

Приложение к Приказу
Министерства здравоохранения
Приднестровской Молдавской Республики
от «06» 03 2025 года № 176-02

Клинические рекомендации
«Миастения»

Коды по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10): G70.0; G70.2; G70.8; G70.9

Возрастная группа: Взрослые, дети

Год утверждения (частота пересмотра): 2025 (пересмотр каждые 5 лет)

Оглавление

Список сокращений.....	3
Термины и определения.....	4
1. Краткая информация.....	4
1.1 Определение.....	4
1.2 Этиология и патогенез.....	5
1.3 Эпидемиология.....	6
1.4 Кодирование по МКБ 10.....	6
1.5 Классификация.....	7
1.6 Клиническая картина.....	8
2. Диагностика.....	11
2.1 Жалобы и анамнез.....	12
2.2 Физикальное обследование.....	12
2.3 Лабораторная диагностика.....	13
2.4 Инструментальная диагностика.....	14
2.5 Иная диагностика.....	15
3. Лечение.....	17
3.1 Консервативное лечение.....	17
3.2 Хирургическое лечение.....	21
3.3 Иное лечение.....	22
4. Реабилитация.....	27
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	27
6. Организация медицинской помощи.....	28
7. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома.....	28
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	30
Список литературы.....	31
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	35
Приложение А2. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата.....	36
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	37
Приложение В. Информация для пациента.....	39
Приложение Г. Шкалы оценки, опросники и т.д., приведенные в клинических рекомендациях ...	41

Список сокращений

- БАС — боковой амиотрофический склероз
- ВМС — врождённые миастенические синдромы
- ВН — временная нетрудоспособность
- ВУИ — внутриутробная инфекция
- Г-6-Ф-аза — глюкозо-6-фосфатаза
- ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
- КТ — компьютерная томография
- МКБ — Международная классификация болезней
- МСК — мышечная специфическая киназа
- ПОЛ — перекисное окисление липидов
- ПЭТ — позитронная эмиссионная томография
- РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»
- СРБ — С-реактивный белок
- ТБК — тиобарбитуровая кислота
- ТЭ — тимэктомия
- ФГА — фитогемагглютинин
- ЭАМГ — экспериментальная аутоиммунная миастения гравис
- ЭМГ — электромиография, электромиограмма
- ЭНМГ — электронейромиография
- HLA — humanleucocyteantigens (человеческий лейкоцитарный антиген)
- MGFA — Myasthenia Gravis Foundation of America (Американский фонд изучения миастении)
- MuSK — мышечно-специфическая киназа
- QMGS — Quantitative Myasthenia Gravis Score (шкала количественной оценки тяжести клинических проявлений миастении)

Термины и определения

Миастенический криз – острое жизнеугрожающее состояние, характеризующееся нарастающей мышечной слабостью с развитием нарушений глотания и дыхательной недостаточности, требующей применения инвазивной или неинвазивной вентиляции легких.

Иммуносорбция – метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на удалении целевых компонентов из плазмы крови, получаемой после отделения клеток крови посредством центрифужной или мембранной технологий, путем сорбции на иммуносорбенте, за счет связывания с иммобилизованными на поверхности сорбента антителами, специфичными к целевому компоненту.

Инструментальная диагностика – диагностика с использованием для обследования пациента различных приборов, аппаратов и инструментов.

Плазмаферез – неселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, в основе которого лежит полное или частичное удаление плазмы, выделенной из крови посредством центрифужной или мембранной технологии.

Плазмообмен – плазмаферез с объемом эксфузии плазмы более 70% объема циркулирующей плазмы.

Плазмофильтрация каскадная – селективный мембранный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на принципе фильтрационного и конвекционного массопереноса через полупроницаемую мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента давления, обеспечивающий эффективное удаление из плазмы крови после отделения клеток крови посредством центрифужной или мембранной технологий высокомолекулярных крупноглобулярных компонентов плазмы и других молекул и надмолекулярных структур, размер которых больше размера молекулы альбумина.

1. Краткая информация

1.1 Определение.

Миастения (от др. греч. myasthenia - «мышца» «бессилие, слабость», gravis - «тяжёлое») - аутоиммунное, хроническое, нервно-мышечное заболевание, с прогрессирующим течением, характеризующееся патологически быстрой утомляемостью поперечнополосатых мышц.

Первые описания болезни были даны английским врачом T. Willis в 1672 г. – «...женщина постепенно и временно теряла силу и возможность говорить, пока не стала

молчать как рыба». Позднее, болезнь подробно освещалась в статьях S. Wilks (1877), W. Erb (1879), H. Oppenheim (1887). S. Wilks в 1877 году наблюдал случай бульбарного паралича с вовлечением дыхательной мускулатуры, закончившийся смертью. При аутопсии не было обнаружено никаких изменений. Начало клинического изучения миастении связывается с именем W. Erb, представившего более детальную характеристику клинических проявлений заболевания (1879). Им было описано 3 случая миастении.

1.2 Этиология и патогенез

Стресс, перенесённые вирусные заболевания или проблемы с эндокринной системой, так и совокупность других факторов могут послужить триггером развития заболевания. Миастению связывают с аутоиммунными нарушениями: ревматоидным артритом, В12-дефицитной анемией и системной красной волчанкой.

Также причиной миастении может стать патология тимуса (вилочковой железы) — главного органа иммунной системы. В частности, её развитие может быть связано с тимомой — группой опухолей вилочковой железы. В 30 % случаях они являются злокачественными.

Провоцирующими факторами развития миастении являются:

- вирусные заболевания;
- беременность и роды;
- стресс;
- чрезмерные физические нагрузки;
- травмы;
- аллергические реакции (конъюнктивит, атопический дерматит);
- приём некоторых лекарств (например, антибиотиков), особенно при заболеваниях почек

Патогенез. При миастении антитела и аутореактивные Т-клетки поражают антигенные мишени полипептидной природы, расположенные на постсинаптической мембране и в мышечной клетке. К ним относятся мышечный ацетилхолиновый рецептор, мышечно-специфическая тирозинкиназа (MuSK), рианодинновый рецептор (RyR), титин-протеин и др. В последние годы также обнаружены антитела к некоторым цитокинам, ганглиозидаммиелина нервной ткани и другим белковым структурам [4]. Поражение этих и некоторых других антигенных мишеней приводит к нарушению нервно-мышечной передачи, проявляющейся мышечной слабостью и патологической утомляемостью [6].

В нормальном нервно-мышечном соединении количество освобождающегося на нервный импульс медиатора (ацетилхолина) значительно превышает необходимое для генерации потенциала концевой пластинки и возникновения потенциала действия мышечного волокна. Количество ацетилхолиновых рецепторов на постсинаптической мембране также

существенно больше, чем необходимо для эффективного взаимодействия возбуждения мышечного волокна ацетилхолином [9]. Подобный запас прочности функционирования нормального нервно-мышечного синапса называют фактором надежности. При миастении имеет место не только уменьшение плотности рецепторов на постсинаптической мембране, но и нарушение их функционального состояния, разрушение складок постсинаптической мембраны и изменение формы синаптической щели. Все это приводит к снижению фактора надежности.

1.3 Эпидемиология

Распространённость миастении составляет 10 случаев болезни на 100 тысяч человек. Считается, что число больных, у которых не выявлено заболевание в 2-3 раза в больше. Чаще всего ею страдают мужчины и женщины 20-30 лет., соотношение мужчин и женщин равно 1:3. В пожилом возрасте соотношение выравнивается. Однако другие возрастные группы также не защищены от этого заболевания: оно может развиваться как в раннем детстве, так и в глубокой старости. Среди беременных миастения встречается в одном из 20 тысяч случаев [1].

Детская миастения составляет 10-24 % от всех заболевших. В 10 % случаев заболевание сочетается с аутоиммунным гипотиреозом, в 80 % случаев ассоциируется с гиперплазией тимуса, в 15% - с тимомой (из них в 30 % злокачественной), также может сопровождаться тиреотоксикозом, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой [3].

Заболевание приводит к инвалидизации в 60-70 % случаев, а при отсутствии эффективного лечения - и к гибели больных.

Уровень убедительности рекомендации – В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарий: встречается миастения одинаково часто во всех странах мира. Удельный вес миастении среди нервно-мышечной патологии составляет 60% (10–24 случая на 100 000 населения). Колебания распространенности этой болезни в различных регионах мира определяются в большей степени качеством диагностики заболевания, чем истинными эпидемиологическими различиями.

1.4 Кодирование по МКБ 10

G70.0 – Myasthenia gravis

G70.2 - Врожденная или приобретенная миастения

G70.8 - Другие нарушения нервно-мышечного синапса

G70.9 - Нарушение нервно-мышечного синапса неуточненное

1.5 Классификация

Клиническая классификация миастении (Гехт Б. М., 1965)

К локальным формам относятся:

1. Глазная форма - сопровождается двоением в глазах, косоглазием, плохой фокусировкой взгляда, опущением верхних век с двух сторон. Не опасна для жизни, приводит к умеренной инвалидизации. Без лечения в течение года может перерасти в генерализованную миастению [9].
2. Бульбарная форма - проявляется гнусавостью голоса и невняtnостью речи, поперхиванием твёрдой пищей и попаданием жидкости в нос.
3. Краниальная форма - проявляется невняtnостью речи, вялостью мимики и жевательными нарушениями

К генерализованным формам относятся:

1. Миастения новорождённых (или неонатальная миастения) — временная форма заболевания, возникает у некоторых детей, рождённых от матерей с миастенией. Как правило, симптомы проходят спустя несколько недель или месяцев после рождения [11].
2. Врождённая миастения — крайне редкая форма болезни. Обычно симптомы возникают сразу после рождения и сохраняются на всю жизнь. Выделяют два типа такой формы болезни:
 - доброкачественную с частичным или полным ограничением подвижности глазных яблок (офтальмопарезом или офтальмоплегией);
 - семейную детскую — сопровождается опущением век, нарушением глотания и дыхания, которые сохраняются годами, глазодвигательные функции в норме.
3. Юношеская миастения (или ювенильная миастения) — в большинстве случаев (75 %) проявляется после 10 лет, редко — после первого года жизни ребёнка. В отличие от других форм болезни, птозу век может сопутствовать косоглазие, офтальмоплегия и подёргивание век. У детей 2-10 лет данная форма может развиваться остро и молниеносно. Без своевременной диагностики и тщательного лечения прогноз неблагоприятный: при поражении дыхательных мышц может возникнуть удушье и аспирация, требуется поддержка дыхания.
4. Генерализованная миастения взрослых.

Генерализованную миастению взрослых можно разделить по стадиям:

- лёгкая;
- умеренная;
- тяжёлая;

- острая молниеносная;
- поздняя тяжёлая;
- с ранним развитием мышечных атрофий.

Также миастению можно разделить по характеру течения. Выделяют:

- миастенические эпизоды — характерно быстрое регрессирование, промежуток между эпизодами может составлять от нескольких месяцев до 10 лет;
- миастеническое состояние — проявляется развитием симптоматики в течение нескольких месяцев с последующей длительной стабилизацией процесса;
- прогрессирующая миастения — развивается и прогрессирует достаточно медленно, через какое-то время возможна стабилизация состояния;
- злокачественная форма миастении — является наиболее тяжёлой, характеризуется быстрым вовлечением всё новых и новых мышц, что приводит к утяжелению состояния.

1.6 Клиническая картина

В клинической картине миастении преобладают: как жалоба двоение в глазах, опущение век, утомление мышц челюстно-лицевой мускулатуры при длительном пережёвывании пищи. Также может возникнуть слабость в руках и ногах, кашель после глотания и охриплость голоса. Все эти признаки болезни появляются после нагрузки на соответствующие мышцы, чаще во второй половине дня, и становятся менее выраженными после отдыха или охлаждения задействованных мышц [8,10].

Симптомы многообразные. Они зависят от формы патологии:

- Доброкачественная миастения характеризуется пощёргиванием во время еды и офтальмоплегией — полной неподвижностью глазных яблок.
- При семейной детской миастении пощёргивание во время еды усиливается и становится резко выраженным, из-за чего пациенту трудно глотать. В связи со слабостью дыхательных мышц затрудняется дыхание.
- Юношеская миастения проявляется опущением век, обездвиженностью глазных яблок, пощёргиванием при приёме пищи и, затем, нарушением глотания. У больных развивается слабость всех мышц, у 40 % — дыхательные нарушения.
- Генерализованная (распространённая) миастения проявляется расстройствами глотания, слабостью туловищной мускулатуры и дыхательными нарушениями.
- Глазная миастения отличается поражением только мышц глаз и век.

- Бульбарная миастения возникает при синдроме поражения определённых черепных нервов. Она проявляется гнусавостью голоса, поперхиванием во время еды и невнятистью речи.
- Краниальная миастения сопровождается поражением некоторых черепно-мозговых нервов, в том числе глазодвигательных. Также в результате вовлечения мимических мышц и жевательной мускулатуры развивается нарушение речи.

Осложнения.

Важную роль в развитии миастении играет нейромедиатор ацетилхолин. Его недостаток приводит к нарушению работы дыхательных мышц. В результате может резко нарушиться дыхание, вплоть до его остановки.

К наиболее значимым осложнениям миастении относятся холинергический и миастенический криз.

Миастенический криз.

Развитие криза связано с уменьшением плотности холинорецепторов постсинаптической мембраны вследствие их комплемент-опосредованного разрушения и с изменением функционального состояния оставшихся рецепторов и ионных каналов. Тяжелые генерализованные миастенические кризы проявляются различной степенью угнетения сознания, выраженными бульбарными нарушениями, нарастающей дыхательной недостаточностью, резкой слабостью скелетной мускулатуры [11].

Расстройства дыхания неуклонно прогрессируют на протяжении нескольких часов, а иногда даже минут. Вначале дыхание становится частым, поверхностным, с включением вспомогательных мышц, затем редким, прерывистым [13]. В дальнейшем развивается гипоксия с гиперемией лица, сменяющейся цианозом. Появляются тревога, возбуждение. Развивается двигательное беспокойство, затем полная остановка дыхания, спутанность и утрата сознания.

Нарушение сердечно-сосудистой деятельности в момент криза выражается увеличением ЧСС до 150-180 в минуту и повышением АД до 200 мм рт.ст. В дальнейшем АД понижается, пульс становится вначале напряженным, затем аритмичным, редким, нитевидным. Усиливаются вегетативные симптомы - саливация, потоотделение. При крайней степени тяжести потеря сознания сопровождается непроизвольным мочеиспусканием и дефекацией [11].

При тяжелых генерализованных миастенических кризах развиваются явления гипоксической энцефалопатии с образованием непостоянной пирамидной симптоматики (симметричное повышение сухожильных рефлексов, появление патологических стопных знаков).

Причинами возникновения миастенического криза становятся:

- патология органов дыхания, в том числе ОРВИ с поражением верхних отделов респираторного тракта;
- аспирационная пневмония;
- сепсис;
- оперативные вмешательства, которые выполняются под общей анестезией (особенно тимэктомию).

Холинергический криз.

Криз обусловлен избыточной активацией никотиновых и мускариновых холинорецепторов вследствие передозировки антихолинэстеразных препаратов [14]. При этом типе криза наряду с развитием генерализованной слабости мышц формируется весь комплекс побочных холинергических эффектов. В основе двигательных и вегетативных расстройств при холинергическом кризе лежат гиперполяризация постсинаптической мембраны и десенситизация холинорецепторов, что связано с выраженной блокадой ацетилхолинэстеразы и вызванным этим избыточным поступлением ацетилхолина к холинорецепторам постсинаптической мембраны.

Холинергические кризы наблюдают довольно редко (у 3% больных), и развиваются они более медленно, чем миастенические. Во всех случаях возникновение их связано с передозировкой антихолинэстеразных препаратов [12]. В течение суток или нескольких дней состояние больных ухудшается, нарастают слабость и утомляемость, больной не выдерживает прежнего интервала между приемами антихолинэстеразных препаратов, появляются отдельные признаки холинергической интоксикации, затем, после очередной инъекции или перорального приема антихолинэстеразных препаратов (на высоте их действия - обычно через 30-40 мин), развивается картина криза, симулирующего миастенические расстройства [15].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: диагноз холинергического криза основывается на парадоксальном снижении мышечной силы (без предшествующей провокации физическим усилием) в ответ на обычную или увеличенную дозу антихолинэстеразных препаратов.

Смешанный криз.

В клинической практике наблюдают чаще всего. Трудность его диагностики заключается в том, что он сочетает в себе все клинические черты миастенического и холинергического кризов, описанные выше. Это самый тяжелый вариант витальных нарушений у больных миастенией. В литературе комбинированный криз называют ломким (brittle) вследствие противоположности механизмов действия, лежащих в его основе. С

одной стороны, больной нуждается в немедленном приеме антихолинэстеразных препаратов, а с другой - он не переносит их, и его состояние ухудшается после их введения [11].

Предвестниками смешанных кризов являются скрытые или явные признаки хронической холинергической интоксикации, описанные выше. В клиническом течении смешанных кризов выделяют две фазы: первая - миастеническая - проявляется усугублением бульбарных и дыхательных нарушений, генерализацией двигательных расстройств и адекватной реакцией на прием антихолинэстеразных препаратов; вторая - холинергическая - характеризуется клиническими проявлениями холинергического криза [13].

Особенность распределения двигательных расстройств в период смешанного криза состоит в том, что при полной функциональной несостоятельности краниобульбарной и дыхательной мускулатуры сила мышц рук и ног может быть снижена незначительно [14].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: клинический опыт позволяет считать, что холинергические и смешанные кризы развиваются у больных с преимущественно краниобульбарной формой миастении, у которых существенно снижен порог между лечебной и токсичной дозой антихолинэстеразных препаратов.

Существует ряд лекарственных препаратов, провоцирующих развитие осложнений миастении. К ним относятся:

- бензодиазепины;
- антидепрессанты;
- препараты, нормализующие мышечный тонус;
- антибиотики (аминогликозиды, макролиды, тетрациклины);
- препараты, содержащие йод и магний;
- нарушение схемы приёма кортикостероидов и антихолинэстеразных препаратов.

2. Диагностика

В основе диагностики МГ лежат четыре основных критерия:

1. Клинический
2. Фармакологический
3. Электрофизиологический
4. Иммунологический

2.1 Жалобы и анамнез

Диагностика миастении начинается со сбора анамнеза. Важное значение имеют данные анамнеза, указывающие на наличие в прошлом кратковременных эпизодов слабости и утомляемости, полностью или частично регрессировавших самопроизвольно или на фоне неспецифического лечения [15,19]. Имеет определенное значение и семейный анамнез (наличие у родственников нервно-мышечных, аутоиммунных и онкологических заболеваний).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Наиболее высокая заболеваемость встречается в двух возрастных категориях: 20-40 лет (в этот период чаще болеют женщины) и 65-75 лет (в этот период женщины и мужчины поражаются одинаково часто). При расспросе больного нужно уточнить: Когда началось заболевание? – сколько времени назад (дни, недели, месяцы, годы). Нарастают ли слабость в ногах и руках к вечеру? Имеется ли двоение в глазах, нарушение глотания, изменения голоса? Если болезнь прогрессирует, то с чего она началась? Какими хроническими заболеваниями болеет и что постоянно принимает?

Необходимо расспросить пациента о наличии двоения в глазах, опущения век, затруднения жевания, нарушения речи, глотания (уточнить, затруднено глотание преимущественно жидкой или твердой пищи, а также, не попадает ли жидкая пища при глотании в нос). Расспросить о наличии мышечной слабости и утомляемости, а также о динамичности симптомов в течение дня. Расспросить о затруднении дыхания, одышке.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: В дебюте заболевания 62,8% имеют только глазные симптомы (птоз, диплопия, офтальмопарез). В 14,8% случаев миастения дебютирует изолировано с бульбарных нарушений и только у 4,8% пациентов МГ начинается с изолированной слабости конечностей. Изолированная слабость мышц-разгибателей шеи наблюдается в 1,3% случаев, а дебют МГ с дыхательных нарушений отмечается в 0,5% случаев. Если дебют заболевания был с глазных симптомов, генерализация МГ чаще всего происходит в первые два года заболевания.

2.2 Физикальное обследование

При физикальном обследовании необходимо обращать внимание на птоз век, бульбарные расстройства (проблемы, связанные с глотанием пищи) .

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: клинически МГ проявляется слабостью мышц и синдромом патологической мышечной утомляемости (усилением слабости при физической нагрузке и уменьшением

после отдыха и после сна) [33]. Для миастении характерно избирательное поражение одних мышц при сохранности других: часто встречаются птоз, офтальмопарез, бульбарные нарушения, слабость мышц конечностей и могут наблюдаться дыхательные нарушения [21,28,30]. Характерным также является несоответствие локализации слабости зоне иннервации отдельных нервов [21].

При глазной форме поражаются экстраокулярные мышцы, обычно асимметрично, с типичными симптомами в виде периодического опущения верхнего века (птоз) и двоения в глазах (бинокулярной диплопии). Размер зрачков и зрачковые реакции сохранены. Птоз при глазной форме может быть изолированным. Может наблюдаться симптом Симпсона (при взгляде вверх нарастает птоз) [35]. Подергивание век Когана для диагностики миастении имеет чувствительность от 50% до 99% и специфичность от 75% до 100% (после взгляда вниз 10-15 секунд при взгляде прямо возникает кратковременное подергивание пораженного верхнего века). Выявление симптома Когана усиливает подозрение на миастению, но не является патогномоничным [36,37].

При генерализованной форме наблюдается также симметричное нарушение мимики лица, слабость жевательных мышц, поражение околобульбарных мышц (дизартрия, нарастающая при речевой нагрузке, назолалия, дисфония, дисфагия, часто с назальной регургитацией жидкой пищи). Бульбарные и дыхательные нарушения могут быть опасны для жизни и требовать интенсивной терапии [33,38]. Помимо лица наиболее пораженными мышцами при миастении являются отводящие мышцы плеча, сгибатели бедра и мышцы шеи [39]. Корреляции между мышечной слабостью и длительностью заболевания нет [29]. Сухожильные рефлексы при миастении сохранены, чувствительных и координаторных нарушений нет. Нарушения функции тазовых органов, как правило, нет. Для серопозитивной миастении с антителами к АХР не характерны мышечные атрофии, при миастении с антителами к MuSK могут наблюдаться атрофии языка и других мышц [38]. Клиническая оценка респираторных функций включает в себя оценку экскурсии грудной клетки, кашлевого толчка и частоты дыхания.

2.3 Лабораторная диагностика

- Всем пациентам с подозрением на миастению проводят исследование антител к ацетилхолиновым рецепторам для подтверждения диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).
Комментарии: положительный результат антител к АХР в совокупности с характерной клинической картиной, синдромом патологической мышечной утомляемости подтверждает диагноз миастении. Отрицательный результат антител к АХР может наблюдаться при серонегативной миастении, в этом случае необходимо исследование

антител к MuSK, а также следует исключить другие заболевания, клиническая картина которых может напоминать миастению. В редких случаях может наблюдаться ложноположительный результат антител к AXP.

- При отрицательных результатах антител к ацетилхолиновым рецепторам проводится исследование антител к MuSK.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: положительный результат антител к MuSK доказывает наличие миастении, ассоциированной с антителами к MuSK. Специфичность антител к MuSK очень высока (97–98%), и все же необходимо помнить, что в 1,9% случаев возможен ложноположительный результат. Дважды серонегативная миастения (при которой отсутствуют антитела к AXP и MuSK) встречается примерно в 15% случаев генерализованной и 50% глазной миастении. У пациентов с дважды серонегативной миастенией могут выявляться низкоафинные антитела к AXP (не определяемые рутинными методами исследования), антитела к LRP4, агрину и кортактину.

2.4 Инструментальная диагностика

- Всем пациентам с подозрением на миастению рекомендуется проведение низкочастотной ритмической стимуляции нерва (декремент-тест), включающее в себя предактивационную пробу, пробу с постактивационным облегчением и пробу с постактивационным истощением [35,40].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: рекомендуется супрамаксимальная непрямая стимуляция нерва частотой 2-5 Гц 5-10 стимулов (чаще всего используется стимуляция частотой 3 Гц, 5 стимулов). Проба с постактивационным облегчением (ПАО) проводится после изометрического напряжения исследуемой мышцы 10 секунд (до 1 минуты), а проба с постактивационным истощением (ПАИ) проводится через 1-5 минут после изометрического напряжения. Достаточным для оценки ПАИ является интервал 2 минуты. Для миастении характерно наличие декремента амплитуды М-волны в форме «гиперболы» или U-образная форма, декремент амплитуды наиболее выражен между 1-2 стимулом и менее выражен между 4-5 стимулом. Для большинства мышц патологическим считается декремент более 10%. В пробе ПАО декремент уменьшается или регрессирует, а в пробе ПАИ снова увеличивается. Выбор мышцы зависит от клинической картины и проводится в клинически слабой мышце.

При глазной форме миастении рекомендуется исследование круговой мышцы глаза. При наличии бульбарных нарушений рекомендуется исследование двубрюшной мышцы.

При генерализованной форме миастении наиболее чувствительными являются дельтовидная, трапецевидная мышцы. Наименее чувствительными являются мышцы кисти, которых следует избегать при выборе мышцы для исследования. Чувствительность низкочастотной ритмической стимуляции нерва при генерализованной форме МГ составляет 71,6%, при глазной форме 38,5%

- При подозрении на пресинаптический уровень поражения проведение пробы с физической нагрузкой или высокочастотной ритмической стимуляцией нерва (тетанизацией мышцы) [26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: тетанизация является болезненной процедурой и тяжело переносится пациентами, поэтому выполнять ее необходимо по строгим показаниям. Тетанизация не требуется для диагностики миастении, а необходима для дифференциальной диагностики с пресинаптическим уровнем поражения (синдромом Ламберта-Итона, ботулизмом).

С клинической картиной миастении и отсутствием нарушений нервно-мышечной передачи при низкочастотной ритмической стимуляции нерва проведение электромиографии одиночного мышечного волокна (исследование джиттера) [30].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: чувствительность электромиографии одиночного мышечного волокна по разным оценкам составляет 77-96%. Чувствительность ЭМГ ОМВ при глазной форме составляет 80%, а при генерализованной 95-99%.

2.5 Иная диагностика

Для исключения тимомы и гиперплазии тимуса пациентам проводится КТ органов переднего средостения или КТ органов грудной полости [33].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: визуализация органов переднего средостения позволяет выявить гиперплазию вилочковой железы или тимому. КТ органов переднего средостения с контрастным усилением предпочтительнее, чем МРТ. Частота повторной визуализации органов переднего средостения определяется индивидуально. Как правило, при отсутствии изменений повторное исследование не требуется, но может быть выполнено повторно через несколько лет наблюдения. Необходимость визуализации после тимэктомии или после удаления тимомы определяется торакальным хирургом.

При выявлении тимомы, КТ органов переднего средостения или органов грудной проводится с контрастным усилением [25].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: в случае аллергических реакций на йодсодержащее контрастное вещество или противопоказаний к проведению КТ с контрастным усилением, проводится иной метод визуализации.

Дифференциальная диагностика

Миастению необходимо отличать от следующих заболеваний:

- гиперплазия (увеличение) вилочковой железы;
- тимома;
- заболевания щитовидной железы;
- системные заболевания соединительной ткани;
- болезни крови;
- кожные заболевания (витилиго или пузырчатка);
- рассеянный склероз;
- саркоидоз;
- язвенный колит.

Клиническая картина тимомы варьирует от бессимптомного течения до миастении с выраженными симптомами. Помимо слабости и утомляемости мышц для неё характерен кашель, боль в области груди и одышка. Чтобы исключить её, необходимо провести КТ или МРТ переднего средостения.

Миастенические синдромы также возникают при:

- паранеопластических процессах (миастеническом синдроме Ламберта — Итона);
- ботулизме;
- поли- и дерматомиозите;
- семейном прогрессирующем бульбарном параличе;
- гипотиреоидной миопатии;
- боковом амиотрофическом склерозе (БАС).

Особое внимание следует уделять дифференциальной диагностике между холинергическим и миастеническим кризом. Первый тип криза встречается всего лишь у 3 % больных и начинается медленнее, чем миастенический криз. Он всегда связан с передозировкой антихолинэстеразными препаратами [24]. В течение суток или более у пациента нарастает слабость и утомляемость, он не выдерживает прежнего интервала между приёмами данных средств, мышечная сила в ответ на стандартную или увеличенную дозу препарата снижается даже без предшествующей физической нагрузки.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: важное диагностическое значение при определении типа криза имеет прозериновая проба: пациенту подкожно вводят 2 мл 0,05 % прозерина. В течение 30 минут после введения препарата при холинергическом кризе отмечается уменьшение мышечной слабости, тогда как при миастеническом кризе мышечная сила увеличивается.

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение.

Лечение миастении состоит из симптоматической и патогенетической терапии. К симптоматической терапии относятся антихолинэстеразные препараты. К патогенетическим методам лечения – назначение ГКС, цитостатических препаратов, препаратов ИГЧ, проведение плазмафереза, препаратов на основе моноклональных антител, а также хирургического лечения – удаление вилочковой железы (тимэктомия) [22].

Симптоматическое лечение МГ.

В качестве препаратов, временно увеличивающих количество АХ в синаптической щели и, таким образом, улучшающих нервно-мышечную передачу применяются АХЭП – пиридостигмина бромид.

Рекомендуется назначение пиридостигмина бромида** в качестве симптоматической терапии первого ряда при МГ. Препарат принимается перорально. Разовая доза подбирается в зависимости от клинического эффекта и выраженности побочных холинергических явлений.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: начальная доза 30 мг до 4 раз в сутки на протяжении 2-4 дней. При нормальной переносимости и отсутствии побочных явлений разовую дозу увеличивают до 60 мг с кратностью приема до 4 раз в сутки на протяжении 5 дней. При необходимости можно увеличивать разовую дозу до 90 мг – до 4 приемов в сутки. Разовая доза пиридостигмина бромида при необходимости может быть увеличена до 120 мг, но при этом увеличивается риск развития побочных эффектов.

Передозировка АХЭП может привести к снижению эффективности препарата и ухудшению течения миастении вплоть до развития холинергического криза, поэтому подбирая режим приема АХЭП следует регулярно мониторить Ми Н-холинергические побочные эффекты (дискомфорт и боли в живот, диарея, ринорея, бронхорея, снижение АД, мышечные подергивания, крампи и др.) и при их появлении и, тем более, нарастании - своевременно корректировать терапию, уменьшая дозировку или кратность приемов.

Оптимальной является доза, обеспечивающая баланс между отчетливым клиническим улучшением и минимальными холинергическими эффектами [25,29]. При серонегативной МГ с антителами к MuSK ответ на терапию АХЭП может быть менее выражен, чем у пациентов с АХР-позитивной формой заболевания. При глазной форме миастении также может отмечаться ограниченный эффект АХЭП. При этом птоз реагирует на терапию лучше, в то время как объем движений глазных яблок при приеме препарата часто полностью не восстанавливается.

При достижении ремиссии заболевания на фоне патогенетических методов лечения потребность пациента в АХЭП может снижаться. В таких случаях необходимо корректировать прием АХЭП в зависимости от потребности.

Патогенетическое лечение.

К препаратам патогенетической терапии первого ряда относятся ГКС, оказывающие многосторонний ингибирующий эффект на иммунный ответ.

Рекомендуется назначение преднизолона* пациентам с МГ при недостаточной компенсации симптомов на фоне симптоматической терапии пиридостигмина бромидом. Препарат принимается перорально.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: терапевтическая доза варьируется в пределах 0,75-1,5 мг/кг массы тела (60-100 мг). Препарат назначают по альтернирующей схеме (через день). Первоначально препарат можно назначать в терапевтической стартовой дозе. Вместе с тем в ряде случаев при назначении больших доз ГКС в течение первых двух недель возможно ухудшение течения МГ, что делает целесообразным начинать терапию с низких доз (5-25 мг) с постепенным титрованием до терапевтической. Уменьшение выраженности симптомов в большинстве случаев начинает отмечаться уже через 2-6 недель после начала терапии. Отчетливый клинический эффект достигается в течение 3-х месяцев.

Устойчивой ремиссии заболевания при назначении ГКС удается добиться в 70-80% случаев. После достижения клинического эффекта дозу постепенно снижают до полной отмены или до низких поддерживающих доз, которые пациент принимает длительное время.

Терапия ГКС сопряжена с большим количеством возможных побочных эффектов, таким как набор веса, сахарный диабет, гипертония, язвенная болезнь желудка и 12-типерстной кишки, катаракта, глаукома, остеопороз и психические расстройства. В связи с этим при длительной терапии данными препаратами рекомендовано наблюдение пациента специалистами соответствующего профиля для профилактики, своевременного выявления

и коррекции нарушений [30]. К препаратам патогенетической терапии второго ряда относятся цитостатические препараты.

Рекомендуется назначение азатиоприна* пациентам с МГ или в виде монотерапии или в комбинации с ГКС при недостаточном эффекте монотерапии ГКС в случаях невозможности снизить поддерживающую дозу ГКС ниже 15-20 мг через день, при значимых побочных эффектах от терапии ГКС, затрудняющих длительный прием пациентом поддерживающих доз, а также у пациентов с сахарным диабетом или остеопорозом, у которых не удалось добиться быстрой ремиссии при терапии ГКС. Препарат назначают перорально [35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: типичная начальная доза азатиоприна составляет 50 мг в день в течение одной недели, затем ее увеличивают на 50 мг каждую неделю до терапевтической дозы в 2-3 мг/кг в день, разделяя на 2-3 приема. Азатиоприн обладает длительно развивающимся эффектом. Отчетливое клиническое улучшение наблюдается не ранее чем через 4-6 месяцев после начала приема препарата. После достижения ремиссии целесообразно продолжать терапию по крайней мере в течение двух-трех лет, после чего под тщательным наблюдением с целью выявления рецидивов можно начать постепенное снижение дозы азатиоприна до полной отмены.

Наиболее частыми побочными эффектами азатиоприна являются лейкопения и гепатотоксичность. Необходимо регулярное проведение общего анализа крови (форменные элементы), а также мочевины, электролитов и лабораторных показателей функций печени [32]. В начале терапии на фоне повышения дозы азатиоприна до терапевтической лабораторный мониторинг проводят еженедельно, а затем ежемесячно.

При наличии лабораторных изменений дозу препарата стоит уменьшить. В 10-20% случаев на начальных этапах лечения (первые 1-2 недели) может наблюдаться непереносимость в виде специфической лекарственной реакции, проявляющаяся повышением температуры и недомоганием, что требует немедленной и окончательной отмены приема препарата [33].

Рекомендуется назначение циклоспорина* пациентам с МГ в комбинации с ГКС или в виде монотерапии при недостаточном эффекте от приема ГКС и азатиоприна, или при побочных эффектах, затрудняющих длительное ведение пациентов на данных препаратах. Препарат назначают перорально.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: начальная доза составляет 3-4 мг/кг в сутки, разделенные на 2 приема. Отчетливый клинический эффект у большинства пациентов наблюдается через 6 месяцев,

однако в некоторых случаях улучшение может отмечаться на более ранних сроках лечения – начиная с 3 недель приема препарата. После достижения устойчивого клинического улучшения доза может быть снижена до 2-2,5 мг/кг в сутки. Наиболее частыми побочными эффектами при приеме циклоспорина являются нефротоксичность и артериальная гипертензия. Необходимо регулярное исследование креатинина крови и мониторинг АД.

Рекомендуется назначение метотрексата* пациентам с МГ в качестве средства третьей линии в комбинации с ГКС при недостаточном эффекте от приема ГКС или при побочных эффектах, затрудняющих длительное ведение пациентов на данных препаратах [36]. Препарат назначают перорально.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: начальная доза 10 мг/нед с постепенным увеличением до 20-25 мг/нед в течение 2 месяцев. Устойчивый эффект в большинстве случаев отмечается через 10-12 месяцев приема препарата. После стабилизации состояния возможно медленное и осторожное снижение дозы. Наиболее частыми побочными эффектами при приеме метотрексата являются гепатотоксичность, язвенный стоматит, лейкопения, анемия.

Рекомендовано регулярное проведение общего анализа крови и мониторинг печеночных показателей в биохимическом анализе крови. Для профилактики стоматита целесообразно назначение фолиевой кислоты в дозе 1 мг/сут. К более редкому осложнению относят фиброз легких, что требует осторожности при назначении препарата пациентам с заболеваниями легких [33].

Учитывая, что метотрексат обладает тератогенным действием, его применения следует избегать у женщин беременных или планирующих беременность, во время беременности и кормления грудью. Кроме того, препарат обладает мутагенным действием, поэтому перед его назначением мужчинам целесообразно обсудить возможность сохранения спермы [35].

Рекомендуется назначение иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения* (ВВИГ) в качестве краткосрочной патогенетической терапии у пациентов с жизнеугрожающими симптомами МГ, такими как выраженные бульбарные нарушения и нарастающая дыхательная недостаточность, резистентными к базовой патогенетической терапии и требующих быстрого ответа на лечение, а также в качестве предоперационной подготовки перед тимэктомией в случае выраженной симптоматики, требующей компенсации перед хирургическим лечением [34].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: универсальный протокол введения ВВИГ – суммарная доза на курс 2 г/кг, вводимая ежедневно в течение 5 дней (0,4 г/кг в день). Клиническое улучшение развивается через 10-14 дней и сохраняется в течение 4-18 недель. Инфузию следует начинать со скорости 0,5–1 мл/кг/час в течение первых 15–30 минут. При отсутствии побочных реакций скорость можно постепенно увеличивать каждые 15–30 минут до максимальной - 3–6 мл/кг/час [38]. Наиболее частыми побочными эффектами при введении ВВИГ являются лихорадка, тошнота, головная боль, местные кожные реакции, как правило, носящие умеренный характер. В редких случаях возможны такие серьезные побочные эффекты, как острая почечная недостаточность, гемолитическая анемия, тяжелые аллергические реакции, тромбоэмболические осложнения. Данный вид лечения рекомендовано проводить в ЛПУ III уровня.

Рекомендуется назначение ритуксимаба* пациентам с рефрактерным течением серопозитивной формы МГ, недостаточно реагирующей на остальные методы лечения. Препарат вводится внутривенно капельно .

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: наиболее распространенный режим введения ритуксимаба - 375 мг/м² еженедельно – в течение 4 недель, положительный эффект может наблюдаться через 1-3 месяца. Введение может быть повторено при необходимости через 6 месяцев. Введение препарата проводится под наблюдением в стационаре при наличии необходимых условий для проведения реанимационных мероприятий.

К наиболее частым побочным эффектам относятся кожная сыпь, зуд, боль в горле, головная боль, тошнота, озноб, артериальная гипотензия; аллергические реакции, анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Одним из редких, но потенциально фатальных осложнений терапии ритуксимабом является прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, связанная с реактивацией JC-вируса (ДНК-содержащий вирус из семейства полиомавирусов) [35,40]. Перед каждой инфузией препарата Ритуксимаб рекомендован пероральный прием парацетамола 1000 мг для профилактики головной боли и дифенгидрамина 25 мг для профилактики кожного зуда. Применение моноклональных антител рекомендовано в ЛПУ III уровня. В течение курса лечения рекомендован ежемесячный мониторинг общего анализа крови.

3.2 Хирургическое лечение .

Рекомендуется проведение тимэктомии пациентам с гиперплазией тимуса с рефрактерным течением серопозитивной формы МГ, при недостаточной эффективности

монотерапии ГКС, комплексной терапии ГКС и цитостатических препаратов или побочных эффектах от проводимой терапии, делающих затруднительными длительный прием препаратов. Эффект от лечения наступает в течение 1 года после вмешательства в виде уменьшения необходимой дозы и продолжительности терапии иммуносупрессивными препаратами, а также уменьшения количества обострений заболевания. Наиболее хорошие результаты отмечаются у пациентов до 65 лет, имеющих небольшую длительность заболевания МГ (до 5 лет) [35,39].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: оперативное вмешательство проводится планово с предварительной стабилизацией состояния в случае тяжелого течения МГ при помощи проведения курса плазмафереза, введения внутривенного иммуноглобулина или усиления иммуносупрессивной терапии. Достоверных преимуществ расширенной трансстеральной тимэктомии перед менее инвазивными методиками операции не выявлено, поэтому целесообразно использование малоинвазивных вмешательств (торакоскопическая или роботассистированная тимэктомия).

Рекомендуется проведение тимэктомии пациентам с серопозитивной формой МГ при наличии тимомы.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: оперативное вмешательство проводится планово с предварительной стабилизацией состояния в случае тяжелого течения МГ при помощи проведения курса плазмафереза, введения внутривенного иммуноглобулина или усиления иммуносупрессивной терапии.

При наличии тимомы с опухолью удаляется вся ткань тимуса. При тимомах расширенная трансстеральная методика может быть рекомендована при наличии инвазивного роста, выраженного спаечного процесса и риска массивного кровотечения, которое сложно контролировать при применении малоинвазивных техник. В остальных случаях предпочтение следует отдавать малоинвазивным методикам (торакоскопическая и робот-ассистированная тимэктомия) [40].

3.3 Иное лечение.

Методы экстракорпоральной гемокоррекции.

Применение неселективного плазмафереза (плазмообмен - ПО), полуселективного плазмафереза (плазмофильтрация каскадная - КПФ) и селективного плазмафереза

(иммуносорбция - ИС) показано в качестве патогенетической терапии миастении гравис для пациентов с тяжелым обострением заболевания при наличии жизнеугрожающих симптомов, таких как выраженные бульбарные нарушения и нарастающая дыхательная недостаточность, при резистентности к базовой патогенетической терапии или в качестве предоперационной подготовки перед тимэктомией [32,39].

ПО/КПФ/ИС могут использоваться в качестве терапии первой линии МГ, в качестве монотерапии или в сочетании с другими методами патогенетической терапии (кортикостероиды, ВВИГ, цитостатики). ПО, КПФ и ИС продемонстрировали равную эффективность в лечении МГ [42].

Выделяют два режима проведения ПО/КПФ/ИС при МГ:

- 1) краткосрочное лечение - применяется при миастенических кризах и обострениях МГ с жизнеугрожающими симптомами (тяжелая генерализованная мышечная слабость, выраженные бульбарные нарушения, нарастающая дыхательная недостаточность). Также используется для предоперационной подготовки перед тимэктомией. Курс краткосрочного лечения составляет 3-6 сеансов, проводимых ежедневно или через день в течение 10-14 дней. Клиническое улучшение обычно развивается через 1-12 дней и сохраняется в течение 4-12 недель [42].
- 2) долгосрочное лечение - используется для поддержания частичной или полной ремиссии МГ у пациентов с частыми обострениями (более 2 обострений в год), при резистентности или непереносимости медикаментозной терапии или как дополнение к кортикостероидной терапии [41].

При проведении ПО/КПФ/ИС возможно развитие следующих осложнений легкой и умеренной тяжести, таких как:

- симптомы гипотензии (пресинкопе/синкопе, тахикардия),
- цитратные реакции (парестезии, мышечные судороги, мышечные подергивания, гипокальциемия),
- головная боль, тошнота
- редких тяжелых осложнений:
 - аллергические (анафилактический шок, бронхоспазм), тромботические (тромбоз глубоких вен, ТЭЛА),
 - сердечные (желудочковая аритмия, острая ЛЖ недостаточность),
 - инфекционные (бактериемия, сепсис) осложнения.

В качестве патогенетической терапии применяется плазмообмен.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: начало ПО на ранней стадии обострения дает значительно лучшие клинические результаты и сокращает продолжительность госпитализации по сравнению с более поздним началом лечения. Отсрочка терапии ПО более чем на 2 дня от момента госпитализации может привести к увеличению частоты осложнений и смертности, поэтому безотлагательное начало лечения оправдано.

Рекомендуется инициировать или продолжить проведение иммуносупрессивной терапии совместно с началом ПО для контроля за обострениями МГ и предотвращения эффекта рикошета после ПО [31]. ПО и ВВИГ одинаково эффективны при лечении обострений МГ, за исключением формы МГ с антителами к MuSK, где ПО превосходит ВВИГ [26,30].

Выбор метода лечения зависит от сопутствующих заболеваний пациента, переносимости и доступности методов. Пожилым людям и людям со сложными сопутствующими заболеваниями, включая острую дыхательную недостаточность, лучше применять ВВИГ.

Технические характеристики:

- Перфузируемый объем плазмы за 1 сеанс равен 1-1,5 объема циркулирующей плазмы (ОЦП);
- замещающая жидкость - полиэлектrolитные растворы, альбумин, свежезамороженная плазма.

Рекомендуется проведение плазмофильтрации каскадной (КПФ) в качестве патогенетической терапии МГ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: преимуществами данного метода являются высокая селективность, снижение объема плазмозамещающих растворов, снижение риска аллергических и инфекционных осложнений, иммуномодулирующее действие. КПФ значительно сокращает сроки госпитализации, уменьшает количество антител к ацетилхолиновым рецепторам и время для достижения ремиссии. КПФ в сочетании с пероральным метилпреднизолоном приводит к лучшим краткосрочным клиническим эффектам, чем лечение только метилпреднизолоном.

Технические характеристики:

- перфузируемый объем плазмы за 1 сеанс равен 1-1,5 ОЦП;
- используются фракционаторы плазмы с фильтрами малого или среднего размера пор (10нм, 20нм);
- замещающая жидкость – альбумин или свежезамороженная плазма.

Рекомендуется проведение иммуносорбции (ИС) в качестве патогенетической терапии МГ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: преимуществами данного метода являются высокая селективность (иммуноглобулины, иммунные комплексы и факторы свертывания крови адсорбируются в меньшей степени, чем при ПО), низкая частота побочных эффектов, отсутствует необходимость применять плазмозамещающие растворы.

Технические характеристики:

- перфузируемый объем плазмы за 1 сеанс равен 0,5-1 ОЦП;
- замещающая жидкость не требуется.

Лечение миастении при беременности.

МГ не является заболеванием, передающимся по наследству, и потому семья может иметь полноценных здоровых детей. Единственным ограничением может служить тяжесть самой МГ, но в условиях компенсации заболевания и это ограничение снимается. Более того, у многих женщин, больных миастенией, во время беременности развивается ремиссия, и они либо совсем не нуждаются в приеме антихолинэстеразных препаратов, либо принимают минимальные дозы [40].

Возможны некоторые ухудшения состояния на поздних сроках беременности. Крайне редко могут возникать ухудшения состояния, требующие прерывания беременности. Значительно более сложным является ранний послеродовой период, в котором около 30% женщин отмечает ухудшение течения миастении [41].

Рекомендуется прием пиридостигмина бромид* в качестве симптоматической терапии миастении во время беременности так же, как и вне беременности. Препарат не проникает через плаценту в значительных количествах. О пороках развития плода не сообщалось.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: следует избегать парентеральное введение АХЭП, особенно в третьем триместре из-за риска преждевременных родов.

Рекомендуется продолжать терапию пероральными ГКС во время беременности.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: преднизолон в качестве патогенетической терапии миастении во время беременности считается безопасным и должен применяться в наименьших эффективных дозах.

Данные по безопасности основаны на исследованиях, проведенных с помощью регистров, включающие большое количество беременных женщин, а также долгосрочных клинических наблюдениях.

Крупное исследование на основе датского регистра не выявило повышенного риска возникновения пороков развития, в том числе расщелины неба, которое выявлялось в более старых исследованиях. Более новое ретроспективное исследование, проведенное в Австралии, не выявило повышенного риска расщелины неба или дефектов нервной трубки плода, однако в этом исследовании наблюдался повышенный риск врожденных аномалий уrogenитального тракта у женщин с экстракорпоральным оплодотворением [41].

Преднизолон является предпочтительным, так как метаболизируется плацентой и только 10% попадает в кровоток плода. Использование высоких доз кортикостероидов увеличивает риск развития гестационного диабета и артериальной гипертензии у матери. А также прием высоких доз ГКС во время беременности был ассоциирован с задержкой внутриутробного развития, преждевременными родами и излитием околоплодных вод.

Рекомендуется пациенткам с миастенией фертильного возраста при недостаточной компенсации миастенических симптомов глюкокортикостероидными препаратами рассмотреть терапию следующими цитостатическими препаратами: азатиоприн*, циклоsporин*, однако во время беременности рекомендуется минимальная возможная дозировка [45].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: тератогенность азатиоприна была связана с аномалиями плода в исследованиях на животных при введении в дозах, аналогичных дозе для человека. Однако клинические данные не подтвердили результаты исследований на животных. Азатиоприн считается безопасным во время беременности. Циклоsporин во время беременности не был ассоциирован с тяжелыми врожденными пороками развития (ВПР). Был выявлен повышенный риск побочных эффектов, преждевременных родов и низкой массы плода при рождении.

По данным исследований, проведенных на основе регистров, тератогенный риск при приеме циклоsporина минимален. При приеме такролимуса не наблюдалось увеличения частоты ВПР по данным международного регистра беременности после трансплантации и других крупных групп.

Рекомендуется женщинам с миастенией, планирующим беременность, воздержаться от патогенетической терапии препаратами метотрексат*, микофенолатмофетил* и циклофосфамид* [47].

Если женщина не планирует беременность, следует использовать эффективные методы контрацепции, чтобы свести к минимуму вероятность воздействия на плод потенциально вредных лекарств в случае незапланированной беременности.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: метотрексат и циклофосфамид противопоказаны во время беременности. В случае незапланированной беременности терапия должна быть прекращена, а пациентка направлена на ультразвуковое обследование и консультацию акушера-гинеколога. Метотрексат и циклофосфамид следует прекратить, по крайней мере, за 3 месяца до планируемой беременности.

Не рекомендуется назначать женщинам с миастенией во время беременности в качестве патогенетической терапии миастении ритуксимаб*.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: доступны лишь ограниченные данные о их применении во время беременности. Ритуксимаб из-за длительного периода полувыведения следует отменить за 1 год до планирования беременности, поскольку у плода могут наблюдаться гематологические отклонения.

Не рекомендуется назначать женщинам с миастенией при преэклампсии/эклампсии магния сульфат*.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: магния сульфат противопоказан пациенткам с миастенией при преэклампсии/эклампсии, так как может спровоцировать миастенический криз. Если развивается судорожный приступ, вызванный эклампсией, вместо сульфата магния можно использовать соответствующие противосудорожные препараты.

4. Реабилитация.

Рекомендуется проводить реабилитацию для пациентов с миастенией, включая физические и дыхательные упражнения, а также упражнения на поддержание равновесия.

Комментарии: умеренная физическая активность не вызывает побочных эффектов и рекомендуется для пациентов с легкой и среднетяжелой формами заболевания (MGFA IIA и IIB).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение.

Рекомендуется тщательно контролировать прием лекарственных препаратов и осторожно уменьшать дозировку иммуносупрессантов с целью поддержания стабильного

состояния и снижения риска обострения заболевания и возникновения миастенических кризов [42].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Рекомендуется акцентировать внимание на профилактике и раннем лечении инфекций у пациентов с миастенией.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: важно применять комплексное лечение сопутствующих заболеваний, увеличивающих риск инфекций и строго следовать протоколам вакцинации.

6. Организация медицинской помощи.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию.

Плановая госпитализация:

- 1) Введение препаратов человеческого иммуноглобулина, ритуксимаба, а также проведение плазмафереза проводится в условиях стационара.
- 2) Начало терапии ГКС у пациентов, имеющих тяжелое течение миастении с бульбарными и дыхательными нарушениями в связи с возможным первоначальным ухудшением состоянием на фоне ГКС.

Экстренная госпитализация:

1. Наличие нарастающих бульбарных и дыхательных нарушений, являющихся потенциальной угрозой для развития криза.
2. Кризовое течение миастении.

Показания к выписке пациента из медицинской организации является стабилизация состояния пациента с устойчивым восстановлением функции дыхания и бульбарных нарушений.

7. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома.

Миастения с ранним началом в 3 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин, в данную категорию попадают женщины фертильного возраста [45].

Прежде, чем начинать терапию у пациенток этого возраста, следует уточнить репродуктивные планы. Выбор подходящего варианта лечения требует баланса между риском воздействия на плод и риском ухудшения [44,46]. Проведение консультации по

вопросам планирования беременности для пациенток детородного возраста является целесообразным.

Следует рассмотреть проведение тирэктомии женщинам репродуктивного возраста до наступления беременности, так как это может снизить риск ухудшения миастенических симптомов во время беременности и возникновения транзиторной неонатальной миастении [43].

Большинство миастенических кризов обусловлено специфическими причинами, среди которых наиболее распространены респираторные инфекции. В роли провоцирующих факторов могут также выступать хирургическое вмешательство, беременность, несоблюдение режима терапии, лекарственные средства, ухудшающие течение миастении, вакцинации, эмоциональный стресс. Тем не менее, у 30-40% пациентов выявить конкретный инициирующий фактор не удается [46,48].

В результате воздействия провоцирующего фактора развивается значительное ухудшение нервно-мышечной передачи, вызванной аутоиммунным процессом, который приводит к критическому дефициту ацетилхолина в синаптической щели [46]. Количество сопутствующих заболеваний, необходимость проведения интубации, продолжительная механическая вентиляция и миастенический криз, вызванный инфекцией, ассоциируются с неблагоприятным исходом. Правильная диагностика, своевременное и адекватное лечение приводит к ремиссии заболевания более чем у 80% пациентов с миастенией [45].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Пациенту при подозрении на миастению при постановке диагноза проведен клинико-неврологический осмотр с исследованием силы мышц по шкале MRC, оценкой глазодвигательных и бульбарных нарушений, характера распределения парезов, и симптома патологической утомляемости.	B	3
2	Определена степень тяжести по классификации MGFA	B	3
3	Проведена ритмическая стимуляция и/или ЭМГ ОМВ	B	2
4	Проведена проба с п/к введением неостигминаметилсульфата и оценкой динамики состояния в интервале от 40 минут до 1,5 часов после введения препарата.	C	4
5	При сомнениях в диагнозе исследовано содержание антител к АХР и MuSK	A	1
6	Проведено КТ/МРТ органов переднего средостения для исключения новообразований вилочковой железы	C	3
7	В качестве терапии первого ряда назначен пиридостигмина бромид	B	1
8	При недостаточном эффекте от пиридостигмина бромида назначены ГКС	B	1
9	При недостаточности или непереносимости ГКС назначены цитостатические препараты	C	3
10	При наличии тимомы пациент консультирован торакальным хирургом	C	4
11	При неэффективности ГКС и цитостатиков или при тяжелом течении МГ, сопровождающемся нарушениями дыхания и бульбарными нарушениями с угрозой развития миастенического криза проведение курса ВВИГ или экстракорпоральной геммокоррекции	A	1

Список литературы

1. Айкарди Ж. Заболевания нервной системы у детей. - Т.2. - М.: Бином, 2019. - С. 940-949.
2. А. В. Ивашкин, Е. Н. Широкова, В. Т. Ивашкин. Аутоиммунные болезни нервно-мышечной передачи. В кн.: Краткий справочник невролога. - М.: «АБВ-пресс», 2015. - С. 129-139.
3. Боев В.М. Экологические аспекты миастении в Оренбургской области // Гигиена и санитария. Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им ...», 2022. № 5. Р. 46–49.
4. Бондаренко Л.А., Пенина Г.О. Эпидемиология, клинико-функциональные характеристики и качество жизни больных миастенией жителей европейского севера // Международный неврологический журнал. 2009. № 1. Р. 71–75.
5. Бутенко Г.Р., М.В. Савостикова, Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов – 2018. Дифференциальная цитоморфологическая диагностика эпителиальных опухолей вилочковой железы. 27.04.2018.
6. Ветшев П.С. Антитела к титину у больных миастенической и немиастенической тимомой / Ветшев П.С., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Ипполитов Л.И., Животов В.А., Аблицов А.Ю. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2007. – № 6. – С. 53–56.
7. Всероссийское общество неврологов. Миастения. Клинические рекомендации. — М.: 2016.
8. Гехт Б.М. Миастения: диагностика и лечение / Б.М. Гехт, А.Г. Санадзе // Неврологический журнал. – 2003. – Т.8. – Прил. 1. – С. 8–12.
9. Гузева В.И., Чухловина М.Л. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миастении у детей. В книге: Детская неврология. Выпуск 1: клинические рекомендации/ под ред. В.И. Гузевой. – М.: ООО «МК», 2014. – С. 101-127.
10. Дедаев С.И. Значение антител к ацетилхолиновым рецепторам в оценке эффективности лечения больных миастенией: дис. ... канд. мед. наук / С.И. Дедаев. – М., 2012. – 157 с.
11. Дедаев, С. И. Антитела к аутоантигенным мишеням при миастении и их значение в клинической практике. Нервно-мышечные болезни. 2014. Т.2. С. 6– 15.
12. Дифференциальная диагностика нервных болезней / Под ред. Г. А. Акимова. — СПб.: Гиппократ, 1997. — 608с.
13. Жулев Н.М. Миастения у детей и подростков / Н.М. Жулев, В.С. Лобзин, Л.Н. Дементьева. – СПб.: СПбМАПО, 1999. – 210 с
14. Карлов В. А. Неврология / Руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство, 1999. — 624 с.

15. Карлов В. А. Терапия нервных болезней. — М.: Шаг, 1996. — 653
16. Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. М. Медика. 2010. Vol. 416.
17. Конькова Д.Ю. История исследования миастении - от описания симптомов до изучения патогенеза. Дальневосточный медицинский журнал (Хабаровск). 2015. Т.2. С. 103–107.
18. Косачев В.Д. Оптимизация диагностики, лечения и прогнозирования миастении: дис. ... док. мед. Наук: 14.00.13 / Косачев Виктор Данилович. — СПб., 2007. — 315 с.
19. Косачев В.Д. Особенности начала миастении у лиц пожилого и старческого возраста / Косачев В.Д., Жулев Н.М., Незговорова В.В. // Российский семейный врач. — 2010. — Т. 14, № 3. — С.35 – 37.
20. Кузин М. И., Гехт Б. М. Миастения. — М.: Медицина, 1996. — 224
21. Кузин М.И. Хирургическое лечение миастении. Миастенические расстройства. Физиология, патофизиология, клиника. М.: Наука, 1965. — 272 с.
22. Кумар В., Аббас А. К., Фаусто Н., Астер Дж. К. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану / Пер. с англ. Е. А. Коган, Р. А. Серова и др. — Том 3. — М.: Логосфера, 2016. — С. 1436-1437.
23. Ланцова В.Б. Применение метода иммуноблоттинга для дифференциальной диагностики различных форм миастении и эндокринной офтальмопатии. Экспертная биология и медицина – 2005 Т. – 140. – №10 с. 478–80.
24. Лобзин С.В. Миастения, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит 2015. – 160 с.
25. Магазанник Л.Г. Строение и функции центральных и нервно-мышечных синапсов // из кн. Современный курс классической физиологии по ред. Ю.В. Наточина и В.А.Ткачукаю – М.: Гэотар- Медиа, 2007. – С.59-99
26. Миастения. Диагностика и лечение. Под ред. С. В. Лобзина. — СПб: СпецЛит, 2015. — 160 с.
27. Мурзалиев А. М., Мусабекова Т. О., Усенова Н. Ш. Миастения (обзор литературы) // Вестник КРСУ. — 2015. — Т. 15, № 11. — С. 109-112.
28. Никишов, В. Н. Тимэктомия и антитела к ацетилхолиновым рецепторам у больных миастенией в раннем послеоперационном периоде. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т.112. С. 32– 36.
29. Николс Дж. Г. От нейрона к мозгу. М.: Едиториал УРСС, 2003. - 672с.
30. Панов А.Г. Актуальные вопросы клиники миастении. Миастенические расстройства: Физиология, патофизиология, клиника. М, 1965.-С. 140-146.

31. Пищик В.Г. Новообразования средостения: принципы дифференциальной диагностики и хирургического лечения: автореф. дис. док. мед. наук 14.00.27. СПб. - 2008. - 39 с.
32. Полоцкий Б.Е. Новообразования вилочковой железы. Сибирский онкологический журнал. 2008. Т.1. С. 75– 84.
33. Романова Т.В. Клинико-эпидемиологическое исследование миастении в Самарской области. Мед. альманах. – 2011. – №1. – С.187–191.
34. Романова Т.В. Оценка эффективности тимэктомии у пациентов с миастенией. Саратовский научно-медицинский журнал, 2009, том 5, № 2, с. 234–237.
35. Руденко Д.И. Неотложные состояния у больных миастенией (некоторые вопросы патогенеза, диагностики и лечения острого дефицита нервномышечной передачи): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1991. -22 с.
36. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы. М: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 256с.
37. Санадзе А.Г. Миастения. В кн.: Аутоиммунные заболевания в неврологии. Клиническое руководство. – Т.2. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2014. – С. 101-128.
38. Санадзе А.Г. Тимомы и миастения. Нейроиммунология. 2006. Т.4. С. 31– 32. 57
39. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф. Клиническая электромиография для практических неврологов. М. ГЭОТАР-Медиа. 2008. Р. 24–25.
40. Сигал А.М. Оценка эффективности видеоторакоскопии в хирургическом лечении миастении. Казань, 2016. – 126 с.
41. Сиднев, Д.В. Антитела к ацетилхолиновому рецептору в оценке эффективности патогенетического лечения больных с миастенией. Журнал неврологии и психиатрии. 2010. – Т.12. С. 74– 77.
42. Скворцов М.Б. Итоги и клинические результаты использования тимэктомии при миастении. Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т.5. – С. 61– 72.
43. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Миастения гравис. В кн.: Внутривенная иммунотерапия в неврологии. М: Горячая линия-Телеком, 2013. – С. 165-191.
44. Тумуров Д.А., Санадзе А.Г. Декремент амплитуды М-ответа при низкочастотной стимуляции мышц больных миастенией и миастеническим синдромом Ламберта—Итона. Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2017. с. 93–96.
45. Халмурзина А.Н. Анализ клинических проявлений и диагностики миастении с дебютом в пожилом возрасте. Нервно-мышечные болезни. Общество с ограниченной ответственностью «Издательский дом «АБВ-пресс», 2020. Vol. 10, № 1. Р. 53–63.
46. Хатхе, Ю.А. Эпидемиологические особенности миастении. Кубанский научный медицинский вестник. 2018. – Т.25. – С. 195– 198.

47. Чухловина М. Л. Особенности патогенеза, клиники и диагностики миастении в детском возрасте. Педиатрия. - 2006. - № 3. - С. 90-94.
48. Шевченко Ю.Л. Сороколетний опыт лечения генерализованной миастении. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2004. – Т.5. – С. 32– 38.

Состав рабочей группы

1. **Старцев Александр Иванович** – врач невролог высшей категории, заведующий отделением неврологии ГУ БГЦБ.
2. **Кирпий Александр Иванович** – врач невролог высшей категории неврологического отделения ГУ РГИВОВ.
3. **Нагиц Алла Власовна** – заведующая клинико-диагностической лабораторией ГУ РГИВОВ.
4. **Дарий Юрий Алексеевич** – главный внештатный рентгенолог, заведующий консультативно-диагностическим отделением.

Клинические рекомендации созданы на основании современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению пациентов с болезнью Вильсона.

Болезнь Вильсона относится к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

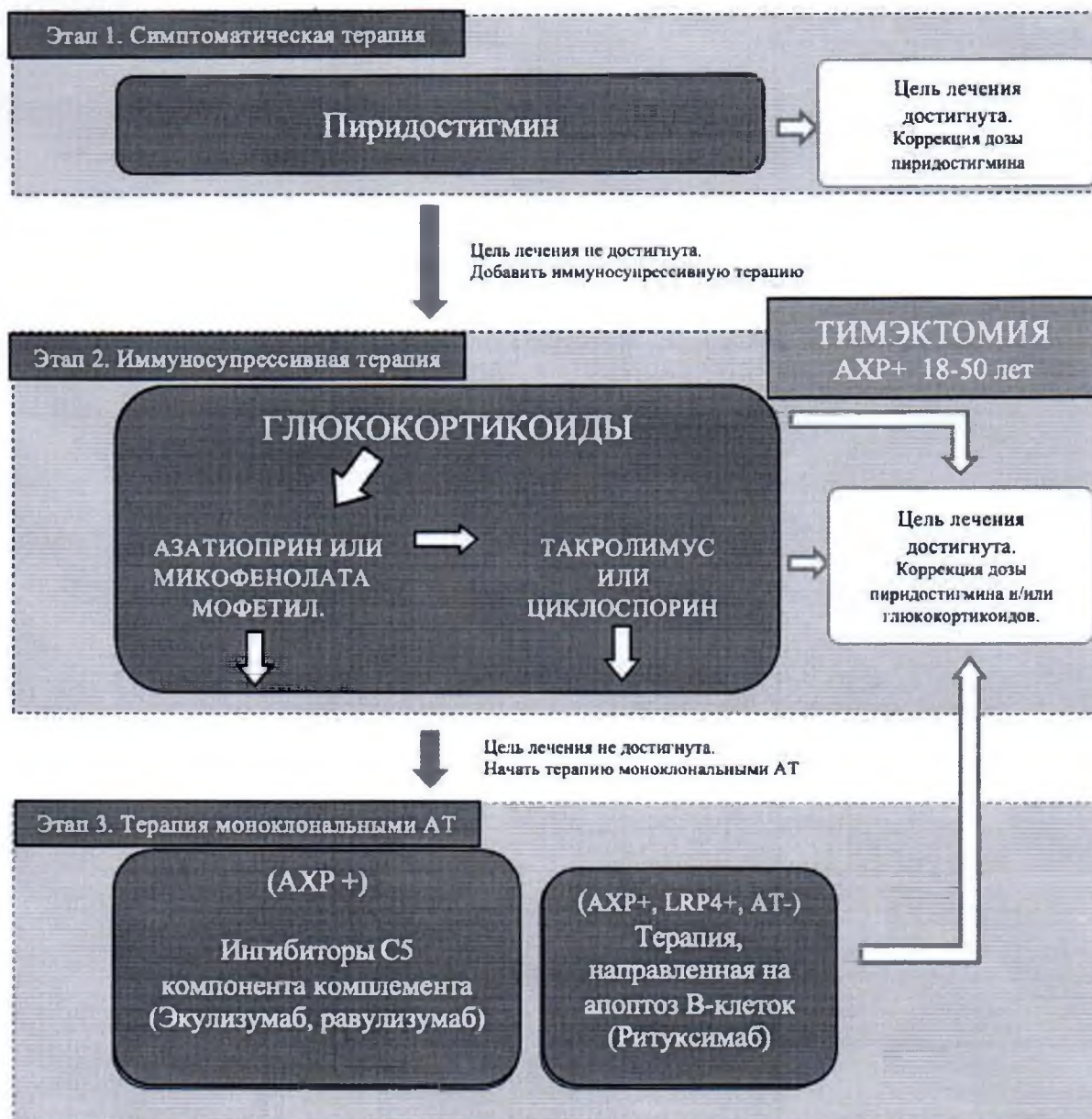
1. Врачи-гастроэнтерологи;
2. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи);
3. Врачи-терапевты
4. Врачи-генетики;
5. Врачи ультразвуковой диагностики;
6. Врачи-лаборанты;
7. Врачи-патоморфологи;
8. Студенты медицинских ВУЗов;
9. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

**Справочные материалы, включая соответствие показаний к
применению и противопоказаний, способов применения и доз
лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного
препарата**

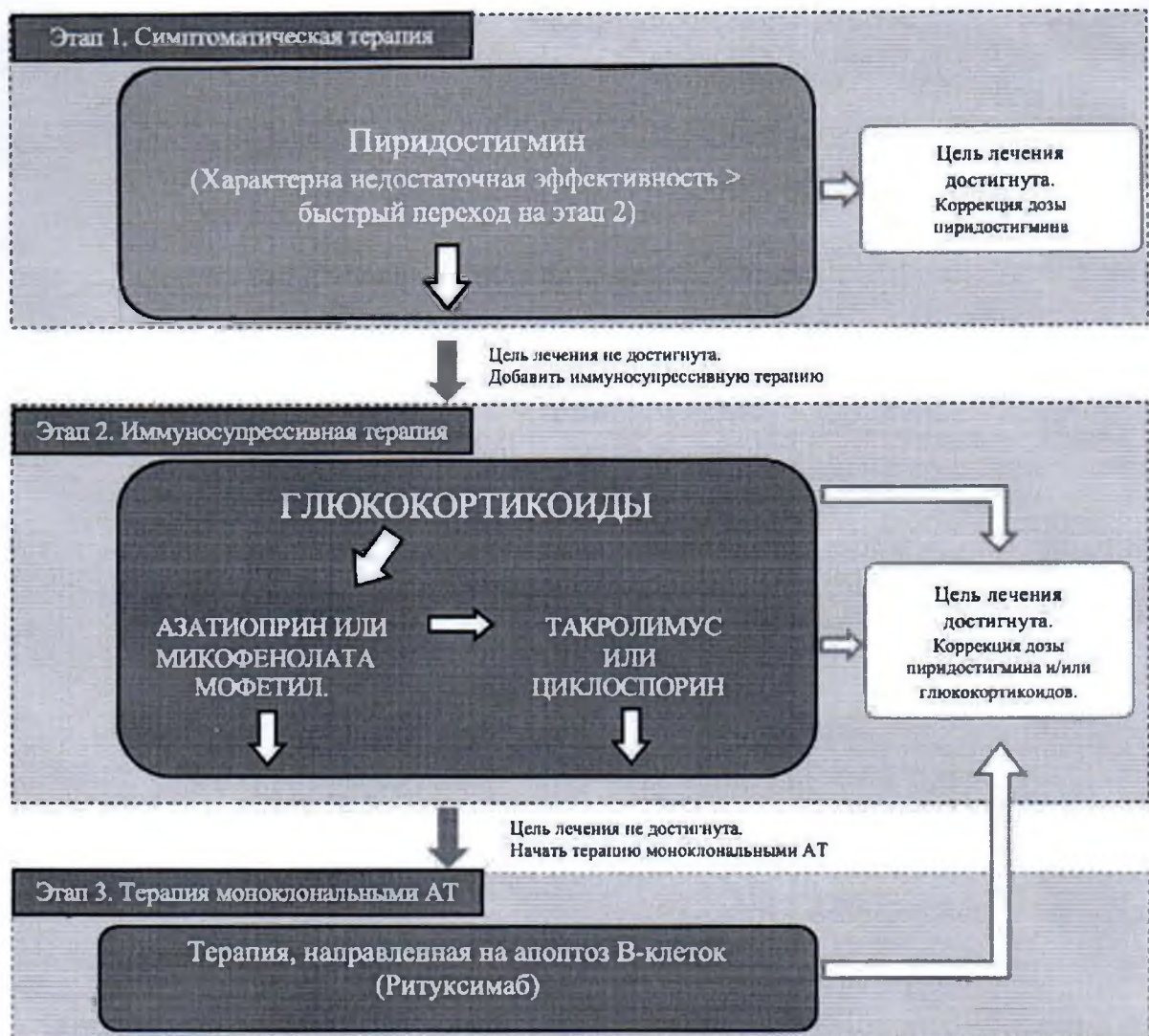
Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Закон Приднестровской Молдавской Республики от 16 января 1997 года № 29-3 «Об основах охраны здоровья граждан» (СЗМР 97-1);
2. Приказ Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики от 1 ноября 2022 года № 894 «Об утверждении Перечня жизненно важных лекарственных средств для медицинского применения» (регистрационный № 11398 от 25 ноября 2022 года) (САЗ 22-46).

Алгоритмы действий врача
Лечение серопозитивной
генерализованной МГ (АХР+)



Лечение серонегативной генерализованной МГ (MuSK+)



Информация для пациента

Препарат	Комментарий
Антибиотики из группы аминогликозидов (гентамицин, неомицин, тобрамицин и др.)	Применяется при грамотрицательных бактериальных инфекциях. Могут привести к ухудшению состояния. Использовать с осторожностью и только в том случае если нет альтернативного лечения
Антибиотики из группы фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин и др.)	Часто назначаемые антибиотики широкого спектра действия. Могут привести к ухудшению состояния. Избегать использования или использовать с осторожностью и только в том случае если нет альтернативного лечения.
Антибиотики из группы макролидов (эритромицин, азитромицин, кларитромицин и др.)	Часто назначаемые антибиотики при грамположительных бактериальных инфекциях. Могут привести к ухудшению состояния. Избегать использования или использовать с осторожностью и только в том случае если нет альтернативного лечения.
Бета-блокаторы	Назначаются при гипертонии, заболеваниях сердца и мигрени, но потенциально опасны при МГ. Могут привести к обострению МГ. Использовать с осторожностью.
Прокаинамид	Применяется при нарушениях сердечного ритма. Может вызвать обострение МГ. Использовать с осторожностью.
Препараты ботулинического токсина	Пресинаптический блокатор нервно-мышечной передачи. Избегать использования.
Хинин, хлорохин и гидроксихлорохин	Используются для лечения / профилактики малярии и некоторых аутоиммунных заболеваний. Может вызвать ухудшение состояния при МГ. Использовать с осторожностью только при крайней необходимости и под наблюдением.
Кортикостероиды	Входят в стандартную схему лечения МГ, но может вызвать временное ухудшение в течение первых 2 недель, что требует настороженности при начале терапии.
Дефероксамин	Комплексообразующий препарат, применяемый при гемохроматозе. Может ухудшить течение МГ.
D-пеницилламин	Используется при болезни Вильсона и ревматоидном артрите. Избегать использования.
Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ипилимумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, ниволумаб)	Используются для лечения некоторых видах онкологических заболеваний. Могут провоцировать развитие МГ или ухудшать течение заболевания. Использовать с осторожностью в зависимости от онкологического статуса.
Йодсодержащие радиологические контрастные вещества	В отдельных случаях возможно ухудшение состояния при МГ. Использовать с осторожностью
Препараты магния	Потенциально опасны при внутривенном введении, например, при эклампсии на поздних сроках беременности или гипوماгнемии. Использовать только в случае крайней необходимости под контролем состояния пациента

Статины (атростафин, правастафин, розувастафин, симвастина)	Используются при гиперхолестеринемии. В некоторых случаях может привести к ухудшению течения МГ. Использовать с осторожностью.
Живые ослабленные вакцины (корь, эпидемический паротит, краснуха, ветряная оспа, полиомиелит, грипп, аденовирус 4 и 7 типов, опоясывающий герпес (Зоставакс), ротавирус, брюшной тиф, натуральная оспа, желтая лихорадка)	Не влияют на течение МГ, но противопоказаны пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию в связи с риском развития инфекционных осложнений, связанных с введением живого ослабленного возбудителя заболевания.
Нейролептики, транквилизаторы	Используются для лечения психических расстройств. Могут привести к обострению МГ. Избегать использования.
Курареподобные миорелаксанты	Используются для расслабления скелетных мышц при проведении общей анестезии при хирургических вмешательствах и ИВЛ. Противопоказаны при тяжелой форме МГ.
Натрия оксипутират	Средство для неингаляционного наркоза. Противопоказано при миастении.
Мочегонные препараты	Используются для лечения отеков. Могут привести к обострению МГ. Использовать калийсберегающие диуретики.

**Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты
состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

1. Клиническая классификация миастении гравис Американского комитета по изучению миастении

Классификация миастении MGFA	
Класс	Клинические признаки
I	Слабость любой мышцы глаза; может иметься слабость смыкания век, сила всех других мышц сохранена
II	Легкая слабость любых других мышц, кроме глазных; может иметься также слабость глазных мышц любой степени выраженности
IIa	Преимущественное поражение мышц конечностей, аксиальных мышц либо и тех и других; может также иметься меньшая по выраженности слабость орофарингеальных мышц
IIb	Преимущественное поражение орофарингеальной и/или дыхательной мускулатуры; может также иметься меньшая или аналогичная по выраженности слабость мышц конечностей и/или аксиальных мышц
III	Умеренная слабость любых других мышц, кроме глазных; может иметься также слабость глазных мышц любой степени выраженности
IIIa	Преимущественное поражение мышц конечностей, аксиальных мышц либо и тех и других; может также иметься меньшая по выраженности слабость орофарингеальных мышц
IIIb	Преимущественное поражение орофарингеальной и/или дыхательной мускулатуры; может также иметься меньшая или аналогичная по выраженности слабость мышц конечностей и/или аксиальных мышц
IV	Выраженная слабость любых других мышц, кроме глазных; может иметься также слабость глазных мышц любой степени выраженности
IVa	Преимущественное поражение мышц конечностей, аксиальных мышц либо и тех и других; может также иметься меньшая по выраженности слабость орофарингеальных мышц
IVb	Преимущественное поражение орофарингеальной и/или дыхательной мускулатуры; может также иметься меньшая или аналогичная по выраженности слабость мышц конечностей и/или аксиальных мышц
V	Необходимость интубации (с механической вентиляцией или без нее), если это не связано с обычным послеоперационным ведением пациента с миастенией

2. Шкала оценки мышечной силы Medical Research Council (MRC)

Сила мышц	Баллы
Нормальная мышечная сила	5
Движение с преодолением активного сопротивления (сила снижена) и силы тяжести	4
Движение с преодолением силы тяжести в полном объеме	3
Движение конечности без преодоления силы тяжести	2
Видимое сокращение мышц без движения в суставе (не оценивается при сгибании бедра)	1
Отсутствие видимых мышечных сокращений	0

Методика: если у пациента выраженный когнитивный дефицит или имеются речевые нарушения, необходимо наблюдать за пациентом, как он двигает конечностями и на основании этого провести оценку. Также можно использовать альтернативные источники коммуникации.

По данной шкале можно оценить силу любой мышцы. Основу тестирования всех мышц составляют принципы мануального мышечного тестирования. Специалисту следует знать положение тестируемой части тела и какое движение позволяет в наибольшей степени нагрузить тестируемую мышцу. Специалист следит, чтобы мышцы-агонисты были, по возможности, "выключены" из движения, а тестируемая мышца максимально "включалась" в работу.

Интерпретация: проводится балльная оценка силы тестируемых мышц, согласно данным, приведенным в таблице.

Состав экспертной группы по проведению экспертизы проектов клинических рекомендаций по вопросам оказания медицинской помощи:

1. Председатель экспертной группы: Малиёв Вячеслав Владимирович - главный специалист Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, главный врач государственного учреждения «Региональная станция скорой медицинской помощи» города Бендеры;

2. Заместитель председателя экспертной группы: Кравцова Алина Геннадьевна - главный специалист Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, кандидат медицинских наук, доцент Кафедры педиатрии, акушерства и гинекологии медицинского факультета государственного образовательного учреждения «Приднестровский государственный университет имени Т.Г. Шевченко», врач-педиатр, неонатолог;

3. Секретари экспертной группы:

1) Гурецкая Елена Валентиновна - главный специалист Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики;

2) Кошелева Наталья Игоревна - главный специалист Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики.

4. Члены экспертной группы:

1) Гырбу Валерия Андреевна - начальник Управления нормативно-правового, документационного, информационного обеспечения и системного администрирования Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики;

2) Марьян Анастасия Антоновна - начальник Отдела организации лекарственного обеспечения Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики;

3) Окушко Ростислав Владимирович - главный специалист Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, кандидат медицинских наук, доцент, руководитель государственного образовательного учреждения среднего профессионального образования «Приднестровский государственный медицинский колледж имени Л.А. Тарасевича»;

4) Гарбуз Иван Филиппович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной медицины медицинского факультета Приднестровского Государственного Университета имени Т.Г. Шевченко;

5) Горшков Николай Иванович - главный специалист Управления организации медицинской помощи и рассмотрения обращений граждан и организаций Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, главный внештатный оториноларинголог и челюстно-лицевой хирург Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, заведующий отделением головы, шеи и восстановительной хирургии государственного учреждения «Республиканская клиническая больница»;

6) Кацавель Ольга Николаевна - заведующая отделением дополнительного профессионального образования государственного образовательного учреждения среднего профессионального образования «Приднестровский государственный медицинский колледж имени Л.А. Тарасевича»

**Экспертиза проекта клинических рекомендаций
по специальности «Неврология»**

врачом- неврологом высшей квалификационной категории, зав.
неврологическим отделением по лечению больных с НМК (ангионеврология)
ГУ «РГИВОВ» Бутенко Ж.А.

На экспертизу, согласно Приказа МЗ ПМР представлен проект клинических рекомендаций «Миастения», на 43 листах, разработанный в 2024 году.

Согласно Приказа МЗ ПМР, вышеуказанный проект клинических рекомендаций представлен рабочей группой в составе:
председателя рабочей группы Кирпий А.И. - врача-невролога высшей категории отделения неврологии ГУ «РГИВОВ»
членов рабочей группы: Старцева Ю.О. - врача-невролога высшей категории, заведующего отделением неврологии ГУ «БЦГБ».

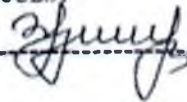
Титульная страница проекта клинических рекомендаций соответствует типовой титульной странице, согласно приложению № 4 к Приказу № 363 МЗ ПМР. Представленный на экспертизу проект клинических рекомендаций по своей типовой структуре соответствуют требованиям Приказа № 363 МЗ ПМР.

В проекте клинических рекомендаций представлены современные классификации миастении и патологических нарушений при данном заболевании, патогенез осложнений миастении; на современном уровне, с доказательной эффективностью отражены клиника, лечение, профилактика миастении, методы и виды реабилитации, прогноз и исходы при нарушениях нервно-мышечной передачи и их осложнениях.

При описании в проекте клинических рекомендаций указан уровень убедительности доказательств, целесообразности его применения с учетом унифицированной шкалы оценки убедительности доказательств.

Замечаний по представленному проекту клинических рекомендаций экспертом не выявлено.

Конфликт интересов у эксперта отсутствует, о чем заполнена «Декларация отсутствия конфликта интересов».

26 декабря 2024 года. -----  ----- Бутенко Ж.А.

«Декларация отсутствия конфликта интересов»

Имеете ли Вы финансовую или другую заинтересованность в теме обсуждаемого документа, которая может повлиять на Ваши суждения? Отметьте только один пункт:

Да _____ Нет _____

Имели ли Вы какое-либо финансирование или вознаграждение от группы, которая имеет интерес к разрабатываемому проекту клинических рекомендаций?

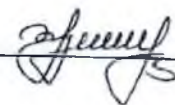
Да _____ Нет _____

Укажите, пожалуйста, существующие сложности, которые могут воспрепятствовать Вашей работе, а также нарушат Вашу объективность и свободу суждений при работе над клиническими рекомендациями:

нет

Я, нижеподписавшийся, ответственно заявляю, что все данные, изложенные в данной декларации, являются правильными и верными.

Я готов информировать Вас о любых изменениях, в вопросах, изложенных выше.

Дата «20» 12 24 г. ФИО Бутенко М.А. подпись 

«Декларация отсутствия конфликта интересов»

Имеете ли Вы финансовую или другую заинтересованность в теме обсуждаемого документа, которая может повлиять на Ваши суждения? Отметьте только один пункт:

Да _____ Нет Да

Имели ли Вы какое-либо финансирование или вознаграждение от группы, которая имеет интерес к разрабатываемому проекту клинических рекомендаций?

Да _____ Нет Нет

Укажите, пожалуйста, существующие сложности, которые могут воспрепятствовать Вашей работе, а также нарушат Вашу объективность и свободу суждений при работе над клиническими рекомендациями: Сложности обсуждаются

Я, нижеподписавшийся, ответственно заявляю, что все данные, изложенные в данной декларации, являются правильными и верными.

Я готов информировать Вас о любых изменениях, в вопросах, изложенных выше.

Дата « 1 » 12 ноя ФИО Каринс ВМ подпись Каринс ВМ

«Декларация отсутствия конфликта интересов»

Имеете ли Вы финансовую или другую заинтересованность в теме обсуждаемого документа, которая может повлиять на Ваши суждения? (Отметьте только один пункт:

Да

☒ Нет

Имели ли Вы какое-либо финансирование или вознаграждение от группы, которая имеет интерес к разрабатываемому проекту клинических рекомендаций?

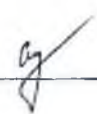
Да

☒ Нет

Укажите, пожалуйста, существующие сложности, которые могут воспрепятствовать Вашей работе, а также нарушат Вашу объективность и свободу суждений при работе над клиническими рекомендациями:

Я, нижеподписавшийся, ответственно заявляю, что все данные, изложенные в данной декларации, являются правильными и верными.

Я готов информировать Вас о любых изменениях, в вопросах, изложенных выше.

Дата «26» 12.2024 ФИО Смирнов А.О. подпись 

«Декларация отсутствия конфликта интересов»

Имеете ли Вы финансовую или другую заинтересованность в теме обсуждаемого документа, которая может повлиять на Ваши суждения? Отметьте только один пункт:

Да _____ Нет

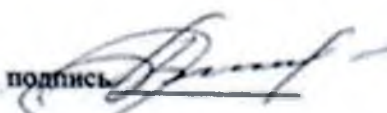
Имели ли Вы какое-либо финансирование или вознаграждение от группы, которая имеет интерес к разрабатываемому проекту клинических рекомендаций?

Да _____ Нет

Укажите, пожалуйста, существующие сложности, которые могут воспрепятствовать Вашей работе, а также нарушат Вашу объективность и свободу суждений при работе над клиническими рекомендациями:

Я, нижеподписавшийся, ответственно заявляю, что все данные, изложенные в данной декларации, являются правильными и верными.

Я готов информировать Вас о любых изменениях, в вопросах, изложенных выше.

Дата 24 01.25 ФИО Гавриш А.В. подпись 

«Декларация отсутствия конфликта интересов»

Имеете ли Вы финансовую или другую заинтересованность в теме обсуждаемого документа, которая может повлиять на Ваши суждения? Отметьте только один пункт:

Да _____ Нет _____

Имели ли Вы какое-либо финансирование или вознаграждение от группы, которая имеет интерес к разрабатываемому проекту клинических рекомендаций?

Да _____ Нет _____

Укажите, пожалуйста, существующие сложности, которые могут воспрепятствовать Вашей работе, а также нарушат Вашу объективность и свободу суждений при работе над клиническими рекомендациями:

Я, нижеподписавшийся, ответственно заявляю, что все данные, изложенные в данной декларации, являются правильными и верными.

Я готов информировать Вас о любых изменениях, в вопросах, изложенных выше.

Дата 24.01.15 ФИО Горюхи娜 подпись 