



Теренин М.А.¹✉, Коршунов П.В.¹, Гвиц Т.Г.², Осос Е.Л.², Ракоть Г.Ч.², Лихачев С.А.²

¹ 6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Анестезиологическое обеспечение пациентов с миастениями: взгляд невролога и анестезиолога

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Теренин М.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста и редактирование; Коршунов П.В. – редактирование статьи; Гвиц Т.Г. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста и редактирование; Осос Е.Л. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста и редактирование; Ракоть Г.Ч. – написание текста и редактирование; Лихачев С.А. – редактирование.

Подана: 15.07.2023

Принята: 20.09.2023

Контакты: jack_66@mail.ru

Резюме

Миастения – аутоиммунное заболевание нервно-мышечного синапса, в основе которого лежит выработка антител к структурам нервно-мышечного соединения и мышц (ацетилхолиновому рецептору, мышечно-специфической тирозинкиназе и др.), проявляющееся слабостью и патологической утомляемостью поперечно-полосатой мускулатуры. В обзорной статье рассматриваются современные принципы периоперационного ведения пациентов с миастенией. В каждом периоде периоперационного ведения требуется индивидуальный подход с участием мультимодальной команды специалистов (невролог, хирург, анестезиолог-реаниматолог). Основной принцип ведения таких пациентов – избежать усугубления мышечной слабости и сохранить функцию внешнего дыхания.

Ключевые слова: миастения, анестезия, осложнения, периоперационный период, миастенический криз



Terenin M.¹✉, Korshunav P.¹, Hvishch T.², Osos E.², Rakots H.², Likhachev S.²

¹ 6th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Anaesthesia for Patients with Myasthenia Gravis: A View of a Neurologist and an Anesthesiologist

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Terenin M. – the concept and design of the study, writing the article, editing; Korshunav P. – editing; Hvishch T. – the concept and design of the study, writing the article, editing; Osos E. – the concept and design of the study, writing the article, editing; Rakots H. – writing the article, editing; Likhachev S. – editing.

Submitted: 15.07.2023

Accepted: 20.09.2023

Contacts: jack_66@mail.ru

Abstract

Myasthenia gravis – autoimmune disease of the neuromuscular junction, which is based on the production of antibodies to the structures of the neuromuscular junction and muscles (acetylcholine receptor, muscle-specific tyrosinekinase, etc.), characterized by weakness and pathological fatigue of the striated muscles. The review article considers the modern principles of perioperative management of patients with myasthenia gravis. Each period of perioperative management requires an individual approach with the participation of a multimodal team of specialists (neurologist, surgeon, anesthesiologist). The main principle of management of such patients is to avoid aggravation of muscle weakness and maintain respiratory function.

Keywords: myasthenia gravis, anaesthesia, complications, perioperative period, Myasthenic Crisis

■ ВВЕДЕНИЕ

Миастения (М) – аутоиммунное заболевание нервно-мышечного синапса, в основе которого лежит выработка антител (Ат) к структурам нервно-мышечного соединения и мышц (ацетилхолиновому рецептору (АХР), мышечно-специфической тирозинкиназе (MuSK) и др.), проявляющееся слабостью и патологической утомляемостью поперечно-полосатой мускулатуры [1, 2].

Клинически М проявляется флюктуирующей слабостью отдельных мышц (экстраокулярной, бульбарной и дыхательной мускулатуры, мышц туловища и конечностей) [1, 2].

В зависимости от географического положения распространенность М колеблется от 1,5 до 39,3 случая на 100 000 населения [3, 4]. М поражает пациентов всех возрастов, но считается «болезнью молодых женщин и пожилых мужчин» (М с ранним началом в третьем десятилетии (преимущественно женщины) и М с поздним началом у пожилых людей (преимущественно мужчины)) [5].

В настоящее время летальность от заболевания составляет 5–9% [6], общая госпитальная летальность – 2,2%. Наиболее важными предикторами летального исхода

являются возраст и дыхательная недостаточность (ДН) [7]. Уровень смертности несколько выше у мужчин, чем у женщин [6].

Диагностика М основана на анализе особенностей клинической картины, результатов фармакологического теста («прозерина проба» – подкожное введение 2 мл 0,05%-го раствора неостигмина метилсульфата (прозерина) при оценке силы через 30–40 мин. – улучшение или полное исчезновение симптомов мышечной слабости), данных электромиографии (положительный декремент М-ответа) и иммунологического исследования (определение Ат к АХР, MuSK и др.) [8, 9].

Тяжесть М оценивается по шкале Американского фонда миастении гравис (Myasthenia Gravis Foundation of America – MGFA) и классифицируется на пять классов тяжести с делением на подклассы в зависимости от преимущественной локализации мышечной слабости [10].

Заболевание часто связано с морфологическими аномалиями вилочковой железы (гиперплазия, тимома, карцинома). Плановая тимэктомия проводится при выявлении тимомы и карциномы. У пациентов с генерализованной формой М, положительными антителами к АХР, в возрасте до 65 лет для достижения контроля над клиническими симптомами эффективно удаление вилочковой железы [11]. Возможно проведение тимэктомии у пациентов с отрицательными антителами к АХР, у которых не получено адекватного ответа на иммуносупрессивную терапию [11–13].

■ ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ МИАСТЕНИИ

Медикаментозное лечение М направлено на улучшение нервно-мышечной проводимости (НМП) антихолинэстеразными препаратами (АХЭП), воздействие на иммунную систему глюкокортикостероидами (ГКС), цитостатиками (ЦС) и применением внутривенного иммуноглобулина человека (ВВИГ) или уменьшение количества циркулирующих Ат с помощью плазмафереза (ПФ) [12–16].

Пациент с установленным диагнозом М может принимать несколько лекарственных средств (ЛС): АХЭП (пиридостигмина бромид) 60 мг 4–5 раз в день, ГКС (преднизолон, метилпреднизолон), терапию начинают с 10–20 мг преднизолона через день, увеличивая на 5–10 мг каждые 5 дней (до 1–2 мг/кг массы тела). При стационарном лечении повышать дозировку можно быстрее, продолжительность приема до клинического улучшения в среднем 4–6 недель, затем приступить к медленному снижению до минимально эффективной дозы или полной отмены [12, 13, 15].

ЦС (азатиоприн, циклоспорин, микофенолата мофетил и др.) применяются в качестве долгосрочной терапии. Препарат первой линии – азатиоприн в лечебной дозировке 2,5–3 мг/кг/сутки в начале лечения и поддерживающей – 1 мг/кг/день в последующем. Для экстренной предоперационной подготовки ЦС не используются, так как эффект развивается через 4–6 месяцев приема [12–16].

Если на фоне применения АХЭП и иммуносупрессивных ЛС не удается компенсировать состояние пациента, то долгосрочная терапия дополняется короткодействующей иммуномодулирующей терапией с использованием ВВИГ и/или ПФ [12–16].

При проведении ПФ за один сеанс удаляют не более 50–60% (20–25 мл/кг) объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Расчет ОЦП проводится по различным формулам, последние чаще всего внедрены в аппараты для ПФ. Возмещение проводится



коллоидными и кристаллоидными растворами в соотношении 1:1, 20%-ным раствором альбумина с суммарным положительным гидробалансом 110–120% от объема удаленной плазмы. В настоящее время не существует единого мнения по оптимальному графику ПФ, однако большинство авторов рекомендуют 3–6 сеансов в течение 10–14 дней с общим объемом удаленной плазмы в 150% (1,5 ОЦП). Перед каждым сеансом обязателен контроль показателей биохимического анализа крови и гемостазиограммы (общий белок, альбумин, фибриноген) [17, 18].

Осложнения при проведении ПФ [17–19]:

- при установке центрального венозного катетера: венозный тромбоз, пункция артерии, воздушная эмболия, неправильное положение катетера, пневмоторакс, инфекционные осложнения, постпункционная гематома;
- изменение объема циркулирующей жидкости: гипотензия, брадикардия, тахикардия, застойная сердечная недостаточность, отек легких;
- снижение концентрации белков крови: гипоальбуминемия, гипофибриногенемия и др.;
- снижение концентрации принимаемых ЛС (метилпреднизолон и пиридостигмин);
- гипертермия, озноб, головная боль, гематома, гемолиз, анафилаксия;
- цитратная интоксикация (гипокальциемия): неприятные ощущения за грудиной, появление металлического привкуса во рту, снижение артериального давления, одышка, мышечные подергивания, онемение лица, языка.

Противопоказания к ПФ: коагулопатия, тромбоцитопения, тяжелая белково-энергетическая недостаточность [18, 19].

ВВИГ вводится внутривенно методом титрования со скоростью 1 мл/кг/час в дозировке 0,4 г/кг в течение 5 дней (2 г/кг на курс лечения). Клинический эффект наступает на 4-й день от начала лечения и сохраняется в течение 1–2 месяцев после окончания курса [20, 21].

Побочные эффекты при применении ВВИГ: мигренеподобная головная боль, тошнота, гипертермия, миалгия, аритмия, артериальная гипертензия, редко почечная недостаточность, асептический менингит, анафилактическая реакция, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, ложные результаты серологических проб, передача вирусной инфекции (гепатит С), тромбоэмболические осложнения. ВВИГ противопоказаны при тяжелых нарушениях функции почек [18, 20, 21].

В каждом периоде периоперационного ведения пациента с М требуется индивидуальный подход с участием мультимодальной команды специалистов (невролог, хирург, анестезиолог-реаниматолог). Основной принцип ведения таких пациентов – избежать усугубления мышечной слабости и сохранить функцию внешнего дыхания [22, 23].

■ ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Не стоит забывать, что пациентам с М может потребоваться не только тимэктомия, но и любая плановая или экстренная операция. В таких случаях следует провести необходимый объем предоперационного обследования для конкретного хирургического вмешательства [22, 23].

Плановую операцию следует проводить в стабильную фазу заболевания с наличием минимального уровня мышечной слабости или ее отсутствием, даже если это отсрочит оперативное вмешательство [22, 23].

Если операция экстренная и/или состояние пациента нестабильное, следует приложить все усилия, чтобы в первую очередь стабилизировать витальные функции пациента [24]. В таких ситуациях следует учесть общее состояние пациента, чтобы правильно определить тактику послеоперационного ведения в плане ранней экстубации и восстановления функции полноценного внешнего дыхания [15, 25, 26].

Обсуждая с пациентом план лечения, врач должен подчеркнуть, что физический стресс, например, связанный с операцией, может усугубить течение М. Однако впоследствии на фоне коррекции лечения заболевание возвращается к исходному уровню [24, 27].

В дополнение к рутинному предоперационному обследованию пациента с М должны быть уточнены анамнестические данные и выполнено обследование с целью выявления следующих симптомов [28]:

- бульбарные симптомы (дисфагия, дисфония, дизартрия), которые могут предрасполагать к аспирации;
- слабость дыхательной мускулатуры и выраженность одышки;
- миастенический криз (МК) в анамнезе;
- сопутствующие заболевания, включая другие аутоиммунные болезни (например, тиреоидит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка);
- лекарственный анамнез.

Перед операцией пациента с М обязательно должен осмотреть невролог с целью тщательной оценки неврологического статуса с фиксацией в медицинской документации и указанием подробных рекомендаций по ведению данной патологии [22, 23, 29].

Пациенту должна быть выполнена оценка функции аппарата внешнего дыхания в случаях, когда планируется общая анестезия (ОА) с применением миорелаксантов (МР), с целью оптимизации интра- и послеоперационного периода (необходимость в продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ)) [22–24, 29].

Имеющейся литературы недостаточно, чтобы определить уровень предоперационной легочной дисфункции, который предсказывал бы необходимость послеоперационной ИВЛ или риск МК для конкретного хирургического вмешательства.

Результаты ретроспективного обзора пациентов с М, перенесших видеоторакоскопическую тимэктомию, показали, что пациенты с послеоперационным МК имели более низкую форсированную жизненную емкость легких (ЖЕЛ), чем те, у кого его не было (2,1 против 3,0 л) [30].

Следует обсудить с пациентом до операции вероятность послеоперационной ИВЛ [22, 23]. Выделяют ряд факторов, связанных с повышенным риском развития МК с применением ИВЛ после оперативного вмешательства [31, 32]:

- ХОБЛ;
- ИМТ >28 кг/м²;
- продолжительность М >6 лет;
- предоперационные бульбарные или респираторные симптомы;
- генерализованная умеренная или выраженная мышечная слабость;
- МК в анамнезе;
- доза пиридостигмина >750 мг/сутки;
- ЖЕЛ <2–2,9 л;



- декремент амплитуды М-ответа более 18–20%;
- интраоперационная кровопотеря >1000 мл;
- резекция легкого.

Также у пациентов с верифицированной тимомой следует провести скрининг синдрома компрессии средостения (стридор, позиционная одышка, набухание вен шеи лица и отечность лица) [33]. Большие образования тимуса встречаются редко, однако способны вызвать искривление и сдавление трахеи, что может осложнить интубацию трахеи [22]. Пациенты, перенесшие ранее тимэктомию, подвержены риску нарушения проходимости верхних дыхательных путей при индукции анестезии. Предварительно должны быть пересмотрены визуализирующие исследования (например, компьютерная томография органов грудной клетки) [23].

Тщательный сбор лекарственного анамнеза (особое внимание стоит обратить на терапию М и препараты, способные нарушить НМП) имеет решающее значение для оптимизации интра- и послеоперационного периодов для данной категории пациентов [22, 23].

Следует пересмотреть текущую и планируемую медикаментозную терапию М. Рекомендовано продолжить прием пероральных АХЭП на протяжении всего предоперационного периода, за исключением дня операции, поскольку они усиливают бронхиальную секрецию [29]. С целью минимизации бронхореи может потребоваться применение атропина [23, 24].

Рекомендовано снижение дозы цитостатиков перед операцией и в ближайшие несколько дней после с целью уменьшения вероятности послеоперационных инфекционных осложнений [22–24]. Нестероидные иммунодепрессанты обладают длительным действием, и периоперационные перерывы вряд ли окажут значительный эффект на течение М [22]. Как правило, большинство иммунодепрессантов не взаимодействуют с анестезиологическими препаратами. Однако если пациент получает азатиоприн, отмечается пролонгирование действия сукцинилхолина и подавление действия недеполяризующих миорелаксантов (НДМР) [23, 24]. Последнее было подтверждено в исследованиях на животных [34–36].

Терапия ГКС подавляет гипоталамо-гипофизарно-адреналовую связь, и в течение фазы стресса, которой является операция, надпочечники могут реагировать неадекватно [29]. Поэтому таким пациентам может потребоваться введение ГКС в стрессовых дозах в зависимости от хирургической процедуры [37].

Если в предоперационном периоде у пациента декомпенсация М, то ему необходим перед операцией курс ПФ или ВВИГ. Однако недостаточно доказательств в поддержку данной стратегии в отношении снижения частоты осложнений со стороны анестезиологического пособия. В случае, если пероральный прием затруднен, должно быть начато введение неостигмина внутривенно в эквивалентной дозе до тех пор, пока пациент не будет способен принимать АХЭП перорально [29].

В периоперационном периоде у пациентов с М рекомендуется избегать применения некоторых ЛС, которые блокируют НМП (см. таблицу) [22–24, 29].

Пациента с М необходимо госпитализировать в стационар за несколько дней до операции для проведения необходимого дообследования и оптимизации периоперационного периода [23, 24]. Операция должна быть назначена на утро, так как после ночного отдыха мышечная слабость менее выражена [22, 28].

Влияние некоторых лекарственных средств на мышечную силу при миастенических синдромах [13, 29, 38, 39]**The effect of some drugs on muscle strength in myasthenic syndromes [13, 29, 38, 39]**

Группа ЛС	ЛС, усиливающие мышечную слабость	Безопасные ЛС
Антимикробные препараты	Аминогликозиды, ампициллин, полимиксин В, колистин, клиндамицин, линкомицин, макролиды, сульфаниламиды, тетрациклин, ципрофлоксацин, хлорохин и гидроксихлорохин	Изониазид, левомицетин, нитрофураны, рифампицин, цефалоспорины, хилоны/фторхинолоны (налидиксовая кислота)
Противоэпилептические препараты	Барбитураты, бензодиазепины в высокой дозе, габапентиноиды, дифенин, карбамазепин, триметин	Препараты вальпроевой кислоты, гексамидин
Психотропные препараты	Бензодиазепины в высокой дозе, нейролептики (аминазин, амитриптилин), препараты лития	Тиоридазин, бензодиазепины в малых дозах
Гормональные препараты	ГКС (фторсодержащие: дексаметазон), препараты адренокортикотропного гормона, оральные контрацептивы, окситоцин, гормоны щитовидной железы	–
Кардиологические препараты	Бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ганглиоблокаторы, гуанетидин, лидокаин (внутривенно), новокаиномид, прокаинамид, статины, хинидин, фуросемид	Дигоксин, метилдопа, резерпин, спиронолактон, триамтерен
Анальгетики, противовоспалительные препараты	Производные морфина, хинин, D-пеницилламин	Ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), препараты золота, пентазоцин
Другие	Альфа-интерферон, антациды, ботулотоксин, гамма-оксимасляная кислота, йодсодержащие рентгенконтрастные средства, миорелаксанты, препараты магния, слабительные, токолитики (внутривенные)	–

■ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

У пациентов с М план ведения анестезии разрабатывается индивидуально в зависимости от следующих факторов [22–24]:

- тяжести М и ее терапии;
- сопутствующей патологии;
- типа (экстренная или плановая), объема и продолжительности операции.

При премедикации рекомендуется избегать применения седативных препаратов (например, диазепама), опиоидных анальгетиков и других ЛС, усиливающих мышечную слабость. Если премедикация необходима, следует вводить наименьшую эффективную дозу постепенно (например, мидазолам 0,5 мг внутривенно) при постоянном наблюдении за признаками бульбарной слабости и ДН [22–24, 29, 38].

При проведении хирургического вмешательства у пациентов с М следует отдавать предпочтение различным методам местной анестезии, особенно при наличии ДН и/или бульбарных симптомов. При выборе местного анестетика рекомендуется использовать местный анестетик амидного типа (например, бупивакаин, ропивакаин), так как метаболизм эфирных анестетиков теоретически нарушается из-за действия АХЭП. Хотя крупных исследований, доказывающих этот эффект, не проводилось [22, 23]. Для регионарной анестезии лидокаин следует применять



с осторожностью, за исключением его внутривенного введения, что обусловлено усилением мышечной слабости [38].

При операциях на верхних конечностях у большинства пациентов блокады плечевого сплетения межлестничным или надключичным доступом приводят к параличу диафрагмы на стороне блока за счет односторонней блокады диафрагмального нерва, возможно, на много часов, что может быть непереносимо пациентами с нарушением дыхания [23]. Однако применение небольших доз местного анестетика и ультразвукового контроля при проведении периферической блокады может помочь в минимизации риска данного осложнения [22].

При высоких уровнях нейроаксиальной анестезии (выше среднегрудного отдела) развивается паралич вспомогательной дыхательной мускулатуры. Пациенты с предоперационной ДН или бульбарной слабостью могут не переносить такие уровни моторного блока [22, 23].

Если необходимо использовать ОА, у пациентов с М рекомендуется тотальная внутривенная анестезия (ТВА). При М разрешается применение пропофола, тиопентала натрия, кетамина и этиomidата (не зарегистрирован в Республике Беларусь) [40, 41]. Для индукции и поддержания ТВА рекомендуется применение препаратов короткого и ультракороткого действия (пропофол и фентанил/ремифентанил) [22–24, 29, 38].

Наибольшей безопасности в периоперационном периоде при М можно добиться путем сочетания общей и регионарной анестезии (например, внутривенная и эпидуральная анестезия), тем самым достигая мультимодальной аналгезии [29].

В ситуациях, когда необходима миорелаксация, может быть применима ингаляционная анестезия. Это обусловлено тем, что ингаляционные анестетики (ИА) обеспечивают дозозависимую миорелаксацию без применения МР с последующим восстановлением нервно-мышечной проводимости по мере элиминации ингаляционного агента, без необходимости использования препаратов для реверсии нейромышечного блока (НМБ) [23, 29]. Несмотря на то, что миоплегия может быть обеспечена мощными ИА без МР, восстановление НМП при данной технике анестезии бывает длительным [29]. Нецелесообразно использовать галотан (не зарегистрирован в Республике Беларусь) и изофлуран в связи с высокой чувствительностью пациентов с М к их действию [42, 43]. В настоящее время препаратом выбора является севофлуран [22, 23].

Следует соблюдать осторожность при применении МР. Пациенты с М не чувствительны к обычным дозам сукцинилхолина, что может потребовать увеличения дозировки. Это обусловлено уменьшением количества нормально функционирующих АХР в нервно-мышечном синапсе [22–24, 29, 38].

Напротив, при М регистрируется повышенная чувствительность при использовании НДМР, что проявляется быстрым началом действия и удлинением продолжительности миоплегии [23, 29]. Поэтому применяемая дозировка последних должна быть снижена (10–20% от расчетной дозы). В случаях неизбежности применения НДМР предпочтение отдается сочетанию рокурониума бромида с сугмадексом в качестве реверсионного агента. При их недоступности используются МР средней продолжительности действия (атракуриум или цисатракуриум) в уменьшенной дозировке. МР длительного действия (например, пипекурония бромид) противопоказаны [29, 38].

На фоне терапии пиридостигмином изменяется мышечный ответ на действие МР: пролонгируется действие сукцинилхолина и мивакуриума, уменьшается чувствительность к НДМР [44, 45].

Реверсия НДМР непредсказуема при использовании АХЭП (например, неостигмина), особенно у тех пациентов, которые принимают их на постоянной основе [23].

Также после предоперационного ПФ уменьшается активность псевдохолинэстеразы, что влечет за собой увеличение продолжительности миоплегии (при использовании НДМР, метаболизирующихся путем элиминации Хоффмана) и риск развития «двойного блока» (при использовании сукцинилхолина, особенно при повторном введении) [29].

При вводимой и поддерживающей миоплегии у пациентов с М целесообразно применение нейромышечного мониторинга [29]. Клинические признаки реверсии НМП (например, пятисекундный подъем головы, ЖЕЛ ≥ 15 мл/кг, оценка силы сжатия руки) являются ненадежными у пациентов с М [23].

Стратегия анестезии для пациентов с М должна быть разработана таким образом, чтобы максимизировать возможность экстубации в конце операции. Критерии для экстубации должны быть такими же, как и для любого хирургического пациента, с подтверждением адекватной вентиляции и оксигенации, мышечной силы с сохранением защитных бульбарных рефлексов. Если после реверсии НМБ не произошло адекватного восстановления НМП, пациенту может потребоваться продленная ИВЛ до тех пор, пока основная проблема (например, МК) не будет диагностирована и устранена [22–24].

■ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Ведение пациента с М в послеоперационном периоде рассматривается индивидуально с учетом следующих факторов [22–24, 29]:

- клинические особенности (в т. ч. наличие признаков развития МК);
- объем, продолжительность и характер оперативного вмешательства;
- техника анестезии;
- необходимость в послеоперационном уходе, в т. ч. адекватной аналгезии.

Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в палате посленаркозного наблюдения, и при необходимости их необходимо перевести в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР). Показания перевода в ОИТР после операции [22–24, 29]:

- наличие признаков МК;
- наличие тяжелой сопутствующей кардиальной патологии;
- наличие признаков выраженной бульбарной дисфункции (особенно слабый кашлевой рефлекс);
- применение длительных опиоидных анальгетиков (морфин);
- применение МР (даже однократное введение);
- наличие признаков слабости дыхательной мускулатуры;
- длительные и обширные операции.

В раннем послеоперационном периоде рекомендуется дифференцировать признаки мышечной слабости с остаточным действием МР, анальгетиков, седативных средств и некоторых препаратов, влияющих на НМП. Последние могут не только потенцировать действие МР, но и усугублять скрытую предшествующую



нервно-мышечную патологию. Например, D-пеницилламин вызывает симптомокомплекс, не дифференцируемый от М у некоторых пациентов, получающих этот препарат по поводу других аутоиммунных заболеваний. Если прекратить применение данного ЛС, миастеноподобная симптоматика постепенно регрессирует [29].

Особое место занимает послеоперационное обезболивание. Применение опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде приводит к угнетению дыхания, что может быть опасно, особенно если это накладывается на исходную мышечную слабость. Однако не менее важно избегать чрезмерного хирургического стресса (например, боли), который может спровоцировать МК [24]. Поэтому с этой целью пациентам с М рекомендуется применение мультимодальной анальгезии (методики местной анестезии, ацетаминофен (парацетамол) в комбинации с НПВП и др.) [29].

■ МИАСТЕНИЧЕСКИЙ КРИЗ

В послеоперационном периоде есть риск развития МК – ДН или отсроченной послеоперационной экстабуции более чем на 24 часа. Основной причиной развития МК в послеоперационном периоде может стать несвоевременно установленный диагноз, декомпенсированное состояние по М, воспалительные осложнения, назначение сразу высоких доз или несвоевременное и быстрое снижение дозы ГКС, передозировка АХЭП, декомпенсация сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, почечная недостаточность и др.), применение ЛС, ухудшающих НМП, беременность и послеродовой период [16, 46–49].

МК возникает из-за слабости дыхательной и бульбарной мускулатуры, которая может сочетаться с глазодвигательными нарушениями и слабостью других групп мышц. Необходимо обращать внимание на психомоторное возбуждение, беспокойство, страх, спутанность сознания на фоне нарастающей гипоксии. МК не должен быть фатальным, если пациент получает своевременную респираторную поддержку и соответствующую иммунотерапию [48, 49].

По механизму развития кризы при М делятся на миастенический и смешанный миастенически-холинергический [48, 49].

Истинный МК развивается у пациентов с ранее неустановленным диагнозом миастении или при недостаточной терапии (низкая доза АХЭП и/или ГКС и ЦС). Отличительными признаками МК являются: мидриаз, снижение слюноотделения, сухость во рту, сгущение слюны, дилатация бронхов со снижением их секреторной способности, ослабление перистальтики кишечника, сухость кожи, тахикардия, артериальная гипертензия, бледность кожных покровов [48, 49].

Избыточная терапия АХЭП, приводящая к гиперполяризации постсинаптической мембраны и функциональному параличу мышц, может привести к развитию смешанного миастенически-холинергического криза (в литературе встречается под названием «холинергический криз»). Клинические проявления: миоз, слюнотечение, сужение бронхов с увеличением трахеобронхиальной секреции, повышение перистальтики кишечника, потоотделение, брадикардия, артериальная гипотензия, гиперемия кожных покровов, появление мышечных подергиваний [48, 49]. Поэтому ЛС данной группы следует вводить медленно и с осторожностью в течение первых 48 часов послеоперационного периода. Кроме того, в целях профилактики послеоперационных легочных осложнений важно осуществлять тщательный туалет верхних дыхательных путей с учетом того, что АХЭП усиливают саливацию и бронхорею [29].

При развитии МК с ИВЛ (5-й класс тяжести по MGFA) требуется коррекция патогенетической терапии: обязательная отмена АХЭП (пиридостигмина бромид, прозерина) и проведение пульс-терапии ГКС (500–1000 мг метилпреднизолона внутривенно капельно ежедневно № 5) с последующим переходом на ежедневный прием внутрь в дозе 1–2 мг/кг по преднизолону до достижения компенсации, при необходимости подключение ПФ и/или ВВИГ. Иммуносупрессанты (азатиоприн, циклоспорин, микофенолата мофетил, циклофосфан) для купирования кризового течения М не применяются из-за их длительного латентного действия [48].

С 3–7-го дня ИВЛ проводится «прозериновая проба» (1,5–2,5 мл 0,05%-го раствора неостигмина метилсульфата (прозерина) подкожно + атропин 0,5 мл). ИВЛ продолжается в течение 30 мин. после инъекции (время, необходимое для получения эффекта прозерина). Затем пациента отключают от аппарата ИВЛ (не экстубируя) и оценивают эффективность самостоятельного дыхания. Если адекватное самостоятельное дыхание продолжается не менее 4 часов, вновь вводят прозерин с атропином в той же дозе. В случае положительного результата пациента экстубируют и переводят на прием АХЭП внутрь (240–360 мг пиридостигмина бромида в сутки). Экстубацию считают успешной, если у пациента сохраняется спонтанное дыхание в течение 72 часов после экстубации. Проводится контроль оксигенации и уровня сознания. Если функция дыхательной мускулатуры по-прежнему остается недостаточной или эффект от инъекции продолжается менее 4 часов, пациента вновь подключают к аппарату ИВЛ. Параллельно проводится патогенетическая терапия. Если в течение 3 суток на ИВЛ не регистрируется самостоятельное дыхание, необходимо выполнить трахеостомию [48–50].

По данным ряда авторов, применение ПФ в период МК имеет более предсказуемый результат, позволяет достичь более быстрого купирования дыхательных нарушений и экстубировать пациента [16–18]. Однако ВВИГ является хорошей альтернативой у пациентов, которым противопоказан ПФ [49–51].

■ АНЕСТЕЗИЯ У ПАЦИЕНТОК АКУШЕРСКОГО ПРОФИЛЯ

Вопрос о способе родоразрешения решается по акушерским показаниям. Противопоказано введение сернокислой магнезии для лечения преэклампсии (угнетение высвобождения ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах и снижение моторной чувствительности) – угнетение НМП [52].

Предпочтительно проведение регионарной анестезии и анальгезии. Как и у других хирургических пациентов, у акушерских пациенток следует оценивать степень бульбарной дисфункции и слабости дыхательных мышц, а также прогнозируемую способность переносить среднегрудные уровни нейроаксиальной блокады [23]. Обычно регионарная анальгезия хорошо переносится при развитии блока не выше Th₁₀ [52]. При значительных бульбарных или респираторных нарушениях при кесаревом сечении следует проводить ОА [23].

Нейроаксиальная (спинальная/эпидуральная) анальгезия является предпочтительным методом контроля боли во время родов у пациенток с М, поскольку она уменьшает или устраняет потребность в системном введении опиоидных анальгетиков, тем самым сводя к минимуму угнетение дыхания у пациенток с ДН [23, 29]. Рекомендовано раннее начало применения регионарной анальгезии [52].



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с М план анестезиологического пособия разрабатывается индивидуально с участием мультимодальной команды (невролог, хирург, анестезиолог-реаниматолог) в зависимости от тяжести М и ее терапии, сопутствующей патологии, типа (экстренная или плановая), объема и продолжительности операции с учетом лекарственного анамнеза.

Необходимым условием обеспечения безопасности анестезии и получения наилучшего эффекта от планового оперативного вмешательства является максимальная компенсация миастенических нарушений к моменту операции и использование анестезиологического пособия с наименьшим риском усугубления мышечной слабости.

При экстренном оперативном вмешательстве необходимо учесть общее состояние пациента, чтобы правильно определить тактику послеоперационного ведения в плане ранней экстубации и восстановления функции полноценного внешнего дыхания.

Наличие МК в анамнезе или более высокая степень тяжести М являются неблагоприятными факторами оперативного вмешательства.

При развитии МК важно помнить об обязательной отмене АХЭП во время проведения ИВЛ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *Journal of autoimmunity*. 2014;52:90–100. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.12.011.
2. Gilhus N.E. Myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.* 2016;375(26):2570–2581. DOI: 10.1056/NEJMra1602678.
3. Bubuioc A.M., Kudebayeva A., Turuspekova S., et al. The epidemiology of myasthenia gravis. *Journal of medicine and life*. 2021;14(1):7–16. DOI: 10.25122/jml-2020-0145.
4. Mevius A., Jöres L., Biskup J., et al. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. *Neuromuscular Disorders*. 2023;33:324–333. DOI: 10.1016/j.nmd.2023.02.002.
5. Avidan N., Le Panse R., Berrih-Aknin S., et al. Genetic basis of myasthenia gravis – A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2014;52:146–153. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.12.001.
6. Grob D., Brunner N., Namba T., et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle and Nerve*. 2008;37(2):141–149. DOI: 10.1002/mus.20950.
7. Alshekhlee A., Miles J.D., Katirji B., et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology*. 2009;72(18):1548–1554. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a41211.
8. Keesey J.C. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2004;29(4):484–505. DOI: 10.1002/mus.20030.
9. Thanvi B.R., Lo T.C. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J.* 2004;80(950):690–700. DOI: 10.1136/pgmj.2004.018903.
10. Jaretzki A.I., Barohn R.J., Ernstoff R.M., et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Neurology*. 2000;55(1):16–23. DOI: 10.1212/WNL.55.1.16.
11. Okumura M., Shiono H., Minami M., et al. Clinical and pathological aspects of thymic epithelial tumors. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;56:10–16. DOI: 10.1007/s11748-007-0177-8.
12. Sanders D.B., Wolfe G.L., Benatar M., et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419–425. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002790.
13. Narayanaswami P., Sanders D.B., Wolfe G., et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology*. 2021;96(3):114–122. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001124.
14. Díaz-Manera J., Rojas-García R., Illa I. Treatment strategies for myasthenia gravis. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(8):1329–1342. DOI: 10.1517/14656560902950619.
15. Yamada Y., Yoshida S., Suzuki K., et al. Efficacy of perioperative high-dose prednisolone therapy during thymectomy in myasthenia gravis patients. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:1–8. DOI: 10.1186/1749-8090-8-226.
16. Melzer N., Ruck T., Fuhr P., et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol.* 2016;263(8):1473–1494. DOI: 10.1007/s00415-016-8045-z.
17. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aquil N., et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019;34:171–354. DOI: 10.1002/jca.21705.
18. Godoy D.A., Mello L.J., Masotti L., et al. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(9A):627–639. DOI: 10.1590/0004-282X20130108.
19. Winters J.L. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012(1):7–12. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.7.
20. Donyush E. Use of intravenous immunoglobulins in clinical practice. *Current Pediatrics*. 2011;10(2):49–63. (In Russian)

21. Gajdos P, Chevret S, Toyka K.V. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12(12):CD002277. DOI: 10.1002/14651858.CD002277.pub4.
22. Daum P, Smelt J, Ibrahim I.R. Perioperative management of myasthenia gravis. *BJA Education.* 2021;21(11):414–419. DOI: 10.1016/j.bjae.2021.07.001.
23. Kveraga R, Pawlowski J. Anesthesia for the patient with myasthenia gravis. *UpToDate.* 2023. Available from: https://www.uptodate.com/contents/anesthesia-for-the-patient-with-myasthenia-gravis?source=mostViewed_widget. (accessed 26 April 2023)
24. Collins S, Roberts H, Hewer I. Anesthesia and perioperative considerations for patients with Myasthenia Gravis. *AANA Journal.* 2020;88(6):485–491.
25. Juel V.C. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol.* 2004;4(1):75–81. DOI: 10.1055/s-2004-829595.
26. Zieliński M, Kuźdał J, Staniec B, et al. Safety for preoperative use of steroids for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(2):407–411. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.01.037.
27. Klingler W, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Complications of anaesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord.* 2005;15(3):195–206. DOI: 10.1016/j.nmd.2004.10.017.
28. Jamal B.T., Herb K. Perioperative management of patients with myasthenia gravis: prevention, recognition, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107:612–615. DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.01.015.
29. Zabolotskiy I.B., Belkin A.A., Butrov A.V., et al. Perioperative management of patients with neuromuscular diseases. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2019;1:6–26. (In Russian)
30. Lee H.S., Lee H.S., Lee H.E., et al. Predictive factors for myasthenic crisis after videoscopic thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2015;52(2):216–220. DOI: 10.1002/mus.24531.
31. Chigurupati K., Gadhinlajkar S., Sreedhar R., et al. Criteria for Postoperative Mechanical Ventilation After Thymectomy in Patients With Myasthenia Gravis: A Retrospective Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(1):325–330. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.06.045.
32. Leventhal S.R., Orkin F.K., Hirsh R.A. Prediction of the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Anesthesiology.* 1980;53(1):26–30. DOI: 10.1097/0000542-198007000-00006.
33. Başkan S., Örnek D., Güney A., et al. Management of anaesthesia in a patient with myasthenia gravis. *Int J Anesthetic Anesthesiol.* 2015;2:022 DOI: 10.23937/2377-4630/211022.
34. Gramstad L. Atracurium, vecuronium and pancuronium in end-stage renal failure. Dose-response properties and interactions with azathioprine. *Br J Anaesth.* 1987;59(8):995–1003. DOI: 10.1093/bja/59.8.995.
35. Dretchen K.L., Morgenroth V.H., Standaert F.G., et al. Azathioprine: effects on neuromuscular transmission. *Anesthesiology.* 1976;45(6):604–609.
36. Glidden R.S., Martyn J.A., Tomera J.F. Azathioprine fails to alter the dose-response curve of d-tubocurarine in rats. *Anesthesiology.* 1988;68(4):595–598. DOI: 10.1097/0000542-198804000-00018.
37. Woodcock T., Barker P., Daniel S., et al. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency. *Anaesthesia.* 2020;75:654–663. DOI: 10.1111/anae.14963.
38. Freedman R., Herbert L., O'Donnell, editors. *Oxford handbook of anaesthesia (5th edition).* UK: Oxford University Press, 2022. 1272 p.
39. Shcherbakova N.I., Khrushcheva N.A., Suponeva N.A., et al. Medicines that are contraindicated in myasthenia gravis. A case report of latent forms of myasthenia gravis manifestation after D-penicillamine, timolol, magnesium sulfate, botulinum toxin A, mercaptozolin administration. *Neurologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal).* 2017;22(3):112–121. (In Russian). DOI: 10.18821/1560-9545-2017-22-3-112-121.
40. O'Flaherty D., Pennant J.H., Giesecke A.H., et al. Total intravenous anesthesia with propofol for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *J Clin Anesth.* 1992;4(3):241–244. DOI: 10.1016/0952-8180(92)90074-b.
41. Florence A.M. Anaesthesia for transcervical thymectomy in myasthenia gravis. *Ann R Coll Surg Engl.* 1984;66(5):309–312.
42. Nilsson E., Paloheimo M., Müller K., et al. Halothane-induced variability in the neuromuscular transmission of patients with myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989;33(5):395–401. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1989.tb02931.x
43. Rowbottom S.J. Isoflurane for thymectomy in myasthenia gravis. *Anaesth Intensive Care.* 1989;17(4):444–447. DOI: 10.1177/0310057X8901700408
44. Eisenkraft J.B., Book W.J., Mann S.M., et al. Resistance to succinylcholine in myasthenia gravis: a dose-response study. *Anesthesiology.* 1988;69(5):760–763. DOI: 10.1097/0000542-198811000-00021
45. Baraka A. Suxamethonium block in the myasthenic patient. Correlation with plasma cholinesterase. *Anaesthesia.* 1992;47(3):217–219. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1992.tb02122.x
46. Ando T., Omasa M., Kondo T., et al. Predictive factors of myasthenic crisis after extended thymectomy for patients with myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48(5):705–709. DOI: 10.1093/ejcts/ezu530.
47. Kim W.H., Kim J.H., Kim E.K., et al. Myasthenia gravis presenting as isolated respiratory failure: a case report. *Korean J Intern Med.* 2010;25(1):101–104. DOI: 10.3904/kjim.2010.25.1.101.
48. Wendell L.C., Levine J.M. Myasthenic crisis. *The Neurohospitalist.* 2011;1(1):16–22. DOI: 10.1177/1941875210382918.
49. Clayton B., Cho S. M., Li Y. Myasthenic crisis. *Muscle & Nerve.* 2023;68(1):8–19. DOI: 10.1002/mus.27832.
50. Kalita J., Kohat A.K., Misra U.K. Predictors of outcome of myasthenic crisis. *Neurol Sci.* 2014;35:1109–1114. DOI: 10.1007/s10072-014-1659-y.
51. Dalakas M.C. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle & Nerve.* 1999;22(11):1479–1497. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199911)22:11<1479::aid-mus3>3.0.co;2-b.
52. Floka S.E. Myasthenia gravis during pregnancy: anesthetic and obstetric aspects. Russian Obstetrical Anesthesiologists and Intensivists Association. 2015. Available at: https://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2014/11/Floka_Miasteniya-vo-vremya-beremennosti_2013.pdf. (accessed 29 April 2023). (In Russian)