



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Миастения у детей

МКБ 10: **G70**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- Союз педиатров России

Утверждены

Союзом педиатров России

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

_____ 201_ г.

Оглавление

| | |
|---|----|
| Ключевые слова..... | 4 |
| Список сокращений | 5 |
| 1. Краткая информация..... | 6 |
| 1.1 Определение | 6 |
| 1.2 Этиология и патогенез..... | 6 |
| 1.3 Эпидемиология..... | 7 |
| 1.4 Кодирование по МКБ-10 | 7 |
| 1.5 Примеры диагнозов..... | 7 |
| 1.6 Классификация | 7 |
| 2. Диагностика | 9 |
| 2.1 Жалобы и анамнез..... | 9 |
| 2.2 Физикальное обследование | 9 |
| 2.3 Лабораторная диагностика..... | 12 |
| 2.4 Инструментальная диагностика..... | 12 |
| 2.5 Иная диагностика | 13 |
| 2.6 Дифференциальная диагностика. | 14 |
| 3. Лечение | 16 |
| 3.1 Консервативное лечение | 16 |
| 3.2 Хирургическое лечение | 17 |
| 4. Реабилитация | 17 |
| 5. Профилактика и диспансерное наблюдение | 17 |
| 5.2 Ведение пациентов..... | 17 |
| 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома.. | 19 |
| 6.1 Исходы и прогноз..... | 19 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи..... | 20 |
| Список литературы | 21 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы: | 22 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций | 23 |
| Приложение А3. Связанные документы..... | 27 |
| Приложение Б.1. Алгоритм ведения пациента с миастенией..... | 28 |
| Приложение В. Информация для пациентов..... | 29 |
| Приложение Г1. Врожденные миастенические синдромы | 30 |
| Приложение Г2. Отличительные симптомы миастенического и холинергического кризов | 31 |

Ключевые слова

- Патологическая утомляемость,
- Слабость лицевой мускулатуры,
- Офтальмологические нарушения,
- Бульбарные расстройства,
- Нарушение витальных функций,
- Антихолинэстеразные препараты.

Список сокращений

АТ - антитела

АХ – ацетилхолин

АХР – ацетилхолиновые рецепторы

АХЭ – ацетилхолинэстераза

ГКС – глюкокортикостероиды

ИСН - итерационная стимуляция нерва

МуСК - мышечная специфическая рецепторная тирозинкиназа

МуСК-МГ –миастения гравис, связанная с наличием АТ класса IgG к мышечной специфической рецепторной тирозинкиназе

СН-МГ - серонегативная миастения гравис

ТНМ - транзиторная неонатальная миастения

ЭМГ – электромиография

ЮМГ - Ювенильная аутоиммунная миастения гравис

HLA – human leukocyte antigen; главный комплекс тканевой совместимости человека

1. Краткая информация

1.1 Определение

Миастения – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся нарушением нервно-мышечной передачи и проявляющееся слабостью и патологической утомляемостью скелетных (поперечнополосатых) мышц.

1.2 Этиология и патогенез

По современным представлениям, основой патогенеза миастении является аутоиммунная реакция, вызванная связыванием антителами ацетилхолиновых рецепторов (АХР) постсинаптических мембран поперечнополосатой мускулатуры. Число этих рецепторов значительно снижено под воздействием этих аутоантител. В некоторых случаях при аутоиммунной миастении гравис (МГ) не выявляются антитела (АТ) к АХР, и такая форма получила название серонегативной миастении гравис (СН-МГ). Термин «серонегативная» является неточным по отношению к группе пациентов, включая детей, имеющих АТ класса IgG к мышечной специфической рецепторной тирозинкиназе (МуСК). Эта форма получила название МуСК-МГ. Хотя получены убедительные доказательства патогенности АХР АТ, патогенетическая роль МуСК АТ остается неясной. Могут выявляться и другие АТ, роль которых не установлена, в том числе к титину, риадиноновым рецепторам и внутриклеточному АХР-связанному протеину рапсину.

Механизм, запускающий выработку АТ, остается неизвестным. На роль вилочковой железы указывает сочетание АХР и лимфоидной гиперплазии опухолей тимуса, а также эффективность тимэктомии. При МуСК-МГ если и выявляются, то лишь небольшие гистологические изменения тимуса. На наличие генетической предрасположенности указывает относительно часто наблюдающиеся клинические и электромиографические (ЭМГ) симптомы у родственников больного и часто встречающиеся отдельные группы антигенов главного комплекса тканевой совместимости человека (HLA).

Отмечается сочетание с другими аутоиммунными расстройствами, особенно с патологией щитовидной железы (гипер- или гипотиреоз), ревматоидным артритом, красной волчанкой и диабетом. По данным некоторых исследователей злокачественные опухоли отмечались у 5% детей.

1.3 Эпидемиология

Миастения - заболевание относительно редкое, хотя существует достаточно оснований считать, что наблюдают его значительно чаще, чем считали ранее. Наиболее предрасположены к заболеванию лица с фенотипом HLA-B3, HLA-B8, HLA-DW3. Распространенность миастении составляет 0,5 – 5 случаев на 100 тыс. населения, однако в настоящее время имеется тенденция к увеличению числа больных и составляет 10 – 24 случая на 100 тыс. населения. Миастения может дебютировать в любом возрасте, начиная с раннего детства (чаще у девочек и в подростковом возрасте) и заканчивая глубокой старостью. Дети и подростки до 17 лет составляют 9-15% больных миастенией. В детском возрасте чаще встречается ювенильная форма миастении. Приблизительно у 5-20% младенцев (по данным разных источников), рожденных больными миастенией матерями, развивается транзиторная неонатальная миастения (ТНМ), обусловленная переносом через плацентарный барьер антител к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) от матери. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в 2-х возрастных категориях: 20-40 лет (в этот период чаще болеют женщины) и 65-75 лет (в этот период мужчины и женщины поражаются одинаково часто). Средний возраст начала болезни у женщин - 26 лет, у мужчин - 31 год.

1.4 Кодирование по МКБ-10

G70 – Myasthenia gravis и другие нарушения нервно-мышечного синапса: исключены: ботулизм (A05.1), транзиторная неонатальная Myasthenia gravis (P94.0)

G70.0 – Myasthenia gravis

G70.1 - Токсические нарушения нервно-мышечного синапса

G70.2 - Врожденная или приобретенная миастения

G70.8 - Другие нарушения нервно-мышечного синапса

G70.9 - Нарушение нервно-мышечного синапса неуточненное

1.5 Примеры диагнозов

- *Миастения, генерализованная форма, прогрессирующее течение, средняя степень тяжести, достаточная компенсация на фоне АХЭП.*
- *Миастения, локальная (глазная) форма, стационарное течение, легкая степень тяжести, хорошая компенсация на АХЭП.*
- *Миастения, генерализованная форма с дыхательными нарушениями, прогрессирующее тяжелое течение с недостаточной компенсацией на АХЭП.*

1.6 Классификация

Существует несколько классификаций миастении. Наиболее распространена в мире классификация по Оссерману (принята как международная в 1959г. в Лос-Анжелесе, модифицирована в 1971г. Оссерманом и Дженкиным).

Генерализованная миастения:

- Миастения новорожденных
- Врожденная миастения
- Доброкачественная с офтальмопарезом или офтальмоплегией
- Семейная детская
- Юношеская миастения

Глазная миастения:

- Юношеская
- Взрослая

В.С. Лобзиным в 1960г. предложена классификация миастении по течению патологического процесса:

1 – острое начало с быстрым развитием симптомокомплекса и в дальнейшем медленное прогрессирование,

2 – острое начало, более длительное (от 3 месяцев до 1 года) развитие синдрома, течение с ремиссиями, но неуклонным прогрессированием,

3 – постепенное начало, медленное развитие на протяжении нескольких лет и последующее медленно прогрессирующее течение,

4 – начало с ограниченной группы мышц и медленное прогрессирование.

В 1965 г. А.Г. Пановым, Л.В. Довгелем и В.С. Лобзиным разработана классификация миастении по локализации патологического процесса с учетом нарушения витальных функций (нарушением дыхания и сердечной деятельности):

1 - генерализованная:

а) без нарушения витальных функций, б) с нарушением дыхания и сердечной деятельности;

2 - локальная:

а) лицевая форма (глазная, глоточно-лицевая), б) скелетно-мышечная форма: без нарушения дыхания и с нарушением дыхания.

Наиболее удобна для практического врача классификация, предложенная в 1965 г. Б.М. Гехтом. В ней учитывается характер течения заболевания, степень генерализации миастенического процесса, тяжесть двигательных расстройств и степень их компенсации на фоне ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ), что помогает достаточно полно и точно сформулировать диагноз.

По характеру течения:

1. Миастенические эпизоды (однократный или ремиттирующее течение) – преходящие двигательные нарушения с полным регрессом (10-12%).
2. Миастенические состояния (т.е. стационарное течение) – стационарная непрогрессирующая форма в течение многих лет (13%).
3. Прогрессирующее течение – неуклонное прогрессирование заболевания (50-48%).
4. Злокачественная форма – острое начало и быстрое нарастание нарушения функции мышц (25%).

Формы переходят друг в друга.

По локализации:

- локальные (ограниченные) процессы: глазные, бульбарные, лицевые, краниальные, туловищные;
- генерализованные процессы: генерализованные без бульбарных нарушений, генерализованные и генерализованные с нарушением дыхания.

По степени тяжести двигательных расстройств:

- легкая
- средней тяжести
- тяжелая

По степени компенсации двигательных нарушений на фоне ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ):

- полная,
- достаточная,
- недостаточная (плохая).

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб обращают внимание на изменчивость симптомов в течение суток, связь их с нагрузкой, наличие частичных или полных ремиссий, обратимость симптомов на фоне приема ингибиторов АХЭ (на время их действия) и на фоне адекватной иммуносупрессивной терапии.

2.2 Физикальное обследование

Клинический осмотр должен включать исследование общего неврологического статуса, а также проверку силы произвольных мышц лица, шеи, туловища и конечностей до и после нагрузки (оценка силы в баллах, где 0 – отсутствие силы, 5 – сила

данной группы мышц здорового человека). Одним из самых важных клинических тестов для диагностики миастении является наличие синдрома патологической мышечной утомляемости: нарастание симптомов после нагрузки. Например, нарастание птоза, глазодвигательных нарушений при фиксации взора, после зажмуривания; снижение силы в отдельных группах мышц после повторных активных движений в исследуемой конечности, приседаний или ходьбы; появление или нарастание речевых нарушений при счете, чтении вслух и т.д. При этом не выявляется никаких симптомов органического поражения нервной и нервно-мышечной системы (при отсутствии сопутствующих заболеваний): нет нарушений в рефлекторной и координаторной сфере, сохранена чувствительность, в типичных случаях отсутствуют мышечные атрофии, сохранен мышечный тонус.

Ювенильная аутоиммунная миастения гравис (ЮМГ)

Симптомы болезни могут развиваться в любом возрасте старше одного года, но наиболее часто проявляются у девочек в подростковом возрасте. Начало болезни может быть постепенным или внезапным.

Клиническая картина характеризуется:

- поражением глазодвигательных мышц с диплопией, офтальмоплегией и птозом (могут быть симметричными, асимметричными или односторонними),
- слабость мышц лица (особенно круговой мышцы глаза),
- слабость проксимальных отделов конечностей,
- поражение дыхательной и ротоглоточной мускулатуры,
- глубокие сухожильные рефлексы сохранены.

При обследовании детей с развившейся дыхательной недостаточностью при отсутствии легочной патологии необходимо учитывать возможность ЮМГ, даже если отсутствуют другие симптомы этого заболевания.

Первоначально мышечная сила может быть нормальной или почти нормальной, и поэтому мышечную силу нужно оценивать до и после физической нагрузки.

Частота случаев, при которых поражение ограничено только глазодвигательными мышцами (глазная миастения), существенно отличается в различных публикациях, но, вероятно, составляет 20-50%, и до 80% у маленьких детей в Китае. МуСК-МГ чаще встречается у женщин, в клинической картине преобладает слабость глазодвигательных мышц и мышц черепа, отмечаются частые респираторные кризы. Различия между МуСК-МГ и АХР-МГ еще предстоит выяснить.

Транзиторная неонатальная форма (миастения новорожденных)

Клинические проявления включают:

- общую мышечную гипотонию,
- слабый крик,
- затрудненное дыхание и сосание,
- возможно развитие птоза,
- амимии, глазодвигательных нарушений,
- расстройств глотания, снижение глубоких рефлексов.

Врожденные миастенические синдромы более подробно представлены в приложении Г1.

Преходящий миастенический синдром, проявляющийся у таких детей в первые дни жизни и продолжающийся в течение 1-1,5 мес., обусловлен переносом через плацентарный барьер антител к АХР от матери.

- сопутствующими заболеваниями, и являются отличительным признаком состояния, называемого сейчас ВМС с эпизодическим апноэ).

Таким образом, отличием всех симптомов миастении является динамичность в течение суток, усиление после нагрузки, обратимость или уменьшение степени их выраженности после отдыха.

***Миастенический криз**, при котором по разным причинам происходит резкое ухудшение состояния с нарушением витальных функций. Молекулярной основой миастенического криза, вероятно, является резкое уменьшение количества функционирующих АХР вследствие массивной атаки их аутоантителами. Часто миастенический криз провоцируется бронхолегочной инфекцией, а в ряде случаев на фоне криза развивается пневмония, и тогда нарушения дыхания могут носить смешанный характер.*

Дифференцировать миастенический криз от других тяжелых состояний, сопровождающихся респираторными расстройствами, можно по наличию:

- бульбарного синдрома,
- гипомимии,
- птоза,
- асимметричного наружного офтальмопареза,
- слабости и утомляемости мышц конечностей и шеи (уменьшающихся в ответ на введение ингибиторов АХЭ).

Следует отличать миастенический криз от холинергического (Приложение Г2), который развивается при избыточной дозе ингибиторов АХЭ. Общими симптомами кризов является выраженная слабость произвольной мускулатуры с нарушением дыхания

и бульбарным синдромом, психомоторное возбуждение и нарушение сознания (сопор, кома).

Смешанные (миастенический + холинергический) кризы встречаются у больных миастенией при неправильном приеме и / или изначально узком диапазоне терапевтических доз ингибиторов АХЭ, а также на фоне состояний, вызывающих общую или мышечную слабость различного генеза (интеркуррентные инфекции, соматические, гормональные нарушения, прием препаратов, влияющих на сократительную функцию произвольных мышц и др.).

2.3 Лабораторная диагностика

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

- Рекомендуется определение антихолинэстеразных антител.

Комментарии: Антитела к АХР выявляются у детей в пределах 60-80%. В препубертатном возрасте тест положителен примерно у 50% детей. Титр антител снижается у успешно пролеченных пациентов. Из серонегативных на антитела к АХР, около 40-50% серонегативны на антитела к МуСК. Более высокая частота наличия этих антител у детей точно не установлена, но они могут присутствовать при начале заболевания в раннем детском возрасте.

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется проведение итерационной стимуляции нерва (ИСН), что позволяет выявить электрическую нервно-мышечную блокаду.

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

Комментарии: Этот тест вызывает стресс, особенно у маленьких детей, и поэтому должен выполняться щадяще. Технические трудности у маленьких детей также составляют проблему, и поэтому перед тем, как объявлять тест положительным, нужно быть полностью уверенным, что снижение амплитуды происходит по миастеническому типу. Суммарные потенциалы действия мышцы фиксируются с поверхностных электродов, лучше над слабой мышцей; частота стимуляции нерва 3Гц и 5Гц. Снижение амплитуды более чем на 10% в промежутке с третьего по пятый потенциал считается положительным результатом. Одноволоконная ЭМГ, позволяющая выявить усиленное «дрожание» при сокращении пар волокон, является более чувствительным, чем классическая

ИСН, но трудновыполнимым у детей методом. Нормальная ИСН не исключает диагноза ЮМГ.

- Рекомендуется в диагностически сложных случаях проводится морфологическое исследование мышечного биоптата (световая, электронная микроскопия, гистохимическое, иммуногистохимическое, иммунофлуоресцентное и другие виды визуального изучения нервно-мышечного соединения и окружающих его тканей).

Комментарии: *Основные качественные и количественные изменения при миастении обнаруживаются в постсинаптической мембране, которая содержит АХР, и в стадии развернутой клинической картины число АХР снижается до 10-30% от нормальных значений, падает их плотность.*

2.5 Иная диагностика

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

- Рекомендуется применение антихолинэстеразных препаратов - проба с ингибиторами АХЭ: неостигминаметилсульфат (код АТХ: N07AA01), пиридостигмина гидрохлорид (код АТХ: N07AA02). После введения одного из этих препаратов эффект наблюдается в одной или нескольких ослабленных мышцах. Наиболее часто проводится проба с неостигминаметилсульфатом. Доза подбирается индивидуально из расчета 0,125 мг/кг массы тела (ориентировочно: 1,5мл 0,05% раствора – при массе тела до 70кг и 2мл – при массе тела более 70кг или при выраженной генерализованной слабости мышц конечностей без учета массы тела). Можно избрать любой парентеральный путь введения препарата, но обычно делается подкожная инъекция. Оценивается действие препарата через 30-40 минут.

Комментарии: *Положительной полной проба считается при восстановлении мышечной силы до 5 баллов с компенсацией бульбарных и глазодвигательных нарушений, положительной неполной – при нарастании силы на 1-2 балла, но без полного ее восстановления и (или) сохранении редуцированного бульбарного или глазодвигательного дефекта. Частичная компенсация заключается в избирательном действии ингибиторов АХЭ на отдельные группы мышц, как правило, с нарастанием силы произвольных мышц на 1балл. Выделяется сомнительная прозериновая проба, когда отмечается некоторая положительная динамика в отношении отдельных симптомов (уменьшение птоза на 1-2мм,*

некоторое увеличение объема движений глазных яблок, несколько более звонкий голос, впечатление о некотором нарастании силы мышц конечностей и т.д.

- Рекомендуется введение внутримышечное или подкожное неостигмина метилсульфата при подозрении на транзиторную неонатальную форму (миастения новорожденных).

Комментарии: *Клинические симптомы позволяют поставить правильный диагноз, если известно о существовании миастении у матери, но заболевание матери может быть недиагностированным или протекать бессимптомно. Диагноз подтверждается при внутримышечном или подкожном введении Неостигмина метилсульфата (Код АТХ: N07AA01); ИСН также может выполняться для подтверждения диагноза, но ее проведение в этом возрасте технически затруднительно и болезненно. Для диагностики, а затем и для лечения, предпочтительнее применять Неостигмина метилсульфат (код АТХ: N07AA01, Прозерин), особенно перед кормлением, так как его эффект продолжается дольше, что дает больше времени для обследования (например, разовая доза 0,1 мг перед кормлением, а дополнительные дозы - по мере необходимости).*

Если диагноз миастении вызывает сомнения, требуется динамическое наблюдение, проведение пробного курса ингибиторов АХЭ (пиридостигмина гидрохлорид в сочетании с препаратами калия – только строго избегая холинергических реакций), повторное клиническое и электромиографическое (ЭМГ) обследование.

Антихолинэстеразный тест и ИСН не обладают высокой чувствительностью и специфичностью, тогда как наличие антител к АХР специфично для миастении гравис.

2.6 Дифференциальная диагностика.

Диагноз миастения ставится на основании совокупности клинических данных, результатов инструментальных обследований. Главное отличие миастении от других форм патологии - динамичность симптомов и положительная реакция на введение антихолинэстеразных препаратов.

Необходимо исключение следующих заболеваний:

- эндокринная офтальмопатия;
- окулофарингеальная мышечная дистрофия;
- рассеянный склероз;
- синдром Фишера;

- ботулизм;
- синдром Голосы-Ханта;
- митохондриальные цитопатии;
- конгенитальные миастенические синдромы и др.

Бульбарные проявления миастении следует дифференцировать с сосудистыми и опухолевыми поражениями мозга, для которых типичны выраженные общемозговые симптомы, а также отсутствие динамичности нарушений и реакции на введение антихолинэстеразных препаратов.

Иногда значительные трудности возникают при дифференциальной диагностике миастении и бокового амиотрофического склероза (БАС), при котором в некоторых случаях возможны не только клинические симптомы миастении, но и нарушения нервно-мышечной передачи и реакции на введение антихолинэстеразных препаратов. В таких случаях правильный диагноз можно поставить только после проведения ЭМГ, выявляющей признаки денервации и реиннервации, а также наличие большого количества потенциалов фасцикуляций, характерных для БАС. Дыхательные расстройства и кризы при миастении следует дифференцировать с синдромом Гийена-Барре (СГБ), для которого характерна арефлексия, нарушение состава ликвора, отсутствие нарушений нервно-мышечной передачи и реакции на введение антихолинэстеразных препаратов.

Слабость мышц туловища и конечностей у больных миастенией дифференцируют с различными формами врождённых и приобретённых миопатий.

Миопатический процесс, как правило, характеризуется отличным от миастении характером распределения двигательных расстройств: отсутствием (за редким исключением) признаков поражения экстраокулярной и бульбарной мускулатуры, дыхательных нарушений; чаще сопровождается снижением или отсутствием сухожильных рефлексов, различной степенью выраженности мышечных атрофий.

Клинические симптомы, напоминающие миастению, возможны и при других формах нарушения нервно-мышечной передачи, таких, как синдром Ламберта-Итона и ботулизм. И если для синдрома Ламберта-Итона не типичны экстраокулярные, бульбарные и дыхательные нарушения, то именно они составляют основное клиническое ядро ботулизма. Характерные для синдрома Ламберта-Итона слабость и утомляемость мышц туловища и конечностей при ботулизме выявляют относительно редко. Для обеих форм характерна гипо- или арефлексия.

Эффект от введения антихолинэстеразных препаратов при синдроме Ламберта-Итона минимальный, а при ботулизме отсутствует. Нарушения нервно-мышечной передачи характеризуются снижением исходной амплитуды М-ответа и её

существенным увеличением в процессе высокочастотной стимуляции (инкремент) или после максимального произвольного усилия.

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

- Рекомендовано применение блокаторов холинэстеразы.

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – В)

Комментарии: Эти препараты увеличивают период полураспада выброшенного в синаптическую щель ацетилхолина (АХ) путем ингибирования его гидролиза ацетилхолинэстеразой, увеличивая таким образом вероятность того, что молекулы АХ достигнут рецепторов, число которых снижено.

- *Пиридостигмина бромид^{жс, вк} (код АТХ: N07AA02) в дозе до 7 мг/кг/день назначается в 3-5 приемов.*
 - *Неостигмина метилсульфат^{жс, вк} (код АТХ: N07AA01) начальная доза составляет 0,2-0,5 мг/кг каждые четыре часа у детей до 5 лет и 0,25 мг/кг у более старших детей, максимальная разовая доза 15 мг.*
- Рекомендовано применение кортикостероидов.

(Сила рекомендаций – 2; достоверность доказательств – В)

Комментарии: ГКС вызывают ремиссию у большинства детей с ЮМГ. Преднизолон^{жс, вк} (код АТХ: H02AB06) назначается в дозе 1-2 мг/кг/день до достижения устойчивого эффекта, после чего препарат постепенно отменяют.

- Рекомендовано применение других видов длительной иммунотерапии.

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – В)

Комментарии:

- *Азатиоприн^{жс, вк} (код АТХ: L04AX01) можно применять в комбинации со стероидами или отдельно. Начальная доза 50 мг/сутки и до 100–200 мг/сутки вместе с поддерживающей дозой Преднизолона.*
- *Циклоспорин^{жс} (код АТХ: L04AD01) можно назначать при непереносимости Азатиоприн.*
- *Циклофосфамид^{жс, вк} (Код АТХ: L01AA01) применяется при очень тяжелом течении болезни.*
- *Пульс-терапия высокими дозами Метилпреднизолона^{жс, вк} (H02AB04) применяется у детей с рефрактерным течением болезни.*

- Рекомендовано применение замещения плазмы.

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – В)

Комментарии: Плазмаферез применяется для лечения миастенических кризов, а также для пре- и после операционной поддержки. Проводится внутривенное введение иммуноглобулинов класса G – иммуноглобулин человека нормальный ^{жс, вк} (код АТХ: J06BA02, Иммуноглобулин человека нормальный) Эффект наблюдается через 3-4 дня и сохраняется до 3-х месяцев.

3.2 Хирургическое лечение

- Рекомендовано применение тимэктомии.

(Сила рекомендаций – 2; достоверность доказательств – С)

Комментарии: применяется в качестве основного метода длительного лечения, особенно у детей с высоким риском развития осложнений лечения блокаторами ХЭ или кортикостероидами, либо других видов иммунотерапии.

Показаниями к оперативному лечению являются:

- а) злокачественные формы;
- б) прогрессирующая форма;
- в) миастеническое состояние в зависимости от степени выраженности дефекта.

При локальных формах к оперативному лечению подходят избирательно.

Противопоказания к тимэктомии:

- тяжелые декомпенсированные соматические заболевания;

До оперативного лечения обязательна предоперационная подготовка:

- общеукрепляющая терапия;
- проведение лечебного плазмафереза;
- при необходимости — курс глюкокортикостероидной терапии.

4. Реабилитация

Не требуется

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1 Профилактика

Профилактика не разработана.

5.2 Ведение пациентов

Ведение пациентов с миастенией в амбулаторно-поликлинических условиях должно включать:

- ЭКГ всем детям 1 раз в 3 месяца.

- *УЗИ брюшной полости, сердца, почек – 1 раз в 6 месяцев.*
- *рентгенологическое обследование грудной клетки, суставов, при необходимости позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений — 1 раз в 6 месяцев.*
- *эзофагогастродуоденоскопия с биопсией на Helicobacter pylori и морфологической диагностикой — 1 раз в 6 месяцев для исключения эрозивных, язвенных процессов и гастропатий.*
- *при обострении — УЗИ внутренних органов и рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ и другие необходимые инструментальные методы обследования (КТ, МРТ) по показаниям:*
- *пациентам с миастенией реакция Манту проводится, обследование на туберкулез осуществляется под контролем фтизиатра*
- *при выявлении положительных туберкулиновых проб (папула > 5 мм) направление на консультацию к врачу – фтизиатру для решения вопроса о проведении Диаскин-теста или туберкулиновых проб с разведением и проведении специфической терапии*

Ведение пациента, получающего иммуносупрессивную терапию

- *осмотр врача-невролога – 1 раз в месяц;*
- *клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) - 1 раз в 2 недели;*
- *при снижении числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов ниже нормы — иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней. После контрольного анализа крови при нормализации показателей — возобновить прием препарата;*
- *анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 неделю;*
- *при повышении уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, билирубина выше нормы — иммунодепрессанты отменить на 5–7 дней. Возобновить прием препарата после восстановления биохимических показателей;*
- *анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 месяца.*

Ведение пациента с миастенией, получающего антихолинэстеразные препараты

- *осмотр врача невролога 1 раз в месяц;*

- *клинический анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) - 1 раз в 2 недели;*
- *анализ биохимических показателей (общий белок, белковые фракции, концентрация мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, трансаминаз, щелочной фосфатазы) — 1 раз в 2 недели;*
- *анализ иммунологических показателей (концентрация Ig A, M, G; СРБ, РФ, АНФ) — 1 раз в 3 месяца;*
- *плановая госпитализация 2 раза в год для проведения полного обследования и при необходимости коррекции терапии.*

Пациентам с миастенией показано оформление статуса «ребенок – инвалид». В периоды обострения болезни необходимо обеспечение обучения на дому. В стадии ремиссии болезни рекомендуются занятия ЛФК со специалистом, знакомым с особенностями патологии. При посещении школы занятия физкультурой в общей группе не показаны. Больным миастенией противопоказаны профилактические прививки, введение γ глобулина.

Пациенты с диагнозом миастения должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением педиатра и невролога. Детям с данной патологией показано комплексное обследование в условиях специализированного круглосуточного/дневного стационара, средняя продолжительность госпитализации – 21 день. Целесообразно проведение курсов реабилитационной терапии сроком не менее 21-28 дней 2-3 раза в год под наблюдением невропатолога, врача-физиотерапевта и специалиста ЛФК.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома

6.1 Исходы и прогноз

Наиболее тяжелое течение миастении наблюдается у детей с множественными стигмами дисэмбриогенеза (костно-мышечные дисплазии, аномалии развития центральной нервной системы), нейроэндокринными нарушениями (диэнцефально-височные пароксизмальные состояния, задержка роста и полового созревания на фоне гипопитуитарного синдрома, приобретенный гирсутизм и другие), незрелостью лимфоидной системы носоглотки (аденоиды, тонзиллит, фарингит), бронхообструктивным синдромом и другой сопутствующей патологией. У мальчиков с дебютом заболевания в препубертатный период и регрессом симптомов миастении к концу пубертата, как правило, отмечаются стойкие ремиссии.

Выбор правильной тактики лечения позволяет достигнуть положительного эффекта (стойкая полная или частичная ремиссия на фоне приема медикаментозных средств или без них) у 80 % больных миастенией. Однако, до настоящего времени не существует методов прогноза течения заболевания и специфических патогенетических методов лечения миастении.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 1 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

| | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Вид медицинской помощи | Специализированная медицинская помощь |
| Условия оказания медицинской помощи | Стационарно / в дневном стационаре |
| Форма оказания медицинской помощи | Плановая |

Таблица 2 - Критерии качества оказания медицинской помощи

| № | Критерий | Уровень достоверности доказательств | Сила рекомендации |
|----|---|-------------------------------------|-------------------|
| 1. | Выполнено определение антихолинэстеразных антител, проба с ингибиторами АХЭ | С | 1 |
| 2. | Выполнено проведение итерационной стимуляции нерва | С | 1 |
| 3. | Выполнено применение блокаторов холинэстеразы | В | 1 |
| 4. | Выполнено проведение иммуносупрессивной терапии кортикостероидами | В | 2 |

Список литературы

1. Аутоиммунные болезни нервно-мышечной передачи. В кн.: Краткий справочник невролога. – М.: «АБВ-пресс», 2015. – С. 129-139.
2. 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.
3. Санадзе А.Г. Миастения. В кн.: Аутоиммунные заболевания в неврологии. Под ред. Завалишина И.А., Пирадова М.А., Бойко А.Н., Никитина С.С., Спирина Н.Н., Переседовой А.В. Клиническое руководство. – Т.2. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2014. – С. 101-128.
4. Айкарди Ж. Заболевания нервной системы у детей. - Т.2. – М.: Бином, 2013. – С. 940-949.
5. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы. М.: Литтерра, 2012. – 256 с.
6. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Миастения гравис. В кн.: Внутривенная иммунотерапия в неврологии. М: Горячая линия-Телеком, 2013. – С. 165-191.
7. Kaminski H.J. Myasthenia gravis. In book: Neuromuscular disorders in clinical practice (Eds. Katirji B., Kaminski H.J., Ruff R.L.). – New York: Springer, 2014. – P. 1075-1088.
8. Parr J., Jayawant S., Buckley C., Vincent A. Childhood autoimmune myasthenia. In book: Inflammatory and autoimmune disorders of the nervous system in children (Eds. Dale R.C., Vincent A.). London: Mac Keith Press, 2010. – P. 388-405.

Приложение А1. Состав рабочей группы:

Баранов А.А., акад. РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.

Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН, профессор, д.м.н., заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России.

Куренков А.Л., профессор, д.м.н., член Союза педиатров России

Кузенкова Л.М., профессор, д.м.н., член Союза педиатров России

Гольцова Н.В., к.м.н., член Союза педиатров России

Мамедъяров А.М., к.м.н., член Союза педиатров России

Бурсагова Б.И., к.м.н., член Союза педиатров России

Вишнева Е.А., к.м.н., член Союза педиатров России

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-педиатры, врачи-неврологи;
2. Врачи-ортопеды;
3. Врачи ЛФК, врачи-физиотерапевты,
4. Врачи общей практики (семейные врачи);
5. Студенты медицинских ВУЗов;
6. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (1-2) на основании соответствующих уровней доказательств (А-С) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица П1 - Схема для оценки уровня рекомендаций

| Степень достоверности рекомендаций | Соотношение риска и преимуществ | Методологическое качество имеющихся доказательств | Пояснения по применению рекомендаций |
|------------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------------|
|------------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------------|

| | | | |
|--|---|--|---|
| <p>1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</p> | <p>Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот</p> | <p>Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.</p> | <p>Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких- либо изменений и исключений</p> |
| <p>1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p> | <p>Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот</p> | <p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p> | <p>Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев</p> |
| <p>1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</p> | <p>Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот</p> | <p>Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.</p> | <p>Относительн о сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества</p> |
| <p>2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</p> | <p>Польза сопоставима с возможными рисками и затратами</p> | <p>Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.</p> | <p>Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений.</p> |
| <p>2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p> | <p>Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность.</p> | <p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p> | <p>Слабая рекомендация. Альтернатив ная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором.</p> |

| | | | |
|--|---|--|--|
| <p>2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</p> | <p>Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями.</p> | <p>Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.</p> | <p>Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени.</p> |
|--|---|--|--|

*В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное - соответствует уровню доказательности

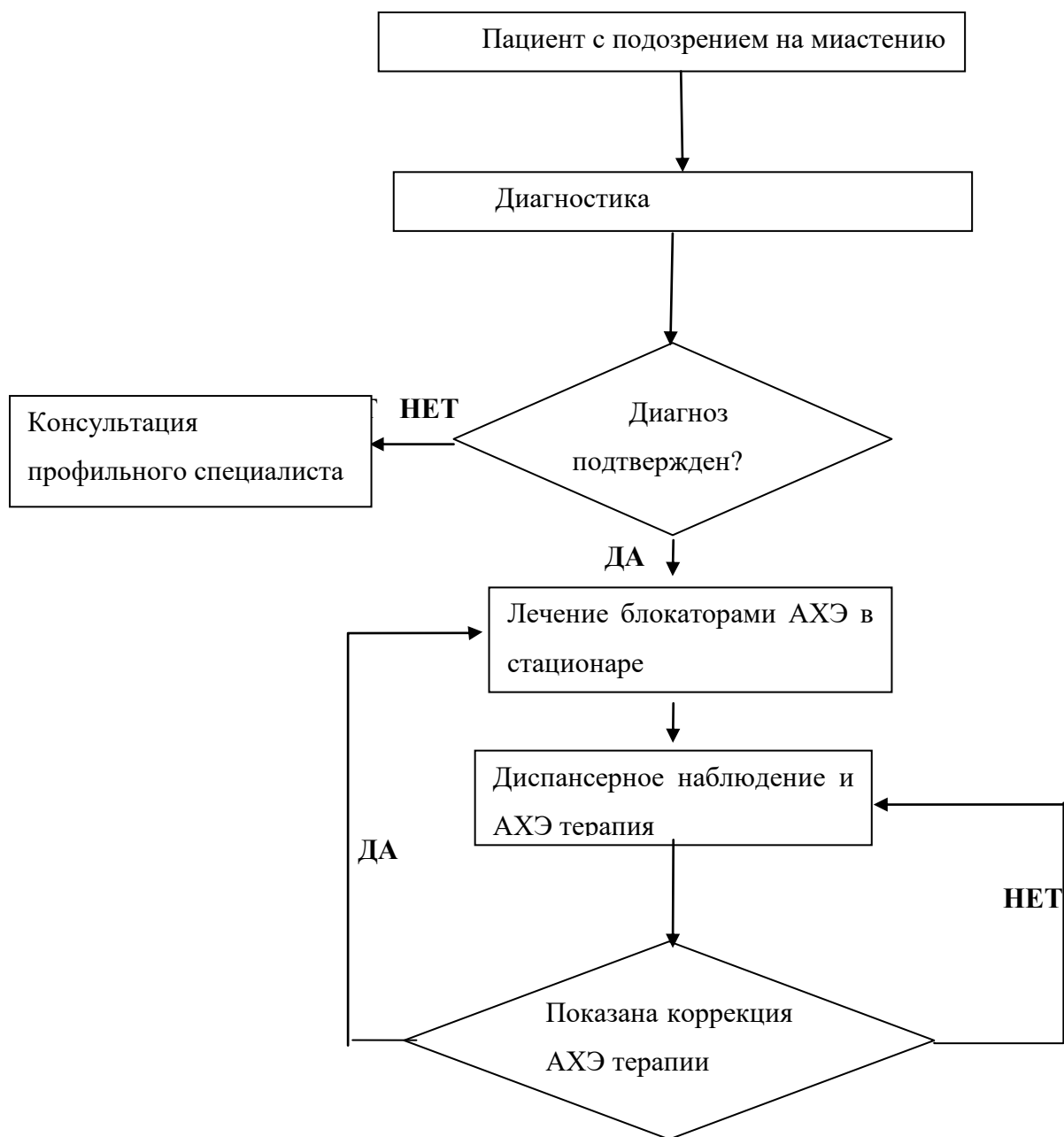
Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в три года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

Приложение А3. Связанные документы

Порядки оказания медицинской помощи: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"

Стандарты оказания медицинской помощи: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.12.2012 N 1538н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при тяжелой миастении, осложненной кризом" (Зарегистрировано в Минюсте России 13 марта 2013 N 27646)

Приложение Б.1. Алгоритм ведения пациента с миастенией



Приложение В. Информация для пациентов

Миастения – тяжелое аутоиммунное нервно-мышечное заболевание с прогрессирующим течением, клинически проявляющееся патологической мышечной утомляемостью, приводящей к парезам и параличам. Иммунологические нарушения при миастении имеют генетическую обусловленность.

Миастения поражает лиц как мужского, так и женского пола. Дебют заболевания может произойти в любом возрасте: от первых дней жизни до (миастения новорождённых) до пожилого возраста.

Заболеванием имеет прогрессирующий характер, быстро приводит к нарушению трудоспособности и социальной дезадаптации.

Рекомендовано применение блокаторов холинэстеразы.

Приложение Г1. Врожденные миастенические синдромы

| Расстройство | Нейрофизиология | Клиническая картина | Генетика |
|--|---|--|---|
| Пресинаптические | | | |
| Врожденные миастенические синдромы с эпизодическим апноэ | Декрементный ответ | Эпизодическое апноэ или остановка дыхания в любое время после рождения, часто спровоцированное инфекцией. Офтальмоплегия встречается нечасто. Эффективны блокаторы холинэстеразы, состояние улучшается с возрастом. | Мутация гена, кодирующего холин-ацетилтрансферазу |
| Другие синдромы со снижением количества выброса ацетилхолина | | У одних больных напоминает миастенический синдром Ламберта-Итона, у других проявляется легкой атаксией или мозжечковым нистагмом. | |
| Синаптические | | | |
| Недостаточность мембранной ацетилхолинэстеразы | Повторяющийся и декрементный СПДМ при единичной стимуляции нерва | Часто тяжелая с офтальмоплегией и слабостью, особенно осевых мышц. Медленная зрачковая реакция на свет. Применение блокаторов холинэстеразы неэффективно или вызывает ухудшение состояния. | Мутация гена COLQ, кодирующего коллагеновый «хвост» ацетилхолинэстеразы |
| Постсинаптические | Недостаточность рецепторов, аномалии кинетики или нарушение группировки рецепторов. | | |
| Недостаточность АХР | Единичный ответ | Тяжесть от легкой до тяжелой. Ранний дебют. Птоз, офтальмоплегия, орофарингеальные симптомы, слабость конечностей. Может улучшаться при лечении блокаторами АЦХЭ и 3,4-ДАП. Умеренная инвалидизация. | Мутации генов субъединиц АХР |
| Аномалии кинетики АХР | | | |
| А. Синдром медленных каналов (СМК) | Повторные СПДМ при одиночной стимуляции нерва | Возраст дебюта и тяжесть variabelны. Селективная слабость мышц шеи, лопатки и разгибателей пальцев. Легкая офтальмоплегия. Может ухудшаться при применении блокаторов АЦХЭ. Применяются хинидин и флуоксетин, но высок риск тяжелых побочных эффектов. | Обычно аутосомно-доминантное. Описано аутосомно-рецессивное наследование. |
| В. Синдром | | Вариабельный фенотип, от легкого | Различные |

| | | | |
|---|----------------------|---|--|
| быстрых каналов(СБК) | | до тяжелого. Эффективны блокаторы АЦХЭ моно или с 3,4-ДАП, но описана смерть двух детей после начала приёма, хотя причина смерти из-за 3,4-ДАП не доказана. | мутации генов субъединиц АХР |
| Аномалии агрегации АХР: недостаточность мембранного рапсина | | | |
| А. Рапсин-РД (ранний дебют) | Часто нормальная ИСН | Легкий артрогрипоз, гипотония, орофарингеальная дисфункция, эпизодические апноэ или остановка дыхания с рождения, у некоторых – лицевой дисморфизм, офтальмоплегия – редко. Эффективны блокаторы АХР моно или с 3,4-ДАП | |
| В. Рапсин ПД (поздний дебют) | | Дебют в подростковом или взрослом возрасте. Ошибочный диагноз серонегативной МГ. Эффективны блокаторы АЦХЭ. | |
| Другие | | | |
| Мышечная рецепторная тирозинкиназа | Декрементный ответ | Дебют в неонатальном периоде. Птоз и респираторный дистресс. | Мутации гена, кодирующего мышце-специфическую рецепторную тирозинкиназу (musk) |
| SCN4A (Nav.1.4) натриевый канал | Декрементный ответ | Птоз, слабость, рецидивирующие дыхательные и бульбарные параличи | Мутации гена, кодирующего вольтаж-зависимые натриевые каналы SCN4A (Nav.1.4) |

АХР-ацетилхолиновый рецептор; блокатор АХЭ – блокатор ацетилхолинэстеразы; СПДМ – суммарный потенциал действия мышцы; 3,4-ДАП – 3,4-диаминопиридин; ИСН – итерационная стимуляция нерва; МГ – миастения гравис.

Приложение Г2. Отличительные симптомы миастенического и холинергического кризов

| Миастенический криз | Холинергический криз |
|--|-----------------------------------|
| М-холинергические (вегетативные) симптомы | |
| -сухость слизистых | -слезотечение, бронхорея, ринорея |

| | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> -густая слюна -мидриаз -тахикардия -повышение артериального давления | <ul style="list-style-type: none"> -жидкая слюна -миоз -брадикардия -понижение артериального давления -тошнота, рвота, кишечная колика, жидкий стул, полиурия |
| Н-холинергические симптомы | |
| <ul style="list-style-type: none"> -положительная реакция на введение антихолинестеразных препаратов | <ul style="list-style-type: none"> -ухудшение состояния на введение антихолинестеразных препаратов -фасцикулярные подергивания мышц -кramпи, тремор мышц -эпилептиформные судороги |

Приложение ГЗ. Расшифровка примечаний.

...^ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...^{вк} – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

