

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МИАСТЕНИЧЕСКОГО КРИЗА ПРИ ПОЗДНЕМ ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Лапшина О.В.^{1,2}, Седышев Д.В.¹, Беляков К.М.¹, Антипенко Е.А.², Густов А.В.²

¹ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, e-mail: olga-med@list.ru;

²ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ России, Нижний Новгород, e-mail: antipenkoea@gmail.com

Миастения – достаточно редкое заболевание, однако тяжесть его течения определяет значимость своевременной диагностики и лечения, особенно при развитии миастенического криза. В настоящее время отмечено учащение развития миастении в пожилом возрасте. Летальность при миастении у лиц старше 60 лет достигает 48,3 %. В работе проанализировано течение миастенического криза у 13 пожилых пациентов. Представлена сравнительная характеристика пациентов молодого и пожилого возраста, госпитализированных по поводу миастенического криза. Выявлено преобладание холинэргического компонента у пожилых, что требует более длительных сроков отмены антихолинэстеразных препаратов в отделении реанимации и интенсивной терапии. Преобладающим провоцирующим фактором развития миастенического криза у пожилых являлось бесконтрольное самостоятельное увеличение кратности приема и дозировки антихолинэстеразных препаратов, что указывает на необходимость систематического контроля за клиническими проявлениями миастении и дозировкой препаратов у пациентов старше 60 лет.

Ключевые слова: миастения гравис, миастенический криз, смешанный криз, миастения у пожилых людей.

PECULIARITIES OF MYASTHENIC CRISIS IN THE LATE ONSET OF THE DISEASE

Lapshina O.V.^{1,2}, Sedyshev D.V.¹, Belyakov K.M.¹, Antipenko E.A.², Gustov A.V.²,

¹Nizhny Novgorod Regional Clinical hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, e-mail: olga-med@list.ru;

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, e-mail: antipenkoea@gmail.com

Myasthenia gravis is a rare but very severity disease. So the early diagnosis and timely treatment are very importance, especially in case of myasthenic crisis. The increasing of incidence of myasthenia in elderly was fixed in many articles. The level of mortality for this patients is more than 48 percent. 13 causes of myasthenia gravis in elderly patients were analyzed. The characteristics of myasthenic crisis in the old and young patients were compered. The prevalence of cholinergic component of crisis was occur in elderly patients. So more longer cancellation period for anticholinesterase drugs is required for elderly patients. The predominant precipitating factors for myasthenic crisis in elderly was uncontrolled increase in frequency and doses of anticholinesterase drugs.

Keywords: myasthenia gravis, myasthenic crisis, mixed crisis, myasthenia gravis in elderly.

Миастения – хроническое быстро прогрессирующее аутоиммунное заболевание, характеризующееся нарушением нервно-мышечной передачи вследствие образования аутоантител к различным аутоантигенным эпитопам периферического нейромышечного аппарата, клинически проявляющееся слабостью и патологической мышечной утомляемостью [1].

Если раньше миастения считалась редким заболеванием с распространенностью в 60-е годы XX века 0,5–5 случаев на 100 000 человек, то в настоящее время заболевание считается довольно частым явлением с распространенностью 4,8–5,0 до 17,5–20,3 на 100 000 человек с ежегодным увеличением количества больных на 5–10 % во всех возрастных группах [2-8]. При миастении часто нарушается трудоспособность и нередко наступает инвалидизация

больных, снижение качества жизни, что обуславливает высокую медицинскую и социальную значимость проблемы.

Среди факторов, предрасполагающих развитие миастении, выделяют следующие: психотравмирующие ситуации, интенсивные физические нагрузки, перегревание, перенесенные инфекции, хирургические вмешательства, беременность и роды. Отмечена роль генетических факторов.

Развитие миастении может начаться как у новорожденных, так и у людей пожилого возраста. В настоящее время выделяют 2 основных возрастных пика дебюта заболевания: ранний (от 20 до 40 лет) и поздний (после 60 лет). В настоящее время отмечен значительный рост развития миастении у пожилых людей. Среди заболевших женщин в 3 раза больше, чем мужчин. Однако у пациентов возрастной группы старше 50 лет соотношение женщин и мужчин почти выравнивается – 1:0,85 [1,2,4,6,8].

По данным зарубежной литературы [9,10] на основании клинических, эпидемиологических, иммунологических, генетических исследований миастения подразделяется на:

- глазную;
- генерализованную с ранним началом (возраст больных менее 45 лет), часто ассоциируемую с гиперплазией тимуса;
- генерализованную с поздним началом (возраст больных более 45 лет), сопровождающуюся возрастной инволюцией и атрофией тимуса;
- тимома-ассоциированную форму.

Установлено, что в возрасте 60–70 лет, количество тимических миоидных клеток уменьшается и может достигать состояния, близкого к дефициту [9,10].

Диагностика миастении у больных разных возрастных групп проходит одинаковым образом, однако, у пожилых людей она является довольно проблематичной ввиду того, что мышечная слабость в данном возрасте расценивается врачами как симптом других заболеваний: болезнь двигательного нейрона, инсульт, полиневропатия, хроническая обструктивная болезнь легких и др. В некоторых случаях миастения может сочетаться с данными патологиями, поэтому существует риск того, что диагноз «миастения» не будет установлен [9,10]. Причем, как правило, развитию миастении предшествуют различного рода патологические процессы, связанные с соматическими заболеваниями [2,11].

К патогномичным клинико-физиологическим маркерам миастении относятся:

1. Синдром мышечной слабости и патологической мышечной утомляемости.
2. Драматическая реакция на ингибиторы ацетилхолинэстеразы.
3. Избирательное поражение отдельных мышечных групп.

4. Ремиттирующее течение.

5. Положительный результат декремент-теста при электронейромиографии – наличие типичного декремент-ответа амплитуды и / или площади М-ответа мышечного потенциала действия у пятого, по сравнению с первым стимулом, в ответ на сверхинтенсивные стимуляции добавочного или лицевого нерва с частотой 3 Гц до и после изометрического тетанического сокращения.

Одной из важных особенностей миастении, как и других аутоиммунных заболеваний, является хроническое течение с обострениями и ремиссиями. Возможно развитие тяжелых состояний – кризов.

Криз – внезапное стремительное ухудшение нервно-мышечной передачи, приводящее к значительной слабости бульбарной и дыхательной мускулатуры. Именно с ними связана летальность больных миастенией, которая в настоящее время составляет 4–8 % [2,8,11].

V. Liu [12] у 1,3 % больных с поздней миастенией наблюдал злокачественное течение. По данным A. Storm-Mathisen [10] летальность у лиц старше 60 лет достигает 48,3 %. Опасность для жизни больного возникает при развитии миастенического криза, что чаще всего связано с прогрессированием заболевания под влиянием неблагоприятных факторов (инфекции, операции) или вызвано ятрогенией (отменой препаратов, назначением неадекватной дозы лекарств или средств, противопоказанных при миастении). При нарастании генерализованной мышечной слабости возникает угроза остановки дыхания и развития острой сердечной недостаточности. В патогенезе миастенического криза ключевую роль играет уменьшение плотности холинергических рецепторов постсинаптической мембраны.

При передозировке антихолинэстеразными препаратами развивается холинергический криз. Внешне он напоминает миастенический, но при нем наблюдаются мускарино- и никотиноподобные эффекты, обусловленные избыточной активацией никотиновых и мускариновых холинорецепторов.

При смешанном миастеническом кризе имеют место 2 компонента – миастенический и холинергический, от преобладания того или иного зависит тактика ведения больного.

Цель: проанализировать течение миастенического криза при позднем дебюте миастении.

Материалы и методы. Мы наблюдали 13 случаев миастенического криза. Все пациенты с кризом были поделены на 2 группы. Первая группа включала пациентов в молодом возрасте до 35 лет – 4 человека. Во вторую группу вошли пациенты в пожилом возрасте (60 лет и старше) – 9 человек.

Всем больным было проведено неврологическое обследование, мультиспиральная компьютерная томография органов средостения и ЭНМГ-декремент тест.

Результаты

В период с 2013 по 2015 год в ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» было зарегистрировано 13 пациентов с кризом. У всех пациентов имелась генерализованная форма миастении с выраженными дыхательными и бульбарными нарушениями.

Среди наблюдаемых пациентов преобладали лица в возрасте 60–80 лет – 9 человек и лишь у 4 человек, в 1/3 наблюдений – миастенический криз развился в возрасте 19–35 лет. Пациентов с миастеническим кризом в возрасте с 35 до 60 лет не было. Среди пациентов преобладали женщины – 11 человек.

Длительность заболевания у всех наблюдаемых составляла $5,77 \pm 1,84$ лет, среди молодых пациентов $9 \pm 5,1$ лет; у больных в возраст 60 лет и старше – $4,33 \pm 1,46$ лет.

У 2 человек наблюдался миастенический криз, который проявлялся выраженными бульбарными нарушениями, нарастающей дыхательной недостаточностью, быстро нарастающей слабостью скелетной мускулатуры, что повлекло за собой госпитализацию пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии и их перевод на искусственную вентиляцию легких.

У 2 человек наблюдался холинэргический криз, что было связано с передозировкой антихолинэстеразных препаратов. Внешне холинэргический криз напоминает миастенический и характеризуется ухудшением состояния, генерализацией мышечной слабости, появлением или усугублением бульбарных расстройств, дыхательных нарушений. Всегда грубо страдают мышцы лица, жевательные мышцы, мышцы плечевого пояса. Наиболее устойчивы к передозировке мышцы глаз и тазового пояса. В отличие от миастенического криза в этом случае наблюдаются отчетливые вегетативные расстройства, характерные для мускаринового и никотинового эффектов: усиленная саливация и отделение бронхиальной слизи, потливость, бурная перистальтика кишечника, разлитые боли в животе, нередко профузный жидкий стул, частое мочеиспускание, может наступить повторная рвота. Помимо этого, характерны сужение зрачков, брадикардия, гипотония, распространенные фасцикуляции в мышцах, иногда судороги, ощущение спазма в горле. Могут развиваться потеря сознания, непроизвольное мочеиспускание.

У оставшихся 9 человек наблюдался смешанный криз, что наиболее часто встречается в клинической практике. Он сочетает в себе все клинические черты миастенического и холинэргического кризов, описанных выше. Это самый тяжелый вариант витальных нарушений у больных миастенией. Особенность распределения двигательных расстройств в

период смешанного криза состоит в том, что при полной функциональной несостоятельности кранио-бульбарной и дыхательной мускулатуры сила мышц рук и ног может быть снижена незначительно. Кроме того, обращает внимание неодинаковая обратимость двигательных нарушений в различных мышечных группах на фоне приема антихолинэстеразных препаратов. Именно этот тип криза наиболее часто приводит к летальному исходу у больных с миастенией.

В таблице представлена сравнительная характеристика пациентов молодого и пожилого возраста, госпитализированных по поводу миастенического криза. Средний возраст дебюта миастении в возрастной группе 60–80 лет равнялся $64,5 \pm 7,7$ года, средняя длительность заболевания – $3,7 \pm 0,8$ года, у одной пациентки заболевание дебютировало миастеническим кризом в возрасте 60 лет.

Провоцирующим фактором развития криза у шести из тринадцати человек было перенесенное острое респираторное вирусное заболевание, пять человек из шести при этом бесконтрольно принимали антихолинэстеразные препараты; у троих экзacerbацию спровоцировало оперативное лечение (кесарево сечение, эндопротезирование тазобедренного сустава), у троих человек – перенесенные психо-эмоциональные стрессовые ситуации, при этом двое самостоятельно увеличили дозу антихолинэстеразных препаратов, у одного пациента декомпенсацию вызвала физическая нагрузка.

Общими для обеих возрастных групп провоцирующими факторами развития миастенического криза были перенесенные острые респираторные вирусные заболевания и стрессовые состояния. Однако в группе пожилых пациентов преобладающим провоцирующим фактором было бесконтрольное самостоятельное увеличение кратности приема и дозировки антихолинэстеразных препаратов. Так, семь из девяти пожилых пациентов самостоятельно увеличивали дозу антихолинэстеразных препаратов до 6–8 таблеток в сутки.

Причины, побуждающие пациентов повышать суточную дозу антихолинэстеразных препаратов, нуждаются в дополнительном изучении. Это может быть связано с ухудшением общего самочувствия как на фоне острого респираторного заболевания, так и вследствие сопутствующей патологии в пожилом возрасте. Низкая комплаентность этих пациентов в некоторых случаях обусловлена наличием когнитивного дефекта, вызванного возрастными изменениями или являющимся следствием цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, ассоциированных с пожилым возрастом.

Проблема недостаточной приверженности больных лечению актуальна при многих хронических заболеваниях. Так, до 50 % пациентов с артериальной гипертензией, бронхиальной астмой, атеросклерозом с гиперлипидемией, сахарным диабетом, эпилепсией

и другими заболеваниями самостоятельно прерывают лечение, назначенное врачом [13]. Считается, что низкая комплаентность является главной причиной уменьшения выраженности терапевтического действия препаратов с доказанной эффективностью. Отсутствие или снижение комплаентности существенно повышает вероятность развития осложнений основного заболевания. Это один из существенных факторов, ведущих к снижению качества жизни больных и увеличению затрат на лечение. К сожалению, пациенты с миастенией в этом плане не являются счастливым исключением, несмотря на тяжесть патологии.

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с миастеническим кризом

Показатель	Пациенты в возрасте 19–35 лет	Пациенты в возрасте 60–80 лет
Возраст дебюта заболевания	25,3±6,3	64,5±7,7
Длительность заболевания	8,7±0,3	3,7±0,8
Провоцирующие факторы криза	Кесарево сечение, роды, стресс, ОРВИ	ОРВИ, самовольное увеличение дозы антихолинэстеразных препаратов, стресс
Тип криза	Миастенический	Холинергический, смешанный
Длительность отмены АХЭП в ОРИТ	3 дня	5 дней

У пациентов с поздним дебютом миастении имел место криз смешанного типа с преобладанием холинергического компонента, что проявлялось в виде повышенного слюноотделения, диареи, болей в животе, потливости, судорог, фасцикулярных подергиваний. Холинергический характер криза являлся закономерным следствием предшествующей передозировки антихолинергических препаратов.

У молодых пациентов развивался миастенический криз с характерной для него клинической картиной.

Все пациенты с развившимся кризом поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии, где им проводился следующий комплекс терапевтических мероприятий:

- адекватное дыхание с помощью искусственной вентиляции легких;
- постановка назогастрального зонда для обеспечения глотания;
- отмена антихолинэстеразных препаратов;
- пульс-терапия метипредом в дозе 1000 мг в/в капельно 1 раз в день в течение 5 дней, с последующим переходом на пероральный прием глюкокортикостероидной терапии с расчётом индивидуальной дозы препарата;
- плазмаферез 3–5 процедур.

Период отмены антихолинэстеразных препаратов у пациентов пожилого возраста был более длительным (5 дней), чем у молодых (3 дня), что было связано с характером криза. Известно, что холинергический и смешанный кризы, которые в нашем наблюдательной исследовании чаще встречались у пожилых пациентов, имеют более тяжелое и затяжное, по сравнению с миастеническим кризом течение. Соответственно более длительным у пациентов старшей возрастной группы был и период респираторной поддержки.

Заключение. Таким образом, криз является достаточно частым осложнением миастении у пациентов с поздним дебютом заболевания. По нашим данным, кризовое течение миастении чаще встречалось у пациентов пожилого возраста, чем у молодых больных. При этом особенностью течения миастенического криза у пожилых является преобладание холинергического компонента, что требует более длительной отмены антихолинэстеразных препаратов. Самостоятельное бесконтрольное повышение пациентами суточных дозировок антихолинэстеразных препаратов является важным провоцирующим фактором развития кризов у больных с поздним дебютом заболевания, что требует более тщательного динамического наблюдения за состоянием пациентов, дополнительного контроля за клиническими проявлениями миастении и крайней осторожностью при повышении дозы антихолинэстеразных препаратов.

Список литературы

1. Школьник В.М., Кальбус А.И., Бараненко А.Н., Погорелов А.В. Миастения: современные подходы к диагностике и лечению / В.М. Школьник и [др.] // Украинский неврологический журнал. 2014. – № 2(31). – С. 12-17.
- Алексеева Т.М., Косачев В.Д., Халмурзина А.Н. Клинико-иммунологические особенности миастении и подходы к ее терапии у лиц пожилого возраста / Т.М. Алексеева, В.Д. Косачев, А.Н. Халмурзина // Нервно-мышечные болезни. – 2016. – № 6. – С.10-16.

2. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология: Национальное руководство / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1064 с.
3. Косачев В.Д., Жулев Н.М., Невзорова В.В. Особенности начала миастении у лиц пожилого и старческого возраста /В.Д. Косачев, Н.М. Жулев, В.В. Невзорова // Российский семейный врач. – 2010. – № 3. – С.35-37.
4. Романова Т.В. Консервативное лечение миастении в условиях миастенического центра /Т.В. Романова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – №5(4). – С. 28-33.
5. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы /А.Г. Санадзе. – М.: ЛитТерра, 2012. 255 с.
6. Смолин А.И. Миастения: варианты клинического течения, дифференцированное лечение и качество жизни пациентов: дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2015. – 127 с.
7. Щербакова Н.И., Пирадов М.А., Павлова Е.М., Рябинкина Ю.В., Пирогов В.Н., Гуркина Г.Т. Причины, факторы риска, клинические предикты развития кризов у больных миастенией /Н.И. Щербакова и [др.] // Неврологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 11-19.
8. Melzer N., Ruck T., Fuhr P., Gold R., Hohlfeld R., Marx A. et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society // Journal of Neurology. – 2016. – Vol. 263. – P. 1473-1494.
9. Strobel P., Storm-Mathisen A, Moritz R., Leite M.I., Willcox N., Chuang W.Y., Gold R., Nix W., Schalke B., Kiefer R., Muller-Hermelink H.K., Jaretzki I.A., Newsom-Davis J., Marx A. The ageing and myasthenic thymus: a morphometric study validating a standard procedure in the histological workup of thymic specimens // Journal of Neuroimmunology. – 200. – Vol. 201–202. – P. 64-73.
10. Aarli J.A. Myasthenia gravis in the elderly: is it different? // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2008. – Vol. 1132. – P. 238-243.
11. Liu Z., Lai Y., Yao S., Feng H., Zou J., Liu W., Lei Y., Zhu H., Cheng C. Clinical outcomes of thymectomy in myasthenia gravis patients with a history of crisis // World Journal of Surgery. – 2016. – Vol. 40(11). – P. 2681-2687.
12. WHO. World Health Organization Reproductive Health Library. 2003. Geneva, World Health Organization. – URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4883e>.