

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**На правах рукописи  
УДК№611.8:616.74-009.17**

**САТТАРОВ АБДУРАУФ АБДУМУМИНОВИЧ**

**ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ  
У БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ**

**Специальность 5A720109 неврология  
МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

**На соискание академической степени магистра по неврологии**

**Научный руководитель:  
к.м.н., Абдуллаева Н.Н.**

**Самарканд - 2014**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	<b>5-7</b>
<b>ГЛАВА 1. Обзор литературы</b>	<b>8-29</b>
<b>1.1. Современные данные о патогенезе и клинике миастении</b>	<b>7-19</b>
1.1.1. Патогенез миастении	8-14
1.1.2. Основные клинические проявления миастении	14-19
<b>1.2. Состояние вегетативной нервной системы при миастении</b>	<b>19-23</b>
1.2.1. Клинические данные	19-21
1.2.2. Состояние сегментарного и надсегментарного отделов вегетативной нервной системы при миастении	21-22
1.2.3. Нейроэндокринная регуляция	23-23
<b>1.3. Лекарства и миастения</b>	<b>24-29</b>
1.3.1. Основы медикаментозного лечения при миастении	24
1.3.2. Проблемы коррекции психовегетативных расстройств при миастении	25-29
<b>ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования</b>	<b>30-40</b>
2.1. Общая характеристика обследованных больных	30-32
2.2. Методы исследования	32-40
2.2.1. Клинико-неврологическое обследование	32-33
2.2.2. Прозериновая проба (проба Жолли)	33-34
2.2.3. Электронейромиография	34-35
2.2.4. Клинические и анкетные методы выявления синдрома вегетативной дистонии	35-36
2.2.5. Исследования психоэмоционального статуса	36-37

2.2.6. Методы исследования функционального состояния вегетативной нервной системы	37-39
2.2.7. Методы исследования содержания гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона	39
2.2.8. Методы лечения	39-40
2.2.9. Методы математической обработки	40
<b>ГЛАВА 3. Клинико-параклиническая характеристика обследованных больных и состояние вегетативной сферы</b>	<b>41-55</b>
3.1. Клинико-неврологическая характеристика миастенических проявлений	41-44
3.2. Клиническая характеристика вегетативной сферы	44-46
3.3. Характеристика синдрома вегетативной дистонии по данным анкетирования	47-49
3.4. Параклинические характеристики больных миастенией	49-55
3.4.1. Данные электронейромиографического исследования	49-51
3.4.2. Электроэнцефалография	52-55
<b>ГЛАВА 4. Функциональное состояние вегетативной нервной системы у больных миастенией</b>	<b>56-76</b>
4.1. Состояние вегетативного тонуса	56-59
4.2. Вегетативная реактивность	60-62
4.3. Вегетативное обеспечение физической деятельности	62-65
4.4. Психоэмоциональный статус	65-67
4.5. Состояние неспецифических систем мозга при миастении	67-76
<b>ГЛАВА 5. Вопросы коррекции психовегетативных расстройств у больных миастенией</b>	<b>77-89</b>
5.1. Роль психовегетативных нарушений в патогенезе миастении	78-86

5.2. Динамика психовегетативных показателей у больных миастенией на фоне лечения грандаксином	86-89
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ</b>	<b>90-98</b>
<b>ВЫВОДЫ</b>	<b>99</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	<b>100</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА</b>	<b>101-111</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Миастения как самостоятельное заболевание было описано более ста лет назад известными французскими неврологами Жолли и Гольдфлям. Многие годы заболевание считалось редким и лишь начиная с 70-80-х годов стало увеличиться количество описанных в литературе случаев миастении.

Это обусловлено не только улучшением диагностики, повышением информированности врачей о данном заболевании, широким внедрением в клинику электронейромиографических исследований, но уточнением многих вопросов патогенеза заболевания. Выявление двух основных звеньев патогенезе миастении - синаптического и тимусного - позволило повысить эффективность как медикаментозного, так и хирургического лечения болезни. В настоящее время миастения уже не считается редким заболеванием, причем, возможно, она встречается намного чаще, чем диагностируется на практике. По мнению Б.М.Гехта, Н.А.Ильиной (1982), на долю миастении приходится почти 40% всех нервно-мышечных заболеваний. Большинство больных миастенией это лица в возрасте до 40 лет. По данным мировой литературы, заболеваемость миастенией составляет 3-5 случаев на 100 000 населения [60].

Бесспорное ведущее клиническое проявление миастении - синдром патологической мышечной утомляемости. Вместе с тем многие авторы указывают, что на второй позиции в клинике заболевания стоят вегетативные и эндокринные расстройства, которые включают такие проявления, как нарушения потоотделения, моторики желудочно-кишечного тракта, сердечного ритма, патологические изменения со стороны щитовидной железы и др. Единичные работы посвящены оценке эмоциональной сферы у больных миастенией, изучению кожно-симпатических потенциалов при миастеническом синдроме. Однако в доступной литературе мы не встретили

работ, комплексной оценки в которых бы были освещены данные состояния вегетативной нервной системы (ВНС) у больных миастенией.

На основании характерного для миастении моторного дефицита и нарушение ацетилхолиновой медиации можно полагать, что она сопровождается значительными психовегетативными расстройствами, которые принимают участие в симптомообразовании и влияют на течение болезни.

**Цель исследования** изучить характер вегетативных сдвигов у больных миастенией, определить принципы коррекции выявленных расстройств.

**В связи с этим были поставлены следующие задачи:**

1. проанализировать с клинико-параклинических позиций характер вегетативных расстройств при миастении.
2. исследовать основные функции вегетативной нервной системы (вегетативный тонус, вегетативная реактивность и обеспечение деятельности) у больных с различными клиническими формами и тяжестью миастении;
3. исследовать функциональное состояние неспецифических систем мозга и психоэмоционального статуса при различных клинических вариантах миастении;

**Научная новизна работы.** В работе впервые проведено де электронейромиографического тальное изучение функционального состояния сегментарного и надсегментарного отделов вегетативной нервной системы, а также тиреотропной функции гипофиза у больных миастенией. Впервые на большом клиническом материале осуществлены электроэнцефалографические (ЭЭГ), электронейромиографического (ЭНМГ), исследования у данного контингента больных.

**Объем и структура диссертации**

Магистерская диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных

исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Объем работы состоит из 111 страниц компьютерного текста, иллюстрированной 15 таблицами и 4 рисунками. Указатель литературы включает 113 источников, из которых 62 отечественных и русскоязычных и 51 источника из стран дальнего зарубежья.

**Апробация работы.** Материалы диссертационной работы доложены в учебно-практической конференции на тему: "Особенности вегетативной нервной системы у больных миастенией". (09 февраля 2012г).

Утверждение темы 22.12.2012 на кафедральном совещании и на факультетском совещании лечебного, стоматологического и ВМД факультетов 15.03.2013. Апробация магистерской диссертации на кафедральном заседании (19.10.2013), на межкафедральном заседании (09.11.2013) на кафедре Неврологии и курсом ФУВ с участием кафедры психиатрии, каф. Пропедевтики внутренних болезней СамГос МИ.

#### **Публикации.**

По материалам диссертации опубликовано 3 статьи.

## Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современные данные о патогенезе и клинике миастении

#### 1.1.1. Патогенез миастении

Миастения как самостоятельное заболевание было описано более 100 лет тому назад и в настоящее время достаточно детально изучены многие вопросы этиопатогенеза, клиники и лечения данной болезни.

Миастения относится к группе заболеваний лиц молодого возраста, но в литературе описаны врожденные формы, а также такие формы, когда начало болезни диагностируется в возрасте 70-80 лет [9]. На долю этих форм приходится менее 2% случаев заболевания. По данным Б.М.Гехта, Н.А. Ильиной (1982), 84% больных миастенией - это лица в возрасте до 40 лет. Средний возраст начала болезни у женщин - 26 лет, у мужчин - 31 год.

Анализ механизмов развития миастении на протяжении всей столетней истории ее изучения тесно связан с самыми актуальными проблемами физиологии и патологии нервно-мышечной проводимости.

В основе патогенеза миастении лежит нарушение нервно-мышечной проводимости. Еще в 1934 году Walker впервые обратила внимание на то, что двигательные нарушения при миастении имеют сходство с симптомами, возникающими у животных при отравлении кураре. С тех пор и по настоящее время считается, что мышечная слабость и утомляемость у больных миастенией обусловлены, главным образом, блокадой импульсов в области нервно-мышечного соединения. Прежде чем проанализировать механизмы блокады импульсов в области нервно-мышечного соединения, необходимо сначала остановиться на современной концепции нервно-мышечной передачи в норме.

Составными элементами мионеврального синапса являются концевая пластинка аксона с пресинаптической мембраной, синаптическая щель, или полость, и постсинаптическая мембрана, представляющая, по существу, участок мембраны мышечного волокна, обращенный в полость синапса [9].

Пресинаптическая мембрана двигательного нерва и пресинаптическая мышечная мембрана приближены друг к другу на расстоянии 15,0-25,0 нм. Это пространство называется синаптической полостью. Она заполнена гидратированным гелем, содержащим гиалуроновую кислоту и холинэстеразу [12]. Весь комплекс нервного окончания и мышечной синаптической мембраны покрыт одной или несколькими шванновскими клетками. Предполагается, что шванновские клетки не являются функционально бездейственными структурами. Dale, Feldberg и Vogt в 1936 году доказали, что передатчиком импульса в мионевральных синапсах поперечнополосатых мышц является ацетилхолин, который содержится в виде "пузырьков" (квантов) в концевой пластинке аксона [Katz, 1962; Eccles, 1964]. Под действием ацетилхолина происходит также изменение проницаемости постсинаптической мембраны, особенно для ионов натрия и калия.

Как же представляется процесс передачи нервного импульса на мышцу по современным данным? При прохождении нервного импульса ацетилхолин через специальные щели в пресинаптической мембране (синаптопоры) выпрыскивается в синаптическую полость и вступает в химическую реакцию с ацетилхолиновыми рецепторами, расположенными в постсинаптической мембране. Ацетилхолиновые рецепторы состоят из молекул гликопротеида. Энергия указанной химической реакции приводит к деполяризации постсинаптической мембраны и волна деполяризации, начавшись здесь, охватывает всю мембрану мышечного волокна по принципу "бегущей волны". Это обуславливает сокращению мышечного волокна. Однако, после этого синапс остаётся заблокированным и для прохождения следующего импульса, необходимо восстановление полярности постсинаптической мембраны - реполяризация. Процесс реполяризации требует быстрого удаления остатков ацетилхолина из синаптической полости. Дело в том, что при прохождении нервного импульса в полость синапса поступает большее количество ацетилхолина, чем необходимо для

развития процесса деполяризации. Иными словами, нервно-мышечный синапс имеет достаточно большой "запас прочности" и текущие колебания концентрации ацетилхолина в организме не должны существенно влиять на проведение импульса с нерва на мышцу. Излишки ацетилхолина в синапсе подвергаются, главным образом, ферментативному расщеплению на холин и ацетат под влиянием фермента холинэстеразы. Холин в дальнейшем используется для ресинтеза ацетилхолина. В результате удаления ацетилхолина из синапса быстро восстанавливается полярность постсинаптической мембраны и мембраны мышечного волокна, и синапс "открыт" для новых импульсов. Эти электрохимические процессы происходят очень быстро - в течение миллисекунд. Синаптический механизм патогенеза миастении связан с патологией постсинаптической мембраны, а точнее с уменьшением количества и удельной плотности ацетилхолиновых рецепторов вследствие их патологического разрушения. В результате этого при прохождении нервного импульса ацетилхолин, до его ферментативного расщепления холинэстеразой, не успевает прореагировать с той необходимой критической массой ацетилхолиновых рецепторов, которое требуется для развития деполяризации. В результате наступает нервно-мышечный блок [9].

Результаты изучения состояния двигательной единицы, полученные в настоящее время [12, 13], выявили также наличие текущего динамического денервационно-реиннервационного процесса при миастении. К числу его характерных черт следует отнести обратимость на ранних стадиях развития болезни, а также тенденцию к восстановлению иннервации без явлений реиннервации в пределах собственных двигательных единиц и сопутствующего ей увеличения длительности потенциала действия двигательной единицы. Кроме того, обращает внимание удивительная сохранность правильной формы потенциала действия двигательной единицы без проявлений полифазии, что возможно лишь при условии последовательного выключения при развитии миастенического процесса самых отдаленных от ядра двигательных единиц мышечных волокон,

иннервируемых дистальными разветвлениями аксона. Изложенное позволяет полагать, что нарушение двигательной функции при миастении рассматривается как конечный результат сложной перестройки нервно-мышечного аппарата и формирование особого "миастенического синапса" [13], в развитие которого определенный вклад вносят расстройства, обусловленные нарушением функционирования и пре- и постсинаптических образований.

Результаты некоторых авторов [14] свидетельствуют, что распространенное суждение об отсутствии значительных изменений структуры потенциала действия двигательной единицы при миастении не соответствует действительности. При значительной глубине нарушений функции нервно-мышечной передачи выявляются выраженные изменения длительности потенциала для двигательной единицы, отражающие разные степени обратимости изменений структуры двигательной единицы. Первая степень денервационных изменений - тенденция к почкованию мышечных волокон, в некоторых волокнах отмечалось перемещение ядер в центральные отделы, а также их некроз. Вторая стадия денервационного процесса - умеренно выраженные явления пучковой атрофии, возникновение группировок мышечных волокон, умеренный гиалиноз, перемещение некоторых ядер в центр и некроз отдельных мышечных волокон. Третья стадия - значительная пучковая атрофия, массивные группировки мышечных волокон 1 и 2 типов, большое количество волокон - мишеней, гиалиноз и некроз множества мышечных волокон, а также выраженная ядерная реакция.

В настоящее время установлено, что патология ацетилхолиновых рецепторов постсинаптической мембраны при миастении связана с их аутоиммунным поражением (разрушающим). По современным представлениям не вызывает сомнения, что в основе миастении лежит аутоиммунный процесс, который направлен на ацетилхолиновые рецепторы постсинаптической мембраны. В результате его происходит уменьшение плотности этих рецепторов [31, 40, 57, 97].

Дальнейшие исследования показали, что патогенез миастении связан с выраженными тимус-зависимыми иммунологическими нарушениями, а именно: с дисфункцией как гуморального, так и клеточного звена иммунитета.

Нарушение клеточного иммунитета заключается в уменьшении общего числа Т-лимфоцитов (ТЛ), увеличении общего числа Т-хелперов (ТХ) и уменьшении общего числа Т-супрессоров (ТС) [34, 44].

По мнению некоторых авторов, при миастении доказан дефицит ТС в тимусе, который возникает в связи с нарушением адекватной гормональной функции эпителия вилочковой железы [35]. Угнетение же выработки ТС в тимусе ведет к еще большему увеличению продукции антител. В одном из экспериментов было показано, что удаление *in vitro* клеток-супрессоров увеличивает продукцию антител в два раза [18].

Нарушение гуморального иммунитета характеризуется появлением гетерогенной группы поликлональных аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам, которые относятся ко всем подклассам иммуноглобулина М (IgM). Появляются также аутоантитела к нуклеопротеидам, антигенам поперечнополосатых мышц, миелину, клеткам эндокринных желез и других органов и тканей [64]. У ряда больных снижен уровень иммуноглобулинов А (IgA).

По мнению некоторых авторов [24], патологические антитела, блокирующие рецепторы, наиболее вероятно, принадлежат ко всем 4 подклассам иммуноглобулина G (IgG) и, возможно, к IgM. Возникающие при этом нарушения приводят к разобщению нервно-мышечной передачи, слабости и патологической утомляемости поперечнополосатой мускулатуры.

Изучая состояние иммунного статуса у больных с тяжелой генерализованной миастенией, авторы пришли к выводу, что у них наблюдаются изменения со стороны иммунного статуса, проявляющиеся повышением содержания в крови лимфоцитов. Содержание В-лимфоцитов (БЛ) в крови больных имело тенденцию к снижению, а общий уровень

иммуноглобулинов IgG и IgM - к повышению по сравнению с данными у здоровых лиц.

Согласно данным некоторых авторов, при исследовании гуморального иммунитета у больных миастенией отмечается достоверное повышение процентного содержания БЛ по сравнению с показателями практически здоровых лиц, а также выражены изменения концентрации всех классов иммуноглобулинов [31]. По их мнению, при генерализованной форме наблюдается увеличение концентрации IgG и IgM при снижении уровня IgA, но наиболее выраженное уменьшение количества IgA отмечалось у больных с локальной формой. Это, как известно, служит показателем угнетения реакции местного иммунитета, а также расценивается рядом авторов как свидетельство недостаточности или нарушения функций вилочковой железы. Эти же авторы считают, что полученные ими результаты позволяют углубить представление об иммунодефицитном состоянии при различных формах миастении и предположить, что иммунные расстройства являются отражением общего механизма заболевания. Локальную форму, при этом, можно рассматривать как переходную. Наиболее четкие изменения иммунного статуса наблюдаются у больных с генерализованной формой, что выражается в существенном уменьшении числа ТЛ, БЛ. В сыворотке крови повышается уровень IgG и IgM, а также циркулирующих иммунных комплексов. Такая отчетливая активность гуморальных факторов иммунитета характерна для аутоиммунных процессов.

Некоторые авторы решили изучить особенности состояния иммунной системы при различных вариантах неопухолевого поражения вилочковой железы, так как до настоящего времени достоверной клинко-иммунологической корреляции при миастении не получено [78]. Обнаруженные ими клинко-иммуноморфологические различия позволили говорить о существовании двух типов заболевания: I тип встречается у 70% взрослых. Морфологически он характеризуется гиперплазией истинной паренхимы вилочковой железы или нахождением ее величины в пределах

возрастной нормы. При этом исследовании иммунного статуса выясняется, что процентное содержание ТЛ снижено, такие показатели, как соотношение ТХ и ТС, процентное содержание О-лимфоцитов (ОЛ), ВЛ повышены. Эти данные свидетельствуют о наличии дисфункции тимуса как центрального органа иммунной системы, ответственного за дифференцировку и функционирование ТЛ. По данным этих авторов, II тип изменений при миастении встречается у 25% больных. Морфологически он отличается атрофией истинной паренхимы вилочковой железы. Продукция гормонов снижена пропорционально степени ее атрофии. Состояние иммунной системы значительно отличалось от таковой у больных с I типом миастении. По сравнению с контрольными данными повышены абсолютное число ТЛ и ВЛ, процентное и абсолютное число ОЛ, соотношение ТХ к ТС; кроме того, снижен уровень IgA и IgG в сыворотке крови, процентное содержание и абсолютное число ТС. Таким образом, при II типе в отличие от I типа миастении характер иммунных нарушений свидетельствует о развитии иммунной недостаточности. По мнению авторов, сочетание признаков иммунной недостаточности с увеличением числа Т-, В- и ОЛ указывает на массивную антигенную стимуляцию, следствием которой может быть и атрофия вилочковой железы.

Выявляются также аутоантитела к нуклеопротеидам, антигенам поперечнополосатых мышц, миелину, антихолиновым рецепторам других органов тканей.

### **1.1.2. Основные клинические проявления миастении**

Известно, что миастения может начинаться в разном возрасте - от 1 года до 80 лет. По мнению большинства авторов, миастения возникает в молодом возрасте - от 15 до 30 лет. По данным В.С.Лобзина, начало болезни в возрасте старше 40 лет отмечалось у 14% больных (у 3% старше 50 лет) Б.М.Гехт наблюдал миастению у 19% больных в возрасте старше 40 лет [10, 11, 64, 67].

По данным некоторых авторов, эта патология у женщин встречается в 2-3 раза чаще, чем у мужчин, причем в первые четыре десятилетия жизни в 3 - 4 раза чаще, но в более старшем возрасте женщины и мужчины болеют одинаково часто [9]. По мнению С.С.Гладышева и соавт. (1986), число больных миастенией уменьшается по мере увеличения возраста [16]. Этими авторами при проведении статистических исследований во Всесоюзном миастеническом центре НИИ общей патологии и патологической физиологии было отмечено, что если рассматривать группу больных старшего возраста по отношению к общему числу больных, наблюдаемых в центре, то она составляет 15,4%: в возрасте 50-59 лет - 8,3%, 60-69 лет - 5,1% и 70 лет и старше - 2%. Изменяется также соотношение числа наблюдаемых больных в возрасте старше 50 лет - 1:0, 85. В группе заболевших в возрасте 50-59 лет оно равно 1:0,95, 60-69 лет - 1:0,8, 70 лет и старше - 1:0, 7.

Еще в конце прошлого века варшавским невропатологом Goldflam (1883) впервые был установлен главный, ведущий признак миастении - патологическая утомляемость мышц. В 1893 году Jolly подтвердил важность этого симптома, вызывая патологическую мышечную утомляемость мышц повторным раздражением электротоком. Он же предложил термин "Myasthenia gravis pseudoparalitica", который 13 ноября 1899 года был официально принят на заседании Берлинского общества невропатологов и психиатров.

В 1901 году Oppenheim опубликовал монографию, посвященную клинике миастении, где он описал основные симптомы заболевания мышечную слабость, птоз, нарушение глотания и фонации при отсутствии органических изменений со стороны нервной системы.

Итак, основным клиническим признаком миастении является синдром патологической мышечной утомляемости, который охватывает различные группы поперечнополосатых мышц. Мышечные парезы и параличи у больных миастенией характеризуются большой динамичностью. Степень их выраженности, прежде всего, зависит от физической нагрузки. По мере

работы мышцы парез в ней неуклонно нарастает вплоть до развития в ряде случаев плегии. После отдыха отмечается регресс с частичным, а иногда - полным восстановлением мышечной силы и двигательной активностью. Обычно состояние больных миастенией лучше утром после ночного сна, а на фоне текущей мышечной деятельности парезы постепенно усиливаются, особенно во второй половине дня [9, 10, 16, 20, 34, 74]. Состояние больных ухудшается не только на фоне физической нагрузки, но и на общие и локальные изменения температуры: охлаждение улучшает функцию мышц, а согревание ухудшает её [9]. На некоторых больных оказывает неблагоприятное воздействие страх и эмоциональное перенапряжение. Описано ухудшение состояния в период, предшествующий менструации, во время менструации и сразу после ее окончания, во время беременности и при интеркуррентном инфекционном заболевании [9, 17].

Среди различных мышечных групп на первом месте стоит поражение глазодвигательных мышц - в более чем 90% случаев [43, 113]. Глазодвигательные мышцы страдают часто асимметрично, что может способствовать диагностическим ошибкам. У пожилых людей они трактуются как проявления вертебробазиллярной ишемии, у молодых - стволовой энцефалит, энцефаломиелит и др. [28]. Характерны симптомы поражения глазодвигательных мышц: полная или частичная офтальмоплегия, переменная и часто асимметричная слабость наружных глазных мышц [9, 43]. При миастении никогда не поражаются внутренние мышцы глазного яблока.

При миастении также часто страдает бульбарная группа мышц, примерно в 30-35% случаях, что характеризуется дисфагией и дисфонией [39, 45, 103]. У больных выявляется парез и часто асимметрия мягкого нёба при фонации. Следует отметить, что звучность голоса и выраженность нарастают у больных во время разговора. Степень выраженности дисфагии с появлением поперхивания также нарастает при нагрузке на соответствующие мышцы, то есть в процессе еды и глотания пищи. Иногда возникает проблема

дифференциации пареза бульбарной мускулатуры при миастении с истинным бульбарным синдромом. При этом следует ориентироваться, во-первых, на указанное нарастание утомляемости мышц при нагрузке. Во-вторых, надо учитывать, что при миастении сохраняется глоточный рефлекс [10, 16, 46, 105].

Почти у 70% больных миастенией наблюдается поражение мимических мышц как верхней, так и нижней половины лица, что сопровождается двусторонним лагофтальмом, маскообразностью лица, нарушениями мимики в виде таких симптомов, как "поперечная улыбка", "улыбка рычания". Из краниальных мышц часто, почти у 30-35 % больных, в процесс вовлекаются и жевательные мышцы. Это характеризуется нарушением жевания, утомляемостью мышц при жевании, разговоре и отвисанием нижней челюсти. Почти с такой же частотой при миастении встречается поражение мышц языка, которое также носит двусторонний характер и сопровождается дизартрией, нарастающей при разговоре, вплоть до возможности развития анартрии [9, 67].

Авторы указывают, что при анализе встречаемости отдельных клинических форм, в каждом последующем возрастном десятилетии число больных с локальными - бульбарными и окулярными - формами миастении возрастает, составляя соответственно в группе заболевших в возрасте 50-59 лет 25,3% и в 70 лет - 32,8% [16]. Среди больных с локальными бульбарными расстройствами более тяжелые нарушения речи, глотания и жевания отмечались у мужчин, как правило, менее выраженные - у женщин.

Скелетно-мышечная, или туловищная форма миастении проявляется слабостью мышц туловища и проксимальных отделов конечностей. Особенность мышечных парезов конечностей - преимущественное их проксимальное распределение, что формирует псевдомиопатическую картину [46]. Слабость мышц шейной группы приводит к затруднению удерживания головы в вертикальном положении, в выраженных случаях - к появлению "свислой головы". Несмотря на наличие парезов мышц,

сухожильно-надкостничные и кожные рефлексы у больных миастенией обычно не изменены, нет патологических рефлексов, не бывает дегенеративной мышечной атрофии (возможно простая атрофия). Нарушений чувствительности нет [9, 10, 50], хотя В.Г.Шмитко, В.Н.Багирь (1995), отмечали мышечную слабость проксимальной мускулатуры на различных уровнях. Даже в случаях доминирующей недостаточности мышц лица, в той или иной мере, оказывалась сниженной сила в дельтовидных мышцах и сгибателях бедер. При более грубом вовлечении нижних конечностей слабость распространялась, в первую очередь, на перонеальную группу мышц. Они также отметили, что у 62, 2% больных на протяжении ряда лет стойко регистрировалось повышение сухожильных и надкостничных рефлексов у 20, 7% патологические рефлексы.

Глоточно-лицевая форма миастении в большинстве случаев трансформируется с течением времени в генерализованную миастению, для которой типичны симптомы слабости мышц туловища и конечностей [74].

Следует отметить, что до настоящего времени нет общепринятой и единой классификации миастении. Существующие различные классификации построены по разным принципам. В частности, в одной из первых классификаций миастении, предложенной Оссерманом в 1958 году, которую и по настоящее время используют в ряде стран, выделена генерализованная и глазная миастения. Внутри генерализованной миастении выделены такие формы, как миастения новорожденных, врожденная миастения, юношеская, миастения взрослых. Построенная в основном на принципе учета возраста начала заболевания, она не охватывает очень многие клинические нюансы, которые определяют характер течения и преимущественную локализацию поражения.

Большинство отечественных исследователей придерживаются сугубо клинических критериев классификации миастении, что с точки зрения практики является более определенным [64]. В нашей стране общепризнана классификация Б.М.Гехта (1965). Приводим данную классификацию:

*А. Формы миастении по течению заболевания.*

1. Миастенические эпизоды.
2. Миастенические состояния (непрогрессирующая миастения).
3. Прогрессирующая миастения.
4. Злокачественная миастения.

*Б. Формы миастении по степени генерализации двигательных нарушений.*

1. Генерализованная миастения.
  - а) с расстройствами дыхания.
  - б) без расстройств дыхания.
2. Локальная миастения.
  - а) глазная.
  - б) бульбарная.
  - в) мимическая.
  - г) туловищная.

*В. Степень тяжести двигательных расстройств.*

1. Легкая степень.
2. Средней тяжести.

*Г. Степень компенсации на антихолинэстеразную терапию.*

1. Полная компенсация.
2. Неполная компенсация.
3. Неудовлетворительная компенсация.

## **1.2. Состояние вегетативной нервной системы при миастении**

### **1.2.1. Клинические данные**

Согласно современным представлениям, спектр неврологической синдромологии при миастении включает триаду неврологических синдромов: 1) двигательные нарушения (синдром патологической мышечной утомляемости); 2) вегетативные висцеральные нарушения; 3) нейроэндокринные нарушения. Однако, несмотря на то, что указанная клиническая триада синдромов выделена уже давно, детально изучены лишь

двигательные расстройства при миастении. Остальные же два синдрома описываются в рамках чисто клинической феноменологии и в отрыве от этиопатогенетической сущности болезни. Так, ряд авторов указывают, что для больных миастенией характерен гипергидроз, в частности повышенная потливость ладони и стоп, элементы артериальной гипотензии [10]. Описаны различные нарушения перистальтики кишечника, начиная от атонии кишечника с резкими нарушениями перистальтики до диареи [23].

Имеются данные о том, что у больных миастенией отмечаются изменения со стороны электрокардиограммы (ЭКГ) в виде удлинения интервала P-Q и изменения зубца T, а также сегмента ST по типу депрессии последнего [97]. Эти изменения на ЭКГ сочетаются с расширением границ сердца, что рассматривается как своеобразный синдром миастенической миокардиопатии [11].

Нередки при миастении и нейроэндокринные расстройства, которые характеризуются склонностью к ожирению по типу синдрома Иценко-Кушинга, нарушениями функции половых желез по типу гипогенитализма, нарушениями менструального цикла [64]. Часто у больных миастенией клинически выявляется увеличение щитовидной железы, что отдельными авторами [65] расценивается как проявление аутоиммунного тиреоидита. Однако указанные изменения со стороны щитовидной железы часто сопровождаются нарушениями ее функции по типу гипертиреоза [65]. В литературе также имеются данные о том, что гипертиреоз (тиреотоксикоз) сам себе поможет быть причиной развития миастенического синдрома [64]. Отсюда следует, что гиперплазия щитовидной железы, возможно аутоиммунной природы с нарушением ее функции может оказать влияние на клиническую картину основного заболевания у больных миастенией.

Однако эти вопросы совершенно не изучены и одной из задач нашей работы является уточнение этого вопроса. Есть основания полагать, что между вегетативными нарушениями и эндокринными нарушениями при миастении имеется определенная патогенетическая связь. Это обусловлено

тем, что любые периферические эндокринные расстройства через систему гипофиз-гипоталамус, благодаря обратной связи, приводят к напряжению адаптационных механизмов нейроэндокринной системы и через гипоталамус способствуют формированию вегетативных расстройств на периферии. В частности по этому механизму развиваются такие широко распространенные формы СВД, так СВД в пубертатном периоде, при беременности, при климаксе [5]. Однако эти вопросы при миастении совершенно не изучены. Другими словами, состояние вегетативной нервной системы и нейроэндокринной регуляции при миастении в современной литературе в основном носит клиничко- описательный характер.

### **1.2.2. Состояние сегментарного и надсегментарного отделов вегетативной нервной системы при миастении**

Исходя из современных представлений об этиопатогенезе миастении, следует полагать, что при данном заболевании формируются комплексные психовегетативные расстройства. Можно выделить, по крайней мере, три предпосылки к этому: 1) нарушение ацетилхолиновой медиации при миастении и широкое использование ацетилхолинэстеразных препаратов при лечении данного заболевания. Ацетилхолин, как известно, является универсальным нейротрансмиттером вегетативной нервной системы и функционирует в преганглионарных синапсах как парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы, так и в постганглионарных парасимпатических синапсах, 2) нейроэндокринные расстройства, при которых, как уже было указано, формируются вегетативные расстройства надсегментарного (гипоталамического) уровня вследствие наличия механизмов обратной связи; 3) наличие психомоторных расстройств при миастении. Патологическая мышечная утомляемость и вынужденная обездвиженность способствуют формированию тревожного аффекта, который по механизму психовегетативного синдрома также участвует в формировании вегетативных нарушений.

Несмотря на значительную вероятность развития психовегетативных расстройств у больных миастенией, в литературе очень мало специальных исследований, посвященных этому вопросу. В единственной работе специально анализируется состояние вегетативной нервной системы при синдромах патологической мышечной утомляемости [11]. В ней изложены положения, которые согласуются с нашим мнением по поводу крайней скудности работ, посвященных изучению состояния вегетативной нервной системы при этом заболевании. Авторы изучали функциональное состояние сегментарного отдела вегетативной нервной системы при миастеническом синдроме Ламберта-Итона. В частности, они анализировали состояние кожно-симпатических потенциалов и характер дыхательной аритмии сердечного ритма по данным вариабельности интервалов R-R на ЭКГ. Авторами установлено, что у больных миастенией существенно страдает проведение импульсов по вегетативным волокнам. Причем на фоне антихолинэстеразной терапии, по их мнению, эти нарушения компенсируются, что доказано ими путем фармакологической пробы с амиридином. Введение этого антихолинэстеразного препарата приводило к улучшению вегетативных показателей. Полученные данные совпадают с мнением Данилова о том, что при миастении развивается периферическая недостаточность. В литературе не встретили исследований состояния надсегментарных психовегетативных функций. В единичной работе [75], изучено состояние психики при миастении. В частности, В.А.Миненков (1980) у больных миастенией выделил широкий спектр психоэмоциональных синдромов начиная с астенического и кончая психоорганическим синдромом, со снижением критики с анозогнозическим типом реакции.

В заключение следует отметить, что необходимо функционального состояния вегетативной нервной системы при миастении. Есть основания полагать, что коррекция психовегетативных нарушений при миастении может послужить дополнительным средством лечения при данном заболевании.

### 1.2.3. Нейроэндокринная регуляция

Важно отметить, что надсегментарный отдел ВНС, в частности гипоталамус, тесно связан с эндокринной сферой, благодаря наличию гипоталамо-гипофизарного взаимодействия. Последнее осуществляется путем выработки в гипоталамусе специфических нейропептидов, которые, влияя на гипофиз, стимулируют или тормозят выработку различных тропных гормонов, а это, в свою очередь, проявляется изменением функциональной активности различных эндокринных желез на периферии

В настоящее время изучен ряд гипоталамических факторов, как облегчающих (рилизинг-факторы), так и ингибирующих выработку гормонов гипофиза. К известным гипоталамическим нейропептидам относятся рилизинг- и ингибирующие факторы по отношению к тиреотропному (ТТГ), аденокортикотропному (АКТГ), соматотропному (СТГ) гормонам, пролактину, мелано-стимулирующему гормону и гонадотропам.

Таким образом, гипоталамус осуществляет двоякую регуляцию функций организма. С одной стороны, это нервная регуляция, которая осуществляется благодаря нисходящим гипоталамоспинальным путям (система медиального пучка), которые проектируются на сегментарном специальном аппарате ВНС, а с другой, - это нейроэндокринная регуляция, в основе которой лежит влияние гипоталамуса на гипофиз и, далее, на периферические эндокринные железы, что связано с нейроэндокринной функцией гипоталамуса. Важно отметить, что выработка гипоталамических факторов зависит от нормального метаболизма нейромедиаторов в гипоталамических ядрах. Среди нейромедиаторов наиболее важную роль играют такие, как дофамин, серотанин, норадреналин, ацетилхолин, ГАМК.

На основании вышеизложенных анатомо-физиологических сведений можно прийти к выводу, что различные сдвиги в психоэмоциональной, эндокринной и других сферах организма могут сопровождаться функциональными изменениями ВНС.

### 1.3. Лекарства и миастения

#### 1.3.1. Основы медикаментозного лечения при миастении

Лечение миастении преследует собой решение трех задач:

- 1) восстановление нервно-мышечной проводимости;
- 2) коррекция аутоиммунных процессов в организме;
- 3) воздействие на патологически измененный тимус.

Первые две задачи решаются назначением соответствующих медикаментов, тогда как 3-я осуществляется либо путем хирургического вмешательства на тимус (тимэктомия или резекция тимуса), либо путем лучевой терапии. Основной группой лекарственных средств для проведения мышечной проводимости при миастении являются антихолинэстеразные препараты перорального применения: калимин, оксазил, местинон [4]. Которые относятся к пролангированным антихолинэстеразным средствам и длительность их действия составляет около 8 часов. Поэтому в большинстве случаев достаточно трехразового назначения в сутки [61]. Эффективность и длительность действия указанных антихолинэстеразных препаратов возрастают при совместном их применении с препаратами калия (панангин, аспаркам). Прозерина - антихолинэстеразный препарат короткого действия с длительностью действия до 3 часов, поэтому его большинство авторов рассматривают как средство экстренной помощи при миастенических кризах и препарат для диагностики (прозериновая проба Жолли) [7].

Воздействие на коррекцию аутоиммунных расстройств при миастении осуществляются путем назначения глюкокортикоидного гормона. При этом средняя дозировка на прием при лечении методом пульсотерапии (по схеме через день) составляет 1 мг на 1 кг масса тела больного [8]. В последние года некоторые авторы рекомендуют также при лечении миастении использовать в целях подавления аутоиммунных процессов в организме некоторые цитостатики, в частности азотеоприн [8].

### 1.3.2. Проблемы коррекции психовегетативных расстройств при миастении

Нервно-мышечный синапс отличается чрезвычайно высокой чувствительностью к различным химическим агентам и лекарственным средствам. С учетом этого очень многие препараты могут негативно повлиять на состояние нервно-мышечной проводимости и поэтому либо абсолютно, либо относительно противопоказаны при миастении. В частности, E. T. Wittbrodt и соавт. приводят перечень этих средств.

Нарушения проведения нервного импульса к мышце вследствие действия фармакологических препаратов возможно на четырех уровнях:

- пресинаптическом (средства для местной анестезии);
- нарушение выхода ацетилхолина (АХ) из пресинаптических везикул;
- блокада постсинаптических ацетилхолин рецепторов (АХР) (курареподобное действие);
- ингибирование распространения импульса в концевой пластинке двигательного нерва из-за прерывания постсинаптического потока ионов.

Применение ряда препаратов связано с риском индуцирования или обострения миастении. Рассматривая эти связи, авторы выделяют 3 степени (по убыванию) влияния лекарственных средств: определенные, вероятные и возможные ассоциации.

Среди препаратов, негативно влияющих на состояние нервно-мышечной передачи и абсолютно противопоказанных при миастении, следует выделить обширную группу миорелаксантов и психотропных средств, включая бензодиазепиновые транквилизаторы, антидепрессанты, седативные, снотворные, а также нейролептики [18].

Вместе с тем и ряд медикаментозных средств из других групп также могут негативно повлиять на состояние нервно-мышечной проводимости.

Антиконвульсанты (фенитоин, триметадион) могут вызывать развитие миастенических симптомов, особенно у детей. Экспериментальные работы

показали, что фенитоин снижает амплитуду пресинаптического потенциала действия и чувствительность АХР.

Антибиотики, особенно аминогликозиды, могут ухудшать состояние больных миастенией. Системное введение неомицина сульфата, стрептомицина сульфата, бацитрацина цинка, канамицина сульфата, полимиксина В сульфата, колистина сульфата вызывает нейромышечную блокаду. Есть сообщения о неблагоприятном действии ципрофлоксацина гидрохлорида на течение миастении, р-блокаторы, по экспериментальным данным, нарушают нейромышечную передачу. Имеются сообщения о развитии миастенической слабости на фоне лечения окспранололом гидрохлоридом и пропранололом гидрохлоридом у больных, не страдавших миастенией. Пропранолол вызывал диплопию и билатеральный птоз у мужчины с артериальной гипертензией. Тимолол малеат, назначенный в виде глазных капель, ухудшил течение миастении.

Карбонат лития вызвал миастенические симптомы (дисфония, дисфагия, птоз, диплопия, мышечная слабость) у 3 больных. Легкая мышечная слабость может рано развиваться на фоне лечения литием и постепенно уменьшается в течение 2-4 недель. Механизм мышечной слабости неизвестен, однако *in vitro* показано, что литий уменьшает число никотиновых АХР.

Прокаинамида гидрохлорид в эксперименте *in vitro* обратимо снижает нейромышечную передачу, возможно, в результате нарушения постсинаптического связывания АХ с АХР. Описан случай острой легочной недостаточности у больного миастенией при внутривенном введении прокаинамида по поводу трепетания предсердий.

Антибактериальные препараты (ампициллина натриевая соль, имипенем и циластагин натрий, эритромицин, пирантел памоат) могут вызвать значительное ухудшение состояния или обострение симптомов миастении.

Это касается и сердечно-сосудистых средств. Описан случай усиления птоза и диплопии, присоединения дисфагии и слабости скелетных мышц у больной миастенией после приема пропафенона гидрохлорида, что связывают со слабым  $\beta$ -блокирующим эффектом данного препарата. Клиническое ухудшение миастении отмечалось на фоне лечения верапамилом гидрохлоридом. Этот эффект может быть связан с редукцией содержания внутриклеточного ионизированного кальция, что в свою очередь может нарушить обратный поток ионов калия.

Хлорохин фосфат - антималярийный и противоревматический препарат, способный индуцировать миастению, хотя и значительно реже, чем пеницилламин.

Блокаторы нейромышечной проводимости применяют при миастении с осторожностью в связи с риском развития длительных параличей. Предшествующее лечение пиридостигмином снижает ответ на недеполяризующие нейромышечные блокаторы.

Глазные препараты пропаракаина гидрохлорид (антимускариновый мидриатик) и тропикамид (местный анестетик) при последовательном применении вызвали внезапную слабость и птоз у больной миастенией.

Прочие лекарственные средства, такие, как ацетазоламид натрия, снизил реакцию на эдрофоним у 7 больных миастенией, что, возможно, связано с подавлением карбоангидразы. При изучении гиполипидемического препарата декстроканитина-левокарнитина у 3 больных с терминальной стадией патологии почек развилась слабость жевательных мышц и мышц конечностей. На фоне лечения ос-интерфероном описано 3 случая развития миастении. Обострение миастении зарегистрировано при назначении метокарбамола по поводу болей в спине. Рентгеноконтрастные препараты (иоталамическая кислота, диатризоат меглюния) в отдельных случаях вызывали обострение миастении, однако, по мнению авторов, миастения не является противопоказанием для применения рентгеноконтрастных препаратов.

Авторы пришли к заключению, что ряд препаратов при миастении следует применять с осторожностью. Назначая новый препарат, следует проводить тщательное наблюдение на предмет выявления генерализованной мышечной слабости и особенно таких симптомов, как птоз, дисфагия, затруднение жевания, дыхательная недостаточность. Индукция ятрогенной миастении связана с применением пенициллина.

Таким образом, в плане высокой избирательности по отношению к медицинским средствам и высокого риска ятрогенного ухудшения состояния больных на фоне комбинированной медикаментозной терапии миастения является уникальным заболеванием. Поэтому чрезвычайно важным является дифференцированный подход к медикаментозной терапии, особенно при лечении больных с сопутствующими психовегетативными нарушениями. Как уже отмечалось, вегетативные и эмоциональные нарушения при миастении широко распространены и вероятность влияния их на течение основного заболевания достаточно высока. Между тем при лечении психовегетативных расстройств широко используются именно те препараты (транквилизаторы, антидепрессанты,  $\beta$ -адреноблокаторы), которые абсолютно или относительно противопоказаны при миастении.

Исключением является препарат грандаксин, который относится к атипичным бензодиазепиновым транквилизаторам с избирательным анксиолитическим эффектом и лишенным миорелаксирующего и противосудорожного действия; его преимущество - относительно короткое действие (6-8 часов). По мнению А.М.Вейна грандаксин дневной транквилизатор обладающий выраженным эффектом по отношению к вегетативным расстройствам. Следует отметить, что в большинстве справочников по лекарственным средствам одним из показаний к назначению грандаксина является нервно- мышечная патология, в том числе и миастения с наличием сопутствующих тревожных расстройств. В специальном отчете клинической апробации [5] указываются, что грандаксин значительно уменьшает выраженность вегетативных расстройств и

выраженность в баллах синдрома вегетативной дистонии. В доступной литературе мы не встретили ни одной работы, посвященной применению грандаксина при лечении психовегетативных нарушений у больных миастенией. Поэтому необходимо изучение данного вопроса, так же как и вопроса о характере психовегетативных нарушений и их роли в патогенезе миастении.

## Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика обследованных больных

Под нашим наблюдением находились 24 больных миастенией в возрасте 17-72 лет. Все больные обследовались в стационарных условиях в клинике нервных болезней СамМИ. Некоторых больных после выписки из стационара в дальнейшем наблюдали и лечили в амбулаторных условиях. Согласно классификации ВОЗ, больные были выделены следующие возрастные группы: молодой - 18-34 года, зрелый - 35-45 лет, средний - 46-59 лет, пожилой - 60-74 года, старческий - 75-90 лет, долгожители - старше 90 лет. Из обследованных больных в возрасте до 20 лет, юношеском, было 3. При обследовании и делении больных на клинические группы мы придерживались классификации Б.М.Гехта, предложенной в 1982 году [10], согласно которой основным критерием является характер генерализации процесса и тип течения заболевания. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц.

Распределение больных по полу и возрасту в двух основных группах: 65% с локальной и 35% с генерализованной формами миастении. Как видно из представленных данных, почти 70% больных миастенией - лица женского пола, причем миастения встречается в равной степени во всех возрастных группах, среди женщин чаще болели лица молодого возраста. В более старших возрастных группах число больных среди лиц мужского и женского пола сравнительно сходное. Следовательно, обследованные нами больные по полу, возрасту и характеру генерализации процесса в целом соответствовали общим статистическим данным [10].

При распределении больных по давности заболевания (табл. 1) установлено, что у большинства больных была давность заболевания до 5 лет, причем при локальной форме миастении она несколько меньше, чем при генерализованной.

**Таблица 1****Распределение больных миастенией по давности заболевания**

Клиническая форма заболевания	Давность заболевания, лет			
	до 1 года	от 2 до 5	от 5 до 10	более 10
Локальная форма (16 больных)	8	6	2	-
Генерализованная форма (8 больных)	1	4	3	-
Всего	9	10	5	-

**Таблица 2****Распределение больных миастенией по типу течения заболевания**

Клиническая форма заболевания	Прогрессирующее течение	Непрогрессирующее течение
Локальная форма (16 больных)	3	13
Генерализованная форма (8 больных)	2	6
Всего	5	19

В табл. 2 представлено распределение больных по типу течения заболевания, из которой видно, что у большинство пациентов (75,5%) отмечалось непрогрессирующее течение процесса.

При анализе с анамнестических сведений о факторах, которые явились провоцирующим моментом начала заболевания, установлено, что в 18 случаях имело и "спонтанное" начало без особых провоцирующих факторов. У больных женщин первые симптомы миастении развились на фоне психоэмоционального стресса. В наблюдениях первые признаки заболевания оказались связанными с ОРВИ, причем, в отмечена генерализация заболевания. У пациентов клинические симптомы миастении впервые проявились на фоне обострения имеющегося хронического соматического заболевания (бронхит, ревматоидный полиартрит, гастрит). В

случаях первые симптомы миастенического характера возникли на фоне физического переутомления.

Миастения относится к группе аутоиммунных заболеваний и одним из клинических доказательств этого многие авторы считают наличие у больных миастенией ряда сопутствующих заболеваний, в патогенезе которых ведущую роль играет аутоиммунный механизм [10, 61]. Учитывая это, мы провели анализ наличия и характера сопутствующей патологии у обследованных больных. В основном были выявлены три формы сопутствующей патологии, в генезе которой аутоиммунный процесс имеет ведущее значение: аутоиммунный тиреоидит - у 1, ревматоидный артрит - у 3, хронический бронхит с астмоидным компонентом - у 4. Таким образом, сопутствующая соматическая патология с аутоиммунным механизмом заболевания отмечена в 8 случаях, что согласуется с данными литературы и подтверждает, что аутоиммунные нарушения играют существенную роль в патогенезе заболевания и не являются узколокализованными, ограничиваясь пределами вилочковой железы.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Клинико-неврологическое обследование**

Диагностику миастении проводили на основании трех групп данных: клинической картины заболевания, результатов фармакологической пробы (прозериновая проба) и данных электронейромиографии (ЭНМГ).

В качестве критериев клинической диагностики миастении мы рассматривали следующие клинические признаки: избирательность поражения отдельных групп мышц; "мозаичность" поражения мышц, то есть несоответствие пораженных мышц зонам иннервации отдельных нервов; динамичность мышечных парезов с нарастанием их на фоне нагрузки и во второй половине дня; отсутствие проводниковых нарушений чувствительности, пирамидных симптомов, экстрапирамидно-мозжечковой симптоматики.

Согласно методическим рекомендациям разработанным на кафедре нервных болезней Новокузнецкого ГИУВ [45], все симптомы мы разделили на девять групп и оценивали по пяти балльной шкале. Симптомы были распределены следующим образом: глазодвигательные нарушения, расстройства функции миастенической мускулатуры, расстройства речи (артикуляции и фонации), уменьшение объема движений, снижения мышечной силы, нарушение ходьбы, нарушение дыхания и сердечной деятельности.

### **2.2.2. Прозериновая проба (проба Жолли)**

Для подтверждения правильности постановки диагноза мы проводили прозериновую (проба Жолли) следующим образом: перед исследованием вызывали "миастеническое истощение", то есть отменяли антихолинэстеразные препараты (если больной их получал) на одни сутки. Перед проведением пробы больного тщательно обследовали в целях выявления наиболее пораженных мышечных групп и по мере возможности определяли количественно степень выраженности пареза (определение ширины глазной щели, степень нарушения фонации, степень западания языка, угол поднимания конечностей и т.д.). Обследование в каждом случае строили по индивидуальному плану. После этого выбирали наиболее пораженную мышечную группу и к ней предъявляли дозированную нагрузочную мышечную пробу и тотчас после ее окончания вновь количественно определяли степень пареза. После этого больному вводили внутримышечно 2,0 мл 0,05% раствора прозерина и через 40 минут вновь обследовали больного по указанному плану.

Для оценки прозериновой пробы мы использовали следующие градации: пробу считали резко положительной, если через 40 минут после введения прозерина парезы и признаки патологической утомляемости при нагрузке исчезали. Прозериновую пробу расценивали как положительную в случае, когда после введения прозерина отмечалось полное субъективное улучшение, но к концу нагрузочной пробы появлялись незначительные

признаки слабости. Пробу считали слабо положительной, если она не устраняла полностью объективные признаки мышечной слабости в покое и сомнительной, если после нее наблюдалось незначительное улучшение в покое и при нагрузке регистрировалась выраженная патологическая мышечная утомляемость. Результаты пробы расценивали как отрицательные, если у больного не было ни субъективных, ни объективных сдвигов после введения прозерина.

### **2.2.3. Электронейромиография**

Проводили исследование вызванных потенциалов мышцы тенара (возвышение большого пальца) при повторной стимуляции срединного нерва с диагностической целью оценки эффективности лечения и пробы на утомляемость со сгибателей кисти. ЭНМГ осуществляли на четырехканальном электромиографе М-42 фирмы "Медикор" (Венгрия) с блоком записи на фонотеку, анализ ЭНМГ кривых - непосредственно на экране осциллоскопа. Для исследования использовали стимулирующий вилочковый электрод, предварительно смоченный в изотоническом растворе хлорида натрия, имеющий межэлектродное расстояние, равное 20 мм, и отводящий биполярный электрод с таким же межэлектродным расстоянием (20 мм), смазанный электродной пастой. Места наложения электродов обрабатывали спиртом.

Стимулирующий электрод накладывали на проекцию соответствующих нервов на уровне запястья на 2 см проксимальнее поперечной связки запястья в середине между сухожилиями лучевого сгибателя кисти и длинной ладонной мышцей. Отводящий электрод фиксировали над мышцей возвышения большого пальца, а заземляющий электрод - на нижнюю треть предплечья. Стимуляцию проводили прямоугольными стимулами длительностью 0,5 мс. Вначале подбирали силу стимулирующего тока, дающую максимальный по амплитуде для данной мышцы М-ответ при стимуляции 1 имп/сек. После этого по шкале прибора дополнительно прибавляли силу стимулирующего тока на 30-50% от

подобранной максимальной, то есть стимуляционную ЭНМГ проводили при стимуляции мышцы супрамаксимальным током. По данным ЭНМГ - состояние нервно-мышечной передачи изучали при изменении амплитуды М-ответа, то есть наличии миастенического блока.

Основным показателем миастенического блока нервно-мышечного синапса является декремент М-ответа при повторных стимуляциях. Исследование проводили повторными сериями непрямой стимуляции мышцы последовательно с частотой 1, 3 и 30 имп/сек. Длительность стимуляции при частоте 1 и 3 имп/сек состояла из серии по 10 стимулов, а при частоте 30 имп/сек - по 20-30. Анализ результатов проводили следующим образом: при частоте стимуляции 1 и 3 имп/сек вычисляли процентное соотношение амплитуды пятого М-ответа к амплитуде первого М-ответа, а при частоте 30 имп/сек - соотношение амплитуды 15-20 М-ответа к амплитуде первого М-ответа в процентах. По степени декремента последующих М-ответов судили о наличии и выраженности синаптического блока. Еще одним важным диагностическим показателем являются так называемые посттетанические феномены: посттетаническое облегчение, которое наблюдается в течение первых секунд после тетанизации; посттетаническая депрессия, наступавшая сразу после фазы облегчения.

При изучении пробы на утомляемость отводящий биполярный электрод накладывали над двигательной точкой сгибателей кисти. При этом регистрировали глобальную электромиографию этих мышц и обращали внимание на амплитудные характеристики биоэлектрических кривых до и после физической нагрузки (20 произвольных сокращений этой мышцы). У больных при этом регистрировали интерференционную кривую и отмечали быстрое снижение амплитуды.

#### **2.2.4. Клинические и анкетные методы выявления синдрома вегетативной дистонии**

Каждого больного миастенией обследовали клинико-неврологически. При этом основное внимание уделяли функциональному состоянию ВНС с

учетом рекомендаций ведущих вегетологов [27]. Клинически исследовали перманентные и пароксизмальные вегетативные расстройства. Перманентные проявления СВД мы группировали с учетом ведущих проявлений вегетативных расстройств в той или другой сфере. Были проанализированы вегетативные нарушения в кардиоваскулярной, респираторной, желудочно-кишечной системах, со стороны кожи, в мышечной системе, психоэмоциональной сфере. Пароксизмальные проявления (кризы) анализировали по общепринятой классификации [110].

Для более точного количественного учета наличия и выраженности СВД использовали разработанные во Всероссийском научно-методическом центре по вегетативной патологии специальные вопросники, заполняемые самими испытуемыми, и специальные схемы, которые заполняет врач во время обследования. Анкеты и схемы состоят из перечня вопросов, включающих наиболее типичные вегетативные нарушения, наличие или отсутствие которых отмечает на специальном бланке сам испытуемый или врач во время проведения осмотра. Каждый из вопросов в зависимости от клинической значительности данного симптома имеет количественную балльную оценку, выведенную группой независимых экспертов. В конце исследования баллы суммируются. Пороговой величиной СВД по вопроснику является 15 баллов, а по схеме - 25 баллов. Превышение этих показателей свидетельствует о наличии СВД у обследуемого.

### **2.2.5. Исследования психоэмоционального статуса**

Как известно, при миастении развиваются существенные нарушения в психоэмоциональной сфере. Эмоциональные и вегетативные расстройства неразрывно связаны друг с другом, поэтому СВД по современным представлениям рассматривается как психовегетативный синдром. Учитывая это, мы использовали тест Спилбергер в модификации [12]. Данная психологическая шкала содержит 40 вопросов, на которые отвечает испытуемый, отмечая результаты на специальном бланке. Каждый из вопросов имеет четыре градации ответа, которые далее при анализе

рассматриваются как баллы и суммируются. Первые 20 вопросов отражают реактивную, то есть ситуационную, тревожность, вторые 20 - личностную тревожность испытуемого. Бланки во время обследования заполняют сами испытуемые и по сумме баллов судят о выраженности тревоги в эмоциональной сфере. Результаты исследования показали, что при выраженности как реактивной, так и личностной тревожности меньше 30 баллов группа считается низкотревожной, а при превышении этой величины - средне- или высокотревожной. Этими критериями мы руководствовались при анализе полученных результатов.

Кроме тестовой оценки психоэмоциональных нарушений, при обычном клиническом обследовании мы обращали большое внимание на такие симптомы, как эмоциональный фон, лабильность настроения, наличие эффективных вспышек и др.

#### **2.2.6. Методы исследования функционального состояния вегетативной нервной системы**

Функциональное состояние ВНС изучали согласно рекомендациям, приводимым в руководстве по заболеваниям ВНС [27]. Вегетативный тонус исследовали с помощью таблицы Гийома-Вейна на основании анализа 74 вегетативных параметров. После суммирования баллов расчет вероятности преобладания симпатических или парасимпатических проявлений проводили по следующей формуле:

$$P_c = 1 - \frac{0,5N_n}{\frac{233}{N_n + N_c}} \times 100\%, \quad \text{где } P_n = 100\% - P_c$$

где

$N_n$  - число баллов, свидетельствующих о наличии парасимпатических симптомов;

$N_c$  - число баллов, свидетельствующих о наличии симпатических симптомов;

233 - сумма баллов всех симптомов;

$P_c$  - вероятность преобладания симпатических проявлений;

$P_n$  - вероятность преобладания парасимпатических проявлений.

Вегетативную реактивность изучали с помощью пробы Даньини-Ашнера. У испытуемых в положении лежа после 15-минутного полного покоя вначале исследовали исходную ЧСС. Далее, подушечками пальцев осуществляли надавливание на оба глазных яблока до появления легкого болевого ощущения в течение 15 секунд и в этот период подсчитывали ЧСС, затем эту величину пересчитывали на 1 минуту, то есть умножали на 4. В норме во время пробы ЧСС замедляется на 6-8 ударов в минуту, отсутствие такой динамики ЧСС в пробе свидетельствует о симпатической направленности вегетативной реактивности, а превышение нормативных пределов о парасимпатической.

Вегетативное обеспечение физической деятельности изучали путем ортоклиностатической пробы. Для этого, после 15-минутного отдыха в положении лежа измеряли исходные АД и ЧСС, затем испытуемый принимал вертикальное положение, АД и ЧСС исследовали в сразу же после вставания и через минутные интервалы на протяжении 10 минут. После этого испытуемый вновь принимал горизонтальное положение и измерение АД и ЧСС повторялось. В данной работе мы использовали в основном показатели АД и ЧСС полученные при измерении в течение первой минуты вставания (орто-проба) и первой минуты после перехода в исходное положение (клино-проба). В норме в орто-пробе в течение первой минуты отмечается подъем систолического давления до 15-20 мм рт. ст. и увеличение ЧСС до 15-20 ударов в минуту. В клино-пробе указанные вегетативные параметры обычно возвращаются к исходным величинам. Отсутствие заметной динамики со стороны вегетативных параметров свидетельствует о недостаточности вегетативного обеспечения физической деятельности, а превышение нормативных - об избыточности.

Необходимо отметить, что приведенные нормативные данные относительно пробы Даньини-Ашнера и ортоклиностатической пробы являются условными, так как динамика вегетативных показателей в этих

пробах зависит от возраста, пола и ряда других моментов. Поэтому при обследовании специальных контингентов испытуемых и трактовке получаемых результатов необходимо статистическое сравнение не с нормативными данными, приводимыми в литературе, а с результатами исследования сопоставимой контрольной группы. Мы использовали такой методический подход.

### **2.2.7. Методы исследования содержания гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона**

Гормоны щитовидной железы трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4) и гипофиза (ТТГ=TSH) определяли методом ELISA - иммуноферментный анализ (ИФА) - тест наборами фирмы "Human" (Германия).

Гормональный метод обследования был проведен на базе лаборатории медсанчасти. Министерства энергетики с помощью заведующей лабораторией кандидатом биологических наук А.А.Аверяновой, а также с кандидатом мед. наук заведующим эндокринологическим отделением Центрального военного госпиталя МО РУз Э.А.Махмудовым. Иммуноферментный тест для количественного определения гормона Т3 и Т4 в сыворотке и плазме крови, а также ТТГ в сыворотке крови исследовали на иммуноферментном анализаторе Humareader.

### **2.2.8. Методы лечения**

Все больные получали традиционное лечение, включающее антихолинэстеразные препараты, преднизолон, препараты калия. После операции тимэктомии или резекции тимуса было 6 пациентов, им также проводили медикаментозное лечение поддерживающего характера.

Антихолинэстеразная терапия - калимин в таблетках по 60 мг (калимин-форте). Дозировку подбирали исходя из принципа минимальная доза, дающая максимальный для данного пациента эффект. Как правило она составляла в среднем 180 мг/сут.

На фоне адекватной антихолинэстеразной терапии назначали преднизолон. Начальная дозировка для всех больных составляла 30 мг (6 таблеток). Затем дозу увеличивали максимум до 60 мг (12 таблеток), что давало ощутимый клинический эффект. Лечение проводили по схеме через день (пульсотерапия) больные принимали всю дозу утром натощак, запивая молоком.

Препараты калия (панангин, хлорид калия) назначали всем больным из расчета 1,5-2 таблетки или 0,5-1 хлорида калия в сутки.

На этом фоне 21 пациенту (13 с локальной и 8 с генерализованной формой болезни) дополнительно проводили десятидневный курс лечения грандаксином с целью коррекции выявленных психовегетативных нарушений. Средняя дозировка 75 мг/сут, то есть. 1,5 таблетки Обоснование выбора данного препарата и результаты будут изложены в главе 5.

### **2.2.9. Методы математической обработки**

Весь цифровой материал был обработан методом вариационной статистики. Сопоставления статистических данных между группами больных, а также контрольной группой проводили с помощью параметрического критерия Стьюдента и непараметрического критерия Вилькисона-Манна-Уитни [17]. Кроме этого, использовали метод многомерного кросскорреляционного анализа с оценкой корреляционных взаимоотношений между различными электрофизиологическими, вегетативными и психологическими параметрами, как в контрольной группе, так и в различных группах больных миастенией.

## **Глава III. КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ СФЕРЫ**

### **3.1. Клинико-неврологическая характеристика миастенических проявлений**

Как уже указывалось в главе 2, среди 24 обследованных больных миастенией у 16 была локальная форма заболевания и у 8 -генерализованная. В наших наблюдениях не было больных с туловищной формой. Это согласуется с данными литературы, поскольку туловищная форма наиболее редкий вариант локальной миастении. Таким образом, большинство больных с локальной формой миастении страдали глазной формой заболевания. Клинически это проявлялось картиной «мозаичного» поражения отдельных глазодвигательных мышц, включая мышцу, поднимающую верхнее веко. Выраженность пареза характеризовалась динамичностью, установлена четкая связь с физической нагрузкой, психоэмоциональными факторами, фазами менструального цикла. У лиц женского пола миастенические симптомы усиливались в предменструальный и менструальный периоды.

При бульбарной форме миастении у больных наблюдалось нарушение глотания в виде поперхивания, которое нарастало в процессе приема пищи. Это сопровождалось дисфоническими и афоническими проявлениями с признаками ринолалии. У 3 пациентов не отмечено значимых нарушений акта глотания, однако, были отчетливы признаки дисфонии за счет пареза преимущественно голосовых связок.

Мимическая форма миастении у больных характеризовалась маскообразностью лица с симптомом «ресниц» и лагофтальмом, с симптомами «поперечной улыбки» и «рычания». Следует отметить, что во всех указанных наблюдениях речь идет о преимущественной выраженности признаков патологической мышечной утомляемости со стороны отдельных мышечных групп, в то же время при трех формах локальной миастении определялись нестойкие глазные, бульбарные, мимические нарушения.

Иными словами, как подчеркивается в литературе, деление локальной миастении на отдельные формы является условным.

Критериями деления по степени тяжести явились наличие и выраженность двигательных расстройств. При легкой степени парезы соответствующих мышц были минимальны в покое и наблюдались в основном при нагрузках. При средней тяжести заболевания уже в покое отмечался четкий парез соответствующих мышечных групп, а нагрузка резко усиливала эти явления.

Тяжелая форма генерализованной миастении проявлялась дыхательными нарушениями вплоть до степени плегии отдельных мышечных групп уже в состоянии покоя.

Генерализованная форма миастении у 3 больных сопровождалась расстройствами дыхания, одна из этих пациенток, на фоне ухудшения состояния, дважды находилась на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Неврологическая картина при генерализованной форме миастении в наших наблюдениях характеризовалась сочетанным поражением как краниальной, так и скелетной мускулатуры туловища и конечностей. У 4 больных генерализованная форма миастении начиналась остро или подостро с одновременным поражением как краниальных, так и скелетных мышц. При этом краниальная мускулатура была задействована диффузно с одновременным наличием глазных, бульбарных, мимических нарушений. У 7 пациентов с генерализованной формой миастении начиналась как локальная. Нами отмечено, что в генерализованную форму чаще трансформируется локальная бульбарная форма и несколько реже - глазная. При чисто мимической форме мы ни в одном случае не наблюдали генерализации процесса.

Поражение скелетной мускулатуры туловища и конечностей клинически характеризовалось преобладанием слабости в проксимальных отделах, а также в плечевом и тазовом поясе.

Признаки патологической мышечной утомляемости были максимально выражены в мышцах шеи, спины, поясницы, несколько меньше - мышцах брюшного пресса. Для больных с генерализованной миастенией на фоне стабилизации процесса оказалась характерной псевдомиопатическая картина двигательного стереотипа.

Необходимо отметить, что нами не выявлено существенных клинико-неврологических различий между больными с разной давностью заболевания. Как указывалось во второй главе, среди больных с генерализованной формой миастении несколько преобладали лица женского пола.

Таблица 3

**Исходное клинико-неврологическое состояние больных миастенией до лечения (в процентах)**

Клинические симптомы	Локальная форма	Генерализованная форма
Число больных	16	8
Глазодвигательные нарушения	93,54	100
Расстройства жевания	19,35	93,33
Расстройства глотания	19,35	73,33
Расстройства функции мимической мускулатуры	48,38	100
Расстройства речи	25,8	80
Уменьшение объема движений	12,9	100
Снижение мышечной силы	32,25	100
Нарушение ходьбы	32,25	100
Нарушение дыхания и сердечной деятельности	0	26,66

При анализе показателей двигательной активности у больных с локальной и генерализованной формами миастении (табл. 3) установлено, что, как и ожидалось, наиболее часто поражение скелетной мускулатуры наблюдалось при генерализованной форме миастении. Отмечен большой

процент представленности глазодвигательных и мимических нарушений в обеих группах больных. Отсюда следует, что и при генерализованной, и при локальной форме заболевания указанные мышечные группы можно рассматривать как наиболее чувствительные клинические маркеры заболевания. Из табл. 4 видно, что, несмотря на деление больных по преимущественной локализации патологической мышечной утомляемости, внутри локальной формы имеются признаки вовлечения в процесс мускулатуры туловища и конечностей, но гораздо меньше, чем при генерализованной форме. Иными словами, деление больных на локальную и генерализованную форму заболевания в определенной мере является условным, что еще раз подтверждает общность механизма патологической мышечной утомляемости при всех формах миастении. Это патология нервно-мышечного синапса с блоком мышечной проводимости.

Из наших клинических данных можно лишь выделить отдельные факты, не нашедшие должного отражения в литературе. Они сводятся к следующему:

1. в генерализованную форму чаще трансформируется локальная бульбарная форма миастении;
2. глазодвигательные и мимические нарушения можно рассматривать как наиболее «чувствительные» клинические маркеры миастении независимо от формы заболевания;
3. почти в 1/3 случаев локальной миастении по клиническим объективным и субъективным данным отмечается вовлечение в процесс мускулатуры конечностей и туловища, что следует учитывать при клиническом обследовании больных.

### **3.2. Клиническая характеристика вегетативной сферы**

Вегетативные нарушения у обследованных нами больных миастенией носили в основном, перманентный характер. Лишь у одной больной с генерализованной формой миастении отмечались редкие вегетативные пароксизмы преимущественно по типу смешанных вегетативных кризов.

Перманентные вегетативные расстройства характеризовались полисистемностью и проявлялись в различных системах организма. В частности, у больных наблюдались существенные нарушения в виде вегетативной дистонии в сердечно-сосудистой системе. При этом была патогномична смешанная симптоматика вегетативных сдвигов, которая характеризовалась склонностью к артериальной гипотензии в покое и повышению АД на фоне физической нагрузки. Была отмечена тенденция к синусовой аритмии, а также к достаточно выраженной дыхательной аритмии пульса.

У пациентов наблюдались вегетативные расстройства со стороны респираторной сферы, что можно было трактовать как синдром нейрогенной гипервентиляции. Это характеризовалось постоянным ощущением нехватки воздуха, эпизодами форсированного дыхания с ощущением в ряде случаев кома в горле. Необходимо отметить, что указанные респираторные расстройства наблюдались почти в равной степени, как при локальной, так и генерализованной миастении, поэтому расценивать их как проявление субклинических симптомов расстройств дыхания на фоне миастении, вероятно, не следует.

Почти у 80% больных были существенные расстройства желудочно-кишечной системы. Они характеризовались склонностью к атоническим запорам, ослаблением перистальтики кишечника, клиническими признаками гипацидного состояния, снижением аппетита и другими нарушениями. Однако в тех случаях, когда состояние больных на фоне антихолинэстеразной терапии быстро улучшалось, можно было наблюдать обратные сдвиги, то есть усиление перистальтики кишечника, склонность к поносам. Другими словами, активная антихолинэстеразная терапия при миастении приводила к усилению перистальтики и сопровождалась тенденцией к восстановлению моторики желудочно-кишечного тракта.

Вазомоторные нарушения, а также нарушения потоотделения были отмечены у всех больных. Они характеризовались стойким красным или

смешанным дермографизмом, а также повышенным гипергидрозом по типу усиления потоотделения в дистальных отделах рук и ног. У 5 пациентов с генерализованной формой миастении были постоянно мокрые ладони и стопы, и наблюдался место так называемый «пот струйками», описанный в литературе [10, 15].

Изменения в нервно-мышечной системе выявлены у 15 больных миастенией. Они характеризовались ощущением парестезии, онемения, спазмами в дистальных отделах конечностей по типу «руки акушера», ноги «балерины». У всех этих больных был положительный симптом Хвостека. Следует отметить, что указанные признаки повышенной нервно-мышечной возбудимости были особенно заметны у лиц с наличием синдрома нейрогенной гипервентиляции.

Психоэмоциональные нарушения наблюдались у всех больных и проявлялись они в виде различных клинически очерченных, психопатологических сдвигов по типу тревожного симптомокомплекса, ипохондрии, депрессивно-ипохондрических нарушений, астенических расстройств. Психоэмоциональные расстройства более детально были изучены с помощью теста Спилбергера, что будет изложено в соответствующем разделе работы.

Помимо указанных проявлений, вегетативная дисфункция в различных органах и системах характеризовалась у всех больных выраженной метеочувствительностью, то есть плохой переносимостью изменений погоды, снижением адаптации к любой физической, умственной и эмоциональной нагрузке, которая приводила к быстрому утомлению, адинамии. Наблюдалось также склонность к мигренозным цефалгическим пароксизмам. Необходимо отметить, что указанные вегетативные расстройства существенно преобладали у больных с впервые выявленной миастенией, то есть в случаях, когда не было начато соответствующее адекватное лечение.

### 3.3. Характеристика синдрома вегетативной дистонии по данным анкетирования

Результаты анкетирования с помощью скрининг-анкет и скрининг-схем на выявление выраженности в баллах СВД представлены на рис. 1 и в таблице 4.

Таблица 4

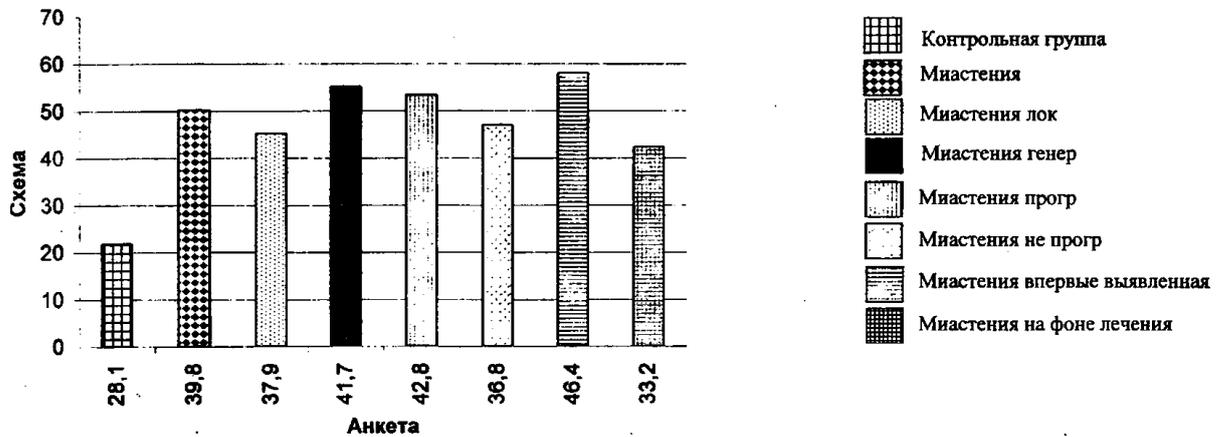
#### Показатели выраженности СВД в баллах

Группа обследованных	Схема	Анкета
Контрольная группа	21,9	28,1
$P \leq$	0,01	0,01
Миастения	50,2**	39,8**
Миастения локальная	45,2*	37,9
$P \leq$	0,05	-
Миастения генерализованная	55,2*	41,7
Миастения прогрессирующая	53,4*	42,8*
$P \leq$	0,05	0,05
Миастения не прогрессирующая	47,0*	36,8
Миастения впервые выявл.	58,1**	46,4**
$P \leq$	0,01	0,01
Миастения на фоне лечения	42,3**	33,2**

**Примечание.** Звездочками отмечена достоверность различий между показателями сравниваемых групп: одной -  $p < 0,05$ , двумя -  $p < 0,01$ .

Из табл. 4 видно, что у всех больных миастенией выраженность СВД в два и более раза выше аналогичных показателей в контрольной группе, причем различия высокодостоверны. Согласно результатам анкетирования лиц контрольной группы, у них отсутствует СВД и выраженность в баллах вегетативных признаков находится в пределах нормы. У больных с локальной миастенией выраженность СВД в баллах достоверно меньше, чем

у больных с генерализованной формой. По данным анкеты также имеется явная тенденция к большей выраженности СВД у больных, генерализованной миастенией, чем у пациентов с локальной формой, но различия статистически не достоверны.



**Рис. 1. Выраженность СВД в баллах у больных миастенией.**

Существенные различия получены при сравнении данных больных с прогрессирующей и непрогрессирующей формами миастении независимо от клинической формы. Установлено, что при прогрессирующей форме независимо от принадлежности к локальной или генерализованной миастении выраженность СВД в баллах достоверно превышает как по данным схемы, так и по данным анкеты, показатели пациентов с не прогрессирующей формой заболевания. У больных с впервые выявленной миастенией, то есть до начала лечения, выраженность СВД в баллах значительно преобладает по сравнению данными больных с ранее установленной миастенией, которые получали соответствующее лечение. Различия статистически достоверны. Все это свидетельствует о том, что при миастении имеется ярко выраженный СВД, особенно у больных с генерализованной, прогрессирующей формами заболевания и у лиц с впервые выявленной миастенией, которым еще не проводилась антихолинэстеразная, гормональная и прочая терапия. Уже эти данные указывают, что, во-первых, СВД является одним из патогномичных дополнительных клинических признаков миастении, а во-вторых лечение

основного заболевания - один из способов коррекции имеющихся вегетативных расстройств.

### **3.4. Параклинические характеристики больных миастенией**

#### **3.4.1. Данные электронейромиографического исследования**

Стимуляционная ЭНМГ является достаточно доступным и объектным методом исследования миастении. Основной электронейромиографический феномен, позволяющий установить диагноз миастения - декремент амплитуды М-ответа при повторных стимуляциях нерва. По данным литературы [13, 45, 97], чаще определяют наиболее декремент М-ответа при частоте стимуляции 1,3 имп/сек и тетанизации мышцы - 30-50 имп/сек. В наших исследованиях мы придерживались методических рекомендаций и установок, описанных в литературе [13, 49]. Кроме декремента амплитуды М-ответа, мы вычисляли амплитуду мышечных биопотенциалов по глобальной ЭМГ в покое и после проведения пробы на утомляемость, то есть объективизировали феномен патологической мышечной утомляемости и путем регистрации мышечной активности на интерференционной ЭМГ. Результаты исследования, представленные в табл. 5, свидетельствует, что уже по исходным показателям амплитуды мышечных потенциалов на глобальной ЭМГ при активном сокращении сгибателей кисти между контрольной группой и больными миастенией имеются четкие достоверные различия в виде значительно меньшей величины амплитуды мышечных биопотенциалов у больных миастенией. После проведения пробы на утомляемость эти различия становятся еще более выраженными. При стимуляционной ЭНМГ между показателями больных и контрольной группы выявляются четкие достоверные различия при всех режимах стимуляции. У больных выявляется достоверный декремент амплиту-

Таблица 5

## Исходное состояние нервно-мышечного синапса по данным ЭНМГ.

Группы обследованных		Глобальная ЭНМГ		Р достовер ность	Стимуляция ЭНМГ		
		амплитуда, мкВ	амплитуда после пробы на утомляемость, мкВ		Амплитуда М-ответа при различных режимах стимуляции, %		
					1 имп/сек	2 имп/сек	3 имп/сек
1	Контрольная группа	2266±26,33	2182±24,1	<0,05	до 99%	до 98%	до 96%
2	Локальная форма	1060±15,4	863,06±59,002	<0,01	85,5±2,07*	73,6±1,85*	58±3,08*
3	Генерализованная форма	385±10,1	153±22,766	<0,05	70,5±3,09*	58±3,39**	40,5±3,98**
4	Больные миастенией	722,5±12,7	508,03±11,41	<0,05	78±2,53**	65,8±2,53*	49,2±3,5**

**Примечание:** Звездочками отмечена достоверность различий показателей по сравнению с данными контрольной группы: одной -  $p < 0,01$ , двумя -  $p < 0,05$ .

ды М-ответа по сравнению с контрольными данными, особенно при тетанической стимуляции.

Принято считать [13, 45], что уже снижение амплитуды М-ответа ниже 97-96% является признаком нервно-мышечного блока. Следовательно, полученные нами данные, несомненно, подтверждают диагноз миастении. Из табл. 6 видно, что определенные различия по характеру мышечной активности и степени снижения амплитуды М-ответа имеются между больными с локальной и генерализованной формами миастении. Полученные данные свидетельствуют как о более выраженных нарушениях исходной мышечной активности, так и о снижении амплитуды М-ответа при стимуляции у больных с генерализованной формой миастении с достоверными различиями по ряду показателей. В частности, выявляются достоверные различия по исходной амплитуде биопотенциалов мышц при активном сокращении, по депрессии амплитуды глобальной ЭМГ после проведения пробы на утомляемость, а также по снижению амплитуды М-ответа при стимуляции 1,3 имп/сек и тетанизации.

Таким образом, исходные данные ЭНМГ свидетельствуют не только на наличие нервно-мышечного блока, но и показывают, что степень выраженности его при генерализованной форме заболевания гораздо больше, чем при локальной. Это согласуется с данными литературы [24], которые свидетельствуют об универсальности патогенетических механизмов патологической мышечной утомляемости при миастении независимо от клинической формы заболевания. Мы сопоставили данные ЭНМГ у больных с разной давностью заболевания, однако существенных различий не отметили. Отсюда можно сделать вывод, что наличие нервно-мышечного блока при миастении развивается уже на ранних этапах заболевания, а прогрессирование процесса, вероятно, связано не с углублением этих нарушений, а с генерализацией процесса в нервно-мышечном аппарате. Такое объяснение мы считаем вполне логичным, поскольку нервно-мышечный синапс работает по закону «все или ничего».

### 3.4.2. Электроэнцефалография

В работах, посвященных изучению биоэлектрической активности мозга при миастении, приведены разноречивые данные. По мнению одних авторов при миастении ЭЭГ изменения значительные, по сведениям других для миастении практически не характерны отклонения от нормы на ЭЭГ.

Электроэнцефалографию проводили у всех обследованных больных миастенией и изменения на ЭЭГ выявили у 80%. Визуальный анализ ЭЭГ показывал, что эти изменения носят достаточно полиморфный характер. Визуально ЭЭГ картина характеризовалась многообразием изменений - от картины выраженной десинхронизации мозговых биопотенциалов до явлений дезорганизации. Причем эти сдвиги оказались характерными для отдельных форм и клинических разновидностей миастении. В связи, с чем нами было осуществлено количественное распределение типов ЭЭГ по классификации Е.А.Жирмунской, согласно которой выделяется пять типов ЭЭГ:

- 1 тип - это тип организованной в пространстве и во времени, то есть нормальный тип;
- 2 тип - гиперсинхронный;
- 3 тип - десинхронный;
- 4 тип - дезорганизованный с преобладанием альфа-активности;
- 5 тип - дезорганизованный с преобладанием дельта- и тета-активности.

Результаты этого количественного анализа, представленные в табл. 6, показывают, что у больных миастенией по сравнению с контрольной группой имеются выраженные различия по распределению типов ЭЭГ.

**Распределение типов ЭЭГ у здоровых лиц и больных миастенией**

Группа обследованных	Типы ЭЭГ				
	I	II	III	IV	V
Контрольная	85*	5*	10*	0	0
Больные миастенией	21,48	40,2	23,5	12,7	2,12
Миастения локальная	23,5	56,6*	13,3*	3,3 *	3,3
Миастения генерализованная	17,6	11,7	41,1	29,6	
Миастения прогрессирующая	25	33,3	33,3	8,4*	0
Миастения непрогрессирующая	20	42,8	20	14,4	2,8
Миастения впервые выявлена	16,6*	33,3 *	27,7	16,6*	5,8
Миастения на фоне лечения	24,3	44,8	20,6	10,3	

**Примечание.** В скобках указан процент. Звездочкой отмечены достоверные различия между показателями сравниваемых групп ( $p < 0,05$ ).

В частности, у больных миастенией более чем в 4 раза реже встречается нормальный I тип ЭЭГ. Почти в 8 раз чаще встречается II или гиперсинхронный тип ЭЭГ, примерно в 2 раза чаще десинхронный тип, а дезорганизованные типы с преобладанием альфа-активности и с преобладанием медленной активности выявлены нами только у больных миастенией. Различия по первым трем типам ЭЭГ между контрольной группой и больными миастенией статистически высокодостоверны.

Дальнейший анализ распределения типов ЭЭГ среди больных миастенией в зависимости от клинической формы заболевания показал, что

нормальный тип ЭЭГ несколько чаще встречается у больных локальной миастенией, чем у пациентов генерализованной формой, правда, статистически недостоверно.

В то же время при локальной миастении почти в 5 раз чаще выявляется гиперсинхронный, то есть II тип ЭЭГ, тогда как при генерализованной форме более чем в три раза чаще встречается III, или десинхронный, тип ЭЭГ, и более чем в 8 раз чаще регистрируется IV тип, то есть тип, дезорганизованный с преобладанием альфа-активности. Только у одного пациента с локальной формой заболевания был V тип ЭЭГ, то есть дезорганизованный с преобладанием медленной активности.

При анализе распределения типов ЭЭГ в зависимости от характера течения заболевания установлено, что при прогрессирующем течении заболевания достоверно чаще встречается десинхронный тип ЭЭГ, в то время как при непрогрессирующей форме достоверно чаще был выявлен дезорганизованный тип с преобладанием альфа-активности, то есть IV тип ЭЭГ. По остальным типам ЭЭГ не отмечено статистически значимых различий. Примечательно, что у пациента с дезорганизованным типом ЭЭГ с медленной активностью было непрогрессирующее течение миастении.

Результаты распределения больных миастенией в зависимости от времени установления диагноза свидетельствует, что у больных с впервые выявленной миастенией достоверно чаще встречается дезорганизованный тип с преобладанием альфа-активности, причем пациент с дезорганизованным типом с преобладанием медленной активности также относится к данной группе заболевания. У больных же с ранее установленной миастенией на фоне лечения достоверно чаще встречается нормальный I и II тип ЭЭГ, то есть гиперсинхронный.

Таким образом, распределение типов ЭЭГ у больных миастенией и здоровых, а также внутри группы больных в зависимости от клинической формы, характера течения и проводимого лечения имеет свои существенные особенности.

Следует отметить, что, во-первых, у больных миастенией по сравнению со здоровыми чаще встречаются те или иные отклонения ЭЭГ от нормы, во-вторых, при генерализованной и прогрессирующей формах имеется некоторая тенденция к увеличению числа больных с III типом десинхронным ЭЭГ. В группе больных с ранее установленной миастенией на фоне лечения показатели ЭЭГ, судя по распределению кривых по типам, несколько лучше, чем у больных с впервые выявленной миастенией. Несомненно, обнаруженные изменения, во-первых, отражают функциональное состояние неспецифических систем мозга у больных миастенией, что будет более детально проанализировано в следующем разделе работы, а во-вторых, по-видимому, является определенным выражением самой патологии. В частности, есть основания полагать, что изменения на ЭЭГ у больных миастенией связаны с нарушением ацетилхолиновой медиации при этом заболевании. Ацетилхолин, как известно, является чрезвычайно важным нейромедиатором холинергических нейронов и присутствует как в нейронах экстрапирамидной системы, так и в интернейронах коры головного мозга. В рамках решения задач нашей работы для нас важен анализ ЭЭГ изменений у больных миастенией с точки зрения функционирования неспецифических систем мозга, которые очень тесно связаны как с вегетативной, так и с эмоциональной системами. И с этих позиций при анализе полученных данных уже создается впечатление, что при генерализованной, прогрессирующей формах миастении имеется тенденция к нарастанию процесса десинхронизации фоновой ЭЭГ, тогда как при локальной, непрогрессирующей формах имеется тенденция к сдвигам в сторону синхронизации мозговых биопотенциалов.

## Глава IV. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ

### 4.1. Состояние вегетативного тонуса

Состояние вегетативного тонуса исследовали по всем органам и системам по таблице Гийома-Вейна, то есть нами получены интегративные данные о вегетативном тонусе организма в целом. Результаты исследования представлены на рис. 2 и в табл. 7 из которых видно, что в контрольной группе была незначительная исходная симпатикотония без существенных достоверных различий по показателям симпатического и парасимпатического тонуса. У всех больных миастенией, наоборот наблюдалась очень легкая симпатикотония.

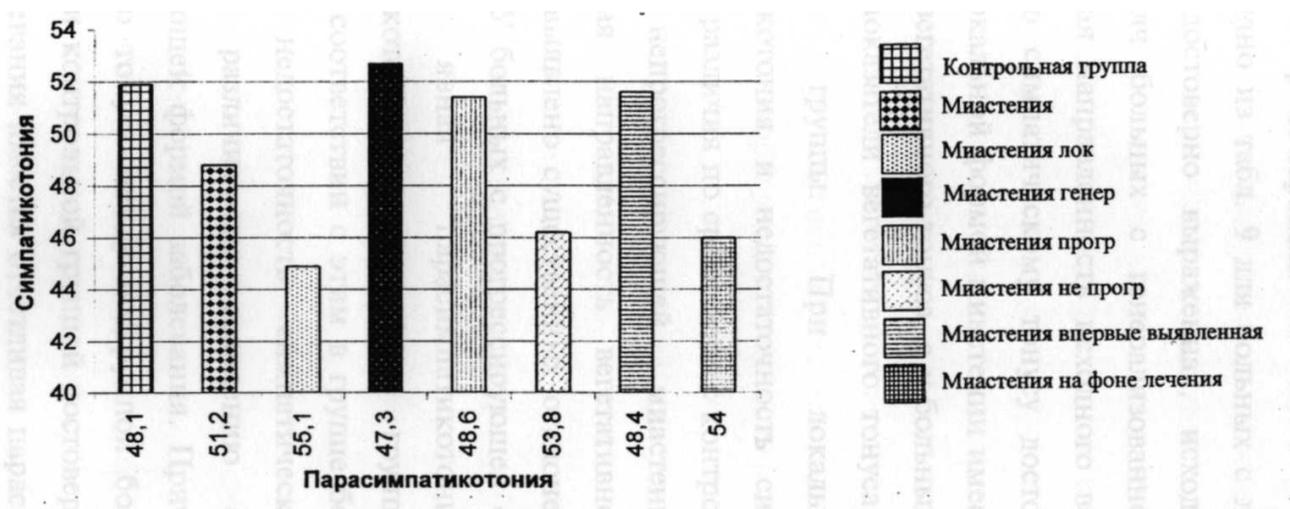
**Таблица 7**

**Состояние вегетативного тонуса у здоровых лиц и больных миастенией  
(в баллах)**

Группа обследованных	Симпатические признаки	Парасимпатические признаки
Контрольная группа	51,9	48,1
Миастения	48,8	51,2
Миастения лок.	44,9 ► *	55,1 ► *
Миастения генер.	52,7	47,3
Миастения прогр.	51,4 *	48,6 *
Миастения не прогр.	46,2 ►	53,8 ►
Миастения в первые выявлена	51,6 *	48,4 *
Миастения на фоне лечения	46,0	54,0 ►

**Примечание.** Звездочками отмечены достоверные различия между показателями ( $p < 0,05$ ) сравниваемых групп больных, треугольником ( $p < 0,01$ ) - достоверные различия с данными контрольной группы.

При этом не отмечено достоверных различий по выраженности как симпатических, так и парасимпатических признаков у здоровых и больных миастений. Вместе с тем существенные и, практически по всем показателям, достоверные различия выявлены среди больных миастенией в зависимости от клинических особенностей заболевания, то есть в зависимости от формы течения (локальной или генерализованной), характера течения (прогрессирующее и непрогрессирующее), в зависимости от того, впервые выявлено заболевание или исследование проводилось на фоне терапии.



**Рис. 2. Показатели вегетативного тонуса у больных миастенией.**

Как видно из табл. 7 для больных с локальной формой миастении характерна достоверно выраженная, исходная парасимпатикотония, и наоборот, для больных с генерализованной формой - очень легкая симпатическая направленность исходного вегетативного тонуса. Причем различия, по симпатическому тонусу достоверны. Другими словами, у больных с локальной формой миастении имеется парасимпатический сдвиг со стороны вегетативного тонуса, а у больных с генерализованной формой миастении показатели вегетативного тонуса в целом близки к таковым контрольной группы. При локальной форме миастении парасимпатикотония и недостаточность симпатического тонуса имеют достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

При непрогрессирующей миастении была незначительная симпатическая направленность вегетативного тонуса с контрольной группой не выявлено существенных отклонений вегетативного тонуса по сравнению. У больных с прогрессирующей формой миастении, наоборот отмечалась явная парасимпатикотония. По выраженности парасимпатикотонии между этими группами имеются достоверные различия. В соответствии с этим в группе больных с непрогрессирующей миастенией недостаточность симпатического тонуса имеет также достоверные различия по сравнению с подгруппой больных с прогрессирующей формой заболевания. Причем различия по показателям вегетативного тонуса между подгруппой больных с непрогрессирующей миастенией и контрольной группой достоверны. Следовательно, при этой форме заболевания имеется отчетливая парасимпатическая направленность вегетативного тонуса.

У больных с ранее установленной миастенией на фоне терапии формируется парасимпатический сдвиг вегетативного тонуса, тогда как у пациентов с впервые выявленной миастенией не отмечено существенных отклонений вегетативного тонуса от показателей контрольной группы. Причем в подгруппе больных с ранее установленной миастенией на фоне терапии исходная парасимпатикотония достоверно более выражена, чем у пациентов с впервые выявленной миастенией, соответственно и недостаточность симпатического тонуса достоверно выражена в этой подгруппе. При сопоставлении этих показателей с данными контрольной группы выявлены достоверные различия, свидетельствующие, что на фоне терапии при миастении формируется парасимпатическая направленность вегетативного тонуса.

Таким образом, результаты исследования показывают, что при локальной, непрогрессирующей миастении и при миастении на фоне активно проводимой антихолинэстеразной терапии имеется отчетливая парасимпатическая направленность вегетативного тонуса, тогда как при генерализованной, прогрессирующей миастении и впервые выявленной

миастении, то есть в тех ситуациях, когда клинически наблюдается большая выраженность миастенических проявлений, явная направленность к прогрессированию заболевания, показатели вегетативного тонуса близки к нормативным значениям. При сопоставлении данных состояния вегетативного тонуса различных подгрупп больных миастенией отмечена относительная симпатикотония.

Следовательно, можно сделать вывод, что, по-видимому, относительная симпатическая направленность вегетативного тонуса при клинически более тяжелых проявлениях миастении может быть связана с психовегетативным напряжением и проявлением тревожности в психоэмоциональной сфере, о чем будет изложено в соответствующих разделах работы. В то же время парасимпатическая направленность вегетативного тонуса отмечается в тех подгруппах больных миастенией, где заболевание в целом носит относительно благоприятный характер, то есть при локальной форме, непрогрессирующем течении и адекватно проводимой терапии. По-видимому, под влиянием адекватной терапии снижаются проявления психовегетативного напряжения, кроме того, возможно, препараты антихолинэстеразного ряда, а также преднизолон, способствуют усилению парасимпатического тонуса и снижению симпатического вегетативного тонуса. В принципе это вполне объяснимо, ведь медиатором в преганглионарных и постганглионарных синапсах парасимпатического отдела вегетативной нервной системы является ацетилхолин, а антихолинэстеразные препараты - это классические холиномиметические средства. В то же время в постганглионарных синапсах симпатического отдела вегетативной нервной системы медиатор - адреналин, на эти синапсы антихолинэстеразные препараты не оказывают влияния. Поэтому при прогрессировании заболевания, а также в начале терапии, возможно, имеется относительная вегетативная симпатикотония.

#### 4.2. Вегетативная реактивность

Вегетативную реактивность исследовали с помощью пробы Даниньини-Ашнера. Как известно, в норме при надавливании на глазные яблоки наблюдается урежение частоты сердечных сокращений, что является нормальной парасимпатической вагусной реакцией на раздражение ветвей тройничного нерва, иннервирующего глазные яблоки. Результаты исследования вегетативной реактивности по данным пробы Даниньини-Ашнера представлены в табл. 8, из которой видно, что у больных миастенией по сравнению с контрольной группой имеется в определенной степени парасимпатическая направленность вегетативной реактивности, что проявляется большей степенью урежения ЧСС в пробе (соответственно на 10,1 и 7,6% урежение различия статистически достоверны).

**Таблица 8**

**Состояние вегетативной реактивности по данным пробы Даниньини-Ашнера у больных миастенией**

Группа обследованных	ЧСС до пробы	Динамика ЧСС во время пробы, отн.ед.
Контрольная группа	76	-7,6% *
Миастения	77,8	-10,1%
Миастения лок.	76,7	-10,9% *
Миастения ген.	78,9	-9,3%
Миастения прог.	78,7	-9,4%
Миастения непрог.	76,6	-10,8
Миастения впер.выяв	75,7	-9,3 *
Миастения на фоне лечения	79,9	-10,9

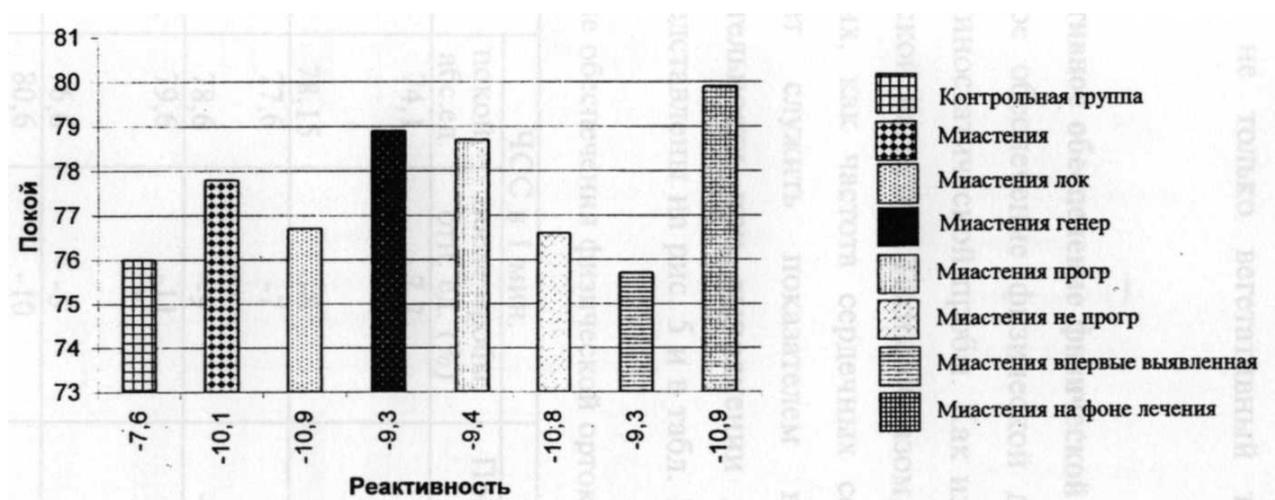
**Примечание.** Звездочкой отмечена достоверность различий между показателями сравниваемых групп ( $p < 0,05$ ).

При сопоставлении показателей вегетативной реактивности внутри группы больных миастенией установлено, что при локальной форме

миастении парасимпатическая направленность вегетативной реактивности статистически достоверны более выражена, чем при генерализованной.

Как видно из табл. 8, при локальной форме миастении происходит урежение ЧСС в пробе на 10,9%, тогда как при генерализованной на -9,3%, то есть имеются достаточно выраженные различия.

При непрогрессирующей миастении парасимпатическая направленность вегетативной реактивности достоверно выше, чем при прогрессирующей. Так, в пробе степень урежения пульса при непрогрессирующей форме миастении составляет 10,8%, тогда как при прогрессирующей форме - 9,4%. У больных с ранее установленной миастенией на фоне лечения парасимпатическая направленность вегетативной реактивности явно более выражена, чем у больных с впервые выявленной миастенией, причем, различия статистически достоверны.



**Рис. 3. Показатели пробы Даньини-Ашнера у больных миастенией.**

Таким образом, для больных миастенией, особенно с локальной, непрогрессирующей формами и на фоне лечения, оказалась характерной парасимпатическая направленность вегетативной реактивности. Полученные данные в целом согласуются с результатами исследования вегетативного тонуса, согласно которым при локальной, непрогрессирующей миастении и миастении на фоне лечения имеется исходная парасимпатикотония. На фоне

исходной парасимпатикотонии парасимпатическая направленность вегетативной направленности представляется вполне логичной.

И вновь встает вопрос о трактовке выявленных сдвигов. На наш взгляд здесь играет определенную роль само заболевание и характер его течения, а также проводимая антихолинэстеразная и гормональная терапия, которая, влияя на нейромедиаторный обмен, существенным образом меняет не только вегетативный тонус, но и вегетативную реактивность.

#### **4.3. Вегетативное обеспечение физической деятельности**

Вегетативное обеспечение физической деятельности исследовали с помощью ортоклиностатической пробы. Как известно, эта проба является моделью физической нагрузки. Таким образом, реактивность вегетативных параметров, таких, как частота сердечных сокращений и артериальное давление, может служить показателем вегетативного обеспечения физической деятельности при выполнении данной пробы. Результаты исследования представлены на рис. 4 и в табл. 9.

Из табл. 9 видно радикальное различие между показателями контрольной группы и больных миастенией. В контрольной группе в ответ на орто-пробу отмечается адекватное учащение сердечных сокращений и реактивность составляет +7,7%, в то время как у больных с разными формами миастении выявляется обратная реакция - парадоксальное урежение пульса. В целом в группе больных миастенией ЧСС урежается на - 8%, с различными градациями внутри выделенных подгрупп больных миастенией. Аналогично в орто-пробе меняется и систолическое артериальное давление. Так, если в контрольной группе в ответ на орто-пробу отмечается адекватное повышение систолического артериального давления на +10,3%, то у больных миастенией - парадоксальное снижение систолического артериального давления на 14%. Внутри выделенных подгрупп больных миастенией сохраняется тенденция к снижению систолического артериального давления на фоне орто-пробы. Это свидетельствует о том, что если в контрольной

группе вегетативное обеспечение физической деятельности адекватно и носит нормальный характер, то у больных миастенией отмечается явная недостаточность вегетативного обеспечения физической деятельности, то есть физическое усилие, моделью которого является орто-проба, приводит к парадоксальному урежению частоты сердечных сокращений и снижению систолического артериального давления. Подобная неадекватная реакция со стороны вегетативных функций расценивается, как недостаточность вегетативного обеспечения деятельности. Причем клинически у больных миастенией при быстром переходе из горизонтального положения в вертикальное на фоне указанных парадоксальных вегетативных сдвигов отмечалось головокружение, слабость, побледнение, то есть больные субъективно испытывали явный дискомфорт.

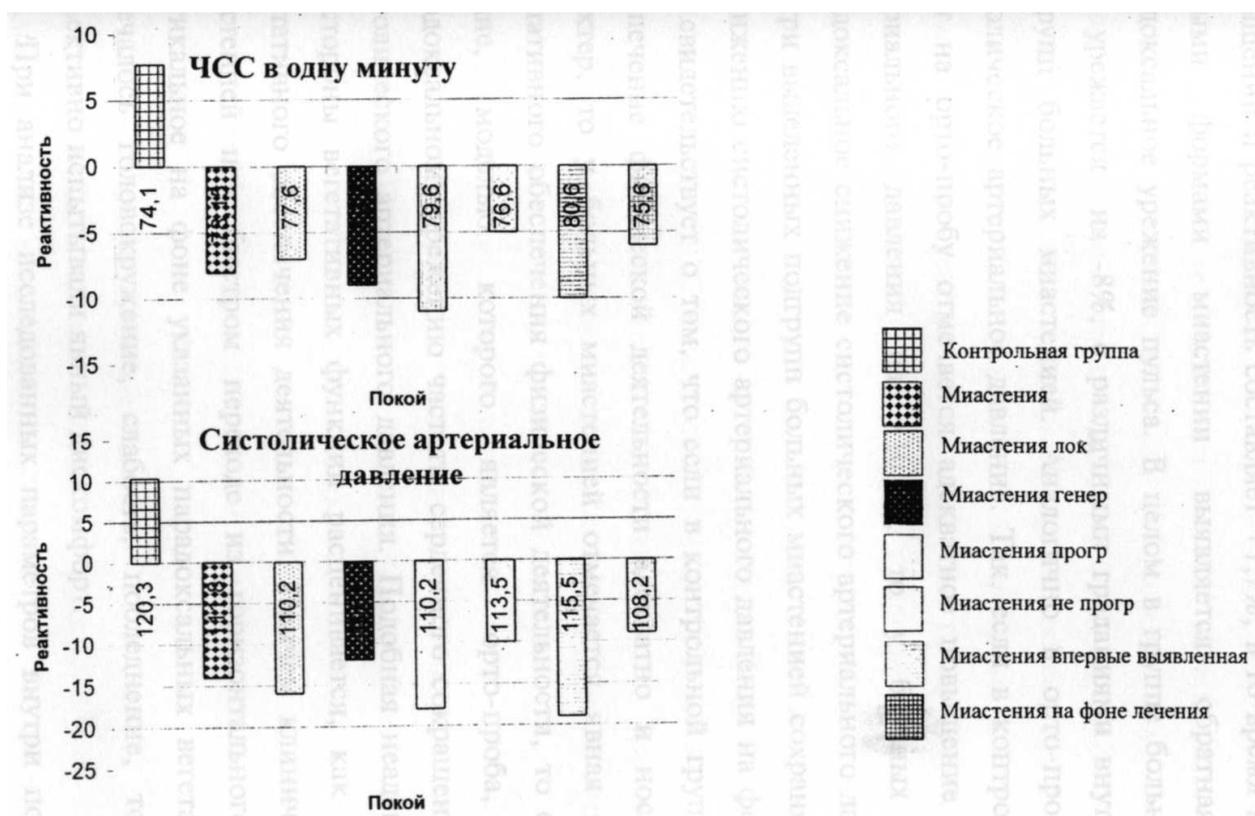


Рис. 4. Показатели ортоклиностагической пробы у больных миастенией.

### Вегетативные обеспечения физической ортоклиностатической пробы

Группа обследованных	ЧСС в 1 мин.		Сист. арт. давл.	
	покой, абс.ед.	после пробы, отн. ед. (%)	Покой, абс.	Реактивность, %
Контрольная группа	74,1	7,7 *	120,3	+ 10,3 *
Миастения	78,15	-8	111,8	-14
Миастения лок.	77,6	-7	110,2	-16
Миастения ген.	78,6	-9	+ 108,6	-12
Миастения прогр.	79,6	-11 *	110,2	-18 *
Миастения непрогр.	76,6	-5	113,5	-10
Миастения впер, выявлен.	80,6	-10 *	115,5	-19 *
Миастения на фоне лечения	75,6	-6	108,2	-9

**Примечание.** Звездочкой отмечена достоверность различий между показателями сравниваемых групп ( $p < 0,05$ ).

При анализе исследованных параметров внутри подгрупп больных миастенией установлено, что признаки недостаточности вегетативного обеспечения физической деятельности преобладают при генерализованной, прогрессирующей и впервые выявленной миастении. Как видно из табл. 9 при локальной миастении степень парадоксального урежения ЧСС в орто-пробе составляет 7%, а степень снижения систолического артериального давления - 12%, тогда как при генерализованной миастении - соответственно 9 и 16%. Правда, межгрупповые различия показателей статистически недостоверны, но, тем не менее, обращает на себя внимание явная тенденция к недостаточности вегетативного обеспечения деятельности в подгруппе больных с генерализованной миастенией. При с прогрессирующей миастении парадоксальное урежение ЧСС достигает 11%, что более чем вдвое выше,

чем при непрогрессирующей форме (5%), причем различия статистически достоверны. Степень снижения систолического артериального давления при прогрессирующей миастении также почти вдвое выше (10%), чем при непрогрессирующей форме (18%), и различия также статистически достоверны. При впервые выявленной миастении, то есть до начала лечения, явно преобладают признаки недостаточности вегетативного обеспечения физической деятельности: степень урежения ЧСС в орто-пробе равна 10%, тогда как у больных на фоне лечения - 6% (различия статистически достоверны); степень снижения систолического артериального давления - соответственно 9% (различия также статистически высокодостоверны).

Таким образом, для больных миастенией оказалась характерной явная недостаточность вегетативного обеспечения физической деятельности. Причем эти изменения были более существенными у больных с генерализованной и прогрессирующей формами и впервые выявленной миастенией, то есть у больных с более тяжелой и прогрессирующей формами миастении.

#### **4.4. Психоэмоциональный статус**

Психоэмоциональный статус обследовали с помощью теста Спилбергера на выявление реактивной и личностной тревожности. Полученные данные представлены в табл. 10.

Как видно из табл. 10, в контрольной группе показатели, как и реактивной, так и личностной тревожности находятся в пределах условной нормы: соответственно 24,2 и 27,4 балла.

**Психологические особенности личности у здоровых лиц и больных  
миастенией по данным теста Спилбергера**

Группа обследованных	Реактивная тревожность, баллы	Личностная тревожность, баллы
Контрольная группа	24,2 *	27,4 *
Миастения	36,9	41,4
Миастения локальная	31,8 *	39,2 *
Миастения Генерализованная	41,0	43,6
Миастения	42,6	45,6
Прогрессирующая	*	*
Миастения непрогрес.	31,2	37,2
Миастения впервые выявлен	38,4 *	44,1 *
Миастения на фоне Лечения	35,4	38,7

**Примечание.** Звездочкой отмечены статистически достоверные различия между показателями сравниваемых подгрупп ( $p < 0,05-0,01$ ).

В то же время в группе больных миастенией выявляется повышенный уровень как реактивной (36,9 балла), так и личностной тревожности (41,4 балла), (различия с контрольной данными статистически достоверны). Другими словами, согласно результатам исследования, больных миастенией можно отнести к высокотреховой группе. При сопоставлении подгрупп больных с локальной и генерализованной формами выявлена достоверно более высокая тревожность генерализованной форме. Так, уровень реактивной тревожности при локальной форме миастении составляет 31,8 балла, тогда как при генерализованной - 41 балл, личностная тревожность - соответственно 39,2 и 43,6 балла, то есть подгруппа больных

генерализованной миастенией является более высокотревожной. У больных с прогрессирующей формой миастении реактивная тревожность составила 42,6 балла, личностная тревожность - 45,6 балла, то есть это высокотревожная подгруппа, тогда как у больных с непрогрессирующей миастенией уровень тревожности (соответственно 31,2 и 37,2 балла) можно расценивать как средний. При впервые выявленной миастении показатели тревожности также достоверно выше (реактивная тревожность - 38,4 балла, личностная тревожность - 44,1 балла), чем при ранее установленной леченой миастении. При впервые выявленной миастении средний уровень (соответственно - 35,4 и 38,7 балла), то есть данная подгруппа также может рассматриваться как близкая к среднетревожной группе.

Таким образом, результаты исследования с помощью теста Спилбергера показывают, что при миастении нарастает тревожность в эмоциональной сфере, что вполне объяснимо, учитывая выраженные двигательные нарушения. Как известно, двигательные или моторные нарушения неизбежно влекут за собой и тревожность в психоэмоциональной сфере. Поэтому психомоторные расстройства так же, как и психовегетативные, трудно оторвать друг от друга. Следовательно, тревожность, по нашим данным, является одним из облигатных признаков тех психомоторных расстройств, которые характерны для больных миастенией. Это подтверждается тем, что уровень тревожности существенно выше в подгруппах больных миастенией с большей клинической тяжестью неврологического дефекта - это генерализованная и прогрессирующая миастения и впервые выявленная миастения (до начала адекватных лечебных мероприятий).

#### **4.5. Состояние неспецифических систем мозга при миастении**

Неспецифические системы мозга (НСМ) являются составной частью надсегментарного отдела вегетативной нервной системы и в состав их входят образование лимбикоретикулярного комплекса. Главная составная часть неспецифических систем мозга - восходящие, синхронизирующие и

десинхронизирующие системы ретикулярной формации. Их деятельность тестируется при клинико-физиологических исследованиях путем анализа частотно-амплитудных характеристик  $\alpha$ -ритма на ЭЭГ в различных функциональных состояниях. Данный методический прием был использован нами при оценке состояния этих глубинных структур у обследованных больных миастенией. Для этого изучали частотно-амплитудные характеристики  $\alpha$ -ритма:  $\alpha$ -индекс, среднюю амплитуду  $\alpha$ -ритма, среднюю частоту  $\alpha$ -ритма в состоянии полного покоя и на фоне адекватной умственной нагрузки. Методические условия этих исследований были описаны в соответствующем разделе работы. Кроме того, анализировали степень десинхронизации  $\alpha$ -ритма по величине  $\alpha$ -индекса в ответ на предъявление последовательных неспецифических звуковых стимулов. При этом мы отбирали показатели степени десинхронизации  $\alpha$ -индекса в ответ на "первый" звуковой стимул и далее на "пятый" и "десятый". С помощью этого методического приема анализировали характер реакции десинхронизации в ответ на предъявления последовательных стереотипных звуковых стимулов.

В норме при умственной нагрузке, то есть в напряженном бодрствовании, а также в ответ на предъявление различных афферентных стимулов, в том числе и неспецифических звуковых стимулов, происходит десинхронизация  $\alpha$ -ритма, которая выражается в уменьшении величины  $\alpha$ -индекса, в снижении амплитуды  $\alpha$ -ритма и в возрастании его частоты. В ответ на предъявление повторных звуковых стимулов происходит привыкание, в результате чего на каждый повторный неспецифический звуковой стимул степень десинхронизации  $\alpha$ -ритма должна быть менее выраженной и соответственно должна меньше редуцироваться величина  $\alpha$ -индекса.

Кроме того, одним из важнейших показателей состояния неспецифических систем мозга является характер вегетативного обеспечения умственной деятельности. Мы анализировали этот показатель по динамике кожно-гальванического рефлекса и частоты сердечных сокращений при

умственной нагрузке по отношению к покою. Результаты анализа состояния неспецифических систем мозга у больных миастенией представлены в табл. 13, 14, 15.

Как видно из табл. 13 динамика частотно-амплитудных характеристик  $\alpha$ -ритма в контрольной группе и у больных миастенией имеют существенные различия. Вместе с тем, обращает внимание тот факт, что в покое, то есть в исходном состоянии, нет достоверных различий между величиной  $\alpha$ -индекса, средней амплитудой и средней частотой у здоровых лиц и больных миастенией. Совершенно иная картина выявляется при сопоставлении показателей реактивности  $\alpha$ -ритма на умственную нагрузку. В табл. 13 приведены показатели реактивности, то есть не абсолютные величины  $\alpha$ -индекса, средней амплитуды и частоты  $\alpha$ -ритма, а процент отклонения данного показателя от исходной величины на фоне умственной нагрузки. Как видно из представленных данных, у больных миастенией по сравнению с контрольной группой имеется явная гиперреактивность частотно-амплитудных характеристик  $\alpha$ -ритма, что проявляется в достоверно меньшей степени редукции  $\alpha$ -индекса, уменьшением средней амплитуды  $\alpha$ -ритма и меньшей выраженностью возрастания средней частоты  $\alpha$ -ритма. При сопоставлении данных, как в состоянии покоя, так и при умственной нагрузке в подгруппах больных миастенией установлено, что по исходным данным в этих подгруппах больных миастенией также достоверных различий нет. Вместе с тем, при умственной нагрузке, то есть по показателям реактивности среди выделенных подгрупп больных миастенией, имеются определенные различия. Для генерализованной миастении характерна более выраженная реактивность частотно-амплитудных показателей  $\alpha$ -ритма по сравнению с данными при локальной форме. При этом имеются достоверные различия по параметрам реактивности  $\alpha$ -индекса и средней частоты  $\alpha$ -ритма. При прогрессирующей миастении была более выраженной реактивность частотно-амплитудных характеристик  $\alpha$ -ритма, чем при непроводящей форме. При этом имеются статистически значимые различия по

реактивности  $\alpha$ -индекса и тенденция к большей реактивности со стороны средней амплитуды  $\alpha$ -ритма и средней частоты  $\alpha$ -ритма, но без достоверных различий. Для больных с впервые выявленной миастенией характерна большая степень реактивности по сравнению с больными с ранее установленной миастенией на фоне лечения. В этом отношении имеются достоверные различия по реактивности  $\alpha$ -индекса и средней амплитуды  $\alpha$ -ритма.

Таким образом, результаты исследования показывают, что на фоне общей гиперреактивности частотно-амплитудных характеристик  $\alpha$ -ритма на фоне умственной нагрузки у больных миастенией, среди соответствующих подгрупп больных миастенией имеются определенные различия, которые характеризуются преобладанием гиперреактивности при локальной, непрогрессирующей формах и миастении на фоне лечения и, наоборот, более выраженной реактивностью частотно-амплитудных характеристик  $\alpha$ -ритма в подгруппах больных генерализованной и прогрессирующей миастенией и с впервые выявленной миастенией.

На основании полученных данных можно прийти к следующему выводу: у больных миастенией по сравнению с контрольной группой, судя по динамике частотно-амплитудных характеристик  $\alpha$ -ритма, имеется исходная недостаточность восходящих активизирующих систем ретикулярной формации. При этом она больше выражена в подгруппах больных с локальной, непрогрессирующей миастенией и миастенией на фоне адекватной медикаментозной терапии. С этими данными полностью согласуются и результаты исследования, приведенные в табл. 11, где показана динамика  $\alpha$ -индекса в ответ на предъявление 1-го, 5-го и 10-го звуковых стимулов.

**Динамика  $\alpha$ -индекса на повторные предъявления звуковых стимулов у больных миастенией (в процентах).**

Группа обследованных	Порядковый номер звукового стимула		
	1-й	5-й	10-й
Контрольная	-71,2	-20,2	-17,5
$P \leq$	0,01	-	-
Миастения	-36,63	-17,03	-16,52
Миастения локальная	-33,5	-14,1	-15,9
$P \leq$	0,05	0,05	-
Миастения генерализованная	-39,5	-19,96	-17,14
Миастения прогрессирующая	-41,5	-16,1	-14,9
$P \leq$	0,05	-	-
Миастения непрогрессирующая	-31,5	17,96	-18,14
Миастения впервые выявленная	-40,5	-15,1	-16,9
$P \leq$	0,05	-	-
Миастения на фоне лечения	32,5	18,96	-16,14

Как видно из табл. 11, для больных миастенией по сравнению с контрольной группой характерна меньшая степень десинхронизации  $\alpha$ -ритма в ответ на предъявление неспецифических звуковых стимулов. Существенные достоверные различия выявлены по степени десинхронизации  $\alpha$ -ритма в ответ на предъявление 1-го звукового стимула, причем указанная гиперреактивность в большей степени характерна для локальной формы миастении. Различия по степени десинхронизации  $\alpha$ -ритма носит статистически достоверный характер в ответ на предъявления 1-го и 5-го звуковых стимулов. Указанная гиперреактивность со стороны  $\alpha$ -индекса была характерна для больных с непрогрессирующей формой миастении по сравнению с данными при прогрессирующей форме. При этом отмечены достоверные различия в ответ на предъявления 1-го звукового стимула в этих подгруппах. Гиперреактивность оказалась характерной для больных с ранее

установленной миастенией на фоне терапии по сравнению с данными у больных с впервые выявленной миастенией. В этих подгруппах также в ответ на предъявление 1-го звукового стимула имеются статистически значимые различия. Показатели табл. 14 также свидетельствуют о том, что для больных миастенией характерна определенная дефектность восходящих активирующих систем ретикулярной формации по сравнению с контрольной группой, но в большей степени для пациентов с локальной, непрогрессирующей миастенией и миастенией на фоне терапии.

Результаты анализа состояния неспецифических систем мозга по данным вегетативного обеспечения умственной деятельности представлены в табл. 12.

Как видно из табл. 12 параметры кожно-гальванического рефлекса и частоты сердечных сокращений у здоровых и больных миастенией, как исходные показатели, так и их реактивность на фоне умственной нагрузки достоверно не различаются.

Можно лишь отметить некоторые тенденции в виде более выраженной исходной вегетативной активации у больных миастенией как по показателям КГР, так и частоты сердечных сокращений в покое и при умственной нагрузке. При сопоставлении анализируемых показателей в подгруппах больных миастенией обнаружены аналогичные различия, которые были явными и статистически значимыми между подгруппами больных с прогрессирующей и непрогрессирующей миастенией, также у пациентов с впервые выявленной миастенией и ранее установленной миастенией на фоне терапии. При сравнении изучаемых показателей в подгруппах больных с прогрессирующей и непрогрессирующей миастенией уже в покое наблюдалась большая вегетативная активация у больных с прогрессирующей миастенией. При анализе данных реактивности КГР и ЧСС в этих подгруппах установлено, что в подгруппе больных с прогрессирующей миастенией имеется достовер

Таблица 12

**Вегетативное обеспечение умственной деятельности у больных миастенией**

Группа обследованных	Покой		Реактивность при УД	
	КГР	ЧСС	КГР	ЧСС
Контрольная группа	910,2	74,1	977,4 (+67,2) [+7,4]	82,3 (+8,2) [+11,1]
P <sub>≤</sub>				
Миастения	912,5	83,8	986,7 (+74,2) [+8,11]	95,5 (+11,7) [+14,0]
Миастения локальная	908,4	82,8	980,2 (+72,2) [+7,9]	93,7 (9,9) [+13,2]
P <sub>≤</sub>	-	-	-	-
Миастения генерализованная	916,5	84,8	993,2 (+90,8) [+8,4]	97,3 (12,5) [+14,8]
Миастения прогрессирующая	923,2	84,2	1014 (+90,8) [+9,8]	98,1 (+13,9) [+16,5]
P <sub>≤</sub>	0,05	-	0,05	0,05
Миастения непровиссирующая	901,8	83,4	959,4 (+58,4) [+6,4]	92,9 (+9,5) [+11,4]
Миастения в первые выявлена	918,1	83,6	1006 (+87,9) [+9,6]	96,7 (+13,1) [+15,7]
P <sub>≤</sub>	-	-	0,05	0,05
Миастения на фоне лечения	906,9	84,0	967,4 (+60,5) [+6,7]	94,3 (+10,3) [+12,3]

**Примечание.** Абсолютные значения исследуемых показателей приведены без скобок, абсолютные - круглых скобках, относительные (процент) величины - в квадратных. Различия по процентной величине реактивности достоверны.

но более выраженная гиперреактивность со стороны КГР и ЧСС. Достоверные различия имеются по всем изучаемым параметрам в виде большей степени процента прироста КГР и ЧСС при умственной нагрузке у больных с прогрессирующей миастенией по сравнению с данными у больных с непрогрессирующей формой.

У больных с впервые выявленной миастенией и ранее установленной миастенией на фоне терапии по исходным параметрам достоверных различий нет, хотя имеется определенная тенденция к большей вегетативной активации, по крайней мере, по данным КГР в подгруппе больных с впервые выявленной миастенией. Однако при умственной нагрузке отмечается явная относительная гиперреактивность у больных с впервые выявленной миастенией по сравнению с данными у пациентов с ранее установленной миастенией на фоне терапии. Как видно из табл. 15, эти различия касаются процентной прибавки КГР и ЧСС при умственной нагрузке. Среди больных с локальной и генерализованной формами миастении на фоне более выраженной вегетативной активации у больных с генерализованной формой миастении эта тенденция не обретает характер достоверных различий, как в состоянии покоя, так и на фоне умственной нагрузки. Иными словами, сопоставление данных этих подгрупп больных выявляет определенные тенденции к большим исходным показателям вегетативной активации и к большей реактивности их при умственной нагрузке, хотя не получено достоверно значимых различий.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных миастенией по сравнению с контрольной группой имеется некоторая тенденция к избыточности вегетативного обеспечения умственной деятельности. Вместе с тем эта тенденция обретает характер статистически значимых различий при сопоставлении данных в подгруппах больных миастенией. В частности, эта тенденция приобретает статистически значимый характер в подгруппе больных с прогрессирующей формой и с впервые выявленной миастенией.

Таким образом, результаты анализа состояния неспецифических систем мозга у больных миастенией выявили неоднозначные данные. В частности динамика частотно-амплитудных характеристик  $\alpha$ -ритма при умственной нагрузке по сравнению с показателями в покое позволяет прийти к выводу, что для больных миастенией характерна относительная недостаточность деятельности восходящих неспецифических активирующих систем.

К аналогичному выводу приводят и результаты анализа динамики степени и характера десинхронизации  $\alpha$ -ритма в ответ на предъявление последовательных звуковых стимулов, а также реактивность вегетативных показателей при умственной нагрузке. В целом эти данные согласуются с результатами исследования, о превалировании исходной парасимпатикотонии у больных миастенией, парасимпатической направленности вегетативной реактивности и некоторой недостаточности вегетативного обеспечения физической деятельности по данным ортоклиностатистической пробы. Однако характер выявленных различий в подгруппах больных миастенией позволяет проанализировать происхождение этой обнаруженной тенденции к снижению уровня восходящей неспецифической активации мозга. При этом есть основания полагать, что выявленные различия между больными миастенией и контрольной группой обусловлены не органической церебральной недостаточностью у больных миастенией, а, по-видимому, имеющимся нейромедиаторным дефектом, в частности дефицитом ацетилхолиновой медиации. В пользу этой точки зрения свидетельствует данные о том, что у больных миастенией каких-либо признаков органической дефектности со стороны фоновой ЭЭГ не выявлено (см. Главу 3). Вместе с тем необходимо дать адекватное объяснение того факта, что для больных с генерализованной, прогрессирующей миастенией и впервые выявленной миастенией оказалась свойственной относительно более выраженная реактивность показателей  $\alpha$ -ритма, а также вегетативных показателей при умственной нагрузке по

сравнению с данными больных с локальной, непрогрессирующей миастенией и ранее установленной миастенией на фоне терапии. Иными словами, на фоне общей недостаточности восходящей неспецифической активации мозга она относительно превалирует в названных подгруппах. Для объяснения этого факта следует обратить внимание на показатели теста Спилбергера, свидетельствующие о том, что для больных миастенией характерна явно выраженная тревожность, достоверно более выражена при генерализованной, прогрессирующей и впервые выявленной миастении.

Таким образом, имеется определенная четкая корреляция между состоянием восходящей неспецифической мозговой активации и большей выраженности тревожности в этих подгруппах больных миастенией. Выявленные различия по характеру состояния неспецифических систем мозга в соответствующих выделенных подгруппах могут свидетельствовать о том, что состояние неспецифических систем мозга, помимо нейромедиаторной недостаточности, очень тесно связано с уровнем тревожности в психоэмоциональной сфере или, иными словами, обусловлено формированием психовегетативного синдрома.

## **Глава V. ВОПРОСЫ КОРРЕКЦИИ ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ**

Наиважнейшим вопросом, который необходимо проанализировать в данной главе работы, - это оценка генеза выявленных психовегетативных расстройств у больных миастенией, роль этих нарушений в клиническом оформлении и симптомообразовании при данном заболевании, а также вопросы коррекции обнаруженных психовегетативных нарушений. Как следует из предыдущих разделов работы, выявленные нарушения деятельности вегетативной нервной системы у обследованных нами больных миастенией достаточно четко коррелируют с формой заболевания, характером течения, а также с фактом начала и проведения соответствующей дифференцированной медикаментозной терапии. Психовегетативные расстройства, по нашим данным преобладают у больных с генерализованной, прогрессирующей миастенией и впервые выявленной миастенией.

В предыдущих разделах работы мы анализировали генез выявленных расстройств с точки зрения формирования психовегетативного синдрома, то есть связи выявленных нарушений состояния вегетативной нервной системы с психоэмоциональными нарушениями: тревожностью, обусловленной вынужденной обездвиженностью больных миастенией, тревогой, обусловленной моторным дефицитом. Обсуждались вопросы роли нейромедиаторного обмена. В последнем разделе главы 4 речь шла о формировании нейроэндокринного синдрома с напряжением гипоталамо-гипофизарных систем, что было нами установлено на модели гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений на уровне тиреотропного гормона и гормона Т4 щитовидной железы.

В настоящем разделе работы мы решили более детально проанализировать происхождение психовегетативных нарушений и их роль в клиническом оформлении миастении.

### 5.1. Роль психовегетативных нарушений в патогенезе миастении

В данном разделе, прежде всего, необходимо обсудить значение выявленных нарушений в симптомообразовании у больных миастенией. Для ответа на этот вопрос мы проанализировали основные показатели психовегетативного синдрома у больных миастенией, у которых на фоне адекватной терапии с включением антихолинэстеразных средств, преднизолона, препаратов калия сформировалась достаточно стойкая терапевтическая ремиссия с практически полным регрессом всех основных проявлений патологической мышечной утомляемости. Анализировали и сравнивали выраженность в баллах синдрома вегетативной дистонии, вегетативный тонус по таблице Гийома-Вейна, вегетативную реактивность, то есть процент отклонения величины ЧСС в пробе Даниньи-Ашнера, реактивность ЧСС в орто-пробе, показатели теста Спилбергера (выраженность в баллах реактивной и личностной тревожности), реактивность  $\alpha$ -индекса при умственной нагрузке (процент отклонения  $\alpha$ -индекса при умственной нагрузке по отношению к данным в покое), а также содержание гормона Т4 и тиреотропного гормона. Сравнивали исходные величины с аналогичными данными, полученными при динамическом исследовании этой группы больных в фазе терапевтической ремиссии.

Полученные данные, представленные в табл. 13, свидетельствует, что в фазе терапевтической ремиссии практически по всем изученным показателям имеется отчетливая положительная динамика. При этом выявлено, что в фазе терапевтической ремиссии наблюдаются статистически достоверный регресс выраженности синдрома вегетативной дистонии по данным схемы, тенденция к регрессу СВД по данным анкеты, нормализация вегетативного тонуса с достоверным повышением уровня симпатикотонии и снижением уровня парасимпатикотонии. Достоверная положительная динамика отмечена со стороны вегетативной реактивности в виде уменьшения ее парасимпатической направленности и приближения показателей реактивности ЧСС к нормативным данным.

**Динамика основных показателей психовегетативного синдрома у больных миастенией в зависимости от клинической фазы заболевания**

Показатели	Исходные данные	Фаза терапевтической ремиссии	$P \leq$
СВД, баллы			
Схема	52,1	39,9	0,01
анкета	39,4	32,1	-
Вегетативный тонус, %			
Симпатикотония, баллы	47,1	51,8	0,05
Парасимпатикотония, баллы	52,9	48,2	0,05
Вегетативная реактивность (процент отклонений величины ЧСС в пробе Даньини-Ашнера)	-10,7	-8,3	0,01
Орто-проба (реактивность ЧСС, %)	-7,2	+ 1,3	0,01
Тест Спилбергера, баллы			
РТ	37,9	31,0	-
ЛТ	43,6	30,1	0,05
Реактивность $\alpha$ -индекса при умственной нагрузке, %	-13,3	-19,4	0,05
T4	99,07	93,6	-
ТТГ	2,41	2,03	-

Значительная динамика выявлена в фазе терапевтической ремиссии и со стороны показателей орто-пробы. В частности, если исходно у больных наблюдалась недостаточность вегетативного обеспечения физической деятельности с неадекватным урежением ЧСС в орто-пробе, то в фазе терапевтической ремиссии выявлена тенденция к нормализации показателей изменения ЧСС в орто-пробе. По данным теста Спилбергера обнаружено

статистически достоверное снижение выраженности личностной тревожности в фазе терапевтической ремиссии. Показатели  $\alpha$ -индекса при умственной нагрузке свидетельствуют о том, что фаза терапевтической ремиссии характеризуется адекватным нарастанием уровня специфической мозговой активации с достоверными различиями по сравнению с исходными данными. И лишь по данным исследования содержания гормонов Т4, а также тиреотропного гормона не отмечено существенной динамики в фазе терапевтической ремиссии по сравнению с исходными данными.

Таким образом, на основании результатов сопоставления можно прийти к выводу, что выявленные психовегетативные расстройства играют определенную роль в симптомообразовании у больных миастенией и с учетом этого в данном разделе можно было бы обсудить и кратко вопрос о роли нарушения нейромедиаторного баланса, в частности нарушения баланса ацетилхолиновой медиации в генезе обнаруженных психовегетативных нарушений. На основании того, что, помимо нейромышечного синапса, ацетилхолин является одним из важных медиаторов вегетативной нервной системы, в частности постганглионарных синапсов парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, а также лимбического мозга, можно предполагать, что нарушение постсинаптической рецепции ацетилхолина у больных миастенией является в целом универсальным процессом и аутоагрессия по отношению к ацетилхолиновым рецепторам касается не только мионевральных синапсов, но и синапсов вегетативной нервной системы, а также синапсов центральной нервной системы.

На основании этих предположений и полученных нами данных по сопоставлению основных психовегетативных показателей у больных миастенией в фазе терапевтической ремиссии с исходными можно сделать вывод, что на фоне улучшения ацетилхолиновой медиации под влиянием адекватной терапии, то есть под влиянием антихолинэстеразных средств, которые, как известно, увеличивают время экспозиции ацетилхолина в синапсах, а также под влиянием преднизолона, который, являясь

иммуносупрессором, блокирует дальнейшее развитие аутоиммунного поражения в ацетилхолиновых рецепторах, происходит восстановление синаптической медиации, что сопровождается улучшением психовегетативных показателей. Отсюда можно предположить, что нарушение рецепции ацетилхолина в пределах не только мионевральных, но и вегетативных синапсов, а также синапсов центральной нервной системы играют определенную роль в генезе выявленных расстройств. Что касается двух других важнейших факторов, роль которых можно связать с обнаруженными психовегетативными нарушениями, то есть фактора тревоги в психоэмоциональной сфере и фактора нарушения нейрогуморальных взаимоотношений, то этот вопрос требует дальнейшего обсуждения. В частности если говорить о проблеме нейрогуморальных взаимоотношений и их роли в генезе выявленных расстройств состояния вегетативной нервной системы, то данные, приведенные в табл. 17 свидетельствует, что нет особой динамики показателей секреции гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона гипофиза в фазе терапевтической ремиссии и по сравнению с исходными данными. Отсюда следует, что если эти нарушения и играют роль, то, вероятно, первичную. Иными словами, сама гипоталамически обусловленная гиперфункция щитовидной железы играет определенную роль в генезе, как самой миастении, так и опосредованное генезе выявленных вегетативных дисрегуляторных нарушений. Именно поэтому данные показатели существенно не зависят от клинического состояния больных.

Для того чтобы проанализировать роль этих факторов, необходимо провести математический корреляционный анализ, что и было нами сделано на основании полученных данных. В качестве патогенетических факторов, с которыми можно было бы связать генез выявленных психовегетативных нарушений, мы выбрали следующие количественные показатели: 1) степень декремента М-ответа по данным электромиографии; 2) уровень продукции тиреотропного гормона; 3) уровень личностной тревожности по данным

теста Спилбергера. Наш выбор этих трех основных патогенетических показателей обусловлен следующими фактами. Степень декремента М-ответа при электронейромиографическом исследовании является основным диагностическим признаком миастении и вместе с тем выраженность декремента М-ответа свидетельствует как о тяжести заболевания на данный момент, так о клинической и прогностической тяжести процесса на будущее. Иными словами, это достаточно важный клинико-параклинический показатель.

Как было изложено в главе 4, выявленные психовегетативные расстройства можно объяснить отчасти и ролью нарушения гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений, а гиперпродукция тиреотропного гормона свидетельствует об избыточной выработке рилизинг-факторов гипоталамуса по отношению к тиреотропному гормону, то есть о вовлечении по принципу обратной связи в патофизиологический процесс гипоталамуса. Это, в свою очередь, через систему гипоталамус - сегментарный отдел вегетативной нервной системы потенциально приводит к вегетативным нарушениям на периферии. Иными словами, нейрогуморальное напряжение, обусловленное в данном случае с нарушением взаимоотношений между гипоталамусом, гипофизом и щитовидной железой, является одним из дополнительных механизмов в развитии психовегетативных расстройств. Отсюда следует, что уровень продукции тиреотропного гормона является одним из адекватных количественных показателей роли нейроэндокринного звена, в генезе выявленных нами психовегетативных нарушений.

Наиболее динамичной в плане улучшения состояния больных является личностная тревожность. Именно личностная тревожность, являясь одним из определяющих факторов формирования психовегетативных нарушений в любой стрессовой ситуации, определяет характер и тип реагирования субъекта на стресс. На примере больных миастенией стрессовая ситуация связана с психомоторным дефицитом. В качестве основных психовегетативных параметров, с которыми проводили

математическую корреляцию, мы избрали выраженность в баллах синдрома вегетативной дистонии по схеме, процентную выраженность вегетативного симпатического и парасимпатического тонуса, реактивность ЧСС в пробе Даниньи-Ашнера, реактивность ЧСС в орто-пробе, а также реактивность  $\alpha$ -индекса на умственную нагрузку.

Результаты исследования парных математических корреляций между этими показателями представлены в табл. 14, из которой видно, что степень декремента М-ответа достоверно коррелирует с показателями вегетативного тонуса и с реактивностью ЧСС в орто-пробе. С остальными показателями достоверных корреляционных связей нет. Иными словами, данная степень декремента М-ответа имеет относительно тесные корреляции лишь с некоторыми психовегетативными показателями.

**Таблица 14**

**Структура корреляционных связей между отдельными исследованными показателями у больных миастенией**

Вегетативные показатели	Степень декремент М-ответа	Содержание ТТГ	Уровень ЛТ
СВД, баллы	+0,342	+0,416*	+0,693**
Симпат. вегетативный тонус	-0,612*	-0,690**	-0,791**
Парасимпат. вегетативный тонус	+0,598*	+0,743**	+0,803***
Вегетативная реактивность (проба Даниньи-Ашнера)	+0,413	+0,607**	+0,710***
Орто-проба	+0,631*	+0,612**	+0,739***
Десинхронизация $\alpha$ -ритма на умственную нагрузку	-0,297	-0,631**	-0,816***

**Примечание.** Звездочками отмечены достоверные корреляции: одной -  $p < 0,05$ , двумя -  $p < 0,01$ , тремя -  $p < 0,005$ .

Более тесные и плотные корреляции выявлены по отношению к уровню продукции тиреотропного гормона и по показателю уровня личностной тревожности. Уровень продукции тиреотропного гормона достоверно коррелирует со всеми исследованными параметрами. При этом наиболее тесные корреляции отмечены с показателями вегетативного тонуса, вегетативной реактивности, вегетативного обеспечения деятельности, а также уровня восходящей неспецифической активации мозга, то есть с реактивностью  $\alpha$ -индекса при умственной нагрузке. И наконец, максимально тесные, высокодостоверные корреляционные связи выявлены между уровнем личностной тревожности и исследованными психовегетативными параметрами. С такими показателями, как выраженность парасимпатического тонуса, вегетативной реактивности, вегетативного обеспечения деятельности, а также показателем восходящей неспецифической активации мозга имеются достоверные корреляции с уровнем  $P < 0,005$ .

Структура и характер выраженности этих корреляционных связей наглядно показаны в табл. 17 из которого видно, что наиболее тесные, фактически абсолютные корреляции, между исследованными психовегетативными параметрами выявлены с уровнем личностной тревожности. Выраженные достоверные корреляционные связи отмечены с уровнем тиреотропного гормона и умеренные корреляционные связи - со степенью декремента М-ответа, причем между выраженностью в баллах СВД и показателями восходящей неспецифической активации мозга, степень декремента М-ответа не имеет достоверных корреляционных связей.

Таким образом, результаты математического корреляционного анализа объясняют некоторые аспекты генеза выявленных психовегетативных нарушений у больных миастенией. Первый вопрос, с ответа на который мы начали данную главу, - это вопрос о роли выявленных психовегетативных нарушений в симптомообразовании у больных миастенией. Как было показано в табл. 16, в фазе терапевтической ремиссии

практически по всем исследованным параметрам выявляется позитивная динамика. Вместе с тем фаза терапевтической ремиссии является не только фазой, когда происходит регресс исходной патологической мышечной утомляемости, но и фазой, во время которой улучшается в целом качество жизни больных и, прежде всего, снижается уровень тревожности, в частности личностной. Поэтому, согласно данным табл. 16, можно говорить о том, что психовегетативные нарушения связаны с клиническим состоянием больных, иными словами, с улучшением качества жизни больных.

Что касается степени декремента М-ответа, то есть объективного электронейромиографического показателя, то он объективно отражает выраженность одного из основных проявлений миастении патологической мышечной утомляемости. Поэтому полученные результаты математического корреляционного анализа позволяют сказать, что выявленные психовегетативные нарушения влияют на выраженность патологической мышечной утомляемости и играют определенную роль в симптомообразовании заболевания, но не такую важную, как состояние нейроэндокринной регуляции и особенно состояние психовегетативной и эмоциональной сферы больных. Другими словами, более значимую роль по данным корреляционного анализа играет нарушение нейрогуморальной регуляции и особенно формирование тревожного аффекта, обусловленного, естественно, психомоторным дефектом у больных миастенией, связанным с феноменом патологической мышечной утомляемости.

Одинарная линия - достоверность корреляций  $p < 0,05$ , двойная -  $p < 0,01$ , тройная -  $p < 0,005$ .

Таким образом, все три фактора играют определенную роль, но по степени значимости их следует расположить следующим образом: 1) тревожность в психоэмоциональной сфере, 2) исходное нарушение нейроэндокринной регуляции и 3) степень выраженности двигательных расстройств и нейромышечного блока по данным электронейромиографии. Однако данные, изложенные в предыдущих разделах работы, и результаты

анализа, приводимого в данной главе, показывают, что выявленные психовегетативные нарушения имеют большое значение для больных миастенией и регресс их в принципе должен сопровождаться улучшением состояния больных. Должна быть и обратная связь, поскольку выявленные психовегетативные нарушения, по всем нашим данным, достаточно четко коррелируют с тяжестью миастении.

## **5.2. Динамика психовегетативных показателей у больных миастенией на фоне лечения грандаксином**

Как было изложено в методическом разделе работы, в качестве препарата для коррекции психовегетативных нарушений у больных миастенией нами выбран атипичный бензодиазепиновый препарат грандаксин, производимый фирмой «Эгис» (Венгрия). Многочисленные исследования показывают, что данный препарат отличается одной кардинальной особенностью от других бензодиазепиновых производных, а именно, отсутствием миорелаксирующего эффекта. Благодаря этому, во всех аннотациях и справочниках отмечается, что одним из показаний к применению грандаксина является коррекция соматоформных невротических нарушений у больных с нервно-мышечными заболеваниями, в частности с миастенией.

Однако в доступной литературе мы не встретили ни одной работы, в которой бы приводились данные о коррекции грандаксином невротических расстройств у больных миастенией. Между тем пострегистрационные клинические испытания данного препарата, проведенные в клинике профессора А.М.Вейна (1998 г.), а также подобные испытания, проведенные на больных невротиками в клинике профессора Ю.А.Александровского (1998 г.) показывают, что грандаксин по сравнению с классическими бензодиазепиновыми препаратами обладает одинаковой анксиолитической активностью, но вместе с тем в отличие от классических бензодиазепиновых препаратов не оказывает противосудорожное и миорелаксирующее действие,

не обладает способностью потенцировать действие алкоголя. Важнейшим же преимуществом грандаксина является его почти в двое выраженная вегетокорректирующая активность по сравнению с классическими бензодиазепинами и отсутствие физической и психической зависимости, то есть привыкания. Эти свойства связаны с тем, что грандаксин не кумулируется в организме и имеет достаточно короткий период полувыведения (6-8 часов).

К лечению грандаксином приступали после того, как у больных была выбрана основная медикаментозная терапия: то есть антихолинэстеразные средства, гормоны, препараты калия. Грандаксин добавлял к лечению на фоне улучшения и стабилизации состояния больных. Препарата назначали в средней дозировке 75 мг (полторы таблетки) в сутки, в основном по полтаблетки три раза в день. Курс лечения - 10 дней.

Прежде всего, следует отметить, что ни у одного из обследованных больных мы не отметили ухудшения состояния и нарастания симптомов миастении. Наоборот, включение к схеме лечения грандаксина привело к тому, что почти половина больных отмечали субъективно улучшение состояния, хотя объективно, по клиническим данным, заметного дополнительного регресса признаков патологической мышечной утомляемости не обнаружено. Однако при сопоставлении психовегетативных показателей до и после десятидневного курса лечения грандаксином отмечены значительные достоверные различия (табл. 15).

Как видно из табл. 15, после курса лечения грандаксином выявлены статистически достоверная редукция выраженности синдрома вегетативной дистонии, инверсия вегетативного тонуса с его нормализацией, то есть возрастанием симпатического и регрессом парасимпатического вегетативного тонуса. Улучшились и показатели пробы Даньини-Ашнера. Существенное улучшение и нормализация выявлены по данным реактивности ЧСС в орто-пробе: если исходно была недостаточность вегетативного обеспечения деятельности, то на фоне лечения грандаксином у

больных сформировалась тенденция к явной нормализации вегетативного обеспечения физической деятельности.

**Таблица 15**

**Динамика основных показателей психовегетативного синдрома у  
больного миастенией**

Показатели	Исходные данные	На фоне лечения грандоксином через 10 дней лечение	$P \leq$
СВД, баллы			
Схема	48,7	32,4	0,01
анкета	37,4	29,1	-
Вегетативный тонус, %			
Симпатикотония, баллы	46,2	52,2	0,05
Парасимпатикотония, баллы	53,8	47,8	0,05
Вегетативная реативность (процент отклонений величины ЧСС в пробе Даниньи - Ашнера)	-10,7	-7,1	0,01
Орто-проба (реативность ЧСС, %)	-8,3	+4,1	0,005
Тест Спилбергера, баллы			
РТ	39,4	29,9	0,01
ЛТ	44,1	27,3	0,005
Реактивность $\alpha$ -индекса при умственной нагрузке, %	-12,4	-22,3	0,01
T4	97,4	89,8	-
ТТГ	2,44	2,32	-

Отмечен заметный регресс тревожности в психоэмоциональной сфере с уменьшением выраженности, как реактивной, так и личностной тревожности. Выявлено существенное повышение уровня восходящей неспецифической активации мозга по данным реактивности  $\alpha$ -индекса на

умственную нагрузку. И лишь гормональные показатели, то есть содержание Т4 и тиреотропного гормона не претерпели существенной динамики. Это еще раз подтверждает, что нейроэндокринные расстройства у больных миастенией являются первичными и играют определенную роль, как в генезе самого заболевания, так и параллельно дополнительную роль в генезе имеющихся психовегетативных нарушений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно традиционным представлениям, миастения относится к заболеваниям нервно-мышечного синапса и одно из главных клинических проявлений заболевания - нарушение в двигательной сфере в виде синдрома патологической мышечной утомляемости. Такие неврологические расстройства, как нарушение рефлексов мышечного тонуса, трофики мышц, при этом заболевании выражены минимально и отсутствуют нарушения чувствительности, экстрапирамидные мозжечковые нарушения и прочие неврологические симптомы. Многие исследователи I среди клинических проявлений миастении на второе место ставят вегетативно-эндокринные нарушения. В литературе описаны такие проявления миастении, как гипергидроз, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, нарушение ритма сердечной деятельности, изменение артериального давления [32]. Однако до настоящего времени не проводились комплексные исследования состояния вегетативной нервной системы при миастении. Имеются единичные работы, в которых анализируются состояние эмоциональной сферы больных миастенией, характер психических расстройств, а также заслуживают внимания исследования, [11, 12, 16], посвященные физиологическому анализу феномена проведения импульсов по симпатическим вегетативным волокнам путем стимуляции периферических нервов и при регистрации кожно-гальванического потенциала. Мы провели комплексный анализ психовегетативных расстройств у больных миастенией и в настоящем разделе работы нам предстоит суммировать и обсудить их генез. При обсуждении полученных данных генез выявленных психовегетативных нарушений следует анализировать с трех возможных позиций.

1. связь выявленных нарушений деятельности вегетативной нервной системы, эмоциональных расстройств, нарушения деятельности неспецифических систем мозга с нарушениями рецепции ацетилхолина, а

также его дефицита, которые имеются в организме больных, страдающих миастенией;

2. связь выявленных расстройств с проводимой терапией антихолинэстеразными препаратами, а также гормонами;
3. связь выявленных психовегетативных нарушений с феноменом тревоги, который неизбежно сопутствует такому тяжелому двигательному дефекту, который наблюдается у больных миастенией.

В отдельных разделах мы касались этих вопросов при обсуждении полученных результатов. В данном разделе нам предстоит суммировать полученные данные и выдвинуть собственную концепцию генеза психовегетативных нарушений при миастении. Следует еще раз подытожить тот фактический материал, который был получен нами в ходе проведения данной работы. Итак, наши клинические исследования показали, что для больных миастенией характерны в той или иной степени, выраженные клинические вегетативные нарушения, которые имеют смешанную направленность, полисистемность, и преобладают в сердечно-сосудистой системе, со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта, а также дыхательной системы. В частности, у больных миастенией установлены склонность к артериальной гипотензии, синусовой и дыхательной аритмии пульса, повышенный гипергидроз и тенденция к красному стойкому или смешанному дермографизму. В ряде случаев наблюдались проявления синдрома нейрогенной гипервентиляции.

Важно отметить, что по клиническим данным у всех больных миастенией обнаружен тревожный аффект, который был подтвержден в ходе психологических исследований с использованием теста Спилбергера. Клинический анализ выявленных вегетативных нарушений с помощью скрининговых анкет и схем на выявление СВД и его в баллах количественной оценки показал, что у больных миастенией имеется выраженный синдром вегетативной дистонии с высокой выраженностью его основных клинических проявлений - высокий балл по СВД наблюдался во

всех подгруппах больных миастенией. Вместе с тем нами установлено, что у больных с генерализованной формой миастенией, с прогрессирующим течением и с впервые выявленной миастенией, выраженность синдрома вегетативной дистонии был достоверно более выражен, чем у больных с локальной, непрогрессирующей миастенией и ранее установленной миастенией на фоне терапии. Другими словами, выраженность синдрома вегетативной дистонии, по нашим данным, достаточно четко коррелирует с клинической тяжестью заболевания.

Электронеуромиографические исследования показали, что, как это описано и в литературе, при миастении наблюдается синаптический блок, который выявляется как при низкочастотной, так и при высокочастотной стимуляции нерва. При этом выраженность декремента М-ответа не имела особой зависимости от клинической формы миастении и давности заболевания. Отсюда можно сделать вывод, что признаки нервно-мышечного блока формируются уже на ранних стадиях заболевания, а клиническая манифестация и прогрессирование заболевания обусловлены вовлечением новых мышечных групп. Сопоставляя полученные электронеуромиографические данные с результатами исследования эмоционально-вегетативной сферы у наших больных, можно прийти к выводу, что психовегетативные нарушения присоединяются на более поздних стадиях заболевания по мере прогрессирования процесса, так как установлено, что как вегетативные, так и эмоциональные расстройства гораздо более выражены в тех подгруппах больных с большей клинической тяжестью миастении.

Интересные данные были получены нами в ходе анализа фоновых электроэнцефалограмм. Результаты исследования показали, что хотя миастения не является церебральным неврологическим заболеванием, у большинства больных миастенией выявляются те или иные отклонения ЭЭГ от нормы и, по крайней мере, если это не органические, то функциональные отклонения от классической нормы. В частности, при анализе ЭЭГ по

классификации Е.А. Жирмунской установлено, что нормальный (I) тип у больных миастенией встречается в 4 раза реже, чем в контрольной группе, и, наоборот, в 8 раз чаще у больных миастенией наблюдается гиперсинхронный, (II) тип ЭЭГ и в 2 раза чаще десинхронный (III) тип ЭЭГ. Следует отметить, что патологические IV и V тип ЭЭГ выявлялись у отдельных больных миастенией в отличие от контрольной группы. Эти данные позволили нам прийти к выводу, что, по-видимому, при миастении наблюдаются изменения деятельности неспецифических синхронизирующих и десинхронизирующих систем мозга. Кроме того, тот факт, что изменения ЭЭГ в сторону десинхронизации, а также гиперсинхронизации преобладают в подгруппах с большей клинической тяжестью заболевания, позволил нам предположить, что выявленные изменения ЭЭГ могут быть связаны с нарушениями ацетилхолиновой медиации у больных миастенией.

Исследования функционального состояния вегетативной нервной системы с оценкой вегетативного тонуса по таблице Гийома-Вейна, вегетативной реактивности по пробе Даньини-Ашнера и вегетативного обеспечения физической деятельности на модели ортоклиностатистической пробы показали, что для больных миастенией характерны выраженные нарушения функционального состояния вегетативной нервной системы. В частности, для больных миастенией характерна вегетативная парасимпатикотония, однако, в под группах больных выявлено относительное превалирование симпатического тонуса при более тяжелых формах заболевания: генерализованной, при прогрессирующем течении и впервые выявленной миастении (до начала соответствующей терапии).

Нарушения вегетативной реактивности характеризовались в общем парасимпатической направленностью вегетативной реактивности, которая незначительно преобладала при локальной форме, непрогрессирующем течении и при миастении на фоне терапии. Тот факт, что парасимпатическая направленность вегетативной реактивности, характерная для больных миастенией, преобладала при относительно более легких клинических

формах миастении, свидетельствует, по нашему мнению, о том, что в нарушениях вегетативной реактивности определенную роль играет дефект ацетилхолиновой медиации, и именно поэтому в тех подгруппах, где дефицит ацетилхолиновой медиации, меньше, преобладает парасимпатическая направленность вегетативной реактивности.

Исследование вегетативного обеспечения физической деятельности показало, что для больных миастенией характерна явная недостаточность вегетативного обеспечения физической деятельности, которая преобладает при прогрессирующей и впервые выявленной миастении.

При изучении состояния эмоциональной сферы по тесту Спилбергера выявлено, что как по уровню реактивной, так и личностной тревожности больные миастенией являются высокотревожной группой, причем уровень личностной тревожности явно превалирует над уровнем реактивной тревожности. В целом показатели тревожности были гораздо более выраженными у больных с генерализованной, прогрессирующей и впервые выявленной миастенией. При трактовке этих данных мы приходим к выводу, что здесь главную роль играет моторный дефицит, то есть вынужденная обездвиженность - имеющийся двигательный дефект, который является одним из факторов, усиливающих тревогу у обследованных больных.

Данные оценки функционального состояния неспецифических систем мозга в ходе анализа частотно-амплитудных характеристик  $\alpha$ -ритма на умственную нагрузку в ходе реакции ЭЭГ на специфическую звуковую стимуляцию свидетельствует, что для больных миастенией характерна относительная недостаточность восходящих активирующих влияний ретикулярной формации по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем показатели, характеризующие уровень восходящей неспецифической активации мозга, то есть частотно-амплитудные характеристики  $\alpha$ -ритма, были ближе к данным контрольной группы в подгруппах больных с генерализованной формой, прогрессирующим течением и с впервые выявленной миастенией. Другими словами, в этих подгруппах имеется

относительное преобладание уровня восходящих неспецифических активирующих влияний. Сопоставление этих данных с уровнем тревожности позволяет прийти к выводу, что здесь имеется определенная связь, так как чем выше тревожность, тем больше уровень восходящей неспецифической активации мозга.

При анализе состояния вегетативного обеспечения умственной деятельности у больных миастенией по реактивности частоты сердечных сокращений и кожно-гольванического рефлекса на умственную нагрузку установлено, что у больных миастенией имеется избыточность вегетативного обеспечения умственной деятельности, но превалирует она в подгруппе больных с генерализованной, прогрессирующей и впервые выявленной формами миастении. Иными словами, уровень вегетативной активации в период умственной деятельности достаточно четко коррелирует с уровнем восходящей неспецифической активации в указанных подгруппах и свидетельствует о том, что функционирование неспецифических систем мозга у больных с большей и меньшей клинической тяжестью миастении имеет свои четкие отличия.

Важные данные, получены при гормональных исследованиях, которые свидетельствует, что у больных миастенией увеличена продукция как тиреотропного гормона, так и гормона передней доли гипофиза. Причем гиперпродукция этих гормонов оказалась более характерной для больных с генерализованной, прогрессирующей и впервые выявленной миастенией, то есть в подгруппах больных с более тяжелыми формами заболевания. При анализе этих данных и сопоставлении их с результатами оценки функционального состояния вегетативной нервной системы мы приходим к выводу, что изменения в системе гипофиз - щитовидная железа обусловлены, прежде всего, гиперпродукцией релизинг-факторов по отношению к тиреотропному гормону в гипоталамусе, другими словами, нарушениями в системе гипоталамус - гипофиз - щитовидная железа. Следует отметить, что, по нашим данным, не выявлено никакой корреляции между продукцией

тиреоидного гормона, тиреотропного гормона и морфологическим состоянием щитовидной железы. Как известно, для многих больных миастенией характерно увеличение щитовидной железы, что объясняет развитие аутоиммунного тиреоидита, однако наши данные показали, что размер щитовидной железы у конкретного пациента не имеет особой связи с уровнем продукции Т4 и тиреотропного гормона.

Таким образом, полученные нами данные позволяют в определенной степени связать выявленные психовегетативные расстройства с нарушением ацетилхолиновой медиации, с проводимой терапией, а также с характером и выраженностью тревожности в психоэмоциональной сфере. Вместе с тем, если говорить об основе этих изменений, то, естественно, главную и ведущую роль должна играть исходная недостаточность ацетилхолиновой медиации за счет аутоиммунного поражения ацетилхолиновых рецепторов, а также возможный дефицит ацетилхолина в организме у больных миастенией, наличие которых предполагается в литературе.

Следует отметить, что ацетилхолиновые синапсы имеются не только в пределах нервно-мышечной системы, ацетилхолин играет достаточно важную роль в продукции рилизинг - или ингибирующих факторов в гипоталамусе, в частности в нейронах серого бугра. Ацетилхолин является важнейшим медиатором вегетативной нервной системы, а также известно, что в преганглионарных синапсах, как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, медиатором является ацетилхолин, и только в постганглионарных синапсах медиация отличается: в парасимпатическом отделе нервной системы - так же ацетилхолин, а в симпатическом - катехоламины. Таким образом, нарушение медиации может и прямым образом влиять на функциональное состояние вегетативной нервной системы. И естественно, нарушение ацетилхолиновой медиации прежде всего отражается на деятельности нервно-мышечного синапса, реализуя феномен патологической мышечной утомляемости.

Это реализует клинические проявления миастении по трем направлениям: первое, самое главное - это формирование патологической мышечной утомляемости за счет блока нервно-мышечного синапса, второе и третье - это пути, через которые реализуются психовегетативные расстройства. Нарушения гипоталамо-гипофизарной эндокринной регуляции, которые также связаны, по нашему мнению, с нарушением ацетилхолиновой медиации в гипоталамусе ведут к гиперпродукции релизинг-факторов, а на модели тиреотропного и тиреоидного гормонов нами показана, гиперпродукция этих гормонов, а также нарушение функционального состояния вегетативной нервной системы, обусловленное прямым влиянием недостаточности ацетилхолиновой медиации на синаптический механизм сегментарной вегетативной нервной системы.

Феномен патологической мышечной утомляемости реализует моторный дефицит, двигательный дефицит, который способствует развитию и усугублению тревоги в эмоциональной сфере, а тревога, в свою очередь, по механизму порочного круга - усилению психовегетативных расстройств. Таким образом, в механизме психовегетативных расстройств важную роль играет как медиаторная недостаточность, лежащая в основе заболевания, так и вторично возникающий тревожный аффект, который усиливает вегетативные нарушения.

В этой схеме важным и этиопатогеничным фактором представляется возможность наличия обратной связи между психовегетативными расстройствами и недостаточностью ацетилхолиновой медиации. Можно предполагать, что психовегетативные нарушения в организме приводят к истощению медиаторного запаса, как катехоламинового, так и холинергического, и у больных миастенией это может, в свою очередь, усугубить имеющуюся недостаточность ацетилхолиновой медиации. Отсюда следует, что при лечении больных миастенией наряду с мерами, направленными на налаживание проведения импульсов нервно-мышечных синапсах, необходимо важное внимание уделять и коррекции

психовегетативных нарушений. Тем более, что результаты наших исследований у больных миастенией в фазе обострения и клинической ремиссии показали, что в фазе клинической ремиссии, имеющиеся психовегетативные расстройства существенным образом нормализуются. Необходимо иметь в виду тот факт, что тревожность в эмоциональной сфере, а также выраженность психовегетативных расстройств играют важную роль в оценке качества жизни больного миастенией.

Мы использовали препарат грандаксин для коррекции психовегетативных расстройств у больных миастенией. Это единственный препарат из группы бензодиазепиновых транквилизаторов, который не влияет на нервно-мышечную проводимость и обладает избирательным вегетотропным свойством. Во всех аннотациях отмечается, что одним из показаний к применению грандаксина является коррекция соматоформных вегетативных нарушений у больных с нервно-мышечными заболеваниями, в том числе у больных миастенией. Результаты лечения больных миастенией с использованием грандаксина свидетельствуют, что применение уже на фоне отлаженной специфической терапии заболевания этого препарата в течение 10 дней значительно улучшает и нормализует вегетативные и эмоциональные расстройства у больных миастенией. Отсюда следует, что коррекция имеющихся психовегетативных нарушений при миастении имеет большое значение, так как это может служить дополнительным направлением в патогенетическом лечении данного тяжелого заболевания нервной системы.

## ВЫВОДЫ

1. Клинико-неврологические исследования и исследования с применением специальных скрининговых анкет и схем показали, что в клинической картине миастении наряду с патологической мышечной утомляемостью имеются вегетативные расстройства полисистемного характера, выраженность которых преобладает в подгруппах больных с большей клинической тяжестью процесса (генерализованная, прогрессирующая и впервые выявленная миастения).
2. При миастении развиваются выраженные изменения функционального состояния ВНС в виде вегетативной парасимпатикотонии, парасимпатической направленности вегетативной реактивности и недостаточности вегетативного обеспечения физической деятельности. Все эти нарушения четко коррелируют с клинической тяжестью процесса.
3. Для больных миастенией характерна высокая тревожность в эмоциональной сфере по данным теста Спилбергера, особенно высок уровень личностной тревожности. Тесная связь уровня тревоги с клинической тяжестью заболевания позволяет связать ее с имеющимся моторным дефектом.
4. Независимо от наличия или отсутствия клинического увеличения щитовидной железы у больных миастенией выявлено повышение продукции гормона Т4 и параллельно ТТГ. Это может быть обусловлено гиперпродукцией гипоталамических релизинг-факторов вследствие нарушения нейромедиаторного баланса в гипоталамусе.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При обследовании больных миастенией психовегетативным расстройствам следует уделять такое же важное внимание, как и синдрому патологической мышечной утомляемости. При этом следует пользоваться такими доступными в клинической практике методами, как клинический осмотр, скрининговые анкеты на выявление СВД и тест Спилбергера.
2. Выраженные признаки психовегетативного синдрома при миастении необходимо корректировать медикаментозными и немедикаментозными средствами, поскольку это дополнительный способ патогенетической терапии. Препаратом выбора в таких случаях может быть атипичный бензодиазепиновый транквилизатор грандаксин.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Агафонов Б., Можеренков В., Калинин А. Глазные симптомы в диагностике миастении //Врач.-2012.-№6.-С.23-24
2. Близнецовые исследования миастении /Б.В. Агафонов, В.Г.Цуман, Д.И. Шагал и др. //Журн. невропатологии и психиатрии им.Корсакова.-2011.-№8.-С.18-21
3. Быкова О.В., Бойко А.Н., Маслова О.И. Внутривенное применение иммуноглобулинов G в неврологии (обзор литературы и собственные наблюдения) //Неврологический журн.- 2013.-№5.-С.32-39
4. Вейн А.М., Алимов Е.Я., Вознесенская Т.Г. Руководство по патологии вегетативной и нервной системы.- М.:Медицина,2011.- 274 с.
5. Ветшев П., Ипполитов И., Животов В. Генерализованная миастения: Конспект врача //Мед. газета.-2010.-№20 (18 апр.)- С.8-9
6. Гафуров Б.Г., Сидаметова З.Р. Лечение миастении.- Т.,2011.-С. 19-21
7. Гехт Б.М., Прундзе М.О., Санадзе А.Г. Электрофизиологический анализ феномена блокирования нервно-мышечных синапсов у больных миастенией // Журн. невропатологии и психиатрии им.Корсакова.-2013.-№3.-С.97-102
8. Гехт Б.М. Теоретическая и клиническая электромиография.-Л.: Наука, Ленингр. отд-ние, 2011.-228 с.
9. Гехт Б.М., Дехтярь М.Р., Шагал Д.И. Место препарата намилин в лечении миастении //Нейропсихотропные препараты.-М.,2012.- С. 109-117
10. Гехт Б.М. Лечение миастении //Неврологический журн.-2011.-№1.-С.4-9
11. Дебют миастении у лиц старческого возраста /Л.Г.Ерохина, Н.Н. Лескова, Е.А.Кольцова и др. //Журн. неврологии и психиатрии им.Косакова.-2010.-№4.-С.23-24

12. Диагностика, хирургическое лечение и его прогноз у больных генерализованной миастенией /М.И.Кузин, О.С.Шкроб, Б.М.Гехт и др. // Хирургия.-2012.-№4.-С.11-20
13. Диагностическая и лечебная тактика при опухолевом поражении вилочковой железы у больных миастенией /М.И.Кузин, О.С.Шкроб, Ф.И. Тодуа и др. //Хирургия.-2013.-№11.-С.72-77
14. Жабоедов Г.Д., Скрипниченко И.Д. Глазные проявления при миастении: Обзор лит. //Вестн. офтальмологии.-2012.-№3.-С.68-72
15. Заболевания вегетативной нервной системы /А.М.Вейн, Е.Я.Алимова, Т.Г.Вознесенская и др. -М.:Медицина,2011.-624 с.
16. Изменение иммунореактивности у больных генерализованной миастенией после тимэктомии /В.Т.Зайцев, П.Е.Нечитайло, Ю.Э.Журов, Е.М. Климова //Клинич. хирургия.-2012.-№12.-С.25-27
17. Иммунный статус больных миастенией /Т.Г.Аскерова, З.Ш.Кадымова, А.И.Рагимова, Г.Г.Гаджиева//Азерб. мед. журн.-2011.-№8.-С.43-46
18. Иммунологические нарушения при генерализованной и локальной формах миастении /Т.Г.Аскерова, Я.М.Ахмедова, Л.Ф.Лынева, Г.Г.Гаджиева // Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова.-2011.- №9.-С.20-22
19. Иммуномодулирующая терапия больных ревматоидным артритом с помощью низкоинтенсивного лазерного излучения /В.Т.Тимофеев, Г.В. Порядин, М.В.Головизинин и др. //Иммунология.-2011.-№6.-С.65-68
20. Иммуноморфологическая характеристика двух типов генерализованной миастении у больных с неопухолевым поражением тимуса /О.В. Зайратьянс, П.С.Ветшев, И.Х.Ипполитов и др. //Тез. докл. 1-го съезда иммунологов России (Новосибирск,23-25 июня 2012 г.).-Новосибирск, 2012.-С.168
21. Иммуноморфологические и ультраструктурные особенности вилочковой железы при миастении /В.А.Одинокова, Л.Е.Гурчевич, Е.Я.Санович и др. //Сов. медицина.-2011.-№ 11.-С. 17-21

22. Исламбеков Э.С., Максумов Д.Т. Хирургическое лечение миастении // Хирургия Узбекистана.-2011.-№1.-С.26-28
23. Клинико-иммунологические особенности генерализованной миастении у больных гиперплазией и атрофией вилочковой железы /П.С.Ветшев, О.В.Зайратьянц, И.Х.Ипполитов и др. //Клинич. мед.-2012.-№2.-С.78-83
24. Коломер Э.К., Агафонов Б.В., Маршания З.С. Гемосорбция при миастении //Сов. медицина.-2010.-№9.-С. 100-102
25. Копьева Т.Н., Секамова С.М. Морфология вилочковой железы при миастении у детей // Журн.невропатологии и психиатрии им.Корсакова.- 2011.-№9.- С. 13-17
26. Кривицкий Д.И., Шевнюк М.М., Левковский Н.В. Хирургическое лечение миастении у лиц пожилого возраста //У Всесоюз. съезд геронтологов и гериатров: Тез. и реф. докл.- Киев, 2010.-Ч.1.-С.347
27. Лавров А.Ю. Достижения в изучении патогенеза в диагностике и лечении миастении //Неврологический журн.- 2013.-№6.-С.51-56
28. Лазерная терапия у детей с синдромом Туретта /Е.С.Бондаренко, Е.А. Юрьева, В.П.Зыков и др. // Журн.невропатологии и психиатрии им. Корсакова.-2011.-№1.-С.29-32
29. Лечебный плазмаферез в комплексной терапии генерализованной миастении: Метод, рекомендации /Сост. Сазонов А.М. и др. - М.,2012.- 15 с.
30. Лобзин В.С., Касачев В.Д., Руденко Д.И. Миастенические кризы // Журн.невропатологии и психиатрии им. Корсакова.-2012.-№9.-С.3-5
31. Мансуров Х.Х., Баракаев С.Б., Ансурова Р.А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на функциональную активность иммунокомпетентных клеток //Здравоохранение Таджикистана.-2012.-№2.-С.24-27
32. Миастения: (Диагностика, лечение и экспертиза трудоспособности): Метод, рекомендации /Е.Н.Пономарева, Л.С.Титкина, В.Я.Латышева и др.-Минск, 2012.-17 с.

33. Можеренков В.П., Агафонов Б.В., Прокофьева Г.Л. Глазные проявления миастении//Мед. помощь.-2013.-№5.-С.20-22
34. Можеренков В.П., Агафонов Б., Прокофьева Г. Офтальмологические проявления миастении //Мед. Газета.-2012.-№58 (8 авг.)- С.9
35. Морфологическая и клинико-иммунологическая характеристика двух типов миастении /О.В.Зайратьянц, П.С.Ветшев, И.Х.Ипполитов и др. //Арх. патологии.-2012.-№8.-С.22-27
36. Морфологические основы низкоинтенсивной лазеротерапии /И.М. Байбеков, А.Х.Касымов, В.И.Козлов и др.- Т.: Изд-во им. Ибн Сины, 2011.-221 с.
37. Мулла-Заде А.Н. Церебральные механизмы вегетативных расстройств //Журн.невропатологии и психиатрии им. Корсакова. -2013.-№10.-С.21-26
38. Неретин В.Я., Кирьяков В.А., Сапфинова В.А. Применение кортикостероидов в комплексной терапии неврологических заболеваний // Журн. невропатологии и психиатрии им.Корсакова.-2014.-№1.-С.103-108
39. Низкоэнергетические лазеры в эксперименте и клинике /Под ред. М.Г. Масловой, В.М.Черток.-Владивосток, 2012.-257 с.
40. Николаев С.Г., Кудрявцев А.А. Случай сочетания миастенического синдрома Ламберта-Итона со злокачественной тимомой //Неврологический журн.-2013.- №5.- С.22-23
41. О системе естественной цитотоксичности у больных рассеянным склерозом: клинико-иммунологические параллели / С.Б. Чекнев, О.Л. Латышева, Т.Л. Демина и др. // Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова.-2013.-№7.-С.16-19
42. Опухоли тимуса у больных миастенией /П.С.Ветшев, О.С.Шкроб, И.Х.Ипполитов и др. //Неврологический журн.-2014.-№4.-С.32-35

43. Патология тимуса при миастении: причина или следствие? /О.В. Зайратьянц, П.С.Ветшев, В.Х.Хавинсон и др. //Сов. медицина.-2013.-№8.-С. 18-25
44. Плазмаферез в комплексном лечении тяжелой генерализованной миастении /П.С. Ветшев, О.С. Шкроб, А.Г. Санадзе и др. //Хирургия.-2013.-№4. -С95-102
45. Плетнев С.Д. Лазеры в клинической медицине.-М.: Медицина, 2012.-400 с.
46. Попова Л.М., Пирадов М.А. Интенсивная терапия миастенических и холинергических кризов //Анестезиология и реаниматология.-2012.-№2.-С. 13-15
47. Пукач Л.П. О показаниях и противопоказаниях лазерной терапии // Воен. -мед.журн.-2014.-№2.-С.23-26
48. Санадзе А.Г., Бабакова Л.Л., Гехт Б.М. Атрофия мозжечка и миастенический синдром типа Ламберта-Итона //Клинич. мед.-2013.-№9.-С. 118-121
49. Санадзе А.Г., Поликарпова Е.В. Сравнительный анализ нарушений нервно-мышечной передачи у больных ботулизмом и миастеническим синдромом Ламберта-Итона //Журн. невропатологии и психиатрии им.Корсакова.-2014.-Вып.3.-С. 102-107
50. Сафаров И.С, Йулдошев А.У. Авж олиб миастенияни жаррохлик йули билан даволашдаги яхши натижалар //Узб. тиббиет журнали.- 2013.-№2.-Б.72-73
51. Сейдаметова З.Р. Лазеротерапия в комплексном лечении миастении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.-Т., 2011.-23 с.
52. Скрипниченко Д.Ф., Скрипниченко И.Д. Клиника и диагностика глазной формы миастении //Клинич. хирургия.-2013.-№10.-С.35-37
53. Скрипниченко Д.Ф., Шевнюк М.М. Диагностика и лечение миастении. - Киев: Здоровья, 2012.-148 с.

54. Современные представления о синдроме вегетативной дистонии /А.М. Вейн, Г.М.Дюкова, А.Б.Данилов и др. //Неврологический вестн.-2014.- №1-2.-С.15-18
55. Соколов А.Л. Диагностика и хирургическое лечение миастении при опухолях вилочковой железы : Дис. ... канд. мед. наук.-М.,2012.-153 с.
56. Способ иммунодиагностики миастении /А.А.Быкова, М.Ф.Гаришина, А.А.Шутов, Т.А.Юшкова // Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова.-2013.-Вып.7.-С.79-83
57. Тромбоцитарные нарушения при генерализованной миастении и их коррекция с помощью плазмафереза и введения антисывороток к иммуноглобулинам /Л.Л.Шимкевич, В.Г.Руднева, С.М.Сапин и др. //Журн. невропатологии и психиатрии им. Косакова.-2013.-№11.-С.47-50
58. Функциональное состояние вилочковой железы в прогнозировании течения миастении /В.С.Лобзин, Л.А.Полякова, Т.А.Фетова, Ю.Б. Вербицкая //Клинич. мед.-2006.- №12.-С.78-88
59. Чередеев А.Н. Интерлейкины: Функциональная роль как медиаторов иммунной системы (Обзор литературы) //Лаб. дело.-2002.-№10.- С.4-11
60. Швальб П.Г., Катаев М.И., Захарченко А.Я. Низкоинтенсивное лазерное излучение в практической медицине (итоги и перспективы) //Сб. науч. тр. Рязанского мед. ин-та.- Рязань, 2001.-Т.96.- С.5-11
61. Шевнюк М.М. Об этиологии и патогенезе миастении //Хирургия.-2014.- №1.-С.83-85
62. Шевнюк М.М. Клиника, диагностика и хирургическое лечение миастении: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Киев, 2011.-43 с.
63. Abscess of the thyroid gland caused by Salmonella enteritidis in immunosuppressive treatment of generalized myasthenia gravis with thymoma /C.W. Zimmermann, T.Linquenfelder, A.Melms, B.Jakober //Nervenarzt.-2012.-Vol. 61, N10.-P.626-628

64. Afifi A.K., Bell W.E. Tests for juvenile myasthenia gravis: comparative diagnostic yield and prediction of outcome // *J. Child. Neurol.*-2013.-Vol.8.-N4.-P.403-411
65. Ahmad S. Myasthenia gravis unmasked by ergonovine // *Am. Heart. J.*-2013.-Vol. 121.-N6.-P. 18-51
66. Allard J.C., Lee V.W., Franklin P. Thyroid uptake of gallium in Graves'disease // *Clin. Nucl Med.*-2012.-Vol. 13, N.9.-P.663-666
67. bodies specific for human thyrotropin receptor induce MHC antigen expression in thyroid cells /A.Ropars, S.Marion, L.Takorabet et al. // *J. Immunol.*-2012.- Vol.153, N7.-3345-3352
68. Atanasov, Kafalieva E. Hashimoto's thyroiditis and myasthenia // *Khirurgiia (Sofia)*.-2013.-Vol.41,N2.-P.57-58
69. Baumgarther R.W., Waespe W. The therapy of myasthenia gravis pseudoparalytika // *Dtsch. Med. Wschr.*-2012.-Bd.1 16.-S. 148-154
70. Bindung and blokind antibodies to the human acetylcholine receptor: are they selected in various myasthenia gravis forms / E.Morel, B.Garabedian, B. Eymard et al. // *Immunol. Rec.*-2011.-Vol.7.-N3.-P.212-217
71. Buchman A.S., Garratt M. Determining neuromuscular jitter using a monopolar electrode // *Muscle. Nerve.*-2012.-Vol.15.-N5.-P. 615-619
72. Christadoss P., Shenoy M. Molecular immunopathogenesis of experimental autoimmune myasthenia gravis // *Red. Immunol.*-2012.-Vol.4.-N5.-P.314-320
73. De Baets M.N. Myasthenia gravis // *Year. Immunol.*-2012.-Vol.6.-P.269-275
74. Denys E.H. M wave changes with temperature in amyotrophic lateral sclerosis and disorders of neuromuscular transmission // *Muscle. Nerve.*-2012.-Vol. 13.-N3.-P.613-617
75. Eymard B. Autoimmune and Lambert - Eaton myasthenic syndrome. Physiopathologic concepts // *Ann. Med. Interne.*-2012.-Vol.140.-N6.-P. 462-466
76. Expression of tenascin in lymphocytic autoimmune thyroiditis /W.Back, C.Heubner, J.Winter, U.Bleyl // *J. Clin Pathol.*-2012.- Vol.50, N10.-P.863-866

77. Finley J.C., Pascuzzi R.M. Rational therapy of myasthenia gravis // *Semin. Neurol.*-2011.-Vol. 10.-N 1 .-P.70-82
78. Fonseca V., Havard C.V. The natural course of myasthenia gravis // *Brit. Med. J.*-2011.-Vol.300.-N6737.-P.1409-1410
79. Frank F. Laser light and tissue, biophysical aspects of medical laser application // *Лазеры в медицине: Тез. Междунар. Конф. (Ташкент, 10-13 окт. 2009г.)*.-М., 2009.-С.46
80. Gajdos P. Treatment of myasthenia gravis // *Presse. Vtd.*-2012.-Vol.18.-N35.-P.1732-1734
81. Gajdos P. Intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis // *Clin. Exp. Immunol.*-2012.-Vol.97.-Suppl. 1 .-P.49-54
82. Gilchrist J.M., Massey J.M., Sanders D.B. Single fiber EMJ and repetitive stimulation of the same muscle in myasthenia gravis // *Muscle. Nerve.*-1.-Vol.2012. 17.-N2.-P.171-175
83. Graus Y.M., De Baets M.H. Myasthenia gravis: an autoimmune response the acetylcholine receptor // *Immunol. Res.*-2012.-Vol.12.-N1.-P.78-100
84. Grandjean J.G., Lucchi M., Mariani M.A. Reversed-T upper mini-sternotomy for extended thymectomy in myasthenic patients // *Ann Thorac Surg.*-2009.-Vol.70,N4.-P.1423-1424
85. Havard C.W., Fonseca V. New treatment approaches to myasthenia gravis // *Drugs.*-2013.-Vol.39.-N1.-P.66-73
86. Howard J.F. Adverse drug effects on neuromuscular transmission // *Semin. Neurol.*-2011.-Vol.10.-N1.-P.89-102
87. Howard J.F., Sanders D.B., Massey J.M. The electrodiagnosis of myasthenia gravis the Lambert-Eaton myasthenic syndrome // *Neurol. Clin.*-2009.-Vol.12.-N2.-P.305-30
88. Jabre J.F., Chirico-Post J., Weiner M. Stimulation SFEMG in myasthenia gravis (see comments) // *Muscle. Nerve.*-2009.-Vol.12.-N1.-P.38-42

89. Jost W.H., Mielke U., Schimrigk K. Therapeutic approaches to Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the intra-individual comparison // Wien. Clin. Wochenschr. -2010.-Jg.103.-H.20.-S.629-632
90. Keeseey J.C. Eye muscles in myasthenia gravis //Neurology.-2011.-Vol.41.-N4.-P.611
91. Keeseey J.C. Intravenous gammaglobulin for chronic inflammatory demyelinating polineuropathy and myasthenia gravis // West. J. Med.-2013.-Vol.155.-N1.-P.69
92. Keys P.A., Blume R.P. Therapeutic strategies for myasthenia gravis (see comments) // DICP.-2012 .-Vol. 25.-N10.-P.1101-1108
93. Lanska D.J. Diagnosis of D.J. Diagnosis of thymoma in myasthenics using anti-striated muscle antibodies: predictive value and gain diagnostic certainly // Neurology.-2013 .-Vol.41 .-N4.- P.520-524
94. Lennon V.A., Griesmann G.E. Evidence against acetylcholine receptor heving a main immunogenic region as target for autoantibodies in my myasthenia gravis // Neurology.-2013.-Vol.39.-N8.-P. 1069-1076
95. Lo-Monaco M., Christensen H., Fuglsomg-Frederiken A. Quantitative EMG findings at different force levels in patients with myasthenia gravis // Neurophysiol. Clin.-2013.-Vol.23.-N4.-P.353-361
96. Massey J.M., Sanders D.B. Single fiber electromyography in myasthenia gravis // Muscle. Nerve.2013 .-Vol. 16.-N5.-P.458-460
97. Massey J.M., Sanders D.B., Yoward J.F. The effect of cholinesterase inhibitors of SFEMG in myasthenia gravis // Muscle. Nerve.-2012.-Vol. 12.-N2.-P. 154-155
98. Merrill J.E., Graves M.C., Mulder D.G. Autoimmune disease and the nervous system. Biochemical, molecular and clinical update // West. J. Med.-2010.-Vol. 156.-N6.-P.639-646
99. Messina C. Therapy of myasthenia and polimiositi // Acta Neurol.-2014.-Vol.11.-N2-3.-P. 186-199

100. Molecular anatomy of an autoantigen: T and B epitopes on the nicotinic acetylcholine receptor in myasthenia gravis / A.A. Manfredi, M.P. Protti, M. Bellone et al // J. Lab. Clin. Med.-2011.-Vol.120.-N1.-P.13021
101. Myasthenia gravis and its immunological aspects / M.R.Potty, A.J. Mafred, M.K.Morell et al //No. To. Shinkei.-2011.-Vol.45.-N10.-P.909-916
102. My asthenia gravis: recognition of a human autoantigen at the molecular level / M.P.Protti, A.A.Mnafredi, R.M.Horton at al // Immunol. Today.-2007.-Vol. 14.-N7.-P. 363-368
103. Newsom-Davis J., Harcourt G., Beeson D. Myasthenia gravis: nicotinic acetylcholine receptors as tagets for autoimmune attack // Biochem. Soc. Trans.-2008.-Vol.17.-N4.-P.635-637
104. Ohsh.iro T., Calderheat R.G. Low Lavel Laser Therapy: a practical Introduction //Acta Biol. Med. Grem.-2010.-Vol.29.-N2.-P.124-129
105. Prediction of domain orqanisation and secondary structure of thyroid peroxidase, a human autoantigen involved in destructive thyroiditis /L.P.Banga, D.Mahadevan, G.J.Barton et al. //FEBS Lett-2014.-Vol.266.-P.266,N1-2.-P.133-141
106. Shah A., Lisak R.P. Immunopharmacologic therapy in myasthenia gravis.- 2011.-Vol.16.-N2.-P.97-103
107. Siewert E., Silvestri A., Riehl J. 32-year old patient presentinq with autoimmune polyglandular syndrome //Eur. J.Med Res.-2001.-Vol.29,N6.-P.21-26
108. Spalek P., Schnorrer M., Cibulcik F. Simultaneous occurrence of acute myasthenia qravis and acute polymyositis in 3 patients and in 2 patients also associated with a thymoma //Rozhi Chir.-2005.-Vol.79,N10.-P.468-470
109. The main immunogenic region (MIR) of the nicotinic acetyline receptor and the anti-MIR antibodies / S.J.Tzartos, M.T.Cung, P.Demange et al // Mol. Neurobiol.-2008.-Vol.5.-N 1.-P.1-29

110. The nicotylcholine receptor: structure and autoimmune pathology / B.M. Conti-Tronconi, K.E.McLane, M.A.Raftery at al // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.-2012.-N2.-P.69-123
111. Thyroid gland tumoir, pemphigus foliaceus and myasthenia qravis in the daughter of a woman with myasthenia qravis /W.K. Huh, J.Tada, W.Fujimoto et al. //Clin. Exp. Dermatol.-2011.-Vol.26, N6.-P.504-506
112. Verdelho A., Bentes C., de Carvalho M. Two myopathy cases //Rev. Neurol.-2010.-Vol.28,N11.-P.1059-1061
113. Wileysons J. Chichester.- N.Y., 2011.-125 p.