

УДК 616.74-009.17-07

Т.В. РОМАНОВА

Самарский государственный медицинский университет

Диагностическая и прогностическая значимость исследования надежности нервно-мышечной передачи при миастении

Романова Татьяна Валентиновна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии

443071, г. Самара, Волжский пр-кт, д. 39А, кв. 10, тел. 8-902-338-32-38, e-mail: tvrom63@mail.ru

В статье анализируются результаты исследования нервно-мышечной передачи (декремент-теста) у больных миастенией. Обсуждаются проблемы, возникающие при проведении данного исследования. Проводится оценка информативности метода в зависимости от полноты обследования, выбора исследуемой мышцы. Выявлена взаимосвязь показателей декремент-теста, проведенного в начальном периоде заболевания, с рядом особенностей течения миастении в дальнейшем.

Ключевые слова: миастения, исследование нервно-мышечной передачи, декремент, амплитуда М-ответа.

T.V. ROMANOVA

Samara State Medical University

Diagnostic and prognostic value for reliability studies of neuromuscular transmission in myasthenia

The analysis of data of the repetitive nerve stimulation (decrement-test) in patients with myasthenia is carried out. The problems arising at carrying out of this research are discussed. Diagnostic value of the method depending on completeness of inspection, a choice of an investigated muscle is spent. The interrelation of parameters the decrement-test with a number of features of current of myasthenia in the further is revealed.

Key words: myasthenia, repetitive nerve stimulation, decrement, amplitude of the muscle response.

Электромиографическое исследование нервно-мышечной передачи (декремент-тест) проводится всем пациентам с подозрением на миастению [1, 2, 3, 4, 5]. Использование электрической стимуляции мышц для диагностики миастении восходит своими истоками к работам F. Jolly [6]. Однако широкое клиническое применение метода стало возможным только во второй половине XX века на фоне появления высокоточной регистрирующей аппаратуры и разработки морфо-функциональной концепции организации нервно-мышечной системы. Применяется непрямая ритмичная стимуляция наиболее пораженной мышцы супрамаксимальными импульсами. Оценивают амплитуду и площадь полученных мышечных ответов. Начальная амплитуда мышечного ответа (М-ответ) может быть нормальной, но при повторной стимуляции наблюдается падение амплитуды и площади М-ответов более чем на 10% (декремент) [1, 4, 7]. Используют стимуляцию редкими (3 Гц) и частыми (50 Гц) импульсами. Высокочастотная стимуляция называется «тетанической». Оцениваются посттетанические феномены в виде уменьшения степени декремента – посттетаническое облегчение (ПТО) и увеличения декременты – посттетаническое истощение (ПТИ). При выявлении декремента, превышающего 10%, исследование повторяют через 30-40 мин. после введения 1,5-2 мл 0,05% прозерина внутримышечно.

Для углубленной оценки состояния периферического двигательного нейрона при миастении используют исследование потенциалов действия двигательных единиц (ПД ДЕ) и миографию одиночного мышечного волокна (джиттер-феномен) [8, 9, 10]. Чувствительность метода исследования единичного мышечного волокна достигает 90%, а суммарная чувствительность комбинации из трех методов (декремент-теста, исследования единичного мышечного волокна и исследования антител к ацетилхолиновым рецепторам) составляет 99% [11].

Целью настоящей работы явилась оценка диагностической и прогностической значимости исследования надежности нервно-мышечной передачи путем анализа всех протоколов исследований, проведенных пациентам, включенным в регистр больных миастенией Самарской области.

Материалы и методы

В Самарской области на базе областной клинической больницы им. М.И. Калинина с 1999 года работает региональный миастенический центр. К 2009 году был создан регистр больных миастенией Самарской области. На 1 января 2011 года регистр содержал информацию о 373 пациентах. Женщины составили 70,5%, мужчины – 29,5% от общего количества больных. Средний возраст пациентов – 51,3±17,4 года (от 13 до 85 лет).

Исследование состояния нервно-мышечной

передачи (декремент-тест) проводилось на электромиографах «Medelec sapphire 4ME» (Англия), «Нейроэкспедитор» фирмы МБН (Россия) и «Viking» фирмы «Nikolet» (США).

На лице исследовалась круговая мышца глаза и/или назальная мышца, на руке – дельтовидная мышца и/или короткий сгибатель пальцев кисти. Диагностический комплекс исследования состояния нервно-мышечной передачи включал несколько этапов:

1. Исследование амплитуды негативной фазы М-ответа в ответ на одиночный супрамаксимальный стимул.

2. Исследование величины амплитуды пятого М-ответа по отношению к первому в процентах (декремент/инкремент) при стимуляции мышцы частотой 3 имп/с.

3. Исследование величины декремента (или инкремента) амплитуды М-ответа при стимуляции мышцы частотой 50 имп/с в процентах по отношению 150-го М-ответа к 1-му («тетаническая стимуляция»).

4. Исследование изменения амплитуды М-ответа степени декремента при стимуляции частотой 3 имп/с сразу после окончания «тетанической серии» или после максимального произвольного усилия (в течение 10 с) по отношению к исходным данным (посттетаническое или постактивационное облегчение – ПТО, ПАО).

5. Исследование изменения амплитуды М-ответа и степени декремента при стимуляции частотой 3 имп/с через 2-3 минуты после окончания «тетанической» серии или максимального произвольного усилия по отношению к исходным данным (посттетаническое или постактивационное истощение – ПТИ, ПАИ).

При выявлении декремента, превышающего 10%, проба на наличие нервно-мышечного утомления считалась положительной. В таком случае проводилось введение 1,5-2 мл 0,05% прозерина внутримышечно, и через 30-45 минут исследование повторялось в том же порядке.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась в операционной системе Windows XP с использованием программы MS Excel, пакета прикладных программ Statistica 6.0. Средние значения показателей представлены со стандартными ошибками ($M_{\text{ср}} \pm m$). Достоверность различий средних значений показателей оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента для 5% и 1% критерия значимости ($p < 0,05$ и $p < 0,01$).

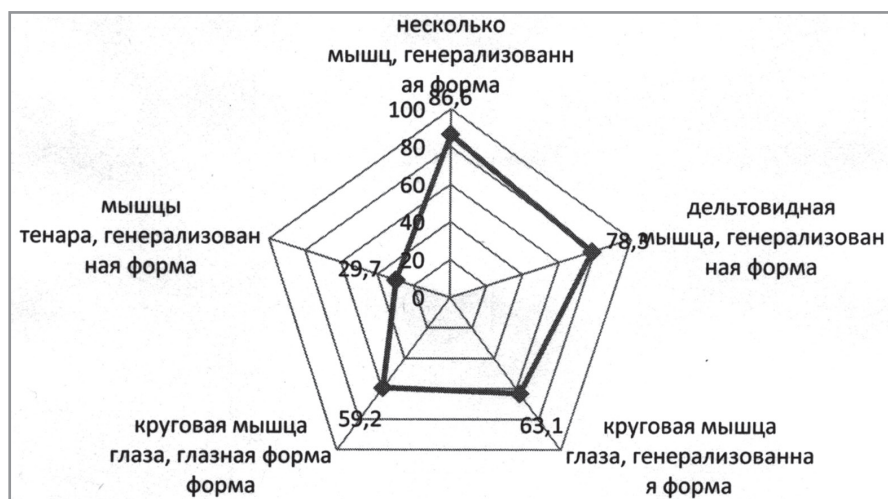
Результаты и обсуждение

По данным регистра больных миастенией Самарской области, электромиографическое исследование надежности нервно-мышечной передачи было проведено в 94,9% случаев. Однако, 42 протокола (11,9%) были признаны неинформативными в связи с имеющимися нарушениями (не указана исследованная мышца, не указана степень декремента, не проводилась «тетаническая» стимуляция, не оценивались посттетанические феномены и др.). Таким образом, анализу были подвергнуты 312 (83,6%) протоколов.

Метод является достаточно простым и распространенным, с высокой степенью надежности, хотя существует и целый ряд сложностей и ограничений его проведения. Актуальным является вопрос выбора мышцы для стимуляции. С технической точки зрения удобнее исследовать дистальные мышцы, однако в них далеко не всегда можно выявить признаки нарушения нервно-мышечной передачи. Проведение декремент-теста с проксимальных мышц несколько сложнее технически, а также вызывает более выраженные неприятные ощущения у пациентов. Тем не менее, в проксимальных мышцах конечностей наиболее часто выявляется снижение амплитуды М-ответа и большие величины декремента при стимуляции частотой 3 имп/с [2, 4, 5, 12]. Многие авторы в своих исследованиях убедительно демонстрируют, что величина декремента пропорциональна степени клинического поражения мышцы [2, 4, 7].

В анализируемой группе исследование проводили с

Рисунок 1.
Оценка чувствительности декремент-теста.



Была проведена оценка чувствительности декремент-теста. На рисунке 1 по пяти осям отмечен процент исследований, в которых были выявлены нарушения нервно-мышечной передачи с указанием исследованной мышцы и формы миастении.

У всех исследованных больных диагноз миастении был подтвержден в процессе дальнейшего клинического наблюдения и обследования, в том числе прозериновой пробы, серологического исследования, КТ/МРТ средостения и повторного электромиографического обследования. Наиболее информативным было исследование нескольких мышц у пациентов

с генерализованной формой болезни (86,6%), наименее – исследование только мышц тенара (29,7%).

Важным фактором, подтверждающим диагноз миастении, является уменьшение декремента амплитуды и площади М-ответа после введения прозерина. Выявлена четкая обратная корреляция между исходной амплитудой М-ответа и ее приростом после введения

с генерализованной формой болезни (86,6%), наименее – исследование только мышц тенара (29,7%).

Важным фактором, подтверждающим диагноз миастении, является уменьшение декремента амплитуды и площади М-ответа после введения прозерина. Выявлена четкая обратная корреляция между исходной амплитудой М-ответа и ее приростом после введения



Таблица 1.
Показатели декремент-теста в зависимости от клинических особенностей миастении

Показатель Характеристика	Снижение исходной амплитуды М-ответа Абс. (%)	Среднее значение максимального декремента (%)	Критерии значимости различий
Форма миастении			
Глазная N=49	12 (24,5)	24,1±10,8*	t=7,9 p<0,01
Генерализованная n=263	153 (58,2)	39,1±18,6*	
Изменения тимуса			
Без тимомы n=204	102 (50,0)	36,5±17,9	-
С тимомой n=83	50 (60,2)	39,6±19,6	
Возраст начала			
Раннее начало n=156	78 (50,0)	37,1±18,1	-
Позднее начало n=156	87 (55,8)	37,7±18,9	
Пол			
Женский n=222	119 (53,6)	38,3±18,8	-
Мужской n=90	46 (51,1)	35,1±17,5	
Степень тяжести генерализованной миастении			
Легкая степень n=104	49 (47,1)	33,9±16,3*	t=5,3 p<0,01
Ср. тяжести n=106	65 (61,3)	38,1±18,1	
Тяжелая n=53	38 (70,4)	50,7±20,7*	
Течение болезни			
С кризами N=52	33 (63,5)	48,1± 20,6*	t=2,97 p<0,01
Без кризов N=260	133 (51,1)	39,2±15,3*	
Первые симптомы			
Глазные n=167	75 (44,9)	28,4±14,9*	t=3,9 p<0,01
Склетные n=65	36 (55,4)	38,3±18,5*	
Бульбарные n=58	37 (63,8)	40,4±21,3*	
Другие n=22	17 (77,3)	51,8±20,7*	
Темп нарастания симптомов			
Медленный n=69	37 (53,6)	36,2±16,8*	t=2,3 p<0,05
Быстрый n=104	65 (62,5)	42,5±20,5*	

Примечание: * - достоверные различия в группах сравнения.

прозерина. Введение антихолинэстеразных препаратов увеличивало амплитуду М-ответа на 5-20% в дистальных и на 15-50% в проксимальных мышцах [2, 4]. В нашем исследовании средние показатели увеличения амплитуды М-ответа после введения прозерина составили для дельтовидной мышцы 20,2%; для круговой мышцы глаза – 14,3%.

Наиболее часто декремент амплитуды и площади М-ответа выявляется при проведении высокочастотной стимуляции мышцы (50 имп/с) [10, 13, 14]. Однако многие нейрофизиологи избегают проведения высокочастотной стимуляции в связи с выраженной болезненностью процедуры. В наших наблюдениях выявление декремента амплитуды М-ответа только при высокочастотной «тетанической» стимуляции отмечено в 10,6% случаев.

Оценка посттетанического или постактивационного облегчения (ПТО и ПАО) и посттетанического или постактивационного истощения (ПТИ и ПАИ) существенно повышает чувствительность метода в диагностике миастении. Данные феномены выявляются у 75-80% больных миастенией. Существует прямая корреляция величины ПТО (ПАО) и степени снижения исходной амплитуды М-ответа и выраженности декремента [4, 10]. Среди протоколов, подвергнутых анализу, были исследования, в которых не проводилась оценка посттетанических феноменов, что снижало их информативность. По данным литературы, в период посттетанического или

постактивационного истощения (через 2-3 минуты после «тетанической» стимуляции) обнаруживается декремент амплитуды М-ответа даже в клинически не пораженных мышцах и при отсутствии исходного блока нервно-мышечной передачи [4, 13]. В нашем исследовании заключение о нарушении надежности нервно-мышечной передачи, основанное на появлении декремента только в период ПТИ, было отмечено в 12 протоколах, что составило 4,5% всех исследований.

В анализируемой группе было проведено сравнение показателей декремент-теста в зависимости от различных клинических аспектов. Декремент амплитуды М-ответа при стимуляции повторными стимулами от 11% до 90% был выявлен 81,1% случаев. Средние показатели декремента составили 37,46±18,4%. Амплитуда исходного М-ответа была в норме у 147 (47,3%) больных, снижена – у 164 (52,7%). При генерализованной форме миастении нарушение надежности нервно-мышечной передачи было выявлено у 222 (84,4%) больных; амплитуда исходного М-ответа была снижена в 153 (58,2%) случаях. При глазной форме аналогичные показатели составили 31 (63,3%) и 12 (24,5%) соответственно. Сравнение показателей декремент-теста в различных подгруппах обследованных больных в зависимости от клинических особенностей заболевания представлено в таблице 1.

Необходимо подчеркнуть, что исследование нервно-мышечной передачи проводилось во всех анализируемых наблюдениях в начале болезни и на этапе уточнения диагноза, а клинические особенности оценивались по данным регистра больных миастенией Самарской области. Длительность заболевания к моменту проведения анализа была от 1 года до 43 лет, средняя длительность составила $9,7 \pm 7,6$ лет.

Как видно из таблицы, получены достоверные различия степени декремента амплитуды М-ответа в группах с глазной и генерализованной миастенией. Также достоверно различались по выраженности декремента группы больных с кризовым и бескризовым течением болезни.

Более высокие цифры декремента были получены в группе пациентов, у которых генерализация процесса произошла в течение 1-3 месяцев, в сравнении с группой обследованных, у которых генерализация болезни произошла более чем через 1 год после появления первых симптомов. Сравнение различных вариантов дебюта миастении показало наименьшие цифры декремента при «глазном» начале болезни. Данный показатель был достоверно выше при всех иных вариантах дебюта, достигая максимального значения при редких формах начала болезни (внезапные падения, слабость мышц шеи, слабость мышц туловища с дыхательными нарушениями).

Было проведено сравнение групп больных по максимальной тяжести проявлений, которой они в дальнейшем достигали. Достоверно различались группы легкой и тяжелой формы генерализованной миастении. Различия легкой и среднетяжелой формы не достигали степени достоверности ($t=1,75$).

Было проведено сравнение данного показателя и по характеру исхода, достигнутого к моменту анализа. Больные условно были разделены на 3 группы. В первую группу («доброкачественное» течение) вошли пациенты, достигшие в процессе лечения безмедикаментозной ремиссии или стабильно хорошего состояния на фоне приема малых доз антихолинэстеразных препаратов. Во вторую группу («злокачественное» течение) были отнесены все больные с прогрессированием заболевания или в стабильно плохом состоянии, несмотря на все лечебные процедуры. Пациенты, не отвечавшие критериям ни первого, ни второго варианта течения заболевания, были отнесены к «промежуточной» группе. Были получены достоверные различия по степени декремента амплитуды М-ответа между первой (декремент $36,7 \pm 18,7\%$) и второй (декремент $47,7 \pm 20,6$) группой ($t=3,2$ - $p<0,01$). В то же время, в группах больных с ранним (до 40 лет) и поздним началом болезни, наличием или отсутствием тимомы достоверные различия в степени декремента получены не были. Не выявлено было различий и в зависимости от пола больных и срока постановки диагноза.

Заключение и выводы

Исследование нервно-мышечной передачи имеет большое значение для уточнения диагноза миастении. Метод давно и прочно занял важное место в алгоритме обследования пациентов с подозрением на миастению. При условии полного соблюдения протокола проведения процедуры электромиографическое исследование надежности нервно-мышечной передачи имеет высокие показатели чувствительности, достигая при

генерализованной форме миастении 65-80%, а при глазной форме – 53-78% [10, 12]. Опыт работы Самарского областного миастенического центра показывает, что информативность и надежность метода существенно зависит от квалификации врача, проводящего исследование. Так, на протяжении нескольких лет после того, как в программу цикла усовершенствования врачей функциональной диагностики Самарской области было включено занятие по исследованию нервно-мышечной передачи, было отмечено существенное повышение информативности проводимых исследований.

Проведенный анализ имеет определенное прогностическое значение, так как исследование степени нарушения нервно-мышечной передачи производится на начальном этапе болезни, когда степень клинических проявлений может быть минимальной, а характер течения болезни еще не определен.

По результатам проведенного анализа, можно сделать следующие выводы:

1. Исследование надежности нервно-мышечной передачи является простым и надежным методом диагностики миастении, обладающим высокой чувствительностью.
2. Информативность метода повышается при соблюдении полного протокола исследования и адекватного выбора исследуемой мышцы.
3. При дебюте заболевания с глазных симптомов декремент-тест менее информативен при глазной форме миастении по сравнению с генерализованной.
4. Высокие показатели декремента и снижение амплитуды исходного М-ответа, полученные при обследовании в момент постановки диагноза, коррелируют с неблагоприятным прогнозом течения миастении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лайсек, Р.П. Миастения / Р.П. Лайсек, Р.Л. Барчи. — М.: Медицина, 1984. — С. 187-198.
2. Кузин, М.И. Миастения / М.И. Кузин, Б.М. Гехт. — М.: Медицина, 1996. — С. 224.
3. Гехт, Б.М. Критерии диагностики и принципы лечения миастении и миастенических синдромов. Методические рекомендации / Б.М. Гехт, А.Г. Санадзе, Д.В. Сиднев, Л.Ф. Касаткина. — М.: Нефть и газ, 2001. — С. 56.
4. Санадзе, А.Г. Миастения и миастенические синдромы / А.Г. Санадзе. — М.: Литтера, 2012. — 255 с.
5. Oosterhuis, H. Myasthenia gravis / H. Oosterhuis. — Groningen.: Groningen neurological press, 1997. — 364 p.
6. Jolly, F. Myasthenia gravis pseudoparalytica / F. Jolly // Berlin Klin. Woch. — 1895. — Vol. 32, № 1. — P. 1-7.
7. Сиднев, Д.В. Клиническая и электромиографическая характеристика состояния нервно-мышечной передачи у больных миастенией: автореф. дис... канд. мед. наук / Д.В. Сиднев. — М., 1999. — 24 с.
8. Гехт, Б.М. Миастения: диагностика и лечение / Б.М. Гехт, А.Г. Санадзе // Неврол. журн. — 2003. — № 8 (1). — С. 49-52.
9. Сиднев, Д.В. Соотношение клинических, электромиографических и иммунологических характеристик у больных с различными формами миастении: автореф. ... докт. мед. наук / Д.В. Сиднев. — 2006. — 42 с.
10. Benatar, M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis / M. Benatar // Neuromuscul. Disord. — 2006. — Vol. 16, № 7. — P. 459-467.
11. Zambelis, T. Repetitive nerve stimulation of facial and hypotenar muscles: relative sensitivity in different myasthenia gravis subgroups / T. Zambelis, P. Kokotis, N. Karandreas // Eur. Neurol. — 2011. — Vol. 65, № 4. — С. 203-207.
12. Misra, U.K. A study of diagnostic yield, technical ease and patient discomfort of low rate repetitive nerve stimulation test in patients with myasthenia gravis / U.K. Misra, J. Kalita, A. Srivastava // Electromyogr. Clin. Neurophysiol. — 2006. — Vol. 46, № 6. — С. 337-341.
13. Гехт, Б.М. Теоретическая и клиническая электромиография / Б.М. Гехт. — Л.: Наука, 1990. — 230 с.
14. Oh, S.J. Repetitive nerve stimulation test / S.J. Oh // Methods in Clin. Neurophys. — 1992. — Vol. 3, № 1. — С. 17-19.