

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ МИАСТЕНИЧЕСКИХ КРИЗОВ

Ю.В. Быков^{1,2*}, А.Н. Обедин^{1,3}, В.В. Фишер^{1,4}, И.В. Яцук^{1,5}, Е.В. Волков^{1,6},
О.В. Зинченко¹, А.А. Муравьева¹

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь

² ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», Ставрополь

³ ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1», Ставрополь

⁴ ГБУЗ СК «Шпаковская районная больница», Ставропольский край

⁵ ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Ставрополь

⁶ ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь

INTENSIVE THERAPY OF MYASTHENIC CRISES

Yu.V. Bykov^{1,2*}, A.N. Obedin^{1,3}, V.V. Fisher^{1,4}, I.V. Yatsuk^{1,5}, E.V. Volkov^{1,6}, O.V. Zinchenko¹, A.A. Muravyova¹

¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

² G. K. Filippisky City Children's Clinical Hospital, Stavropol, Russia

³ Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No 1, Stavropol, Russia

⁴ Shpakovskaya District Hospital, Stavropol Territory, Russia

⁵ City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Stavropol, Russia

⁶ Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia

*E-mail: yubykov@gmail.com

Аннотация

Миастенический криз (МК) – редкое и потенциально опасное осложнение миастении гравис с необходимостью интенсивной терапии в условиях отделения анестезиологии и реанимации (ОАиР). МК проявляется нарастанием острой дыхательной недостаточности на фоне прогрессирующего снижения тонуса дыхательной мускулатуры и параллельной гипотонией бульбарных мышц. К симптоматической терапии относят введение ингибиторов ацетилхолинэстеразы, быструю иммуномодулирующую терапию (иммуноадсорбцию и плазмаферез), назначение глюкокортикостероидов и иммунодепрессантов (азатиоприна, ритуксимаба, экулизумаба). При отсутствии эффекта переходят к респираторной поддержке – неинвазивной или искусственной вентиляции легких с интубацией трахеи. Повышение информированности о МК и точное следование терапевтическим алгоритмам улучшат качество оказания экстренной помощи данному контингенту пациентов. Цель обзора – анализ и обсуждение современной зарубежной литературы, посвященной вопросам интенсивной терапии МК в условиях ОАиР.

Ключевые слова: миастения гравис, миастенический криз, интенсивная терапия, искусственная вентиляция легких.

Abstract

Myasthenic crisis (MC) is a rare and potentially dangerous complication of myasthenia gravis that requires intensive management of such patients in ICU. MC has a picture of progressive acute respiratory failure under the progressive weakening of respiratory muscles accompanied by hypotonia of the bulbar muscles. Symptomatic therapy includes cholinesterase inhibitors, rapid immunotherapy (immunoabsorption and plasmapheresis), glucocorticoids and immunosuppressants (Azathioprine, Rituximab, Eculizumab). If such care is ineffective, then the patient is given respiratory support, either non-invasive or via artificial ventilation with tracheal intubation. Increased MC awareness and strict observation of therapeutic algorithms will improve the emergency care quality in this category of patients.

Purpose. To analyze and discuss foreign research literature information on the intensive care therapy in patients with MC in ICU settings.

Keywords: myasthenia gravis, myasthenic crisis, intensive therapy, artificial pulmonary ventilation.

Ссылка для цитирования: Быков Ю.В., Обедин А.Н., Фишер В.В., Яцук И.В., Волков Е.В., Зинченко О.Н., Муравьева А.А. Интенсивная терапия миастенических кризов. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2024; 3: 42–47.

Введение

Миастения гравис (МГ) представляет собой иммуноопосредованное заболевание, которое проявляется нарушением нервно-мышечной передачи, возникающим в результате образования антител (АТ) к компонентам концевой мышечной пластинки [1–5]. Примерно 80–90% пациентов с МГ имеют АТ к рецептору ацетилхолина, но у некоторых больных вырабатываются АТ к трансмем-

бранному компоненту – мышечной специфической киназе (MuSK) [6]. Заболеваемость МГ колеблется от 0.3 до 2.8 на 100 тысяч человек и, по современным оценкам, ею страдают более 700 тысяч человек во всем мире [7]. Данная патология имеет бимодальный пик заболеваемости: первая волна приходится на 20–30 лет (преобладают женщины), а вторая – на 60–80 лет (преобладают мужчины) [4]. МГ можно разделить на две клинические

формы: 1) глазную миастению, поражающую преимущественно орбитальные и параорбитальные мышцы, и 2) генерализованную миастению, включающую дополнительную гипотонию мышц конечностей, бульбарной и дыхательной мускулатуры [3, 4, 8]. Изолированные глазные симптомы (птоз или диплопия) наблюдаются более чем у 50% пациентов, бульбарные же проявления (дисфагия, дизартрия или трудности с жеванием) встречаются примерно у 15% пациентов [9]. Другие проявления МГ, такие как локальная гипотония конечностей без дополнительных симптомов, диагностируются крайне редко [9]. МГ можно разделить на четыре группы, расположенные по увеличению степени тяжести: локализованные глазные симптомы (группа I); генерализованная мышечная гипотония от легкой до умеренной степени (группы IА и IВ); тяжелая генерализованная МГ при наличии фульминантной печеночной недостаточности с или без респираторных осложнений (группа III); полная мышечная атрофия с последующим миастеническим кризом (МК) вследствие острой дыхательной недостаточности (ОДН) (группа IV) [10]. В большинстве случаев симптомы МГ провоцируются инфекцией, приемом препаратов, влияющих на нервно-мышечную передачу (в основном глюкокортикостероидов (ГКС)), аномалиями вилочковой железы и хирургическими вмешательствами [3, 11]. У 60% пациентов во время заболевания происходит хотя бы один эпизод обострения симптомов [3]. Лечение МГ остается сложной задачей, поскольку данная группа пациентов резистентна к терапии, имеет частые госпитализации, в том числе и в отделения анестезиологии и реанимации (ОАиР) по поводу МК, требуя симптоматического лечения и респираторной поддержки [5, 10].

Миастенический криз

МК – опасное для жизни проявление МГ, которое характеризуется быстрой прогрессией гипотонии бульбарных и дыхательных мышц с необходимостью применения неинвазивной или искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [2, 3, 7, 12–15]. МК встречается у 10–20% всех пациентов с генерализованной формой МГ хотя бы один раз в жизни [12, 15–17]. МК чаще диагностируется в течение первых двух лет после постановки диагноза МГ [18], а предполагаемый годовой риск МК составляет от 2 до 3% [7, 12]. У некоторых пациентов наблюдаются рецидивирующие МК в течение всей жизни (15–22%) [14]. В крупном исследовании, проведенном в США, смертность от криза МГ составила 4.5% [15], тогда как в исследовании в Германии она выявлялась в 12% случаев [19] и в 18.6% в китайской популяции [20]. Однако по среднестатистическим мировым данным, благодаря прогрессу в диагностике и лечении МК, в настоящее время уровень летальности при данном заболевании снизился с 40 до 10% даже в странах с низким социально-экономическим развитием [2, 21].

Цель обзора – анализ и обсуждение современной зарубежной литературы, посвященной вопросам интенсивной терапии МК в условиях ОАиР.

Причины миастенического криза

Многие МК имеют конкретную причину, однако у 30–40% пациентов не было обнаружено специфического триггера [12]. В большинстве случаев симптомы МГ провоцируются инфекцией, аспирацией, приемом

лекарственных препаратов (особенно ГКС), беременностью или перименструальным периодом [11, 22, 23]. Наиболее частым провоцирующим фактором МК является инфекция: обычно пневмония, за которой следует бактериальная или вирусная инфекция верхних дыхательных путей (ВДП) [23, 24]. Ведущей причиной смерти при МК являются последствия сепсиса [14]. Пациенты с МГ и с АТ к MuSK и тимоной подвергаются более высокому риску МК [12, 14, 19, 25]. Ряд широко используемых препаратов, включая некоторые антибиотики, может усугублять риски криза на фоне МГ [1]. МК происходят чаще у пациентов с МГ, которые получают недостаточное лечение или у которых имеется дебют заболевания [3, 16].

Клинические проявления миастенического криза

Основными симптомами надвигающегося МК являются прогрессирующее снижение тонуса дыхательной и бульбарной мускулатуры, одышка и астенический синдром [1, 4, 16]. На первый план выходит ОДН, при которой могут поражаться как мышцы вдоха (диафрагма и наружные межреберные мышцы), так и мышцы выдоха, что проявляется тахипноэ [3, 23]. Снижение тонуса дыхательной мускулатуры способствует уменьшению дыхательного объема, вызывает обструкцию ВДП и аспирацию [3, 22]. Снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) (< 1000 мл или < 20–25 мл/кг) и отрицательная сила вдоха (< 20 см вод. ст.) указывают на значительную гипотонию дыхательной мускулатуры и являются критериями надвигающегося МК [22, 23]. Дыхательная дисфункция также может проявляться в виде обструкции ВДП из-за западения языка, что усугубляет ОДН [22, 23]. Бульбарные симптомы и дисфагия являются важными проявлениями МК [3, 22]. У пациентов с миастенией и АТ к MuSK преимущественно проявляется бульбарная гипотония, которая включает дисфагию, носовую регургитацию, гнусавость голоса, нарушение речи, гипотонию мышц челюстей (смыкание челюстей происходит слабее, чем открывание) и гипотонию языка [22, 23]. Пациенты с МК также часто испытывают гипермоторно-бредовые состояния (данные о распространенности неизвестны) [14].

Характерными признаками надвигающегося МК являются [14, 22]:

- лихорадочная инфекция в последние две недели;
- дисфагия («обратная аспирация»: пища и жидкость попадают в нос во время глотания);
- ЖЕЛ < 1500 мл (у мужчин) и < 1000 мл (у женщин);
- снижение кашлевого рефлекса;
- афоническая дизартрия;
- опущение головы (голова падает вперед, происходит фиксированный парез разгибателей головы);
- опущение подбородка (нижняя челюсть опускается вниз);
- растущая потребность в ингибиторах ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ).

Интенсивная терапия миастенического криза

Общие аспекты

Пациентов, у которых проявляются признаки надвигающегося МК, необходимо срочно госпитализировать в ОАиР [1, 4, 16, 22]. Целью интенсивной терапии МК в условиях ОАиР является обеспечение проходимости

ВДП, своевременное начало быстрого иммуномодулирующего и иммуносупрессивного лечения, коррекция выявленных провоцирующих факторов (например, электролитный дисбаланс, инфекции, гипо- или гипертиреоз) и устранение возможных осложнений (сепсис, нарушения сердечного ритма, делирий) [1, 3, 7, 12, 14, 19]. Большинство эпизодов МК не возникают внезапно, что дает возможность предотвратить их в условиях ОАиР при внимательном контроле со стороны врачей – анестезиологов-реаниматологов [12]. Необходимы постоянный контроль частоты дыхания, участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, определение наличия акроцианоза, оценка ЖЕЛ и функции глотания [16, 22]. В этой ситуации пациентам требуется установка назогастрального зонда для введения необходимых препаратов и искусственного энтерального питания [14, 16]. Лабораторный мониторинг включает общий анализ крови; анализы крови на электролиты крови, тиреотропный гормон, С-реактивный белок, прокальцитонин, мочевину, креатинин, ферменты печени; посев крови на стерильность; определение специфических АТ (к ацетилхолиновым и мускариновым рецепторам) [9, 22]. Необходимо определить газы артериальной крови, а также проводить постоянное измерение сатурации в связи с наличием ОДН [9, 16, 22]. Пациентов рекомендовано обследовать на наличие возможных инфекций, включая аспирационную пневмонию, с помощью рентгенографии грудной клетки [1, 9].

Симптоматическая терапия

Существует три основных метода лечения МГ: 1) ИАХЭ, включая пиридостигмин или неостигмин, целью которого является повышение доступности ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах; 2) иммунодепрессанты длительного действия (ГКС и азатиоприн), нацеленные на снижение активности АТ; 3) быстрая иммуномодулирующая терапия (внутривенное введение иммуноглобулина (ВВИГ) или плазмаферез (ПА)), которая непосредственно воздействует на АТ, удаляя или дезактивируя их из кровяного русла [7].

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы. До появления ИАХЭ в 1934 г. у пациентов с диагнозом МГ прогноз был крайне неблагоприятным, многие из них умирали от ОДН и пневмонии в течение года – двух лет с момента дебюта заболевания [5]. В настоящее время ИАХЭ используются в качестве симптоматического лечения для временного улучшения мышечной гипотонии при МГ [5]. Однако терапевтическая роль ИАХЭ при кризе на фоне МГ ограничена, так как они не изменяют тяжесть МК, а обеспечивают исключительно симптоматическое улучшение [16, 23]. Кроме того, длительное использование этих препаратов затрудняет оценку других методов лечения и может усилить мышечную гипотонию, если их использовать в повышенных дозировках [23]. При МК пиридостигмин назначается перорально в дозе 60 мг три – шесть раз в сутки (максимум – до 540 мг/сут) или внутривенно 12 мг/сут (максимум – 24 мг/сут), болюсно 1–3 мг с последующим введением 0.5–1.0 мг/ч [10, 22]. Неостигмин вводится в дозе 4.5 мг/сут внутривенно: стартовая доза – 6–12 мг, поддерживающая доза – 0,2–0,8 мг/ч [22]. ИАХЭ могут усугубить бронхиальную секрецию [16, 23]. Если пациент на фоне МК уже заинтубирован и находится на ИВЛ, можно прервать введение ИАХЭ на

несколько дней (так называемый «отпуск лекарств») [14, 22, 26, 27]. Это особенно важно, если перед обострением были введены очень высокие дозы пиридостигмина и возникли связанные с этим побочные эффекты (мускариновый и никотиновый кризы), а также легочные осложнения или нарушения сердечного ритма [14]. Более легкие побочные эффекты ИАХЭ купируются с помощью холинолитиков (атропин 0.5–1.0 мг внутривенно или ипратропия бромид перорально) [14, 22].

Быстрая иммуномодулирующая терапия (иммуноадсорбция и плазмаферез). Иммунотерапией первого выбора при МК являются ВВИГ и ПА, которые считаются одинаково эффективными для лечения криза при МГ [28–32]. Обе процедуры показывают более высокую эффективность по сравнению со всеми другими методами лечения и самый быстрый клинический терапевтический эффект в течение первых дней интенсивной терапии [14, 33]. В случае затяжного МК процедуры следует продолжать до тех пор, пока не наступит явное улучшение [14]. Некоторым пациентам могут потребоваться дальнейшие курсы ВВИГ и ПА через 4–5 недель после первоначальной терапии [16]. Однако не существует рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке эффективности этих методик при МС [34].

Внутривенное введение иммуноглобулина. ВВИГ был введен в качестве терапевтического метода лечения МГ почти четыре десятилетия назад после нескольких сообщений, продемонстрировавших положительный ответ при лечении пациентов с МК [5]. Некоторые авторы относят ВВИГ к наиболее безопасному методу выбора при обострении / надвигающемся МК, который применяется в дозе 0.4 г/кг каждые пять дней подряд (альтернативно 1.5–2.0 г/кг массы тела в течение трех-четырех дней) [16, 22, 27, 32]. Терапевтический эффект наступает уже через несколько дней, максимальный ответ – через семь – десять дней, а эффект лечения продолжается до 28–60 дней [5, 22]. Редкими, но опасными побочными эффектами терапии ВВИГ являются гипертония с отеком легких, аллергические реакции и острая почечная недостаточность [14]. Следует учитывать риск артериальных, венозных тромботических и тромбоэмболических осложнений при лечении высокими дозами ВВИГ у пожилых пациентов [14]. Противопоказаниями к назначению ВВИГ являются сепсис, шок и полиорганная недостаточность [14].

Плазмаферез. По некоторым данным, ПА предпочтительнее ВВИГ в качестве метода выбора при МК [12, 23]. Эффективность ПА при МГ заключается в прямом удалении патогенных АТ и компонентов комплемента, а также снижении уровня воспалительных цитокинов [5]. При ПА обычно выполняется пять сеансов через день в течение десяти дней и эффект наступает через несколько дней [22, 23, 32]. Считается, что ПА оказывает более быстрый эффект, чем ВВИГ [16]. Это более инвазивный, трудоемкий и дорогой метод, чем ВВИГ [35, 36].

Иммунодепрессанты. МК является показанием для начала длительной иммуносупрессии [14]. Показано снижение риска криза МГ при более ранней иммуносупрессивной терапии [25]. Азатиоприн – один из наиболее широко используемых стероидсберегающих препаратов при МГ, и на сегодняшний день он является единственным одобренным препаратом для купирования обострений МГ [5, 14, 27]. Около 70–80% пациентов, получавших азатиоприн в виде монотерапии

или в сочетании с ГКС, имели ремиссию или заметное улучшение симптомов, причем более высокие показатели ответа наблюдались, когда азатиоприн начинался на более ранних стадиях заболевания [5]. Оптимальная дозировка азатиоприна определяется общим количеством лейкоцитов и лимфоцитов: необходимо стремиться к количеству лимфоцитов 0.6–1.0/нл, при этом лейкопения не должна возникать ниже 3.0/нл, а уровень трансаминаз должен быть в пять раз ниже верхнего предела [14]. Дозы азатиоприна (параллельно с ГКС): первая неделя – 50 мг/сут; вторая неделя – 100 мг/сут; третья неделя – 150 мг/сут или 2.5 мг/кг массы тела [14]. Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное АТ против CD20, и его связывание приводит к истощению циркулирующих В-клеток [5, 34]. Этот препарат эффективен при рефракционной миастении, не поддающейся терапии обычными иммунодепрессантами, назначаемыми после завершения терапии ВВИГ и ПА [5, 14, 37]. Препарат вводят по 1 г два раза в день с интервалом в 14 дней, терапевтический эффект наступает примерно через 8–12 недель [14]. Экулизумаб – моноклональное АТ против комплемента C5, которое препятствует образованию мембранолитического атакующего комплекса, и первый препарат, одобренный для лечения рефрактерной МГ [5, 34]. Эффективен ли экулизумаб при лечении криза МГ, не установлено; о быстром и значительном улучшении респираторного статуса после лечения экулизумабом сообщалось у трех пациентов с рефрактерной ИВЛ-зависимой МГ, у которых другие традиционные методы лечения, включая ВВИГ и ПА, оказались неэффективными, что привело к экстубации у двух пациентов [5].

Глюкокортикостероиды. ГКС оказывают действие при МГ аналогично иммунодепрессантам, подавляя иммунный ответ в концевой мышечной пластинке [10]. Поскольку терапевтические эффекты ГКС проявляются с задержкой, лечение с применением этой группы препаратов не является одним из первых вариантов интенсивной терапии МК [14]. ГКС обычно вводят одновременно с ВВИГ или ПА [23, 38]. Рекомендовано вводить ГКС в низких дозах с увеличением дозировки в течение пяти – семи дней [16]. Это связано с тем, что эффект ГКС может проявиться через шесть – восемь недель, тогда как эффект от ВВИГ или ПА обычно длится около четырех недель [16]. ГКС также можно начинать в максимальной дозе, особенно в условиях ОАиР, не опасаясь ухудшения состояния, поскольку пациентам часто требуется респираторная поддержка [1, 5, 33]. Дозы преднизолона при МК составляют 60–100 мг в день или 1.0–1.5 мг/кг/сут [14, 23]. Если пациент находится на ИВЛ, вводят 100 мг преднизолона каждые 10 дней со снижением дозы на 10–20 мг до 30 мг/сут, затем через более длинные интервалы и с последующим уменьшением дозы [22]. Начало введения преднизолона можно отложить до экстубации пациента, если состояние пациента быстро улучшается после лечения ВВИГ или ПА [39].

Респираторная поддержка

Неинвазивная вентиляция легких. Респираторная поддержка обязательна при лечении МК в условиях ОАиР [23]. На ранней стадии ОДН неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) может быть эффективным вариантом при купировании МК [1, 16, 26, 40]. НВЛ используется для предотвращения интубации или реинтубации пациен-

тов при МК [41]. При двухуровневом положительном давлении в дыхательных путях она облегчает работу дыхания во время вдоха, предотвращая коллапс дыхательных путей и ателектазирование во время выдоха [9, 42]. Пациентам, первоначально получавшим НВЛ, на фоне МК требуется респираторная поддержка в среднем в течение четырех дней по сравнению с девятью днями у пациентов, изначально интубированных [23]. НВЛ для лечения МК не получила широкого распространения, хотя есть результаты РКИ по НВЛ с положительными эффектами [43], позволяющими предотвратить интубацию, однако такие исследования подверглись критике в результате предварительного некорректного отбора пациентов [14].

Искусственная вентиляция легких. Если проявления ОДН на фоне НВЛ не улучшаются или пациент не переносит данный метод респираторной поддержки, его необходимо интубировать с последующим переводом на ИВЛ [14, 16, 26]. Большинству пациентов (от 60 до 90%) с МК необходима ранняя интубация трахеи из-за риска аспирации и быстрого снижения тонуса дыхательных мышц [4, 14, 23]. Готовность к интубации должна быть установлена при наличии одного из следующих факторов [14]:

- ЖЕЛ < 1.500 мл у мужчин и < 1.200 мл у женщин;
- $\text{SpO}_2 < 90\%$, $\text{PAO}_2 < 70$ мм рт. ст. при подаче кислорода и/или $\text{PCO}_2 > 50$ мм рт. ст.;
- тяжелая дисфагия с аспирацией.

Если нет тяжелой инфекции/сепсиса, хронических заболеваний легких и если вероятно кратковременная ИВЛ в течение нескольких дней, необходимо рассмотреть возможность назальной интубации [14]. Носовой доступ обычно лучше переносится пациентами с хорошей оценкой функции глотания, но вызывает потенциальный риск развития тяжелого синусита [14]. При интубации трахеи у пациентов с МГ миорелаксанты следует использовать с осторожностью [26]. Деполяризующие ультракороткие миорелаксанты (сукцинилхолин) менее эффективны у пациентов с МК, поскольку для них доступно меньше функциональных постсинаптических ацетилхолиновых рецепторов, что может вызвать ненужную и длительную нервно-мышечную блокаду [10, 26]. Недеполяризующие миорелаксанты короткого или среднего действия (рокуроний) в низких дозах являются препаратами выбора при МК [10].

Особенности ИВЛ. ИВЛ обычно проводят в режиме с контролируемым давлением при неосложненном течении МК [14]. Однако при патологических изменениях в легочной ткани (отек легких или пневмония) может потребоваться более глубокая медикаментозная седация с высоким давлением ($\text{PEEP} > 8$ см H_2O) и меньшими дыхательными объемами [14]. Средняя продолжительность ИВЛ при МК составляет около двух недель [19]. Возраст, позднее начало МГ, тяжелое течение МГ до криза и количество сопутствующих заболеваний являются факторами риска длительной ИВЛ и пребывания в ОАиР [19]. В последующем осуществляется переход от ИВЛ с контролируемым давлением к вспомогательному спонтанному дыханию с постоянно увеличивающимися интервалами (например, СРАР) [14].

Медикаментозная седация на фоне ИВЛ. Пациент с миастенией в период обострения или надвигающегося МК находится в состоянии выраженной тревоги из-за уси-

ливающегося нарушения актов глотания и речи, а также нарастающей одышки, что может привести к панической атаке [14]. В этих случаях необходимо назначать анксиолитический препарат, например лоразепам, в низких дозах [14]. Седация закисью азота и кислородом безопасна для использования у пациентов с МК и также обеспечивает хороший анксиолитический эффект [10]. Показано, что для медикаментозной седации достаточно других ингаляционных анестетиков, таких как десфлюран, изофлюран, севофлюран и галотан [10]. Парентеральные средства для анестезии – пропофол и фентанил являются безопасными анестетиками, применение которых исключает возможность обострения МГ и предпочтительно из-за их кратковременного эффекта и минимального миорелаксирующего действия [45].

Антибактериальная терапия. В случае аспирационной пневмонии на фоне МК следует незамедлительно начать антибактериальную терапию, причем предпочтительным является лечение с помощью цефалоспоринов третьего поколения (цефтриаксон 50–100 мг/кг) [14]. Необходимо адаптация к антибиотикограмме, при которой выбор препарата обусловлен, во-первых, его эффективностью и, во-вторых, его переносимостью при МГ [14]. Постоянный поиск инфекции и получение необходимых посевов, а также своевременное лечение антибиотиками при МК являются обязательными [14].

Отлучение от аппарата ИВЛ и экстубация трахеи. Большинство пациентов удается отлучить от ИВЛ при МК в течение одного месяца [12]. Отлучение от аппарата ИВЛ следует начинать после того, как у пациента появится клиническое улучшение, обычно при ЖЕЛ более 15 мл/кг [23]. Пациентов следует перевести на спонтанный режим вентиляции (например, вентиляцию с поддержкой по давлению (СРАР)), при котором все вдохи инициируются пациентом, после чего поддержку давлением можно постепенно уменьшить до минимальных значений [22, 23]. Восстановление тонуса мышц шеи обычно связано с активацией силы бульбарной и дыхательной мускулатуры, что может быть полезным клиническим тестом для оценки показаний к экстубации трахеи [23]. Стабильные параметры вентиляции, удовлетворительный кашлевой и глотательный рефлексы указывают на проведение экстубации трахеи [16, 22]. Реинтубация происходит более чем в четверти случаев [23].

Трахеостомия. Согласно статистическим данным, от 25 до 50% пациентов с МК получают трахеостомию [44]. Ранняя трахеостомия ассоциировалась с более коротким временем проведения ИВЛ и продолжительностью пребывания в ОАиР [4]. Необходимо рассмотреть возможность ранней плановой трахеостомии при затяжном МК [22].

Тимэктомия. Терапевтический прогноз МК достоверно хуже у пациентов с тимомой [16]. Тимэктомия была одним из первых признанных лечебных подходов при МГ и сегодня является обязательной опцией при наличии тимомы [5, 7]. Опухоли тимуса, обнаруженные у 15% пациентов с МГ и у 32% с МК, подлежат коррекции с помощью тимэктомии [23]. При необходимости и после того, как пациент был отключен от аппарата ИВЛ и экстубирован, следует рассмотреть возможность тимэктомии [16]. Тимэктомия играет значительную роль у отдельных пациентов без признаков тимомы, особенно у больных с генерализованной МГ в возрасте < 60 лет [7].

Заключение

МК – смертельно опасное осложнение МГ, при котором требуется экстренное оказание неотложной помощи в условиях ОАиР. Большинству пациентов с МК необходимы эндотрахеальная интубация и ИВЛ. Факторы, провоцирующие МК, должны быть незамедлительно выявлены и устранены. Положительный терапевтический прогноз во многом зависит от знания и выполнения алгоритмов интенсивной терапии со стороны анестезиологов-реаниматологов при данном ургентном состоянии.

Литература

- O'Connell K. et al. Management of Juvenile Myasthenia Gravis // *Front Neurol.* – 2020. – V. 11. – P. 743. DOI: 10.3389/fneur.2020.00743.
- Prado M.B. et al. Acetylcholinesterase inhibitors in myasthenic crisis: a systematic review of observational studies // *Neurocrit Care.* – 2021. – V. 35. – No 2. – P. 528–544. DOI: 10.1007/s12028-021-01259-4.
- Mishra A.K. et al. Myasthenia gravis: a systematic review // *Cureus.* – 2023. – V. 15. – No 12. – P. 50017. DOI: 10.7759/cureus.50017.
- Gilhus N.E. Myasthenia gravis, respiratory function, and respiratory tract disease // *J. Neurol.* – 2023. – V. 270. – No 7. – P. 3329–3340. DOI: 10.1007/s00415-023-11733-y.
- Alhaidar M.K. et al. Current treatment of myasthenia gravis // *J. Clin. Med.* – 2022. – V. 11. – No 6. – P. 1597. DOI: 10.3390/jcm11061597.
- Hogan C. et al. Acute myasthenia crisis: a critical emergency department differential // *Cureus.* – 2020. – V. 12. – No 8. – P. 9760. DOI: 10.7759/cureus.9760.
- Payus A.O. et al. Myasthenic crisis as the first presentation of myasthenia gravis: a case report // *Am. J. Case Rep.* – 2021. – V. 22. – P. e928419-1–e928419-4. DOI: 10.12659/AJCR.928419.
- Spillane J. et al. Easily missed? Myasthenia gravis // *BMJ.* – 2013. – V. 19. – P. 36–38.
- Tran D. et al. Myasthenic crisis as an initial presentation of myasthenia gravis in an 81-year-old following endoscopic myotomy for Zenker's diverticulum // *Proc (Bayl Univ Med Cent).* – 2023. – V. 36. – No 4. – P. 514–517. DOI: 10.1080/08998280.2023.2201657.
- Prabhu S.S. et al. Anesthetic considerations for a patient with myasthenia gravis undergoing deep sedation in an outpatient oral surgery setting // *J. Dent. Anesth. Pain. Med.* – 2019. – V. 19. – No 1. – P. 67–72. DOI: 10.17245/jdapm.2019.19.1.67.
- Bershad E.M. et al. Myasthenia gravis crisis // *South Med. J.* – 2008. – V. 10. – No 11. – P. 63–69. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e31815d4398.
- Claytor B. et al. Myasthenic crisis. // *Muscle Nerve.* 2023. – V. 68. – No.1. – P. 8–19. DOI: 10.1002/mus.27832.
- Munot P. et al. 242nd ENMC international diagnosis and management of juvenile myasthenia gravis Hoofddorp, the Netherlands, 1-3 March 2019 // *Neuromuscul Disord.* – 2020. – V. 30. – P. 254–264. DOI: 10.1016/j.nmd.2020.02.001.
- Stetefeld H.R. et al. Myasthenic Crisis // *Fortschr Neurol Psychiatr.* – 2018. – V. 86. – No 5. – P. 301–307. DOI: 10.1055/a-0599-0811.

15. Alshekhlee A. et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals // *Neurology*. – 2009. – V. 72. – P. 1548–1554. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a41211.
16. Farrugia M.E., Goodfellow J.A. A practical approach to managing patients with myasthenia gravis-opinions and a review of the literature // *Front Neurol*. – 2020. – V. 11. – P. 604. DOI: 10.3389/fneur.2020.00604.
17. Popperud T.H. et al. Juvenile myasthenia gravis in Norway: clinical characteristics, treatment, and long-term outcome in a nationwide population-based cohort // *Eur. J. Paediatr. Neurol*. – 2017. – V. 21. – P. 707–714. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.04.003.
18. Tomschik M. et al. Subgroup stratification and outcome in recently diagnosed generalized myasthenia gravis // *Neurology*. – 2020. – V. 95. – P. 1426–1436. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010209.
19. Neumann B. et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: a multicenter analysis of 250 cases // *Neurology*. – 2020. – V. 94. – P. 299–313. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008688.
20. Liu F. et al. Myasthenic crisis treated in a Chinese neurological intensive care unit: clinical features, mortality, outcomes, and predictors of survival // *BMC Neurol*. – 2019. – V. 19. – P. 22. DOI: 10.1186/s12883-019-1384-5.
21. Godoy D.A. et al. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in neurointensive care unit // *Arq. Neuropsiquiatr*. – 2013. – V. 71. – P. 627–639. DOI: 10.1590/0004-282X20130108.
22. Stetefeld H. et al. SOP myasthenic crisis // *Neurol. Res. Pract.* – 2019. – V. 1. – P. 19. DOI: 10.1186/s42466-019-0023-3.
23. Wendell L.C. et al. Myasthenic crisis. // *Neurohospitalist*. – 2011. – V. 1. – P. 16–22. DOI: 10.1177/1941875210382918.
24. Ramos-Fransi A. et al. Myasthenia gravis: Descriptive analysis of life-threatening events in a recent nationwide registry // *Eur. J. Neurol*. – 2015. – V. 22. – P. 1056–1061. DOI: 10.1111/ene.12703.
25. Evoli A. et al. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2018. – V. 1412. – P. 82–89. DOI: 10.1111/nyas.13518.
26. Walters J. Weakness in the intensive care unit // *Pract Neurol*. – 2022. – V. 22. – P. 358. DOI: 10.1136/pn-2022-003422.
27. Wiendl H. Diagnostik und therapie der myasthenia gravis und des Lambert – Eaton-syndroms die wichtigsten empfehlungen auf einen blick definition und klassifikation // *DGN Leitlinien*. – 2012. – P. 1–29.
28. Wang Y. et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin in AChR subtype myasthenic crisis: a prospective cohort study // *Clin. Immunol*. – 2022. – V. 241. – P. 109058. DOI: 10.1016/j.clim.2022.109058.
29. Köhler W. et al. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis // *J. Clin. Apher*. – 2011. – V. 26. – P. 347–355. DOI: 10.1002/jca.20317.
30. Schneider-Gold C. et al. Immunoadsorption versus plasma exchange versus combination for treatment of myasthenic deterioration // *Ther. Adv. Neurol. Disord*. – 2016. – V. 9. – P. 297–303. DOI: 10.1177/1756285616637046.
31. Dhawan P.S. et al. IVIG versus PLEX in the treatment of worsening myasthenia gravis: what is the evidence? A critically appraised topic // *Neurologist*. – 2015. – V. 19. – P. 145–148. DOI: 10.1097/NRL.0000000000000026.
32. Sanders D.B. et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary // *Neurology*. – 2016. – V. 87. – P. 419–425. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002790.
33. Gilhus N.E. Myasthenia Gravis // *N. Engl. J. Med*. – 2016. – V. 375. – No 26. – P. 2570–2581. DOI: 10.1056/NEJMr1602678.
34. Murthy J.M. Myasthenic crisis – comorbidities, complications, long-term outcomes: the challenges // *Ann. Indian Acad. Neurol*. – 2019. – V. 22. – No 4. – P. 472–473. DOI: 10.4103/aian.AIAN_472_19.
35. Guptill J.T. et al. A Retrospective study of complications of therapeutic plasma exchange in myasthenia // *Muscle Nerve*. – 2013. – V. 47. – P. 170–176. DOI: 10.1002/mus.23508.
36. Heatwole C. et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis crisis: an acute hospital cost comparison study // *J. Clin. Neuromuscul. Dis*. – 2011. – V. 13. – P. 85–94. DOI: 10.1097/CND.0b013e31822c34dd.
37. Melzer N. et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German neurological society // *J. Neurol*. – 2016. – V. 263. – P. 1473–1494. DOI: 10.1007/s00415-016-8045-z.
38. Sussman J. et al. Myasthenia gravis: association of British neurologists' management guidelines // *Pract Neurol*. – 2015. – V. 15. – P. 199–206. DOI: 10.1136/practneurol-2015-001126.
39. Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care*. – 2005. – V. 3. – P. 189–194.
40. Roper J. et al. Myasthenia gravis and crisis: evaluation and management in the emergency department // *J. Emerg Med*. – 2017. – V. 53. – P. 843–853. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.06.009.
41. Wu J.Y. et al. The role of non-invasive ventilation and factors predicting extubation outcome in myasthenic crisis // *Neurocrit. Care*. – 2009. – V. 10. – P. 35–42. DOI: 10.1007/s12028-008-9139-y.
42. Seneviratne J. et al. Noninvasive ventilation in myasthenic crisis // *Arch. Neurol*. – 2008. – V. 65. – P. 54–58. DOI: 10.1001/archneurol.2007.1.
43. Wu J.Y. et al. The role of noninvasive ventilation and factors predicting extubation outcome in myasthenic crisis // *Neurocrit. Care*. – 2009. – V. 10. – P. 35–42. DOI: 10.1007/s12028-008-9139-y.
44. Liu C.C. et al. Post-traumatic stress disorder symptoms after respiratory insufficiency in patients with myasthenia gravis // *Psychol. Health Med*. – 2021. – V. 26. – P. 221–227. DOI: 10.1080/13548506.2020.1807577.
45. Jamal B.T. Perioperative management of patients with myasthenia gravis: Prevention, recognition, and treatment // *Oral Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod*. – 2009. – Vol. 107. – No 5. – P. 612–615. DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.01.015.