

Алгоритмы диагностики и лечения кризовых состояний у больных миастенией гравис

Д.М. Меркулова, С.С. Никитин, Ю.А. Меркулов

Миастения гравис (myasthenia gravis) – болезнь Эрба–Гольдфлама–Жолли – аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, первые упоминания о котором появились более века назад. Со дня первого описания название болезни менялось – от астенического бульбарного паралича, астенической офтальмоплегии до ложного бульбарного паралича, функционального излечимого полиоэнцефаломиелита, астенокамнии гравис и т.п. Все перечисленные термины объединены стремлением авторов подчеркнуть, что основным симптомом заболевания является преходящая мышечная слабость в разных группах мышц, получившая название *синдрома патологической мышечной утомляемости*.

Заболеваемость миастенией колеблется от 6 до 12 случаев на 100 000 [3, 7]. В Москве и Московской области число больных миастенией в два и более раза превышает средние показатели по стране [3]. Это может быть обусловлено лучшей выявляемостью миастении в столичном регионе, но нельзя, однако, исключить большую подверженность аутоиммунным процессам населения мегаполиса.

Сегодня сложные аспекты развития и течения миастении хорошо известны отечественным неврологам бла-

годаря работам таких выдающихся специалистов в данной области, как Л.Б. Перельман, Б.М. Гехт, М.И. Кузин, Е.А. Коломенская, а также их учеников и последователей [1, 4, 6, 8].

Вместе с тем у больных миастенией в ряде случаев возможно развитие критических состояний, так называемых кризов, требующих проведения неотложных мероприятий, что нередко вызывает существенные затруднения у практикующих врачей [2, 3, 10, 14, 16, 22]. В настоящем сообщении нами предлагается алгоритм своевременной диагностики и лечения кризовых состояний при миастении. При этом необходимо подчеркнуть, что в абсолютном большинстве случаев миастения является курабельным заболеванием. Соблюдение адекватных мер способствует устранению витальных нарушений и спасению жизни пациентов, в том числе и находящихся в состоянии криза, а также предотвращению рецидивов заболевания.

Типичным для миастении является возникновение преходящего птоза, глазодвигательных расстройств, слабости лицевой мускулатуры с дальнейшим вовлечением в процесс проксимальных мышц конечностей. Характерно преобладание слабости в мышцах разгибателей над сгибателями предплечья (т.е. слабость трехглавой мышцы плеча обычно выражена больше, чем в двуглавой мышце). В типичном случае миастении бульбарные расстройства наступают позже развития слабости в мышцах рук. Они проявляются нарушением глотания, которое нередко сопровождается вытеканием жидкой пищи через нос, и гнусавым оттенком голоса.

Фармакологическим диагностическим тестом при миастении является хорошая обратимость симптомов в ответ на введение антихолинэстеразного препарата прозерина – так называемая прозериновая проба (см. ниже).

Нехарактерным для миастении является развитие мышечных атрофий, полной офтальмоплегии, рефлекторных, чувствительных расстройств, пирамидной симптоматики.

Нарушение дыхания является грозным осложнением миастении, которое в типичном случае наступает существенно позже описанной выше симптоматики и свидетельствует о развитии криза, представляющего угрозу жизни больного. Такие пациенты нуждаются в срочной госпитализации в блок интенсивной терапии для наблюдения, проведения ургентной терапии и, в необходимых случаях, искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (рис. 1).

Расстройство дыхания во время криза при миастении может быть обусловлено несколькими причинами или их сочетанием:

- слабостью межреберных мышц;
- слабостью мышц диафрагмы;
- нарушением функции надгортанника;
- накоплением большого количества слизистой мокроты во рту и в дыхательных путях из-за недостаточности кашлевого толчка;
- слабостью мышц гортани и брюшного пресса.

В основе патогенеза миастенического криза лежит аутоиммунная атака с появлением большого количества антител к холинорецепторам постсинаптической мембраны нервно-мышечного соединения, приводящая к

НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Неврологический центр им. Б.М. Гехта ОАО «РЖД».

Дина Мироновна Меркулова – докт. мед. наук, профессор.

Сергей Сергеевич Никитин – докт. мед. наук, гл. науч. сотрудник.

Юрий Александрович Меркулов – докт. мед. наук, вед. науч. сотрудник.



Рис. 1. Алгоритм лечения при осложненном течении миастении. * Во время криза используются АХЭП только короткого действия (**прозерин**). ** Одновременное применение АХЭП и ИВЛ **недопустимо** (см. пояснения в тексте статьи).

Дифференциально-диагностические признаки миастенического и холинергического кризов при миастении

Миастенический криз	Холинергический криз
Реакция на введение АХЭП – положительная	Реакция на введение АХЭП – нет реакции или нарастание слабости
Мидриаз	Миоз
Снижение слюноотделения вплоть до полной сухости во рту, сгущение слюны	Гиперсаливация, слюнотечение
Дилатация бронхов со снижением их секреторной способности	Сужение бронхов с увеличением трахеобронхиальной секреции
Ослабление перистальтики, вплоть до атонии кишечника, запоры	Болезненные спазмы кишечника, повышение перистальтики, диарея, рвота, тенезмы
Сухость кожи	Повышенное потоотделение
Тахикардия, артериальная гипертензия	Брадикардия, артериальная гипотония
Бледность кожных покровов	Гиперемия кожных покровов
	Появление мышечных подергиваний (видимые фасцикуляции, миокимии, мышечные судороги и тремор)

комplement-опосредованному их разрушению. Наряду с этим происходит изменение функционального состояния оставшихся рецепторов и ионных каналов. Холинергический криз развивается вследствие избыточного количества антихолинэстеразных препаратов (АХЭП), что приводит к активизации мускариновых рецепторов, десинтетизации холинорецепторов и гиперполяризации постсинаптической мембраны.

Для миастенического и холинергического кризов характерны такие общие признаки, как нарастающая слабость дыхательной, бульбарной мускулатуры, глазодвигательные нарушения, двоение, слабость других групп мышц. Общими являются и такие признаки, как психомоторное возбуждение и беспокойство, страх, спутанность сознания на фоне нарастающей гипоксии. Основные симптомы дифференциальной диагностики миасте-

нического и холинергического кризов суммированы в таблице.

При диагностике миастенического криза средством первой помощи являются лекарства, нормализующие состояние нервно-мышечной передачи, в первую очередь, АХЭП – блокаторы активности холинэстеразы (рис. 2). Введение АХЭП увеличивает продолжительность и эффективность действия ацетилхолина (выделяющегося окончаниями холинергических нервов) на ацетилхолиновые рецепторы, что облегчает передачу возбуждения с нерва на мышцу [2]. Клинически это проявляется увеличением силы и уменьшением патологической утомляемости. Обратимость дефекта нервно-мышечной передачи оценивается по степени компенсации двигательных нарушений (восстановлению силы).

Каждый из АХЭП имеет свои особенности и преимущества при использовании в той или иной ситуации. К АХЭП относятся: тензилон, прозерин, калимин, оксазил, убретид, нивалин (последние три препарата используются реже).

Тензилон обладает самым коротким действием (всего несколько минут) и применяется не только и не столько в качестве лечебного средства, сколько для вспомогательной диагностики миастении.

Прозерин действует через 20–30 мин, достигая максимальной эффективности через 30–40 мин. Окончание действия прозерина наступает через 4 ч, без накопительного феномена. Прозерин используется как с терапевтической, так и с диагностической целью – для проведения фармакологической (прозериновой) пробы. Наступление немедленного положительного эффекта и/или значительно большая его продолжительность ставят под сомнение наличие синаптической патологии миастенического типа.

Калимин является наименее токсичным препаратом, практически не вызывает побочных феноменов, связанных с возбуждением мускариновых рецепторов. Однако действие калими-

на наступает не ранее, чем через 40 мин, длится 5–6 ч и при длительном применении может кумулироваться. С одной стороны, это позволяет поддерживать более ровный уровень концентрации АХЭП в крови пациента при плановом лечении миастении, а с другой — требует соблюдения определенного временного режима для профилактики холинергических осложнений.

При использовании в терапии миастении АХЭП необходимо соблюдать следующие правила: в случае назначения прозерина каждая последующая доза принимается не чаще, чем через 4 ч, а для калимина — не ранее, чем через 6 ч в связи с опасностью возникновения холинергической реакции. Препарат более длительного действия убретид, как правило, при миастении не применяется в связи с опасностью развития холинергического криза в результате его высокой кумулятивной способности.

Таким образом, препаратом выбора для больного, находящегося в состоянии миастенического криза, является прозерин, обладающий значительным терапевтическим эффектом и управляемостью фармакологического действия (быстрым и полным выведением из организма).

Прозерин вводится под кожу в наружную часть плеча, а при грубом нарушении дыхания вводится внутривенно в виде 0,05% раствора: в дозе 1,5 мл при весе больного 50–60 кг; в дозе 2 мл при весе 60–80 кг; в дозе 2,5 мл при весе 80–100 кг. Для уменьшения нежелательных мускариновых эффектов прозерин вводят с 0,1% раствора атропина в дозе 0,2–0,5 мл. Инъекция, произведенная своевременно и в правильной дозировке, обычно помогает восстановлению функции дыхательной мускулатуры и других скелетных мышц, т.е. выведению больного из состояния миастенического криза.

Если инъекция прозерина не дает желаемого эффекта, и дыхательные расстройства сохраняются, необходима срочная интубация больного для обеспечения ИВЛ (см. рис. 1). В по-

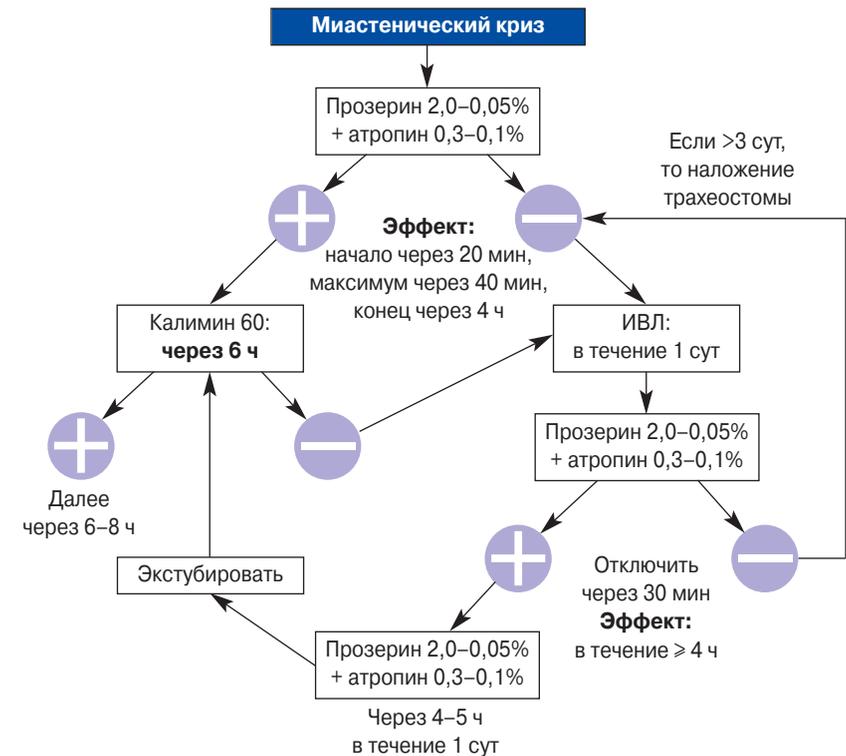


Рис. 2. Алгоритм лечения при миастеническом кризе.

следующем в течение суток больной должен находиться на ИВЛ. Одновременно с этим немедленно начинается (или продолжается) патогенетическая и симптоматическая терапия (см. ниже). На следующее утро необходимо повторить прозериновую пробу в стандартной дозе. ИВЛ продолжается в течение получаса после инъекции (время, необходимое для получения эффекта прозерина). Затем больного отключают от аппарата ИВЛ (не экстубируя!) и оценивают эффективность самостоятельного дыхания.

Если адекватное самостоятельное дыхание продолжается не менее 4 ч, больному вновь вводят прозерин с атропином в той же дозе. Процедуру повторяют в течение суток 3–4 раза. В случае положительного результата — больного экстубируют.

Если функция дыхательной мускулатуры по-прежнему остается недостаточной, или эффект от инъекции продолжается меньше 4 ч, больного вновь подключают к аппарату ИВЛ и до следующего утра прозерин не вводят (!). Параллельно проводится патогенетическая терапия. На следующее утро всю процедуру оценки эффектив-

ности прозериновой пробы повторяют вновь. Если в течение 3 сут не наступит самостоятельного дыхания — больному надо наложить трахеостому для исключения пролежня трахеи.

Необходимо подчеркнуть важность психотерапевтического подхода по отношению к больному, находящемуся в состоянии криза, поскольку после перенесенного накануне стресса во время остановки дыхания, у него неминуемо сохраняется страх смерти.

Объективизировать полноценность дыхательной функции помогает клинический осмотр: наличие нарушения ритма и глубины дыхания, акроцианоза, тахикардии, возбуждения, участия в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, изменения размера зрачков. Косвенными признаками криза могут быть изменения объективных показателей, отражающих газовый состав крови ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст., $PaCO_2 > 60$ мм рт. ст.), насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом ($SaO_2 < 70\%$), жизненная емкость легких (ЖЕЛ < 15 мл/кг) и др.

Одна из частых ошибок ведения больных в состоянии миастенического

криза – проведение ИВЛ и продолжающееся введение прозерина.

По мере восстановления жизненно важных функций дыхания и глотания назначается прием АХЭП внутрь (сначала прозерина, затем калимина) из расчета: 1 мл прозерина равен 1 таблетке. Необходимо помнить о строгом соблюдении вышеуказанных временных интервалов приема АХЭП.

Состояние нервно-мышечной передачи объективизируется при тестировании надежности нервно-мышечной передачи с помощью ЭНГ. Анализируются параметры М-ответа (амплитуда и площадь негативной фазы) и величины декремента при стимуляции мышцы частотой 3 Гц. Обратимость синаптического дефекта объективизируется при повторном исследовании ЭНГ через 40–50 мин после прозериновой пробы.

При холинергическом кризе необходима полная отмена АХЭП с присоединением ИВЛ для обеспечения адекватного дыхания (см. рис. 1).

Вместе с тем, в реальной жизни задача, стоящая перед практическим врачом усложняется тем, что “чистый” или истинный миастенический криз встречается достаточно редко и, как правило, у пациентов с ранее не диагностированной миастенией. Часто это бывает в случаях, когда синаптический дефект впервые проявился после хирургического вмешательства с использованием миорелаксантов. Ситуация, в которой у больного после выхода из наркоза не восстанавливается самостоятельное дыхание, должна насторожить врача в плане возможного наличия у пациента миастении. Другим примером могут служить случаи применения транквилизаторов у лиц со скрытыми нарушениями нервно-мышечной передачи. Провоцирующим моментом для развития миастенического криза может быть использование дегидратирующей терапии по поводу сопутствующего заболевания за счет того, что мочегонные препараты способствуют выведению калия, что, в свою очередь, ухудшает нервно-мышечную передачу.

Истинный вариант холинергического криза может развиваться вследствие необоснованного назначения АХЭП, как правило, при ошибочной диагностике миастении [13, 17].

Чаще всего в практике встречаются смешанные кризы, развивающиеся у больных миастенией на фоне декомпенсации надежности нервно-мышечной передачи, которую пациенты (или врачи) пытаются преодолеть все возрастающей дозой АХЭП, недооценивая угрозу формирования холинергической интоксикации.

Причиной декомпенсации миастении может быть развитие интеркуррентных инфекций, интоксикаций (на фоне пневмонии, абсцесса, гриппа, в том числе при длительной задержке стула, особенно у пожилых людей, и т.п.). Пусковым механизмом криза могут быть любые изменения гормонального фона (роды, аборт, выкидыш, реже – менструация), а также назначение препаратов для лечения сопутствующего воспалительного заболевания без учета наличия у больного миастении. Для нервно-мышечной передачи токсичными являются многие антибиотики: аминогликозиды (гентамицин, неомицин, канамицин), фторхинолоны (ципрофлоксацин), фторсодержащие кортикостероиды, производные хинина, D-пенициламинид.

Необходимо учитывать, что больные миастенией очень любят АХЭП и верят в положительный эффект АХЭП. Они много раз убеждались, что любое утяжеление состояния хорошо купируется приемом дополнительного количества калимина. Так, мы наблюдали несколько больных с генерализованной формой миастении, которые в течение нескольких месяцев и даже лет получали до 20–25 и более таблеток калимина в сутки. Холинергические проявления у них, как правило, были выражены умеренно, особенно при медленном наращивании дозы препарата. В результате больные самостоятельно вводили себя в состояние хронической холинергической интоксикации, ставя себя на грань развития смешанного криза. Наши попытки уменьшения количества принимаемого

препарата встречали, как правило, негативное отношение и только длительная психотерапевтическая работа позволяла снизить прием АХЭП (калимина) до терапевтических доз. Стремлению больных миастенией принимать избыточное количество АХЭП также способствует отчетливый психотонический эффект калимина, нередко сочетающийся с явлениями симпатикотонии: больные описывают появление чувства оживления, обострения внимания и работоспособности.

Вместе с тем, дальнейшее увеличение дозы АХЭП в надежде получить более полное восстановление функции приводит, как правило, к противоположному эффекту. В результате проявления холинергической интоксикации накладываются на миастенический дефект, оказывая отрицательное взаимопотенцирующее действие, и приводят к развитию смешанного (миастенического и холинергического) криза [19].

Первыми признаками развития смешанного криза является неэффективность привычной для больного медикаментозной терапии с последующим присоединением симптомов передозировки АХЭП: гиперсаливации, усиленной перистальтики, “урчания” в кишечнике и болей в животе, диареи, обмороков, брадикардии, падения артериального давления (см. таблицу). В дальнейшем появляются признаки возбуждения никотиновых холинорецепторов (в виде нарушения функции произвольной мускулатуры), нарастающие с каждым последующим введением АХЭП: фасцикуляции, судороги, двигательное и эмоционально-психическое беспокойство, обусловленное влиянием АХЭП на ЦНС, в тяжелых случаях эпилептические припадки [3].

При смешанном кризе необходимы отмена введения АХЭП на срок, требуемый для исчезновения признаков холинергической интоксикации, и обеспечение адекватного дыхания с помощью ИВЛ. Наш опыт показывает, что для купирования смешанного криза иногда бывает достаточным лишить больного АХЭП на 16–24 ч. При смешанном кризе, так же как и при миас-

теническом, ИВЛ первоначально может проводиться через интубационную трубку, и только при нарушениях дыхания, продолжающихся 3–4 и более дней, показано наложение трахеостомы в связи с опасностью развития пролежня трахеи. В период проведения ИВЛ полностью исключается введение АХЭП, принимаются меры к нормализации минерального обмена, проводится профилактика и интенсивное лечение интеркуррентных заболеваний (в первую очередь застойной или аспирационной пневмонии), обязательно продолжается патогенетическое лечение миастении. Через сутки от начала ИВЛ, при условии отсутствия симптомов передозировки АХЭП проводится прозериновая проба. При положительной реакции на прозерин, как и при миастеническом кризе, можно прервать ИВЛ и, убедившись в возможности адекватного дыхания, перевести больного на прием АХЭП. При отсутствии или недостаточной положительной реакции на прозерин необходимо продолжить ИВЛ, повторяя пробу через каждые 24 ч.

Патогенетическая терапия кризовых состояний при миастении

Наряду с мероприятиями, направленными на компенсацию нарушений нервно-мышечной передачи, у больных миастенией в состоянии криза (миастенического, холинергического или смешанного) необходимо проводить патогенетическую терапию, направленную на коррекцию иммунных расстройств (см. рис. 1).

Наиболее оправданным при этих состояниях лечебным мероприятием, которое способно дать быстрый положительный эффект, является проведение обменного плазмафереза. За одну процедуру удаляется объем не менее 35–40 мл плазмы на 1 кг массы тела и не менее 160 мл плазмы на 1 кг массы тела на курс лечения; количество сеансов – 3–5 с интервалом не более 2 сут. В качестве замещающего компонента при плазмаферезе используется 5% раствор альбумина, так как применение этого препарата, в от-

личие от свежезамороженной плазмы, дает меньшее количество осложнений и при этом отсутствует риск переноса гепатита В и СПИДа [5, 15, 23]. Использование плазмафереза приводит к быстрому – иногда в течение нескольких часов – улучшению состояния больных. Однако каждая последующая процедура, как правило, оказывается все менее эффективной. В целом длительность улучшения состояния больных после проведения плазмафереза колеблется от 2–3 мес до 1 года.

К перспективным методам лечения миастении, особенно в условиях кризового ухудшения состояния, следует отнести внутривенное введение лимфоцитарного человеческого иммуноглобулина (хумаглобин, октагам, биавен и др.) [11, 12, 20]. Препарат изготавливается из пула плазмы доноров, содержит широкий спектр антигенов. Человеческий иммуноглобулин после внутривенного введения немедленно поступает в сосудистое русло, быстро перераспределяется между плазмой и внесосудистой жидкостью и проявляет свою биологическую активность. Период полувыведения препарата равен в среднем 30 дням. В этой связи иммуноглобулины способны вызвать значительную, но временную компенсацию аутоиммунного процесса. Препарат рекомендуется вводить внутривенно со скоростью 0,75–3 мл/мин в дозе от 400 мг до 2 г на 1 кг веса курсами не менее 3–5 инфузий. К сожалению, у данного препарата есть определенные ограничения, связанные с его высокой стоимостью. В то же время необходимо подчеркнуть его эффективность: мы располагаем обширным положительным опытом применения хумаглобина при миастении, особенно в условиях криза.

В последние годы широкое распространение получил метод “пульс-терапии” – внутривенного введения 1000–1500 мг преднизолона (капельница № 3), который является одним из вариантов хронотерапевтической стимуляции тропных гормонов гипофизарно-диэнцефально-надпочечниковой системы. В последующем реко-

мендуется использовать ежедневный прием преднизолона в неравных дозах, т.е. более щадящий для поддержания функции надпочечников пациента. Например: один день 100 мг, другой день 30–50% от максимальной дозы. В ряде случаев этот метод приводит к быстрому улучшению состояния больных. Однако быстрота развития побочных действий при такой схеме выше, чем при чередующейся схеме приема препарата. По мере улучшения состояния больных необходимо постепенно переходить на прием преднизолона по схеме через день, которая является более физиологичной. Для этого преднизолон постепенно снижают с шагом 5 мг в день приема малой дозы.

Важная роль в лечении миастении, в том числе при кризовом течении, отводится препаратам не антихолинэстеразного действия, синергичным калимину и прозерину. К ним, в первую очередь, следует отнести растворы или препараты, содержащие большие количества солей калия. Целесообразность использования калиевых соединений и препаратов, влияющих на обмен калия, подтверждается его участием в синтезе ацетилхолина и улучшением в его присутствии процесса нервно-мышечной передачи. При миастенических кризах хлорид калия вводят внутривенно (30 мл 10% раствора) с 400 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы, капельно медленно (со скоростью 20–30 капель в минуту) с последующим переходом на пероральный прием в дозе 1 г 3 раза/сут.

Улучшению действия ацетилхолина способствует также накопление калия в тканях, достигаемое приемом калийсберегающих гормональных препаратов – верошпирона и других спиролактонов. Способность верошпирона задерживать калий в клетках служит основанием для широкого его применения при миастении. Принимают внутрь в дозе 0,025–0,05 г 3–4 раза в день. Необходимо помнить, что противопоказанием для использования больших доз соединений калия является полная поперечная блокада про-

водящей системы сердца, нарушение выделительной функции почек. Препарат относительно противопоказан в первые 3 мес беременности, а также при мастопатии и гинекомастии.

Иммуносупрессанты (циклофосфан, азатиоприн), с успехом применяемые при лечении некоторых форм миастении, резистентных к длительной терапии преднизолоном, в качестве средств купирования кризового течения миастении не применяются.

Как известно, оптимальным способом лечения миастении является удаление вилочковой железы независимо от характера морфологических изменений, выявляемых в тимусе. Вместе с тем, к числу проявлений миастении, препятствующих проведению тимэктоми, следует, прежде всего, отнести выраженность нарушений внешнего дыхания. Считается, что при снижении ЖЕЛ до 50% практически у всех больных (95%) возможно возникновение операционных или послеоперационных нарушений витальных функций вплоть до летального исхода. Поэтому проведение хирургического вмешательства – удаления вилочковой железы в условиях криза противопоказано и возможно только после эффективного курса иммуносупрессивной терапии и ликвидации тяжелых скелетных, а тем более дыхательных и бульбарных мышечных расстройств. Современная медикаментозная подготовка практически сводит к нулю вероятность тяжелых осложнений после плановой тимэктоми.

Следует отметить, что в развитии современных представлений о лечении миастении, особенно у больных с кризовым течением заболевания, большое значение придается симптоматической терапии, всем видам реабилитационных мероприятий и психо-

терапии. Внушающее оптимизм снижение смертности при этом заболевании за последние 40 лет связано с аппаратным усовершенствованием ИВЛ и способам санации бронхиального дерева. В последнее время при миастении и миастенических кризах широко используется метод неинвазивной вентиляции легких двухуровневым положительным давлением (БИПАП-терапия). При этом вспомогательная вентиляция легких обеспечивается с помощью специального компрессора, подающего воздух через трубку и носовую маску. В отличие от инвазивной вентиляции, требующей интубационной трубки или трахеостомии, при БИПАП-терапии дыхание осуществляется через естественные дыхательные пути [9, 18, 21]. БИПАП-терапия может продолжаться до восстановления благополучного состояния – срок до 10 дней (в среднем 4–5 дня) под контролем PaCO_2 . БИПАП-терапия препятствует развитию гиперкапнии и позволяет избежать интубации или ИВЛ, что существенно снижает угрозу легочных осложнений и продолжительность пребывания больного в условиях блока интенсивной терапии.

У всех тяжелых больных необходима профилактика и раннее выявление застойной пневмонии и пролежней. Важным моментом ведения больных с кризами при миастении является “превентивная терапия” – способность предвидения возможных осложнений до возникновения критических ситуаций. В частности, лучше произвести интубацию больного с дыхательными нарушениями заранее, чем в условиях уже развившихся тяжелых дыхательных расстройств. Ведение больного миастенией требует мужества, терпения и огромного напряжения

персонала всех уровней, особенно в период криза, угрожающего жизни больного.

Список литературы

1. Гехт Б.М. и др. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог, 1997.
2. Гехт Б.М., Меркулова Д.М.. Лечение миастенических кризов. Москва, 2000.
3. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М., 1996.
4. Ланцова В.Б., Сепп Е.К. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2002. Т. 133. № 6. С. 678.
5. Пирадов М.А. Синдром Гийена–Барре. М., 2003.
6. Санадзе А.Г. и др. // Неврологический журнал. 2003. Т. 8. Приложение 1. С. 19.
7. Сепп Е.К. Ланцова В.Б. Миастения. М., 2008.
8. Сиднев Д.В. и др. // Неврологический журнал. 2003. Т. 8. Приложение 1. С. 21.
9. Agarwal R. et al. // Emerg. Med. J. 2006. V. 23. № 1. P. E6.
10. Bershad E.M. et al. // South Med. J. 2008. V. 101. № 1. P. 63.
11. Gajdos P. et al. [Myasthenia Gravis Clinical Study Group] // Ann. Neurol. 1997. V. 41. № 6. P. 789.
12. Garcia-Carrasco M. et al. // Autoimmun. Rev. 2007. V. 6. № 6. P. 373.
13. Hetherington K.A., Losek J.D. // Pediatr. Emerg. Care. 2005. V. 21. № 8. P. 546.
14. Jani-Acsadi A., Lisak R.P. // J. Neurol. Sci. 2007. V. 261. № 1–2. P. 127.
15. Juel V.C. // Semin. Neurol. 2004. V. 24. № 1. P. 75/
16. Lacomis D. // Neurocrit. Care. 2005. V. 3. № 3. P. 189.
17. Matney S.E., Huff D.R. // Consult. Pharm. 2007. V. 22. № 3. P. 239.
18. Rabinstein A., Wijdicks E.F. // Neurology. 2002. V. 59. № 10. P. 1647.
19. Rajasekaran D. et al. // J. Assoc. Physicians. India. 2006. V. 54. P. 820.
20. Ross M.A. // Semin. Neurol. 2007. V. 27. № 4. P. 340.
21. Seneviratne J. et al. // Arch. Neurol. 2008. V. 65. № 1. P. 54.
22. Smulowitz P.B. et al. // Eur. J. Emerg. Med. 2005. V. 12. № 6. P. 324.
23. Trikha I. et al. // J. Neurol. 2007. V. 254. № 8. P. 989. ●



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” – периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.
Подписной индекс 20832.