальные побочные эффекты. Обычно Преднизолон (код АТХ: H02AB06, Преднизолон) назначается в дозе 1-2 мг/кг/день до достижения устойчивого эффекта, после чего препарат постепенно, но очень медленно, отменяют (**2В**). Как правило, Преднизолон принимают утром сразу после завтрака (или после легкого завтрака) до 10 часов утра, через день. В тяжелых случаях ГКС назначаются ежедневно, но неравными дозами: максимальная – в 1-й день и приблизительно половина максимальной – во 2-й день. Переход на прием с интервалами может оказаться эффективным при поддерживающей терапии, так как отмечается минимизация побочных эффектов. При тяжелом течении болезни для терапии какого-либо острого ухудшения может потребоваться внутривенное введение иммуноглобулина или плазмаферез.
3. *Другие виды длительной иммунотерапии* – могут потребоваться в качестве альтернативы в случае неэффективности стероидов или для терапии без применения стероидов. Азатиоприн (код АТХ: L04AX01, Имуран) – как препарат первого выбора, можно применять в комбинации со стероидами или отдельно (**2В**). Начальная доза 50 мг/сутки и до 100–200 мг/сутки вместе с поддерживающей дозой Преднизолона. Циклоспорин (код АТХ: L04AD01, Циклоспирин Гексал, Циклорал-ФС) можно назначать при непереносимости Азатиоприна, а Циклофосфамид (Код АТХ: L01AA01) применяется при очень тяжелом течении болезни. У детей с рефрактерным течением болезни успешно применяется пульс-терапия высокими дозами Метилпреднизолона (H02AB04).
4. *Замещение плазмы*. Плазмаферез вызывает быстрое, но непродолжительное улучшение, и применяется для лечения миастенических кризов, а также для пре- и после операционной поддержки. Внутривенное введение иммуноглобулинов класса G – иммуноглобулин человека нормальный (код АТХ: J06BA02, Иммуноглобулин человека нормальный) превосходит замещение плазмы в отношении простоты применения и профиля побочных эффектов у детей. Эффект наблюдается через 3-4 дня, но сохраняется менее 3-х месяцев. Публикаций о специальных исследованиях применения ВВИГ (внутривенные

иммуноглобулины) у детей мало. По последним данным, терапия ВВИГ имеет значение при купировании острых состояний, генерализованной формы МГ или в качестве длительной поддерживающей терапии при неэффективности других методов лечения, например, на фоне терапии Пиридостигмином (**1В**).

5. *Тимэктомия* – применяется в качестве основного метода длительного лечения, особенно у детей с высоким риском развития осложнений лечения блокаторами ХЭ или кортикостероидами, либо других видов иммунотерапии. Обычно хирургическое вмешательство дает длительное выраженное улучшение, хотя в течение некоторого времени у пациентов сохраняется потребность в дополнительной поддерживающей терапии в связи с тем, что ожидаемый послеоперационный эффект может не реализоваться в течение года, а для развития максимального - требуется более длительный срок. Тимэктомия показана при тяжелом или средней тяжести течении болезни, особенно при развитии нарушений дыхания и при поражении ротоглотки в дебюте заболевания или вскоре после него. Для стабилизации состояния перед операцией и после нее может потребоваться кратковременная терапия, например ВВИГ, замещение плазмы или кортикостероиды. У детей тимэктомия повышает частоту ремиссий до 67%. Вероятность наступления ремиссии или улучшения выше, если тимэктомия выполняется в ранние сроки, особенно в течение первого года после появления симптомов. Не рекомендуется выполнение тимэктомии у пациентов с МуСК-МГ без тимомы (**2С**). Целесообразно проведение тимэктомии у пациентов без тимомы в возрасте до 60 лет, и имеющих серонегативную форму МГ (**2С**).

Показаниями к оперативному лечению являются:

- а) злокачественные формы;
- б) прогрессирующая форма;
- в) миастеническое состояние в зависимости от степени выраженности дефекта.

При локальных формах к оперативному лечению подходят избирательно.

Противопоказания к тимэктомии:

- тяжелые декомпенсированные соматические заболевания;
- старческий возраст (более 55 лет).

До оперативного лечения обязательна предоперационная подготовка (**2С**):

- общеукрепляющая терапия;
- проведение лечебного плазмафереза;
- при необходимости — курс глюкокортикостероидной терапии.

Ведение больных в стационаре в случае возникновения миастенического криза

1. В первую очередь необходимо обеспечить адекватное дыхание с помощью принудительной интенсивной вентиляции легких (ИВЛ). Показаниями к ИВЛ являются нарушение ритма дыхания, цианоз, возбуждение, потеря сознания, участие вспомогательной мускулатуры, изменение величины зрачков, отсутствие реакции на введение АХЭП.
2. Проведение плазмафереза или плазмасорбции. Проводится курсом на протяжении 1–2 недель с кратностью 2–5 операций.
3. Применение иммуноглобулинов. Иммуноглобулин человека нормальный (код АТХ: J06BA02, Октагам) и Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM], (код АТХ: J06BA02, Пентаглобин) представляют собой иммунореактивный белок. В настоящее время терапия иммуноглобулинами является альтернативой плазмафереза из-за сходства механизмов, лежащих в основе этих методов лечения. Назначаются препараты иммуноглобулинов из расчёта 0,4 г/кг/введение, проводится до 5 инфузий (до общей курсовой дозы 2 г/кг/курс).

4. Применение антихолинэстеразных препаратов (преимущественно парентерально). Применение АХЭП в количестве диагностической пробы показаны при любой форме криза (наиболее эффективно их введение при миастеническом кризе). Неостигмина метилсульфат (код АТХ: N07AA01, Прозерин) вводится п/к в дозе от 1,5 до 2,5 мл, для уменьшения нежелательных эффектов вводят Атропин (код АТХ: A03BA01, Атропина сульфат) 0,2–0,5 мл 0,1% раствора. Результат оценивается как при прозериновой пробе.
5. Назначение глюкокортикостероидных препаратов. Наиболее эффективна пульс-терапия Метилпреднизолоном (код АХТ: H02AB04, Солу-медрол, Метипред, Депо-медрол) внутривенно капельно в возрастной дозировке. После проведения пульс-терапии рекомендуется ежедневный прием преднизолона (код АТХ: H02AB06, Преднизолон).
6. Больным, получающим ГКС, показана эзофагогастроуденоскопия с биопсией на *Helicobacter pylori* и морфологической диагностикой с частотой 1 раз в 6 месяцев для исключения эрозивных, язвенных процессов и гастропатий.
7. Противопоказаны профилактические прививки, введение γ -глобулинов. Ряд авторов рекомендуют всем пациентам с генерализованной и глазной формами МГ проведение вакцинации против пневмококковой инфекции и вакцинации против сезонного гриппа (2С).

Следует помнить, что прием некоторых лекарственных препаратов, назначаемых для лечения сопутствующих заболеваний, нарушает нервно-мышечную передачу. К распространенным препаратам с высокой вероятностью утяжеления МГ относятся: аминогликозиды, хинолоны/фторхинолоны (ципрофлоксацин), препараты лития, фенитоин, триметадон, прокаинамид, β -адреноблокаторы (включая глазные капли). Среди часто назначаемых препаратов с высокой степенью вероятности связанных с утяжелением МГ ампициллин, холиноблокаторы, эритромицин, верапамил, рентгеноконтрастные препараты. Пеницилламин может спровоцировать один из вариантов МГ; описан сходный с миастенией синдром, вызванный D, L-карнитином. Если состояние пациента, получающего высокие дозы кортикостероидов, ухудшается, необходимо учитывать возможность развития стероидной миопатии.

Транзиторная неонатальная форма (миастения новорожденных)

Для диагностики, а затем и для лечения, предпочтительнее применять Неостигмина метилсульфат (код АТХ: N07AA01, Прозерин), особенно перед кормлением, так как его эффект продолжается дольше, что дает больше времени для обследования (например, разовая доза 0,1 мг перед кормлением, а дополнительные дозы по мере необходимости).

При тяжелых формах с дыхательным дистрессом и/или глубокой гипотонией необходимо применять заместительную трансфузию. Эффективность ВВИГ не установлена. Симптомы обычно исчезают за 4-6 недель, но могут сохраняться в течение нескольких месяцев.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Ведение пациентов с миастенией в амбулаторно-поликлинических условиях должно включать:

- ЭКГ всем детям 1 раз в 3 месяца.
- УЗИ брюшной полости, сердца, почек – 1 раз в 6 месяцев.
- рентгенологическое обследование грудной клетки, суставов, при необходимости позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений — 1 раз в 6 месяцев.
- эзофагогастроуденоскопия с биопсией на *Helicobacter pylori* и морфологической диагностикой — 1 раз в 6 месяцев для исключения эрозивных, язвенных процессов и гастропатий.

- при обострении — УЗИ внутренних органов и рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ и другие необходимые инструментальные методы обследования (КТ, МРТ) по показаниям;
- пациентам с миастенией реакция Манту проводится, обследование на туберкулез осуществляется под контролем фтизиатра
- при выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм) направление на консультацию к врачу – фтизиатру для решения вопроса о проведения Диаскин-теста или туберкулиновых проб с разведением и проведении специфической терапии

Ведение пациента, получающего иммуносупрессивную терапию

- осмотр врача-невролога – 1 раз в месяц;
- клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) - 1 раз в 2 недели;
- при снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы — иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней. После контрольного анализа крови при нормализации показателей — возобновить прием препарата;
- анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 недели;
- при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы — иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней. Возобновить прием препарата после восстановления биохимических показателей;
- анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ) —1 раз в 3 месяца.

Ведение пациента с миастенией, получающего антихолинэстеразные препараты

- осмотр врача невролога 1 раз в месяц;
- клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) - 1 раз в 2 недели;
- анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 недели;
- анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ) —1 раз в 3 месяца;
- плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости коррекции терапии.

Пациентам с миастенией показано оформление статуса «ребенок – инвалид». В периоды обострения болезни необходимо обеспечение обучения на дому. В стадии ремиссии болезни рекомендуются занятия ЛФК со специалистом, знакомым с особенностями патологии. При посещении школы занятия физкультурой в общей группе не показаны. Больным миастенией противопоказаны профилактические прививки, введение γ -глобулина.

Пациенты с диагнозом миастения должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением педиатра и невролога. Детям с данной патологией показано комплексное обследование в условиях специализированного круглосуточного/дневного стационара, средняя продолжительность госпитализации – 21 день. Целесообразно проведение курсов реабилитационной терапии сроком не менее 21-28 дней 2-3 раза в год под наблюдением невропатолога, врача-физиотерапевта и специалиста ЛФК.

ПРОФИЛАКТИКА

Не разработана.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Наиболее тяжелое течение миастении наблюдается у детей с множественными стигмами дисэмбриогенеза (костно-мышечные дисплазии, аномалии развития центральной нервной системы), нейроэндокринными нарушениями (диэнцефально-височные пароксизмальные состояния, задержка роста и полового созревания на фоне гипопитуитарного синдрома, приобретенный гирсутизм и другие), незрелостью лимфоидной системы носоглотки (аденоиды, тонзиллит, фарингит), бронхообструктивным синдромом и другой сопутствующей патологией. У мальчиков с дебютом заболевания в препубертатный период и регрессом симптомов миастении к концу пубертата, как правило, отмечаются стойкие ремиссии.

Выбор правильной тактики лечения позволяет достигнуть положительного эффекта (стойкая полная или частичная ремиссия на фоне приема медикаментозных средств или без них) у 80 % больных миастенией. Однако, до настоящего времени не существует методов прогноза течения заболевания и специфических патогенетических методов лечения миастении.