

ЛИТЕРАТУРА

1. Боброва В.И., Дивиза Т.И., Клименко В.В., Криворучко И.Ф. Синдром Миллса // Врач. дело. — 1989. — № 4. — С. 92—94.
2. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни / Под ред. Е.И. Гусева, Г.С. Бурда, А.С. Никифорова. — М.: Медицина, 1999. — С. 76.
3. Одинокова В.А., Кирьяков В.А., Лобов М.А. Синдром Миллса // Сов. мед. — 1984. — № 10. — С. 115—118.
4. Скворцова В.И., Бачурин С.О., Разинская О.Д. и др. Новые аспекты патогенеза бокового амиотрофического склероза // Журн. неврол. и психиатр. — 2011. — № 2. — С. 4—8.
5. Судаков Н.П., Бывальцев В.А., Никифоров С.Б. и др. Дисфункция митохондрий при нейродегенеративных заболеваниях // Журн. неврол. и психиатр. — 2010. — № 9. — С. 87—91.
6. Doran M., Enevoldson T., Ghadiali E., Larner A. Mill's syndrome with dementia // J. Neurol. — 2005. — Vol. 256. — P. 846—847.
7. Frisoni G.B., Gasparotti R., Di Monda V. et al. Giant congenital nevus and chronic progressive ascending hemiparesis (Mills syndrome) // Ital. J. Neurol. Sci. — 1992. — № 3. — P. 259—263.
8. Galvin J.E. Neurodegenerative diseases: pathology and the advantage of single-cell profiling // Neurochem. Res. — 2004. — Vol. 29, № 6. — P. 1041—1151.
9. Gastaut J.-L., Bartolomei F. Mill's syndrome: ascendeing (or descendeing) progressive hemiplegia: a hemiplegic form of primary lateral sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1994. — Vol. 57, № 10. — P. 1280—1281.
10. Lachaud S., Soriani M., Delmont E. et al. Mill's syndrome: a rare clinical entity // Rev. Neurol. — 2007. — Vol. 163, № 3. — P. 335—340.
11. Malin J., Poburski R., Reusche E. Clinical variants of amyotrophic lateral sclerosis: hemiplegic type of ALS and Mills syndrome. A critical review // Fortschr. Neurol. Psychiatr. — 1986. — Bd 54, № 4. — S. 101—105.
12. Mills C.K. A case of unilateral progressive ascendeing paralysis probably presenting a new form of degenerative disease // J. Nerv. Ment. Dis. — 1900. — Vol. 27. — P. 195—200.
13. Sasaki S. Phenotypes in ALS — clinical features and pathology // Brain Nerve. — 2007. — Vol. 59, № 10. — P. 1013—1021.
14. Volta G., Magoni M., Vangi D., Vignolo L. Role of MRI in the diagnosis Mills syndrome // Ital. J. Neurol. Sci. — 1989. — Vol. , № 5. — P. 519—521.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.74-009.17-06:616.24-008.4]-07

ДИАГНОСТИКА РАННИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ

Е.М. Павлова¹, Н.И. Щербак², В.А. Рудниченко², М.В. Лукьянов¹

*¹Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва; ²Научный центр неврологии РАМН, Москва

Своевременное выявление нарушений нервно-мышечной передачи (НМП) в дыхательных мышцах больных миастенией является жизненно важной клинической задачей и требует выбора наиболее точных методов диагностики. В работе проведено сопоставление клинической значимости ритмической стимуляции дыхательных мышц и спирометрического исследования жизненной емкости легких (ЖЕЛ) для диагностики ранних нарушений дыхания у 52 больных с генерализованной миастенией. Из 52 пациентов патологические значения декремента М-ответа в диафрагме удалось выявить у 48 (92,3%) больных, в трапециевидной мышце — у 30 (57,7%). Степень блока НМП в диафрагме по сравнению с трапециевидной мышцей достоверно преобладала. Снижение ЖЕЛ < 80% выявлено лишь у 27 (52%) больных с декрементом в диафрагме. Введение прозерина вызывало увеличение ЖЕЛ как при исходном ее снижении, так и при нормальных значениях показателя ЖЕЛ у большинства больных. Отсутствие изменения сниженного значения ЖЕЛ на фоне прозерина указывало на «не миастенический» характер диспноэ и требовало поиска сопутствующей патологии легких. Определены критерии дифференциальной диагностики нарушений дыхания у больных миастенией: наличие блока НМП в диафрагме и его обратимость после введения прозерина характерно для «миастенического» диспноэ, необратимое на фоне прозерина снижение ЖЕЛ без блока НМП в диафрагме — для первичной патологии легких. Комплексное исследование дыхательных функций у больных миастенией, включающее непрямую ритмическую стимуляцию диафрагмальной мышцы и определение ЖЕЛ, позволяет выявить слабость дыхательных мышц при миастении.

Ключевые слова: миастения, диафрагма, диафрагмальный нерв, ритмическая стимуляция, нервно-мышечная передача, диспноэ, слабость дыхательной мускулатуры, спирометрия, жизненная емкость легких

The early detection of neuromuscular transmission (NMT) disorders in respiratory muscles of patients with myasthenia is an important clinical problem which requires seeking for the most accurate diagnostic tests. The article presents the comparison of role and clinical significance of rhythmical stimulation of respiratory muscles and spirometry for early diagnosis of respiratory disturbances in 52 patients with generalized myasthenia. Abnormal values of M-response decrement were detected in diaphragm of 48 (92,3%) patients, and in trapezium muscle of 30 patients (57,7%). The degree of NMT block was significantly severe in diaphragm than in trapezium muscle. Decreased lung capacity below than 80% was seen in 27 (52%) patients with abnormal decrement in diaphragm. Proserin injection increased lung

capacity both in myasthenic patients with decreased and normal lung capacity. The lack of lung capacity increasing after proserin injection indicated non-myasthenic type of dyspnoea and pointed out on additional concomitant lung pathology. «Myasthenic» pattern of dyspnea is characterized by NMT block in diaphragm and its decreasing after proserin injection. «Non-myasthenic» pattern of dyspnea due to lung pathology is characterized by irreversible decrease of lung capacity without NMT block in diaphragm. The complex examination of respiratory function in myasthenic patients with indirect rhythmic stimulation of diaphragm and spirometry can reveal respiratory muscles weakness in myasthenic patients.

Key words: myasthenia, diaphragm, phrenic nerve, rhythmic stimulation, neuromuscular transmission, dyspnea, respiratory muscles weakness, spirometry, vital lung

Появление диспноэ у больных миастенией рассматривается как грозный предвестник надвигающегося миастенического криза, неотложного состояния, при котором функция внешнего дыхания не может быть поддержана без комплекса интенсивной терапии и дыхательной реанимации [1—4, 8, 10]. Часто (около 90% случаев) диспноэ обнаруживается у пациентов в сочетании с другими симптомами заболевания, главным образом вместе с бульбарными нарушениями [1, 2, 4, 8, 9]. Однако нарушения дыхания могут быть изолированным симптомом, а в ряде случаев — дебютом миастении [6—9, 14, 15]. При этом дыхательные нарушения при миастении могут развиваться стремительно, «лавинообразно», в течение нескольких часов, угрожая гибелью пациентам, не получившим своевременную помощь [1, 2, 4, 6—9]. Определение характера диспноэ у больных миастенией при сочетании с патологией легких вызывает целый ряд диагностических трудностей в связи со схожестью клинических проявлений обструкции воздухопроводящих путей при хронических заболеваниях органов дыхания и при парезах бульбарной, дыхательной мускулатуры миастенической природы [2, 10, 14].

Цель настоящего исследования — изучение клинического значения электромиографических методов диагностики нарушений нервно-мышечной передачи (НМП) в дыхательных мышцах и спирометрического исследования функции внешнего дыхания в оценке выраженности дыхательных расстройств у больных миастенией.

Пациенты и методы исследования

Обследованы 52 пациента с генерализованной формой миастении в возрасте от 15 до 65 лет, средний возраст больных составил $33,9 \pm 15,8$ года; из них 31 (59,6%) женщина и 21 (40,4%) мужчина. Все паци-

енты наблюдались в Миастеническом центре РАМН в течение 1,5—8 лет с диагнозом «генерализованная миастения». Диагноз был поставлен на основании совокупности данных клинического, электромиографического (декремент-тест), фармакологического (проба с введением прозерина) исследований и подтвержден тем, что титр антител к ацетилхолиновым рецепторам в сыворотке крови был выше нормы (норма менее 0,5 нмоль/л).

Для оценки степени тяжести клинических проявлений миастении использована международная клиническая классификация [4]:

I — изолированная слабость окулярных мышц любой выраженности;

II — легкая степень слабости других (кроме окулярных или в том числе и окулярных) мышц;

IIa — преобладание легкой степени слабости мышц туловища либо проксимальных отделов конечностей, либо того и другого. Также может быть умеренное вовлечение в процесс краниобульбарных мышц;

IIb — преобладание слабости краниобульбарных и/или дыхательных мышц. Возможно умеренное вовлечение мышц туловища либо проксимальных отделов конечностей, либо и того и другого;

III — средняя степень слабости других (кроме окулярных) мышц. Также может быть слабость окулярных мышц любой степени тяжести;

IIIa — преобладание средней степени слабости мышц туловища либо проксимальных отделов конечностей, либо того и другого. Также может быть умеренное вовлечение в процесс краниобульбарных мышц;

IIIb — преобладание средней степени слабости краниобульбарных и/или дыхательных мышц. Возможно умеренное вовлечение мышц туловища либо проксимальных отделов конечностей, либо и того и другого;

IV — тяжелая степень слабости других (кроме окулярных) мышц. Также может быть слабость окулярных мышц любой степени тяжести;

IVa — преобладание тяжелой степени слабости мышц туловища либо проксимальных отделов конечностей, либо того и другого. Также может быть умеренное вовлечение в процесс краниобульбарных мышц;

IVb — преобладание тяжелой степени слабости краниобульбарных и/или дыхательных мышц. Возможно умеренное вовлечение мышц туловища либо проксимальных отделов конечностей, либо и того и другого;

*Россия, Москва, 123098, ул. Маршала Новикова, 23

Russia, Moscow, 123098, Marshala Novikova str., 23

Сведения об авторах:

Павлова Елена Михайловна — врач-невролог лаборатории нейрофизиологии и нейродиагностики ФГУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, e-mail: pavlova.e.m@gmail.com.

Щербакова Наталья Ивановна — старший научный сотрудник научно-консультативного отделения ФГБУ НЦ неврологии РАМН, д-р мед. наук, e-mail: shnata@inbox.ru

Рудниченко Виталий Александрович — врач-невролог научно-консультативного отделения ФГБУ НЦ неврологии РАМН

Лукьянов Михаил Владимирович — врач лаборатории нейрофизиологии и нейродиагностики ФГУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, д-р мед. наук

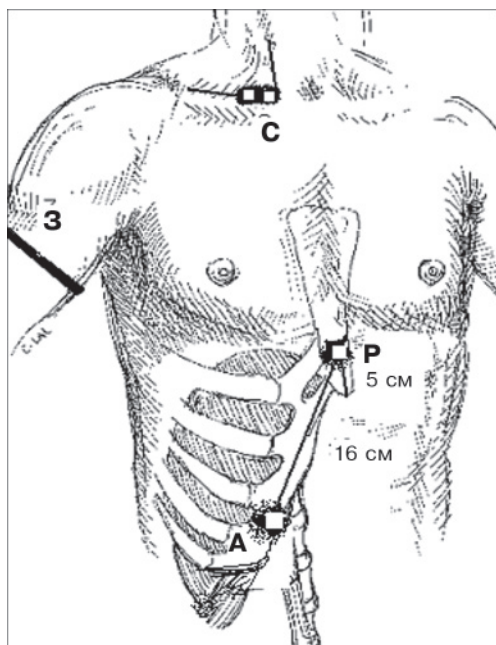


Рис. 1. Схема расположения электродов при исследовании нервно-мышечного проведения в диафрагмальной мышце.

Используется обратный порядок наложения электродов. Вначале накладывается референтный электрод. P — место расположения референтного электрода (накладывается на 5 см выше нижнего края мечевидного отростка); A — место расположения активного электрода (реберный край, на расстоянии 16 см от референтного электрода); C — область расположения стимулирующего электрода (проекция пересечения латерального края грудиноключично-сосцевидной мышцы и ключицы, в стороне от плечевого сплетения, на 2—4 см медиальнее от точки Эрба); 3 — место расположения заземляющего электрода (проксимальные отделы плеча).

V — кризовые состояния (интубация с механической вентиляцией или без нее, использование зондового питания без интубации у пациентов группы IVb).

Группу исследования составили больные миастенией с различной локализацией и тяжестью течения патологического процесса: офтальмопарез с начинающейся генерализацией (II стадия) — 2 (3,8%) пациента; легкая степень тяжести генерализованной формы с преобладанием слабости краниобульбарных и дыхательных мышц (IIб) — 4 (7,7%) пациента; средняя степень тяжести генерализованной формы с преобладанием слабости в конечностях и мышцах туловища (IIIа) — 16 (30,7%) больных, с преобладанием краниобульбарной слабости (IIIб) — 22 (42,4%) пациента; тяжелая генерализованная форма с преобладанием слабости в конечностях и мышцах туловища (IVа) — 4 (7,7%) человека, с преобладанием слабости бульбарных и дыхательных мышц (IVб) — 4 (7,7%) пациента.

В исследование включали больных миастенией с жалобами на нарушения дыхания или с клиническими признаками поражения функции дыхания. Жалобы на затруднение дыхания в дневное время предъявляли 10 (19,2%) человек. 28 (53,8%) больных отмечали появление дискомфорта при дыхании только в ночное время в положении лежа на спине. У 10 (19,2%) пациентов отмечалось диспноэ как в

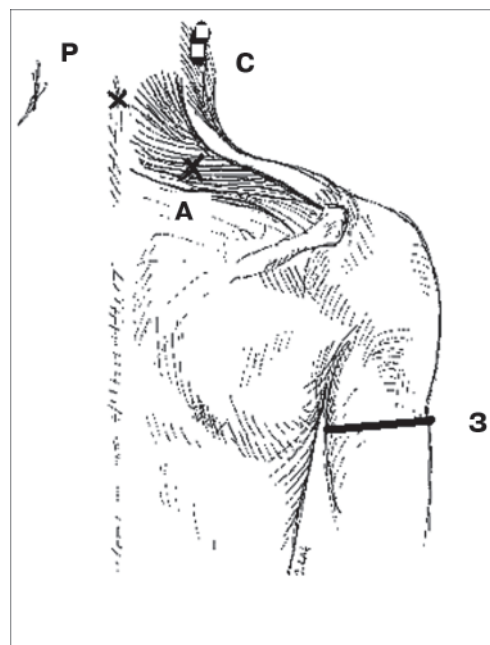


Рис. 2. Схема расположения электродов при исследовании нервно-мышечного проведения в трапециевидной мышце.

A — активный электрод (располагается на максимальном возвышении трапециевидной мышцы); P — референтный электрод (накладывается в промежутке между остистыми отростками C_{IV} — C_V); C — стимулирующий электрод (устанавливается по латеральному краю грудиноключично-сосцевидной мышцы на уровне середины расположения ее на шее); 3 — заземляющий электрод (накладывается на проксимальные отделы плеча).

дневное, так и в ночное время. Оставшиеся 4 (7,8%) больных жалоб на нарушения дыхания в дневное или ночное время не предъявляли, однако объективное ослабление кашлевого толчка, слабость мышц брюшного пресса, скапливание густой трудноотделяемой мокроты в полости рта и верхних дыхательных путях указывали на «скрытое» поражение дыхательных мышц и давали основание для включения их в исследование.

Сопутствующие хронические заболевания легких были выявлены у 8 (15,4%) пациентов: эмфизема и пневмосклероз у 3 (5,8%), хронический бронхообструктивный синдром на фоне тимомы у 1 (1,9%) пациента. «Хроническими курильщиками» со стажем курения от 4 до 18 лет среди обследованной группы оказались 4 (7,7%) мужчин.

Для объективизации нарушений дыхания использовались электромиографические и спирометрические методы исследования.

Электромиографические исследования проводили на компьютерном электромиографе «Нейромиан-МЕДИКОМ» производства России. Для отведения электрической активности использовали стандартные поверхностные электроды площадью 0,8—1,0 см². Активный электрод помещали на двигательную точку стимулируемой мышцы, а референтный — на сухожилии мышцы (отведение «belly—tendon»). Для заземления применяли ленточный заземляющий электрод, смоченный в физиологическом растворе. Непрямую стимуляцию

Таблица 1

Средние значения основных параметров М-ответа и характеристик НМП в дыхательных мышцах у больных миастенией до и после введения прозерина

Основные ЭМГ-параметры М-ответа	Диафрагма (n = 52)		Трапециевидная мышца (n = 52)	
	до прозерина	после прозерина	до прозерина	после прозерина
Амплитуда, мВ	1,15 ± 0,73	1,42 ± 0,74	6,43 ± 2,28	6,80 ± 2,14
Площадь, мВ • мс	7,35 ± 5,10	8,68 ± 5,50	44,90 ± 19,8	48,65 ± 22,30
Декремент амплитуды, %	44,40 ± 19,90*	25,40 ± 22,40**	15,00 ± 11,00	7,00 ± 8,00**

Примечание. * — $p < 0,0001$, ** — $p < 0,001$.

мышцы проводили с использованием накожного стимулирующего электрода со стандартным межэлектродным расстоянием (катод—анод) 2,5 см. Катод располагали дистальнее анода. Отводящие электроды фиксировали лейкопластырем. Для изучения нарушений НМП в основной дыхательной мышце — диафрагме использовали разработанную нами ранее методику ритмической стимуляции диафрагмы (n. phrenicus) [3, 16] (рис. 1), во вспомогательной дыхательной мускулатуре — методику ритмической стимуляции трапециевидной мышцы (n. accessories) [11, 12] (рис. 2).

Ритмическую стимуляцию диафрагмального и добавочного нервов выполняли сериями импульсов низкой частоты (3 имп/с). Величины декремента амплитуды и декремента длительности 5-го М-ответа по отношению к 1-му (в %) при ритмической стимуляции мышцы частотой 3 имп/с рассчитывали по формуле:

$$\text{Декремент (в \%)} = (100 - (\text{потенциал 5} / \text{потенциал 1}) \cdot 100)\%$$

Патологией НМП считали превышение декремента амплитуды М-ответа более 10% для диафрагмальной и трапециевидной мышц [5, 11, 12, 16]. Электрофизиологические исследования проводили на фоне отмены (не менее 6 ч) антихолинэстеразных препаратов (АХЭП) и на фоне их максимального действия (через 40 мин после введения 2 мл 0,05% раствора прозерина подкожно).

Исследование функции внешнего дыхания (спирометрия)

Жизненную емкость легких (ЖЕЛ) исследовали с помощью компьютерной программы «Анализатор внешнего дыхания — АД-1», которая позволяет представлять результаты спирометрических тестов в формате текстового редактора Microsoft Word.

Анализ ЖЕЛ проводили путем определения процентного соотношения этого показателя с нижней границей нормы для каждого пациента, которая вычислялась программой автоматически с учетом таких индивидуальных параметров как возраст, рост и пол больного. Нормой считали значения ЖЕЛ > 80% от расчетной величины.

Спирометрию всем пациентам проводили в утренние часы в состоянии покоя на фоне отмены АХЭП и через 40 мин после введения прозерина. Исследование проводили в положении сидя. Обследуемый делал максимально глубокий вдох, а затем через маску выдыхал максимально возможное количество воздуха. Пациенту давали три попытки, лучший из трех показателей ЖЕЛ использовали для анализа.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0 с расчетом средней величины и среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Проводили также корреляцию между различными показателями (с вычислением коэффициента корреляции r и степени его достоверности p с применением t -критерия Стьюдента). Достоверными считали изменения при $p < 0,05$.

Результаты

Ритмическая стимуляция дыхательных мышц

Результаты исследования основных параметров НМП в дыхательных мышцах у больных миастенией на фоне отмены и на фоне максимума действия прозерина представлены в табл. 1.

Сопоставление средних значений основных параметров М-ответа в дыхательных мышцах выявило достоверное преобладание декремента М-ответа в диафрагме по сравнению с трапециевидной мышцей ($p < 0,0001$) (рис. 3). При этом статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение декремента М-ответа на фоне введения прозерина в диафрагме и трапециевидной мышце подтверждало, что характер поражения как основной, так и вспомогательной дыхательных мышц связан с миастенией.

Как показано на рис. 3, декремент амплитуды М-ответа в диафрагмальной мышце составлял 72%, в то время как в трапециевидной мышце был значительно меньше — 38%.

Следует отметить, что из 52 пациентов патологические значения декремента амплитуды М-ответа в диафрагме удалось выявить у 48 (92,3%) больных, в то время как в трапециевидной мышце — лишь у 30 (57,7%).

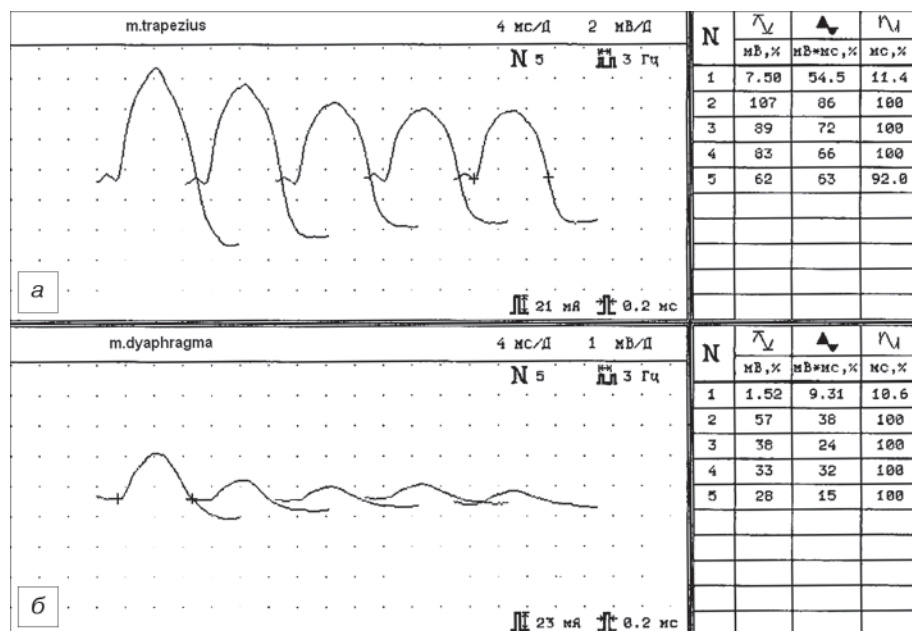


Рис. 3. Ритмическая стимуляция частотой 3 имп/с трапециевидной (а) и диафрагмальной (б) мышц больного миастенией М., 33 года.

Изменение М-ответа при частоте стимуляции 3 имп/с в трапециевидной (а) и диафрагмальной (б) мышце. Амплитуда в трапециевидной мышце составила 7,58 мВ, в диафрагмальной — 1,52 мВ, нижние границы нормы — соответственно 3,5 и 0,9 мВ. Декремент амплитуды М-ответа в трапециевидной мышце составил 38%, в диафрагмальной — 72%.

Результаты исследования вентиляционной функции легких у больных миастенией и сопоставление ЖЕЛ с основными клиническими и электрофизиологическими параметрами

Несмотря на наличие клинических признаков диспноэ у всех больных группы исследования, у 25 (48,1%) из них объективного снижения ЖЕЛ (< 80% от расчетной величины) не наблюдалось. В этой связи для исследования взаимосвязи нарушения функции дыхания с клиническими характеристиками и нарушениями НМП в диафрагме у больных миастенией были сформированы две группы сравнения. 1-ю составили 25 больных с ЖЕЛ \geq 80% (140—80,2% от расчетной величины), 2-ю — 27 больных с ЖЕЛ < 80% (79,3—45,4% от расчетной величины). Сопоставление групп по наиболее значимым клиническим электрофизиологическим и спирометрическим характеристикам представлено в табл. 2.

Больные миастенией с выраженным снижением ЖЕЛ (2-я группа) по сравнению с пациентами без такового (1-я группа) достоверно чаще имели более тяжелый класс миастении ($p = 0,03$). Во 2-й группе средний возраст был достоверно меньше ($p < 0,01$), в ней преобладали женщины ($p = 0,006$). При этом по частоте сочетания миастении с тимомой, а также по наличию сопутствующих хронических заболеваний легких 1-я и 2-я группы не имели достоверных различий.

Во 2-й группе по сравнению с 1-й выраженное снижение исходного значения ЖЕЛ коррелировало с большим декрементом М-ответа диафрагмальной мышцы ($p < 0,001$). После введения прозерина отмечалось статистически значимое увеличение ЖЕЛ, а

также уменьшение степени декремента ($p < 0,001$).

Отсутствие у больных со сниженной ЖЕЛ положительной реакции на прозерин с увеличением ЖЕЛ, а также уменьшением декремента М-ответа позволяло предполагать «не миастенический» генез диспноэ и служило основанием для дополнительного обследования с целью выявления другой патологии (прежде всего легочной) как возможной причины нарушения дыхания. По величине амплитуды вызванного М-ответа в диафрагме достоверных различий между группами и внутри групп не выявлено.

Зависимость основных параметров НМП в диафрагме от состояния ЖЕЛ представлена на рис. 4.

Как видно на рис. 4, выявлялась достоверная зависимость между степенью снижения ЖЕЛ и выраженностью декремента М-ответа при ритмической стимуляции ($p < 0,05$). Достоверной корреляции ЖЕЛ с амплитудой М-ответа не

наблюдалось. Обращало на себя внимание то, что декремент в диафрагме выявлялся значительно раньше, чем развивалось снижение ЖЕЛ.

Обсуждение

Своевременная диагностика нарушений дыхания у больных миастенией имеет жизненно важное значение в стратегии и тактике ведения этих пациентов. Паралич диафрагмы является причиной смерти 30—60% больных миастенией в период развития дыхательных кризов [1, 2, 8—10, 13]. Мы сопоставили чувствительность электрофизиологической методики ритмической стимуляции дыхательных мышц и спирометрического исследования ЖЕЛ в диагностике нарушений дыхания у больных миастенией.

При оценке состояния НМП в дыхательных мышцах у больных миастенией ряд авторов отдают предпочтение трапециевидной мышце, слабость в которой наряду со слабостью грудиноключично-сосцевидной мышцы ведет к развитию слабости мышц шеи и появлению симптома «вислой головы» — важного клинического предиктора надвигающегося дыхательного ареста [5—7, 10—12]. Среди преимуществ ритмической стимуляции трапециевидной мышцы выделяют следующие: 1) поверхностное расположение иннервирующей эту мышцу добавочного нерва, что позволяет добиться супрамаксимальной стимуляции относительно невысокими стимулами тока (6—20 мА); 2) добавочный нерв является исключительно моторным нервом и в отличие от большинства смешанных нервов не содержит чувствительных волокон, поэтому его тестирование не

Таблица 2

Исследование взаимосвязи ЖЕЛ с основными клиническими характеристиками и параметрами НМП

Параметры сопоставления	1-я группа ЖЕЛ $\geq 80\%$ ($n = 25$)	2-я группа ЖЕЛ $< 80\%$ ($n = 27$)	p		
Основные клинические характеристики больных миастенией					
Возраст, годы	41,9 \pm 16,4	29,1 \pm 16,1*	< 0,01		
Соотношение мужчин и женщин	15/10	6/21*	0,006		
Класс тяжести I—IIIa	14 (56,0)	7 (25,9)*	0,03		
Класс тяжести IIIb—IVb	11 (44)	20 (74,1)*	0,03		
Тимома	4 (16,0)	2 (7,4)	0,33		
Хронические заболевания легких	6 (24,0)	2 (7,4)	0,10		
Основные характеристики ЖЕЛ и параметров НМП до и после прозерина					
Влияние прозерина	До прозерина	После прозерина	До прозерина	После прозерина	p
Средние значения ЖЕЛ, % от расчетной величины	91,1 \pm 10,8	94,6 \pm 9,0	68,3 \pm 11,4	83,9 \pm 10,4**	< 0,001
Δ ЖЕЛ, % от исходной до прозерина		5,7 \pm 8,7		27,9 \pm 32,6**	< 0,001
Средние значения амплитуды М-ответа, мВ	1,26 \pm 0,81	1,38 \pm 0,98	1,13 \pm 0,79	1,41 \pm 0,57	> 0,05
Средние значения декремента М-ответа, %	36,1 \pm 20,1	29,8 \pm 22,4	47,2 \pm 19,0*	22,5 \pm 22,8**	< 0,001
Δ декремента, % от исходной до прозерина		6,3 \pm 3,4		24,7 \pm 8,1*	< 0,05

Примечание. Δ — величина изменения показателя до и на фоне прозерина; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$. Классы I—IIIa, IIIb—IVb — степень тяжести мышечной слабости [4].

доставляет боли и дискомфорта пациенту; 3) проксимальные мышцы являются более чувствительными для обнаружения нарушений НМП по сравнению с дистальными при миастении; 4) отсутствует риск пневмоторакса и травматического поражения нерва при стимуляции плечевого сплетения [11, 12]. В то же время трапециевидная мышца относится к вспомогательным мышцам, обеспечивающим вдох, что позволяет использовать ее тестирование в диагностике диспноэ при миастении [5, 11, 12]. По данным ряда авторов [5, 11, 12], чувствительность этой мышцы в диагностике миастении составляет более 77%. В нашем исследовании патологические значения декремента в трапециевидной мышце выявлялись у 57,7% пациентов. Частота поражения трапециевидной мышцы у больных миастенией с диспноэ достоверно уступала частоте поражения диафрагмы (92,3%). Кроме того, по выраженности декремента М-ответа ритмическая стимуляция диафрагмального нерва всегда демонстрировала более тяжелое поражение диафрагмы с достоверным преобладанием декремента по сравнению с трапециевидной мышцей (44,4 \pm 19,9 и 15,0 \pm 11,0% соответственно). С нашей точки зрения, несмотря на некоторые технические трудности, повторная электрическая стимуляция диафрагмального нерва является надежным, высоковоспроизводимым электрофизиологическим методом, вызывающим лишь небольшой дискомфорт у пациента, позволяющим выявлять как явные, так и скрытые нарушения НМП, что имеет принципиально важное значение в ранней диагностике диспноэ у больных миастенией.

В то же время хотелось бы обратить внимание на то, что наличие выраженных нарушений НМП в ди-

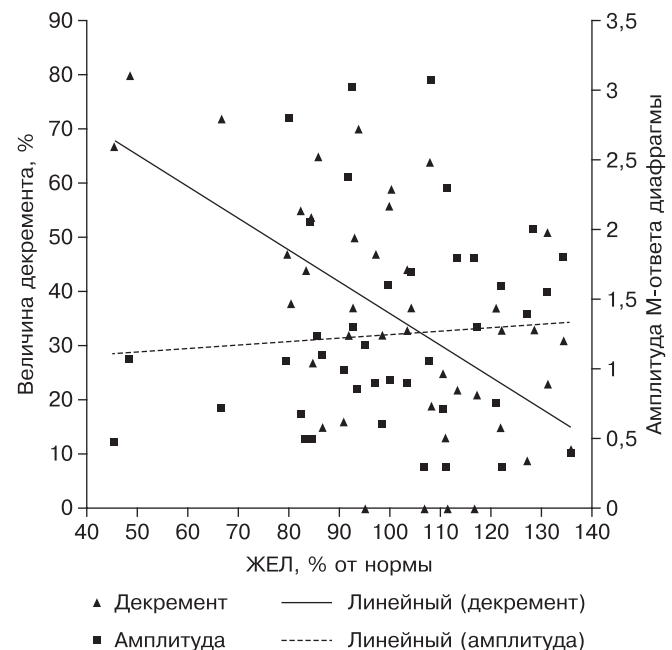


Рис. 4. Корреляция ЖЕЛ с амплитудой и декрементом М-ответа при ритмической стимуляции диафрагмы 3 имп/с. По оси абсцисс — шкала ЖЕЛ (% от нормы); по оси ординат: слева — шкала декремента при ритмической стимуляции 3 имп/с диафрагмальной мышцы, справа — шкала значений амплитуды М-ответа диафрагмальной мышцы. Стабилометрический комплекс NeuroCom SMART EquiTest.

афрагме имеет важное клиническое значение и может быть использовано как ранний прогностический критерий возможного развития дыхательного криза, но только в присутствии бульбарного паралича у этого пациента. Так, мы наблюдали выраженный декремент в диафрагме у больных со слабостью преимущественно мышц туловища (ША) при сохранности функции бульбарных мышц (30,7% случаев). Несмотря на выраженный паралич конечностей, в этой группе, как правило, никогда не развиваются миастенические кризы и даже при выраженном поражении диафрагмы риск развития неотложных состояний минимален. Наиболее высока вероятность развития криза при сочетании паралича бульбарной и дыхательной мускулатуры, поскольку паралич дыхания развивается при взаимодействии нескольких механизмов [10]. Во-первых, верхние дыхательные пути подвергаются опасности из-за слабости мимических и орофарингеальных мышц гортани, что препятствует нормальному глотанию и очищению их от секрета, ставя пациента в положение риска аспирации. Кроме того, слабость этих мышц может привести к механической обструкции верхних дыхательных путей, особенно в положении лежа на спине. Во-вторых, развивается слабость инспираторных мышц — мышц вдоха: диафрагмы, межреберных и вспомогательных мышц — шеи, верхнего плечевого пояса — трапециевидных мышц, что приводит к неадекватному расширению легких, микроателектазам, вызывая несоответствие вентиляционно-перфузионного соотношения и ведет к последующей гипоксемии. Компенсаторное тахипноэ с небольшим дыхательным объемом усиливает ателектазирование, что снижает эластичность и растяжимость органов дыхания и увеличивает механическую нагрузку на и без того ослабленные дыхательные мышцы. В-третьих, экспираторная мышечная слабость препятствует адекватному кашлевому рефлексу и очищению от секрета просвета бронхов, что увеличивает риск аспирации и пневмонии. Наконец, осложнения периода обострения миастении, такие как пневмония или легочная эмболия, могут еще больше увеличивать недостаточность всей дыхательной системы [10].

Многие авторы предполагают, что при миастении снижение силы и функции дыхательной мускулатуры происходит до того, как могут быть обнаружены признаки уменьшения объема легких [3, 10, 16]. Действительно, наибольший интерес в данном исследовании представляло сопоставление электромиографических и спирометрических показателей. Несмотря на обнаружение клинических признаков диспноэ у всех больных группы исследования, у 25 (48,1%) из них объективного снижения ЖЕЛ (< 80% от должной величины) не наблюдалось, в то время как декремент в диафрагме обнаруживался. Таким образом, действительно, нарушения НМП в диафрагме опережают нарушения вентиляционной функции легких задолго до развития неотложного состояния.

В то же время надежная и неинвазивная экспертиза дыхательных функций у больных миастенией вызывает целый ряд трудностей. Ряд авторов считают,

что тестирование легочных функций имеет ограниченное значение при ведении больных миастенией с диспноэ [6, 7, 10]. Ранее предполагалось, что различные спирометрические пробы с оценкой максимального напряжения мышц рта при вдохе и выдохе являются более чувствительными, чем измерение ЖЕЛ, при тестировании силы респираторных мышц у больных [10]. Это связано со многими обстоятельствами. Прежде всего для того чтобы плотно сжимать во рту спирометрическую трубку, необходима адекватная сила лицевой мускулатуры, которая у больных миастенией существенно снижена [1—3, 10]. По данным ряда исследователей, снижение ЖЕЛ обнаруживается примерно у 40% пациентов, эти данные не коррелируют ни с симптомами диспноэ, ни с результатами повторной стимуляции диафрагмального нерва (декрементом М-ответа) [9, 16].

В настоящее время доказано, что ЖЕЛ по сравнению с измерением максимального давления на вдохе (P_{max}) является наиболее чувствительным методом для раннего выявления дыхательной недостаточности мышц у пациентов с миастенией, госпитализированных в отделение нейрореанимации в период обострения [10].

В то же время важным подспорьем в оценке тяжести и прогноза клинического течения заболевания имеет исследование изменений нарушений НМП в диафрагмальной мышце и ЖЕЛ на фоне введения прозерина. Оценка эффективности АХЭП позволяет объективизировать характер диспноэ у больных миастенией и является важным шагом в решении вопроса о необходимости проведения интубации и начале искусственной вентиляции легких.

Кроме того, предложенные методы исследования, многообещающие способы диагностики слабости дыхательных мышц при миастении могут быть также полезны для ряда терапевтических больных, став частью исследований при диспноэ неясной этиологии.

Таким образом, непрямая ритмическая стимуляция диафрагмальной мышцы является наиболее надежным способом объективной оценки нарушений дыхания у больных с миастенией по сравнению с исследованием трапециевидной мышцы.

Предиктором развития криза у больных миастенией является сочетание нарушения НМП в диафрагме с бульбарным параличом. В отсутствие бульбарных нарушений выраженный декремент М-ответа в диафрагме не имеет прогностического значения.

У больных миастенией с выраженными нарушениями функции внешнего дыхания (ЖЕЛ < 80% от должной) чаще имеет место тяжелое течение заболевания (класс тяжести IIIb—IVb), более выражен декремент М-ответа в диафрагмальной мышце, а также есть обратимость декремента М-ответа и снижения ЖЕЛ на фоне введения прозерина.

Принципиальным отличием миастенического характера диспноэ является положительная реакция на прозерин в виде увеличения ЖЕЛ в сочетании с уменьшением декремента М-ответа в диафрагмальной мышце, при диспноэ «не миастенического» характера этих параллельных изменений не происходит.

Исследование функции внешнего дыхания в сочетании с непрямой ритмической стимуляцией диафрагмальной мышцы у больных миастенией позволяет более точно оценить тяжесть клинического состояния, определить генез диспноэ, а также своевременно провести коррекцию терапии по предотвращению неотложных состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лечение кризов при миастении / Гехт Б.М., Санадзе А.Г., Ипполитов И.Х. и др. — М., 2000.
2. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. — М.: Медицина, 1996.
3. Щербачева Н.И., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В. и др. Новый метод исследования дыхательных нарушений у больных миастенией // Функцион. диагн. — 2004. — № 1. — С. 89—93.
4. Barohn R.J., McIntire D., Herbelin L. et al. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1998. — Vol. 841. — P. 769—772.
5. Costa J., Evangelista T., Conceição L., de Carvalho M. Repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis—relative sensitivity of different muscles. Repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis—relative sensitivity of different muscles // Clin. Neurophysiol. — 2004. — Vol. 115, N 12. — P. 2776—2782.
6. Dushay K.M., Zibrak J.D., Jensen W.A. Myasthenia gravis presenting as isolated respiratory failure // Chest. — 1990. — Vol. 1. — P. 232—234.
7. Kishimoto N., Kondou H. Myasthenia gravis presenting as isolated respiratory failure // Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. — 1998. — Vol. 36, N 10. — P. 891—895.
8. Marlowe F.I., D'Angelo A.J. Jr. Respiratory failure as the initial presentation of myasthenia gravis // Ear Nose Throat J. — 1989. — Vol. 68, N 6. — P. 472—473.
9. Mier A., Laroche C., Green M. Unsuspected myasthenia gravis presenting as respiratory failure // Thorax. — 1990. — Vol. 45, N 5. — P. 422—423.
10. Prigent H., Orlikovsky D., Letilly N. et al. Vital capacity versus maximal inspiratory pressure in patients with guillain-barré syndrome and myasthenia gravis // Neurocrit. Care. — 2012. — Vol. 17, N 2. — P. 236—239.
11. Rivner M.H., Swift T.R. Electrical testing in disorders of neuromuscular transmission // Clinical Electromyography / Eds W.F. Brown, C.F. Bolton. — Boston: Butterworth-Heinemann, 1993. — P. 625—651.
12. Schumm F., Stöhr M. Accessory nerve stimulation in the assessment of myasthenia gravis // Muscle & Nerve. — 1984. — Vol. 7. — P. 147—151.
13. Sharma S.R., Sharma N., Yeolekar M. An undiagnosed myasthenia gravis presenting as isolated recurrent acute respiratory failure // J. Neurosci. Rural Pract. — 2012. — Vol. 3. — P. 80—82.
14. Souza-Machado A., Ponte E., Cruz A.A. Severe asthma associated with myasthenia gravis and upper airway obstruction // J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. — 2007. — Vol. 17, N 4. — P. 267—270.
15. Vaidya H. Case of the month: Unusual presentation of myasthenia gravis with acute respiratory failure in the emergency room // Emerg. Med. J. — 2006. — Vol. 23, N 5. — P. 410—413.
16. Zifko U., Nicolle M.W., Remtulla H., Bolton C.F. Repetitive phrenic nerve stimulation study in healthy subjects // J. Clin. Neurophysiol. — 1997. — Vol. 14. — P. 235—241.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.273.55.03:616.831-005.4-036.11

ОПЫТ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ В РЕГИОНАЛЬНОМ СОСУДИСТОМ ЦЕНТРЕ РЕСПУБЛИКИ КАРЕЛИЯ

А.С. Новицкая, А.А. Васьков, Н.Н. Везикова, И.М. Марусенко, А.А. Чевакина

*ГУЗ Республиканская больница им. В.А. Баранова, Региональный сосудистый центр Республики Карелия, Петрозаводский государственный университет

Проанализирован опыт применения системной тромболитической терапии (ТЛТ) в Региональном сосудистом центре Республики Карелия. В период терапевтического «окна» были госпитализированы 476 больных ишемическим инсультом. ТЛТ использована у 50 пациентов. В группе больных, получивших ТЛТ, летальность составила 6%; к моменту выписки из стационара 25 (53,2%) больных полностью себя обслуживали, 8 (17,0%) больным требовалась незначительная посторонняя помощь, 14 (28,1%) больных нуждались в постоянной посторонней помощи. Наиболее эффективной ТЛТ была в группах больных с легким и умеренным неврологическим дефицитом. Меньшая эффективность ТЛТ отмечена в группе больных, у которых на момент поступления имелся тяжелый неврологический дефицит.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболитическая терапия

The results of using of systemic thrombolytic therapy were analyzed in the regional vascular center in Republic of Karelia. Four hundred and seventy six (476) patients with ischemic stroke were admitted to the hospital within the «therapeutic window». Reperfusion therapy (intravenous t-PA) was made in 50 cases. Thrombolytic therapy was mostly effective in patients with mild and moderate neurologic deficit. The worst outcomes were in the group of patients with severe neurologic deficit who had no effect from thrombolytic therapy. To the time of discharge from the hospital 25 patients (53,2%) had good function outcome and could completely take care for themselves, 8 patients (17,0%) had moderate disability and 14 patients (28,1%) needed constant nursing assistance. The rate of mortality in the group of patients after thrombolytic therapy was 6%, this data is comparable with literature data, due to strict selection of patients who meet eligibility criteria for thrombolysis.

Key words: ischemic stroke, thrombolytic therapy