

Современные методы диагностики и лечения миастении

Проф. А. В. Густов, О. В. Лапшина





Миастения

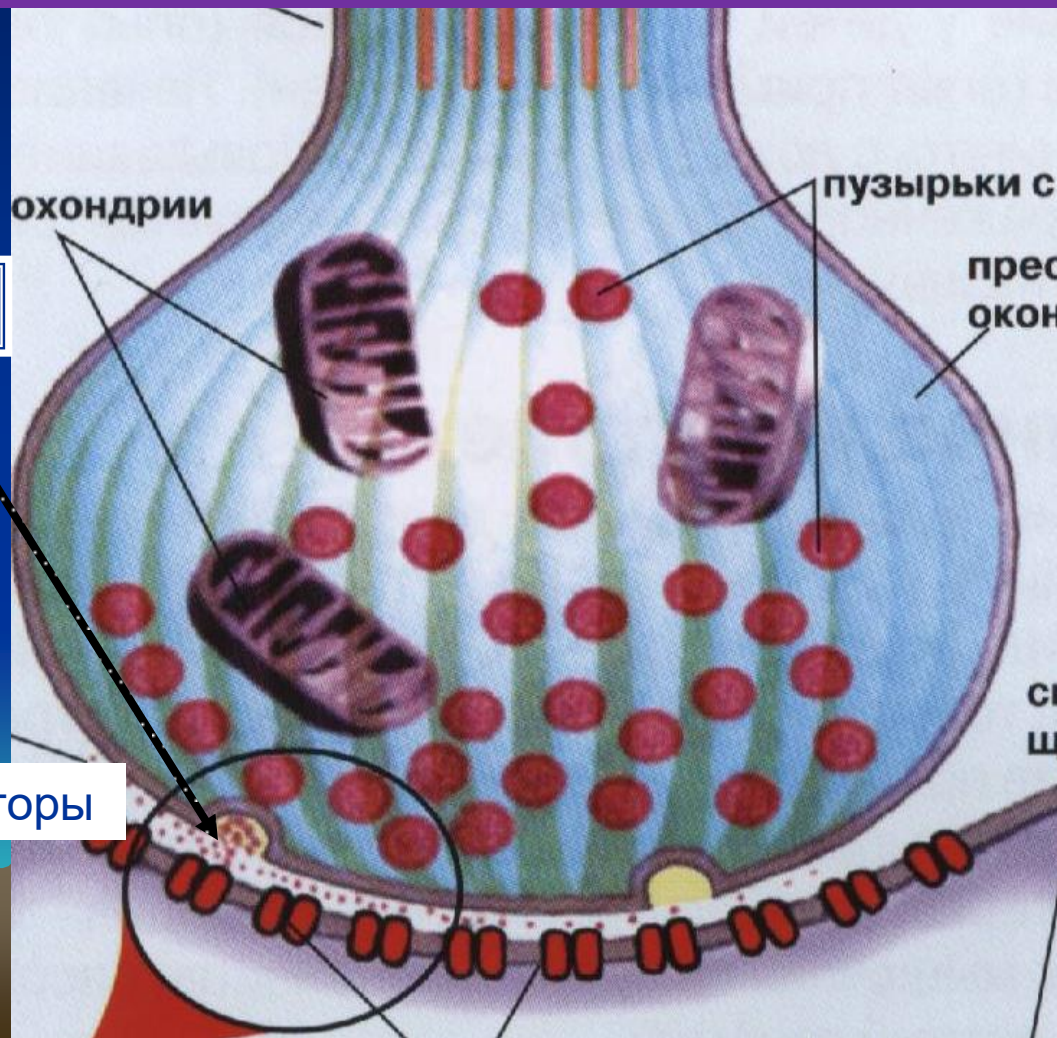
Myasthenia gravis

Миастения- хроническое нервно- мышечное синаптическое заболевание, характеризующееся нарушением нервно-мышечной передачи вследствие аутоиммунного поражения структур нейромышечного аппарата в результате чего наступает мышечная слабость и патологическая мышечная утомляемость, которые уменьшаются или исчезают под влиянием АХЭ- препаратов.



Патогенез

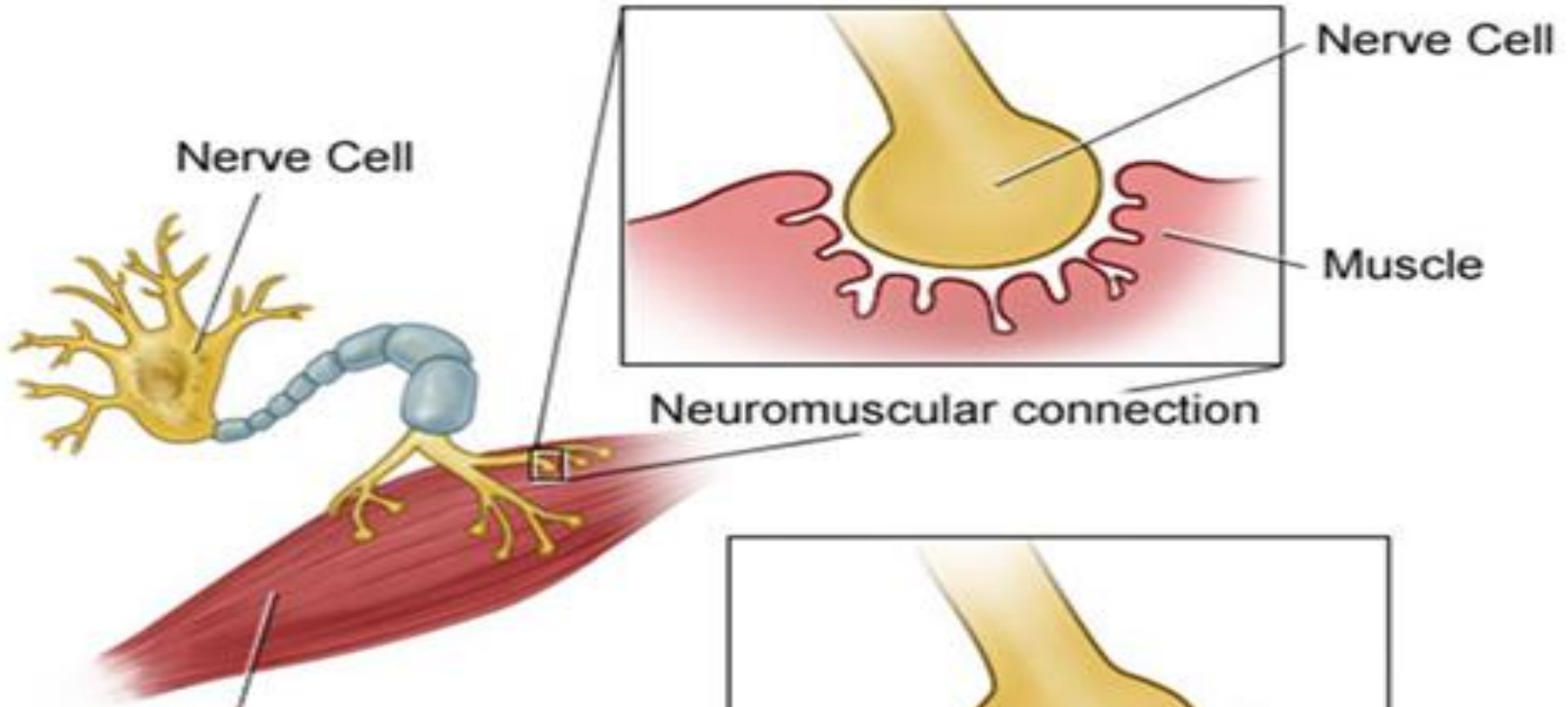
Продукция антител к нейрональной части синапса и Н-холинорецепторам



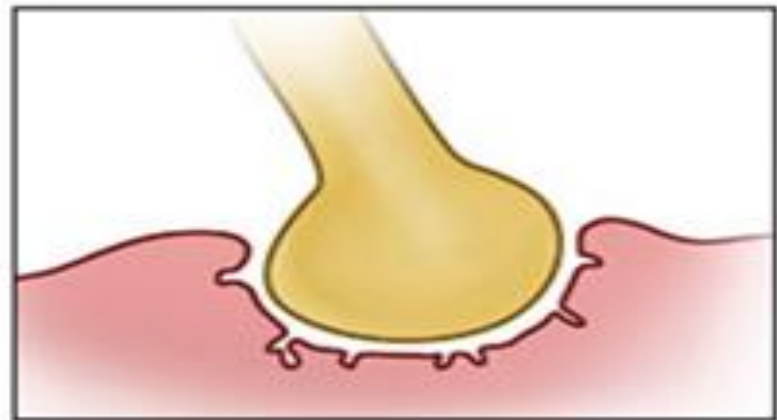
Антитела

Н-холинорецепторы

Myasthenia Gravis



Аутоиммунные поражения
нейрональной части синапса и
Н-холинорецепторов с
участием аутоантител.



Destruction of neuromuscular
connection (Myasthenia Gravis)

Myasthenia gravis

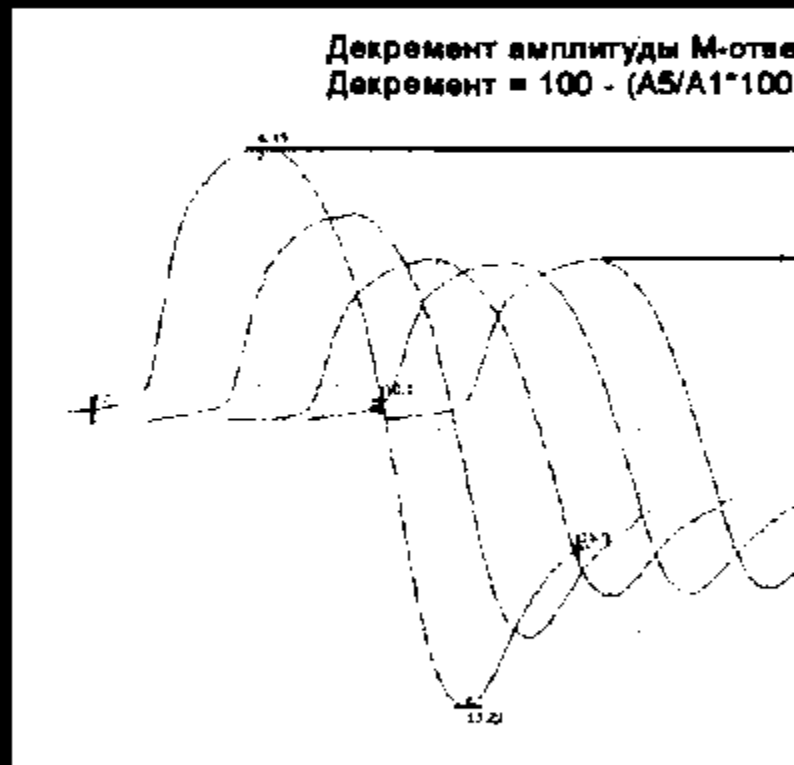
Актуальность

1. Особенности клинической картины миастении, её атипичное течение нередко расценивается как проявление других неврологических и соматических заболеваний.

2. Тяжесть течения заболевания, приводящая к инвалидизации пациентов , а нередко к летальным исходам , определяют необходимость ранней диагностики и применения эффективных методов лечения миастении.

Диагностика миастении

- Клинический осмотр, анамнез
- Функциональная проба на выявление патологической мышечной утомляемости.
- СНМГ: декремент-тест
- Прозериновая проба
- Повторный декремент-тест для выявления реакции на прозерин
- Клинический осмотр для выявления обратимости миастенических изменений на фоне прозерина
- Анализ крови на антитела к АХ-рецепторам.
- КТ органов переднего средостения



Современные методы диагностики миастении

1. Для оценки клинических проявлений и тяжести течения миастении используют количественную шкалу «The Quantitative Myasthenia Gravis» (QMGS), предложенную R.J. Barohn (1998).



1.Шкала количественной оценки двигательных нарушений по Varohn ,1998

Симптомы	Показатели /баллы			
Подъем головы	120 сек 0 баллов	30-119 сек 1 балл	1-29 сек 2 балла	0 сек 3 балла
Удержание ноги	100 сек 0 баллов	31-99 сек 1 балл	1-30 сек 2 балла	0 сек 3 балла
Динамометрия правая рука	М 45 и более кг Ж 30 и более кг 0 баллов	15-34 кг 10-24 кг 1 балл	5-14 кг 5-9 кг 2 балла	0-4 кг 0-4 кг 3 балла
Динамометрия левая рука	М 35 и более кг Ж 25 и более кг 0 баллов	15-34 кг 10-24 кг 1 балл	5-14 кг 5-9 кг 2 балла	0-4 кг 0-4 кг 3 балла
Жизненная емкость легких	80 и более % 0 баллов	65-79% 1 балл	50-64 % 2 балла	Менее 50% 3 балла

2. Шкала комплексной оценки миастении

Опросник, оценивающий влияние
миастении на повседневную
деятельность

Myasthenia Gravis-specific Activities of
Daily Living scale (MG-ADL), (G.I. Wolfe
и др., 1999)



Качественный параметр	Числовой параметр ,баллы			
	0	1	2	3
Общение	Норма	Проглатывает слова или говорит в нос	Постоянная нечленораздельная речь или говорит в нос, однако понять слова можно	Тяжело понять речь
Жевание	Норма	Устает от густой (твердой) пищи	Устает от мягкой пищи	Желудочный зонд
Глотание	Норма	Очень редко бывает удушье	Частое удушье, что делает необходимым смену диеты	Желудочный зонд
Дыхание	Норма	Короткое дыхание с напряжением	Прерывистое дыхание даже в состоянии покоя	Зависит от вентиляции
Ухудшение способности чистить зубы или расчесывать волосы	Нет	В отдыхе не нуждается, но требуется дополнительное усилие	Нужен период отдыха	Не может выполнять одну из этих функций
Ухудшение способности вставать со стула	Нет	Легкое, иногда использует руки	Умеренное, всегда использует руки	Серьезное, требует помощи
Раздвоение изображения	Нет	Происходит, но не ежедневно	Ежедневно, но не постоянно	Постоянно
Опущение век	Нет	Происходит, но не ежедневно	Ежедневно, но не постоянно	Постоянно

Клиника

- 1.Мышечная слабость
- 2.Патологическая утомляемость мышц при быстром восстановлении исходной силы; иногда достаточно 10-15 сек. Однако при повторной нагрузке восстановление происходит не так быстро. Нарастание слабости к вечеру.



- 3.Избирательное поражение мышц

- **4.Феномен генерализации мышечной слабости**
 - *Феномен Уолкера- после физической нагрузки - усиление птоза
 - *При жевании- свисание головы
 - *После длительной ходьбы- дыхательные расстройства
 - *При взгляде вперед- усиление птоза



Методы диагностики

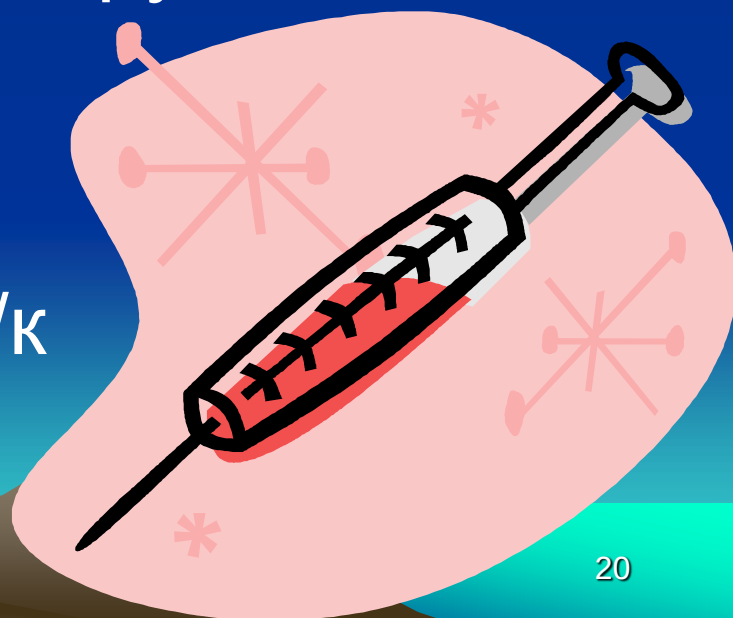
Для подтверждения диагноза миастении широко применяются:

- Фармакологические
- Электромиографические,
- Иммунологические
- Визуализационные методы

Прозериновая проба

После подкожного введения 0,05% раствора прозерина в дозе 1,5-3 мл (в зависимости от массы тела) отмечается обратимость двигательных нарушений через 20-40 минут.

Атропин -0,1% р-р 0,5 мл п/к

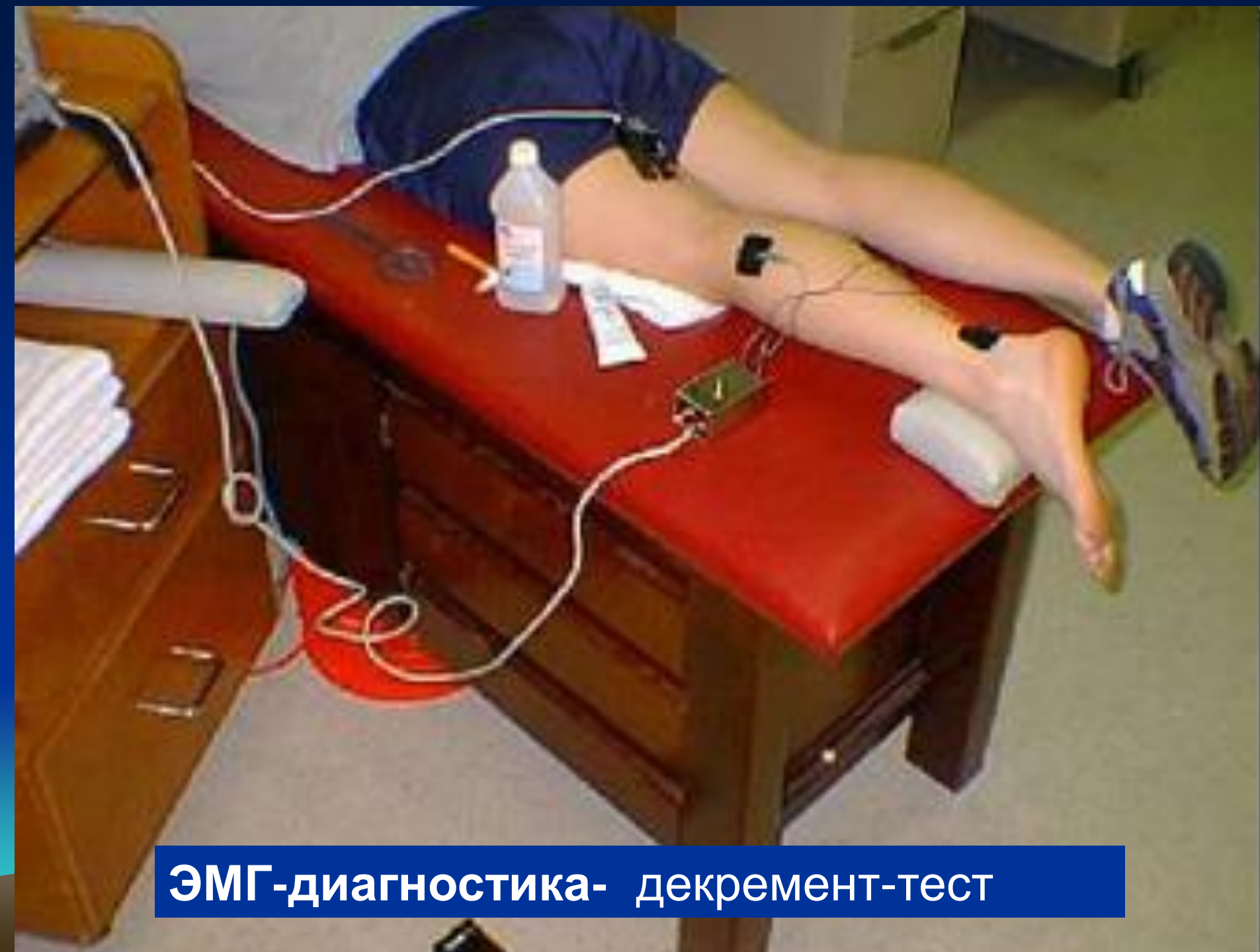


Прозериновая проба



После прозеринового теста:

- полная компенсация- у 15% пациентов
- неполная, нарастание на 2-3 балла –у 75%
- частичная, не во всех мышцах- у 10%



ЭМГ-диагностика- декремент-тест

ЭМГ-диагностика- декремент- тест

При стимуляции нерва частотой 3 имп/сек и 40 имп/сек происходит декремент (уменьшение) амплитуды М-ответа.

Также проводится прозериновая проба: увеличение амплитуды М-ответа- уменьшение или исчезновение декремента

Иммунологические исследования

- это самые современные методы диагностики миастении.

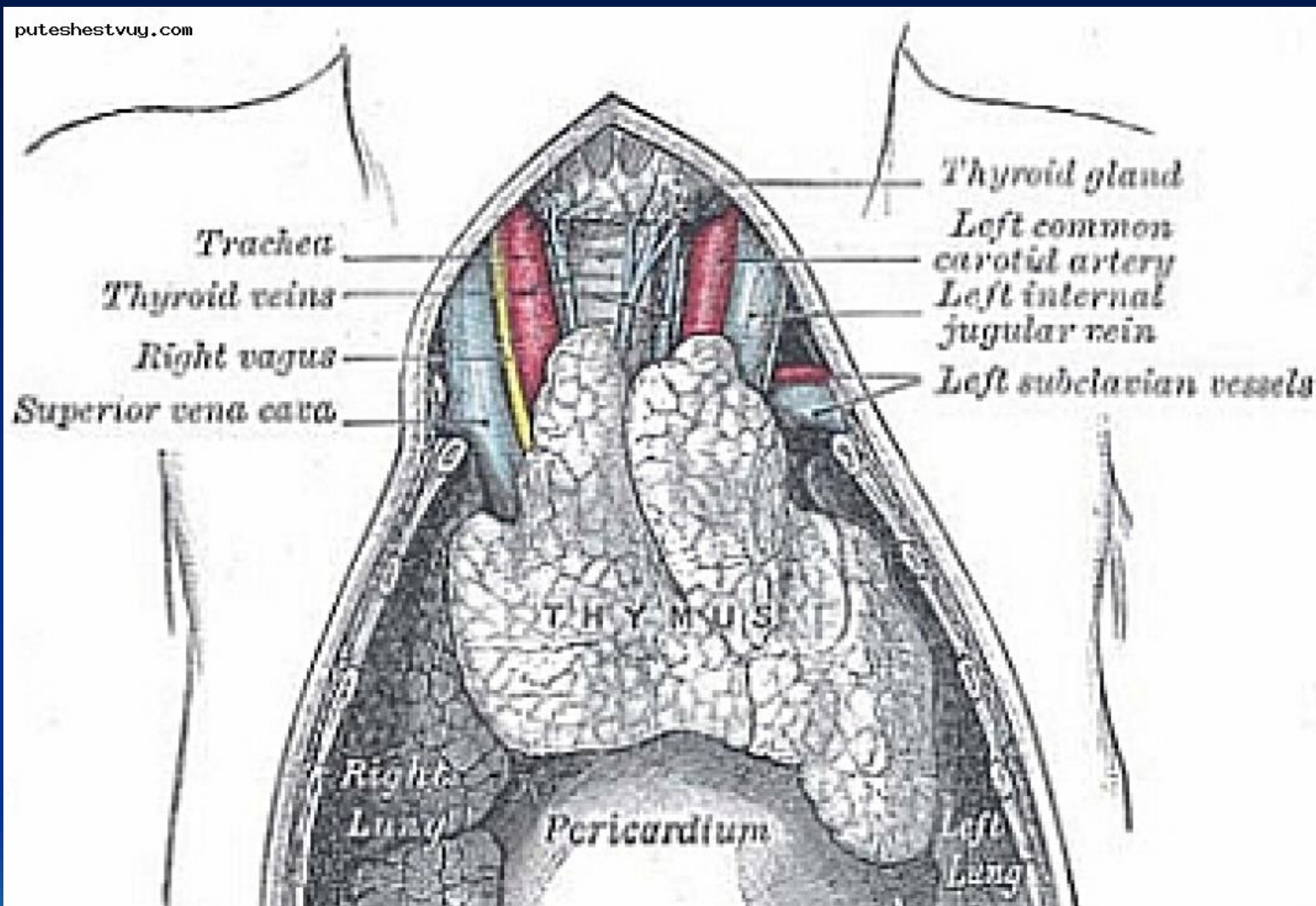
1. Высокий титр антител к ацетилхолиновым рецепторам постсинаптической мембраны.

Их выявление позволяет подтвердить диагноз миастении с вероятностью до 90%.

2. Антитела против титина - белка поперечно-полосатой мускулатуры – анти-титиновые антитела. Они обнаруживаются при миастении с тимомой. При гиперплазии тимуса антититиновых антител нет.

Для диагностики патологии вилочковой железы применяют рентгеновскую , компьютерную томографию органов переднего средостения, спиральную и мультиспиральную компьютерную томографию , магнитно-резонансную томографию, чувствительность которых составляет 95,7%





В 80% при миастении выявляется патология вилочковой железы: гиперплазия , тимома.

Основание для хирургического лечения.

Результаты дополнительных методов входят в число критериев диагностики миастении

- Сомнительный: клиническая картина
- Вероятный: клиническая картина +
прозериновый тест
- Достоверный (несомненный):
клиническая картина
+прозериновый тест
+декремент-тест
+иммунологические исследования
(антитела к ацетилхолиновым
рецепторам , антититиновые
антитела)

Лечение кризов

- 1.Перевод на ИВЛ .Показания:
 - *Нарушения ритма и глубины дыхания, более 40 в 1 мин, ЖЕЛ менее 15 мл/кг
 - *Цианоз
 - *Возбуждение
 - *Участие в дыхании вспомогательной мускулатуры
 - *Отсутствие реакции на введение АХЭП

- 2.Отмена АХЭП на 16-24 и более часов, иногда до 2-3 суток. При этом достигается синхронизация самостоятельного дыхания и циклов аппарата
- 3.Проведение прозериновой пробы через 16-24 часа от начала ИВЛ
- 4.Плазмаферез в объеме 500-1500мл № 2-5,через 1-2 дня или 1 раз в неделю

- 5.Иммуноглобулин
 - * 0,4 г/кг к/д №5

Иммуноглобулин-альтернатива -
плазмаферезу

Лечение внекризовых форм

- 1. Улучшение проведения возбуждения в нервно-мышечном синапсе
 - 1). Применение АХЭ препаратов
 - *Прозерин 0,05% р-р 1-2 мл п/к 0,015 г внутрь ; продолжительность действия 2-4 часа ; назначать не чаще, чем через 3-4 часа

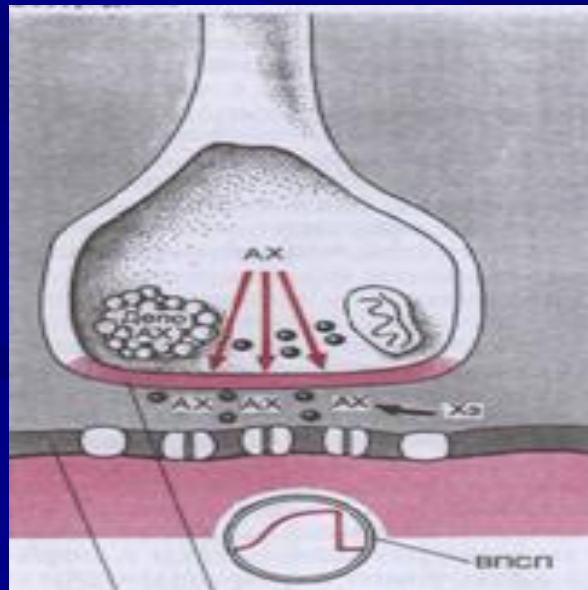
2).Калимин 0,5% р-р по 1 мл в/м
или в/в, по 0,06 г внутрь.

Эффект наступает через 15-45 мин и
продолжается 4-6 часов

3).Ипидакрин, ипигрикс

Фармакологическое действие

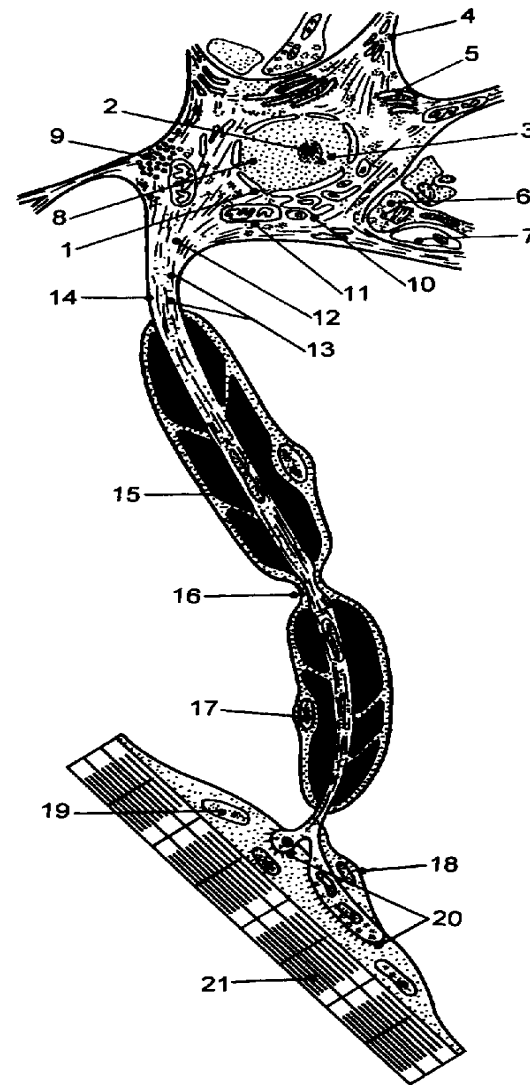
- Блокада калиевой проницаемости мембраны клеток
- Ингибирование холинэстеразы



Ипидакрин, ипигрикс.

Фармакологические эффекты

- 1. Улучшает и стимулирует нервно-мышечную передачу
- 2. Улучшает проведение импульсов в периферической нервной системе



Ипигрикс

- ИПИГРИКС® 5 мг/мл (0,5%) раствор и 15 мг/мл (1,5%) раствор для инъекций
- Таблетки 20 мг



3).Ипидакрин, ипигрикс

Способ применения и дозы

- Таблетки

По 20 мг 5-6 раз в сут. в течение 1-2 месяцев. Макс. 200 мг/сут

- Инъекции

По 1-2 мл 1,5% раствора 2 раза в день в/м в течение 10-12 дней

- Можно сочетать с АХЭП- прозеринном

Ипигрикс назначается в дозировке 60-120 мг препарата в сутки курсом 1-2 месяца ,как монотерапия , так и в комплексе с ЛС : преднизолон, иммуносупрессанты.

При применении АХЭ препаратов в случае мускаринового эффекта: урчание в животе, гиперсаливация, бронхорея, понос, брадикардия, назначают холинолитики (атропин 0,1% р-р) в соотношении 3:1.



Препараты калия

- *Хлорид калия по 1 г 3 раза в день или 4% -й р-р по 70 мл на 400 мл 5% р-ра глюкозы+ инсулин короткого действия 4-7 ЕД в/в капельно
- *Калий нормин по 1 г 3 раза в день
- *Верошпирон по 0,025-0,05 г 3-4 раза в день; задерживает калий

2.Коррекция иммунологических расстройств

- 1).Кортикостероиды:преднизолон,метипред
- 2).Иммунодепрессанты: азатиоприн, циклоспорин А, метотрексат
- 3).Иммуноглобулин

Кортикостероиды

1-й вариант: преднизолон с 10-20 мг в сутки внутрь с последующим увеличением дозы на 5 мг/день каждую неделю до наступления стойкой ремиссии.

Средняя доза при этом составляет 1 мг/кг массы тела в сутки .

Кортикостероиды

2-й вариант: преднизолон назначают в изначально достаточно высоких дозах (1-1.5 мг/кг в сутки) в сочетании с цитостатиками (азатиоприн, метотрексат). При достижении клинической ремиссии начинают снижение дозы преднизолона на 5 мг в сутки каждые 4 недели. Преимуществом второго варианта является быстрое клиническое улучшение.

Кортикостероиды

3-й вариант: пульс-терапия метилпреднизолона в дозе 500-2000 мг в сутки внутривенно капельно в течение 3-5 дней с последующим переходом на пероральный прием глюкокортикостероидов в индивидуальных дозировках из расчета 1-1,5 мг/кг в сутки с постепенным снижением дозы при стабилизации состояния .

Кортикостероиды

- Данный метод используется преимущественно при миастеническом кризе и, предпочтительно, в сочетании с плазмаферезом, иммуноадсорбцией или терапией внутривенными иммуноглобулинами в условиях отделения интенсивной терапии

Иммуносупрессивная терапия

К иммуносупрессорной терапии помимо глюкокортикостероидов относят азатиоприн. Лечение начинают с дозы 2-3 мг/кг в сутки, при наступлении ремиссии дозу снижают до 1 мг/кг в сутки.

Положительный результат лечения можно ожидать не ранее чем через несколько месяцев.

Иммуносупрессивная терапия

- К иммунодепрессантам второй линии относят циклоспорин А (сандиммун-неорал), метотрексат, микофенолат мофетил (селлсепт) и такролимус.
- Препараты второй линии имеют более низкий уровень доказательности их эффективности при миастении

Плазмаферез. Иммуноадсорбция

Плазмаферез является неспецифическим видом лечения с выведением всего объема циркулирующей плазмы.

Иммуноадсорбция - более селективный метод, предназначенный для удаления антител IgG.

Преимуществом иммуноадсорбции перед плазмаферезом является отсутствие необходимости замещения белков плазмы и факторов свертывания крови, меньшим числом осложнений и побочных эффектов.

Озонотерапия

К немедикаментозным методам лечения относится озонотерапия.

Озонотерапия - один из наиболее распространенных в мировой практике метод лечения, использующийся уже более 150 лет в различных областях медицины: терапии, хирургии, гинекологии, дерматологии, косметологии, стоматологии, гастроэнтерологии, неврологии.

Озонотерапия

В настоящее время доказана эффективность озонотерапии при патологии нервной системы, в частности, при дисциркуляторной энцефалопатии, ишемическом инсульте, вегетативной дисфункции, мигрени, рассеянном склерозе, компрессионно-ишемических невропатиях .

Озонотерапия

Однако работ, посвященных применению озонотерапии при миастении недостаточно.

Цель нашего исследования :

Оценить эффективность озонотерапии у больных миастенией на фоне комплексного лечения.

Озонотерапия

Материалы и методы

Нами наблюдалось в неврологической клинике 86 пациентов миастенией, среди них с генерализованной миастенией - 72 человека, с глазной формой миастении - 14 человек.

Средний возраст пациентов составил $51,32 \pm 1,5$ лет (от 18 до 70 лет), среди них было 50 женщин и 26 мужчин.

Озонотерапия

- Было сформировано 3 группы пациентов, которые отличались между собой наличием или отсутствием тимомы.

В 1-ю группу вошли 8 пациентов с тимомой, что подтверждалось результатами МСКТ.

2-ю группу составили 58 человека без тимомы.

В 3-ю группу вошло 20 пациентов, перенесших тимэктомию.

Озонотерапия

У пациентов без тимомы на фоне озонотерапии отмечалось улучшение клинической картины в виде значительного уменьшения количества баллов на 1- 3,5 балла по шкалам QMGDS и MG-ADL , что достоверно отличалось от группы пациентов, не получавших озонотерапии ($p < 0,05$).

Озонотерапия

- При оценке ЭМГ декремент-теста с круговой мышцы глаза на фоне озонотерапии показатели улучшились на 7% больше ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами, которым озонотерапия не проводилась. При оценке показателей функции внешнего дыхания у пациентов на фоне озонотерапии ЖЕЛ улучшалась на 4 % и ФЖЕЛ на 6 % больше, чем у пациентов, не получавших озонотерапию ($P < 0,05$).

Озонотерапия

Заключение.

Озотерапия в составе комплексного лечения больных миастенией является эффективной и рекомендуется её активное применение в практике врачей – неврологов.

Применение лекарственных средств

- Не показаны

1. Стрептомицин
2. Гентамицин
3. Тетрациклин
4. Пенициллин
5. Ампициллин
6. Сульфаниламиды
7. Линкомицин

- Показаны

1. Цефалоспорины
2. Левомецетин
3. Рифампицин
4. Нитрофураны
5. Изониазид

- Не показаны

1. Барбитураты
2. Дифенин
3. Карбамазепин
4. Бензодиазепины
5. Нейролептики
6. Препараты лития
7. Амитриптилин

- Показаны

1. Вальпроаты
2. Грандаксин

- Не показаны

1. Бета-блокаторы
2. Лидокаин
3. Хинидин
4. Антагонисты кальция
5. Купренил
6. Соли магния

- Показаны

1. Дигоксин
2. Аспирин и другие НПВС
3. Препараты золота

Диета



Овощи, изюм, курага,
бананы, творог,
печёная картошка

Хирургические методы



Тимэктомия

Торакотомический метод

Эндоскопический метод

--- Тимома

--- Гиперплазия вилочковой железы





Летальность за последние 5 лет-0%



Спасибо за внимание!