

**Медицински университет – София**  
**Медицински факултет**  
**Катедра Неврология**

д-р Ваня Валентинова Денева

**Миастенни кризи- диагностика, мониториране и съвременни  
терапевтични подходи**

Научен ръководител:  
доц. д-р Милена Миланова, д.м.

## **Резюме**

*Миастенната*

*криза е най-тежката клинична изява на автоимунната миастения-Миастения гравис. Тя се нуждае от бързо разпознаване и своевременно подпомагане на дишането, както и от приложение на специфична имунотерапия. Целта на това проучване е да опише българска кохорта от 97 пациента, 26 от които с Миастенна криза. На базата на официални за страната данни за хоспитализациите съобщаваме и честотата на Миастения гравис (4,9 ‰) и Миастенна криза (0,59‰). Търсейки допълнителни рискови фактори за развитие на криза откриваме силна завизимост от наличието на депресия ( $p=0,001$ ). Сравнявайки два терапевтични протокола при миастенна криза – самостоятелно приложение на кортикостероиди и в комбинация с IvIG, не откриваме статистическа значима разлика за изхода, но по-ранно начало на подобрение за групата с IvIG. Описваме също и случай с вероятно съчетание на тимом, Миастенна криза и лимбичен енцефалит с литературна справка. В заключение предлагаме алгоритъм за поведение при подозирана Миастенна криза.*

## **Summary**

*The Myasthenic*

*crisis is the most severe clinical manifestation of autoimmune myasthenia gravis. It requires prompt recognition and start of respiration support as well as instauration of specific immunotherapy. The following study aims at describing a cohort of 97 Bulgarian patients with autoimmune Myasthenia, 26 of which presenting with a crisis. We announce the frequencies of Myasthenia gravis (4,9 ‰) and Myasthenic crisis (0,59‰) registered in Bulgaria, based on official statistics on hospitalizations. Researching additional risk factors which provoke crisis, we discovered strong correlation with depression ( $p=0,001$ ). Comparing two treatment protocols on Myasthenic crisis – application of corticosteroids versus combined treatment with IvIG, we discovered no significant difference in the outcome, except for earlier initial improvement in the group with IvIG. In addition we describe a possible case of patient with thymoma, Myasthenic crisis and limbic encephalitis, providing literature review. In conclusion we propose an algorithm for behavior in the event that a Myasthenic crisis is suspected.*

### Използвани съкращения

АХЕ - анти-ацетилхолинестеразен медикамент

БТЕ - белодробна тромбоемболия

ДН - дихателна недостатъчност

ИБВ - изкуствена белодробна вентилация

КС - кортикостероиди

МГ - миастения гравис

МК - миастенна криза

СМАП - сумарен моторен акционен потенциал

ЦНС - централна нервна система

AZT - азатиоприн

LEMS - синдром на Итън- Ламберт

IvIG - интравенозни имуноглобулини

AChR - ацетилхолинов рецептор

MuSK - мускулно-скелетна тирозин киназа

AChR-МГ - МГ с антитела срещу ацетилхолиновия рецептор

MuSK-МГ - МГ с антитела срещу мускулно-скелетна тирозин киназа

LRP 4 - ниско плътностен рецепторно зависим протеин 4

LRP 4-МГ - МГ с антитела срещу ниско плътностен рецепторно зависим протеин 4

## Съдържание

1. Литературен обзор.....	5
1.1. Въведение	
1.2. Миастения гравис	
1.2.1. Епидемиологични данни	
1.2.2. Патофизиология и серологични изследвания	
1.2.3. Клинична картина и скали за оценка	
1.2.4. Диагноза	
1.2.5. Лечение	
1.3. Миастенна криза.....	24
1.3.1. Дефиниция и епидемиологични данни	
1.3.2. Провокиращи фактори	
1.3.3. Патофизиология	
1.3.4. Диагноза	
1.3.5. Диференциална диагноза	
1.3.6. Мониторинг при пациенти в криза	
1.3.7. Лечение на миастенна криза и проследяване	
1.3.8. Тимус и миастенна криза	
2. Цел и задачи.....	54
3. Материали, методи и изследван контингент.....	56
4. Резултати.....	62
5. Клиничен случай с литературен обзор.....	87
6. Обсъждане.....	90
7. Алгоритъм на поведение при Миастенна криза.....	110
8. Изводи.....	111
9. Приноси.....	113
10. Библиография и публикации на автора по темата на дисертационния труд.....	114

## **1. Литературен обзор**

### **1.1. Въведение**

Миастенна криза (МК) е животозастрашаващо състояние, причинено от нарушение на нервно-мускулното предаване в напречно-набраздената мускулатура, водещо до остро възникваща дихателна недостатъчност и необходимост от изкуствено подпомагане на дишането. (8, 27) В класическия си смисъл и обект на настоящата работа са миастенни кризи при възрастни пациенти с придобита, автоимунна форма на Миастения гравис(МГ). Състоянието изисква бърза диагностична ориентация, своевременно приложение на реанимационни техники за овладяване на дихателната недостатъчност и включване на имуномодулираща терапия. При адекватен подход прогнозата е добра.

В широк смисъл нарушение на нервно-мускулното предаване с развитие на миастенна криза може да възникне и при редица други заболявания, при които има безболезнена, патологична уморяемост на волевата мускулатура (27). Те ще бъдат разгледани при обсъждане на диференциалната диагноза на МК.

### **1.2. Миастения гравис**

#### **1.2.1.Епидемиологични данни**

По литературни данни Миастения гравис (МГ) е сравнително рядко автоимунно заболяване. Наблюдението над епидемиологичните проучвания в световен мащаб през последните 60 години показва големи вариации в заболеваемостта и разпространението на заболяването. Данни от разгърнат

метаанализ за Европа и САЩ от 2010г. посочва честота на новите случаи общо за МГ 5,3 на милион за година, като варира в различните проучвания от 1,7 до 21,3 на милион на година. Разпространението е от 15 до 179 на милион души население, средно 77,7 на милион. или 7 души на 100 000 население. Заболеваемостта за МГ с антитела срещу ацетилхолиновите рецептори (AChR-МГ) е 7,3/милион/ година, а за МГ с антитела срещу мускулно-скелетната тирозин киназа (MuSK-МГ) 0,1-0,32 за милион за година. (24) Засягат се два пъти повече жени. Забелязва се бимодално разпределение на заболеваемостта с първи пик между втора и трета декада от живота с превалиране на женския пол и втори пик между шеста и осма декада с превалиране на мъжкия пол. Едно съвременно мащабно обследване на 5500 хоспитализирани болни с МГ в САЩ потвърждава това разпределение. В него честота на хоспитализациите при жените е 2-3 пъти по-висока до петата декада, докато при мъжете тя е по-висока през шеста, седма, осма декада. Годишната заболеваемост при чернокожите жени е значително по-висока спрямо белите жени, чернокожите и белите мъже(13).

Преди ерата на съвременната терапия смъртността от МГ е била 50 % за 10 годишен период. С навлизането на техниките на интензивната терапия, имунотерапията и тимектомията продължителността на живота за пациентите с МГ е практически изравнена с тази на здравите индивиди(91). Все още, обаче при част от тях физическият капацитет и качество на живот са намалени, а рискът от усложнения е повишен.

Общата смъртност от МГ варира от 0.06 до 0.89 на милион за година.(24) Болничната смъртност от МГ е ниска 2,2 - 4 % , като по-висока е за пациентите с МК. Като основни рискови фактори за летален изход се посочват напредналата възраст и развитието на ДН. (13, 123)

### 1.2.2. Патофизиология на МГ и серологични изследвания

При МГ се засяга постсинаптичната мембрана на нервно-мускулния синапс на скелетната мускулатура(101). В патофизиологичния процес участват автоантитела, насочени срещу различни части на тази мембрана и в частност към ацтил- холиновия рецептор, чиято функция бива компрометирана. В резултат химичната сигнализация от неврона посредством ацетилхолиновите молекули не може да осигури необходимия акционен потенциал на моторната плоча за последваща деполяризация на мускулната мембрана. Клиничната изява на този патологичен процес е липса на мускулна контракция и мускулна слабост. За да има клинична проява е нужна загуба от над 60% от активните рецептори на моторната единица и това е характерно както за придобитите, така и а вродените миастенни синдроми. До този момент са описани няколко основни антигена за антителата при МГ - *ацетилхолиновия рецептор (AChR)*, *мускулната специфична тирозин киназа (MuSK)* и *ниско плътностния рецепторно зависим протеин 4 (LRP 4)*. При някои пациенти се откриват и друг тип антитела, насочени към интрацелуларни мускулни компоненти, като анти-титин, анти-рианодин, анти-волтаж зависими калциеви канали и др. Антителата срещу AChR биват три типа- свързващи, блокиращи и модулиращи. С най-голямо значение за диагнозата са свързващите, на чието търсене се базират масовите скринингови тестове.(59)Тези антитела се откриват при 80-90 % от пациентите с генерализирана МГ и в около 50% с очна форма. В зависимост от наличието им доскоро пациентите се поделяха на серопозитивни и серонегативни. Фалшиво положителни резултати (без съпътстващо заболяване МГ) са докладвани при пациенти с тимом, синдром на Итън-Ламберт(LEMS), дребно-клетъчен белодробен карцином и ревматоиден

артрит, лекуван с пеницилами, невромиелитис оптика, както и при 1-3% от възрастните индивиди над 70 години. (59) Определянето на блокиращите антитела се счита че има значение при остро влошаване на МГ, докато модулиращите антитела са повишени при пациенти с ранно начало под 40 години и тимом. Клиничното им значение, обаче е ограничено поради значително по-ниският им титър и честата им асоциация със свързващите анти-AChR антитела, което затруднява интерпретацията. (59) В групата на серонегативните в до 40% се откриват антитела срещу MuSK - трансмембранен белтък, участващ в агрегацията на AChR. Това са 5-10% от всички случаи на МГ. Изключително редки са случаите на придобита МГ, при които се откриват едновременно и двата вида антитела (35). Случаите, при които липсват и двата вида антитела се означават като двойно серонегативни. В около 10 % от тях в последните години се откри трети вид антитела- LRP 4. Той е рецептор на невроналния агрин и има отношение към конформацията на ацетилхолиновия рецептор посредством активиране на MuSK (133,134) Посочените три антитела са специфични за МГ, поради високата корелация с диагнозата. Механизмът на антитяло увредата се оказва различен за различните видове антитела. При AChR-МГ антителата са предимно от клас IgG1 които се свързват директно с рецептора. Те могат да активират комплементната каскада с предизвикване на рецепторна лиза, функционално да инактивират/блукитрат/ ацетилхолиновия рецептор или да предизвикат антигенна модулация. Резултатът е редуция на общия пул активни рецептори, способни да се свържат с отделения ацетилхолин по време на нервно-мускулната сигнализация и отслабване на мускулния отговор. Същевременно чрез ретроградна сигнализация при AChR-МГ в пресинаптичната част на синапса се образуват компенсаторно по-голям брой везикули с ацетилхолин. Тази функция се счита за опосредствана от LRP 4.



При MuSK-МГ механизмът не е изяснен, но е сигурно че комплемента не играе съществена роля, поради участието предимно на антитела от клас IgG4.(78) Друга основна разлика с AChR-МГ е, че пресинаптичната сигнализация е инхибирана и не повишава, а дори намалява броя на сигналните везикули. Допуска се, че на тези особености се дължи и необичайно тежката клиника при някои от случаите с MuSK-МГ.(70)

Въпреки, че няма сигурни данни за участието им в патогенезата на МГ, изследването на антителата срещу други участъци на мускулите и синапса имат своето клинично значение. Така например анти-титин антителата не са специфични за МГ и се откриват и при други аутоимунни заболявания, но е известно, че асоциацията им с анти-AChR антитела при пациенти с ранно начало на МГ е често свързана (в 70-80%) с наличие на тимом. Откриват се и при около 50% от нетимоматозните пациенти с късно начало на заболяването. Като цяло титърът им корелира с тежестта на заболяването. Има наблюдения, че често позитивни при рефрактерни на терапия случаи включително и на тимектомия и не се откриват при пациенти с анти MuSK-антитела, нито при двойно серонегативни пациенти. Наличието на миопатия при анти-титин позитивните пациенти може да обясни и по-изразената мускулна слабост при тях. Съвместното наличие анти-рианодин и анти-титин антитела повишава чувствителността за наличие на тимом при МГ до 95%, специфичността до 70%.(102) Тази комбинация може да се открие и при пациенти със съпътстващ миастенията миокардит или миозит, вероятно във връзка със сърдечните усложнения и внезапната смърт при пациенти с МГ. Друг тип неспецифични антитела – анти VGKC и Kv1.4 са свързани с повишено булбарно засягане, развитие на МК, тимом, миокардит, удължен Q-T интервал и с тенденция да дефинират подгрупа на добър отговор на терапия с инхибитори на калциневрина(циклоспорин и такролимус).(121)

В обобщение прецизирането на серологичния профил на пациентите с МГ, не само по отношение на специфичните, но и според наличието на допълнителни антитела намира все по-голямо клинично-приложно значение, поради възможността за включване на пациентите в групи с цел насочено терапевтично повлияване.(80)

За разбиране на цялостния механизъм на заболяването в последните години се търсят нови подходи за обследването му. В тези търсения се трупат данни, че считаното до скоро изключително периферно засягане на нервно-мускулното функциониране е съпътствано и от нарушения в централната нервна система(ЦНС). По подобие на редица дегенеративни заболявания като Болест на Алцхаймер, Пркинсонова болест, синдром на Даун и др. и при МГ се откриват обонятелни нарушения, които не се дължат на когнитивен дефицит или други нарушения на мириса. Известно е, че при тези заболявания дегенеративния процес засяга структури на ЦНС функциониращи с медиатора ацетилхолин и намалението на последния обуславя клиничните прояви(42) Съществен аргумент за централно засягане при МГ е и откриването на антитела в ликвора на тези пациенти в пропорционален на серума титър, което предполага преминаването им на кръвно-мозъчната бариера. (119) Установено е, че ацетилхолиновите антитела се свързват с части от рецепторите и в ЦНС. Интересен факт е и установеното въздействие на MuSK антителата в модулиране на хипокампалната активност и консолидацията на паметта.(45)

### **1.2.3 Клинична картина и скали за оценка**

Основната клинична проява при МГ е намаляване на силата на мускулния отговор и повишена мускулна уморяемост. Характерно за тези симптоми е че могат да флукуират в денонощието, както се засилват при повишена мускулна активност и намаляват след почивка (7,9). Пациентите с МГ могат да проявяват симптоми на умора от различни мускулни групи – очни (птоза, диплопия, лагофталм), лицеви (хипомимия), шийни (увисване на главата), булбарни (дисфония, дизартрия, дисфагия, затруднения при дъвчане, диспнея), респираторни както и слабост в скелтната мускулатура.

Очните симптоми са чест начален признак и се срещат при 50% от болните. В рамките на първата година от заболяването се развиват генерализирана умора и слабост, а при 1/3 се засягат булбарните и респираторни мускули с необходимост от изкуствена белодробна вентилация(ИБВ).(56) Често заболяването се асоциира с абнормност на тимусната жлезата (хипрплазия-86% и тимом-14%), както и с други автоимунни заболявания - автоимунен тиреоидит, лупус, ревматоиден артрит и др.

При 15-20 % от болните с МГ има изолирано засягане на булбарните мускули.(51)

В зависимост от тежестта на оплакванията и прогресията в засягането на различните мускулни групи пациентите се разпределят в класове според *скалата на Osserman & Genkins* от 1971 година и нейната модификация по отношение на номерацията, посочена успоредно (Abt et al, 2001). (10,90)

<i>Клас</i>	<i>Форма на МГ</i>	<i>Клинична картина</i>
0	Ремисия	Липсват симптоми

I	Очна форма	Само очни симптоми; възможно засягане на едното око; често птоза и диплопия; при липса на засягане на други мускулни групи до 2 години не прогресира.
IIA/II	Лека генерализирана	Бавна изява; често начало с очни симптоми; постепенна прогресия със засягане на булбарни и скелетни мускули, без засягане на дихателна мускулатура
IIIB/III	Умерена генерализирана	Постепенна изява; често начало с очни симптоми; прогресия до по-тежко генерализирано засягане включително на булбарни и скелетни мускули; без засягане на дихателни мускули
IIIC/IV	Остра фулминантна	Бърза изява и прогресия за няколко месеца на тежка булбарна и скелетно-мускулна слабост; ранно засягане на респираторна мускулатура
IV/V	Тежка късна	Тежка форма с вторична прогресия на симптомите след 2 години от началото на оплакванията

Таблица 1.2.3.1 Скала на Osserman & Jenkins, 1971, cor. Abt et al, 2001.

Наблюдава се корелация със степента на терапевтичния отговор и тежестта на прогнозата. (Таблица 1.2.3.2)

<i>Клас</i>	<i>Прогноза</i>
0	Добра
I	Добра
IIA/II	Много ниска смъртност, добър отговор на терапия
IIIB/III	Ниска смъртност, може да има субоптимален отговор на терапия
IIIC/IV	Висока смъртност, лош отговор на терапия
IV/V	

Таблица 1.2.3.2 Корелация между Скалата *Osserman & Genkins, 1971* и прогнозата на заболяването.

В съвременната литература се закрепил тенденцията формите на автоимунната миастения да се съобщават според наличните в серума антитела: AChR-МГ и MuSK-МГ. Това произтича от насоченото през последните години изследване на техния клиничния профил и установените различия. Докато при AChR-МГ могат да се наблюдават всички разновидности, посочени в класификацията на *Osserman*, то при MuSK-МГ се обособяват някои тенденции. Част от случаите с MuSK-МГ са клинично идентични с генерализираната AChR-МГ. При друга част от тях се наблюдава по-изразено фокално засягане на краниалната и булбарна мускулатура с

атрофия на езика. Началото на заболяването при последните е преди 50 годишна възраст. Засягат се предимно жени. Те проявяват лош толеранс или недобро контролиране на симптомите от кортикостероиди. Рядко се открива тимусна аномалия. Електрофизиологичните тестове потвърждават клиничната изява, като показват отклонения предимно в лицевата и проксимална мускулатура, докато дисталните мускули са по-рядко засегнати. Част от тези пациенти по- често развиват миастенни кризи (МК). (70) Мускулна слабост, свързана с атрофията на езика и лицевите мускули с фиброзно-мастна трансформация са докладвани при пациенти с MuSK-МГ. В малко рандомизирано проучване се отчита липса на подобни промени при AChR-МГ. Тежестта на измененията корелира и с продължителността на КС терапия, която при MuSK-МГ често е голяма и в по- значителни дози - над 40 мг в алтерниращи дни. Поради това авторите допускат, че измененията се дължат както на директното влияние на антителата, така на странични ефекти от продължителното КС лечение. (40) В друго проучване от 2007г. между 161 случая с AChR-МГ, 32 случая с MuSK - МГ и 33 серонегативни е установено по-често засягане на булбарната мускулатура и по-често развитие на МК за пациентите с MuSK-МГ. В края на проучването сравнението на клиничното състояние между двете групи серопозитивни пациенти не показало различия, но за сметка на по- висока поддържаща доза КС за пациентите с MuSK-МГ. Серонегативните показали най-благоприятен ход на заболяването.(13) Пациентите, при които и двата вида антитела са негативни имат клиничен фенотип подобен на AChR-МГ. (32) Най-новата описана форма с наличие на LRP4 антитела е с фенотип, подобен на AChR-МГ. При нея липсва тимусна патология и пациентите се повлияват добре от пиридостигмин и КС. Антителата са от клас IgG1 и се предполага участие на комплемента в

патогенезата. (93) До момента не са докладвани случаи на LRP4-МГ с тежка булбарна и респираторна слабост.

В проучване от 2013г. на 128 пациенти е направен опит за определяне на клиничните характеристики на пациенти с рефрактерна на терапия МГ. Критериите включвали изразени симптоми въпреки имunosупресивната терапия, необходимост от високи дози медикаменти и проява на тежки странични ефекти от терапията. 19 били квалифицирани като такива. Клиничният профил бил по-ранно начало на болестта, женски пол, наличие на тимома, MuSK-МГ. Прави впечатление, че при повечето е проведена и тимектомия. (120)

На Таблица 1.2.3.3 са представени няколко групи с МГ според възрастта на изява на симптомите и наличните антитела.

ГРУПИ	ВЪЗРАСТ НА ПОЯВА В ГОДИНИ	СЪОТНОШЕНИЕ Ж:М	% ОТ ВСИЧКИ С МГ	AChR АНТИТЕЛА	MuSC АНТИТЕЛА
ОЧНА	4 - 90	3:2	15 - 25	50%	РЯДКО
AChR-МГ с ранно начало до 40г.	2 - 40	1:3	20 - 25	85%	0
AChR-МГ с късно начало над 40г.	< 40	3:2	30 - 40	60%	0
MuSC - МГ	2 - 70	1:3	5 - 8	0%	100%
Двойно серонегативна МГ	10 - 70	1:2	5 - 10	антитела срещу части на AChR в 50-60 %	0

Таблица 1.2.3.3 Сравнителен анализ на различни групи с МГ в зависимост от възрастта на поява и наличните антитела. (60)

Както се посочва и в един български анализ на очната симптоматика при МГ- рядко пациентите с MuSK-МГ проявяват само очни симптоми и дебютът на заболяването при тях е с генерализирана симптоматика, за разлика от AChR-МГ. При липса на генерализация на симптомите в рамките

на две години след първоначална очна изява се увеличава вероятността то да остане локализирано само в очните мускули и да има благоприятен ход.(1,2)

За описание на тежестта на симптомите се използва и *скалата за обективна оценка на миастения - СООМ*, при която се отчитат 10 параметъра и се задават с цифри. Общия брой точки е 100. Тя е бърз метод за проследяване във времето на индивидуални колебания в състоянието и терапевтичния отговор. Използва се в практиката на старните от западна Европа и у нас.



## СКАЛА ЗА ОБЕКТИВНА ОЦЕНКА НА МИАСТЕНИЯ ГРАВИС

Име на пациента:..... на

Година:..... Медикамент:.....  
 Лекар:.....

Тест	Точки	Дата и час						
Проба на Баре (1 т. за 10 сек.)	0 – 15							
Проба на Мингадини (1 т. за 5 сек.)	0 – 15							
Повдигане на главата: невъзможно с/у собствена тежест с/у съпротива	0 5 10							
Самостоятелно ставане от легнало положение: невъзможно възможно	0 10							
Нарушения на окуломоториката: диплопия птоза норма	0 5 10							
Затваряне на клепачите: без покриване на корнея с покриване на корнея signe des cils норма	0 5 7 10							
Дъвчене: невъзможно лошо норма	0 5 10							
Гълтане: невъзможно затруднено норма	0 5 10							
Говор: невъзможен носов норма	0 5 10							
Медикация								
Витален капацитет								
Дихателна честота								

Американската фондация за МГ (MGFA) е разработила скала за миастения- QS която е заложена като златен стандарт за провеждане на клинични проучвания и включва подробно изследване на мускулната сила в крайниците.

Нов подход при индивидуалното оценяване на пациентите е включване на характеристика, взаймствана от скалите за качество на живот при други хронични заболявания, а именно уморяемостта - fatigability. (16) Авторите на тази идея отчитат нуждата от качествен анализ на състоянието и предлагат новата рамкова скала да включва два основни показателя – тежест и уморяемост, всеки от които бива квалифициран за различите мускули, разпределени в три групи – 1-очни, 2-булбарни и 3- аксиални и мускули на крайниците. Включени са описателни характеристики на симптомите, получени от пациенти в отворени анкети. Целта е да се отчете не само моментното състояние на пациента, но и нивото му на функциониране в ежедневието, пряко свързани с работоспособността, елемент разгледан и в настоящата разработка.

### **1.2.5 Диагноза на Миастения гравис**

За диагнозата на МГ се използват следните критерии:

- анамнеза за наличие на симптоми на мускулна слабост с флукутация при натоварване и почивка;
- подобрение на симптомите при приложение на ацетилхолинестеразни инхибитори (тезилонов тест, прием на 60 мг пиридостигмин);

- доказване на специфични за болестта антитела в серума (разгледано в раздел 1.2.2. Патофизиология на МГ и серологични изследвания);
- абнормни електрофизиологични тестове;
- липса на аргументи за алтернативна диагноза (17).

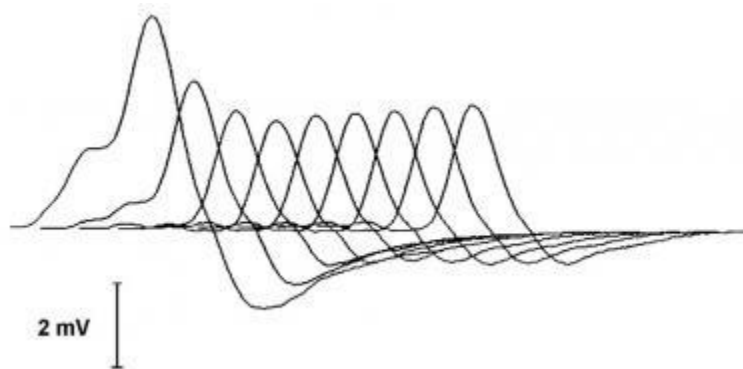
В клиничната практика лесен за приложение е *теста на Симпсън (Simpson test)*, при който пациентът се инструктира да гледа нагоре за продължително време, което често довежда до поява на птоза при пациентите с МГ. Ако пациентът има птоза само на едното око, клепачът на птозираното око се задържа в отворена позиция от екзаминатора, при което може да се появи лека птоза и на другото око. Причина за този феномен е по-силната сисигнализация от ЦНС за компенсация на по-засегнатия мускул. При отбременяване на клепача активността на ЦНС спада / според правилото на Херинг за двустранната инервация на очните мускули / и води до изява на латентна птоза в другото око. (46,50) Охлаждането на клепача (Ice pack test) е друг диагностичен тест с който се потиска активността на ацетилхолинестеразата и се забавя разграждането на ацетилхолин. Ефектът е подобряване на птозата по подобен на антихолинестеразните средства механизъм. (115)

**Фармакологичен тест** за нарушение на нервно –мускулно предаване е парентерално фракционирано приложение на 10 мг тензилон /Tensilon test/в реанимационни условия. След първоначално инжектиране на 2 мг се мониторира мускулния отговор в рамките на 60 сек. Допълнително може да се приложат 3 и 5мг. При наличие на сигнификантно подобрене след всяка доза тестът се отчита като позитивен. Засилването на слабостта след

приложение /парадоксален ефект/ също се счита за нарушение на нервно-мускулното предаване. При пациенти с MuSK-МГ може да няма подобрене. При заболявания на мотоневроните и увреда на н.окуломоториус може да се има положителен отговор.(89)

Електромиографските изследвания за търсене на нарушено нервно-мускулно предаване са *репетитивната нервна стимулация (RNS)* и *електромиография на единично мускулно влакно(SFEMG)*, при която се отвежда т. н. джитър (Jitter).

*RNS* е електрическа стимулация на нервите като лицев, аксиларен и улнарен за МГ, при която се отвеждат сумарни мускулни акционни потенциали (СМАР), получени при супрамаксимална стимулация с честота 2-5 Hz. Продължителността на стимулацията е около 3s. Търси се наличието на декремент в амплитудата на СМАР като се прави сравнение между четвъртия или петия отговор спрямо първия. Тестът с RNS се приема за положителен при наличие на декремент над 10%. Според няколко ретроспективни анализа използването едновременно на 10 процентовия декремент на амплитудата и площта под кривата може да повиши чувствителността на теста с 5,3 до 30% от случаите в зависимост от изследвания мускул и тежестта на заболяването.(23,74) Възможно е в здрави мускули да се получи декремент до 8%. В някои случаи декремент от 5% също може да се приеме за положителен, ако са налични останалите характеристики на изследването и липсва артефакт. Отговорът на RNS при МГ притежава типичен графичен вид и няколко специфики. Класическият вид на записа има форма на плик или U и представлява поредицата от отговори, първият от които е с нормална амплитуда, следван от декремент с максимум на четвъртия отговор и последващо увеличаване на амплитудата(фигура 1.2.5.1)



Фигура 1.2.5.1 Миастенна реакция при репетитивна нервна стимулация.

Друга важна характеристика е репродуктивността на отговора, т.е. появата му след период на почивка. Третата особеност е преходно подобрене след мускулна активация (30 сек. мускулни упражнения или стимулиране с по-висока честота) с последващ период на умора с продължителност от 2-5 мин. Периодът на постакивационна умора може да е единственият белег на нервно-мускулна дисфункция в умерено засегнат мускул.(54) За търсене на пресинаптична дисфункция, каквато има например при LEMS, се ползват високи честоти – над 10-20 Hz. В тези случаи за патология се приема наличието на инкремент над 100 % от последния към първия отговор. (5,73)

**Джитър** е изчислената разликата между латенциите на два потенциала, отведени от две съседни мускулни влакна на една и съща двигателна единица. Това се постига с фин иглен електрод при стимулация или лека мускулна контракция. Нормалната вариабилност на латенцията е 15 - 35ms. За повишена вариабилност се говори при удължаване на джитъра над 55ms. Стойността може да варира в зависимост от използвания електрод(5). За нарушение на нервно-мускулното предаване се говори при наличие на две или повече вариабилности за всеки 20 джитъра, отведени от една и съща

моторна единица. За патология се приема и всеки блок в провеждането. Въпреки високата чувствителност SFEMG не е специфична за МГ. Към нея се пристъпва при липса на позитивен резултат от RNS. Предимство на SFEMG е, че не се влияе от АХЕ медикаменти, за разлика от RNS при която се изисква спиране на приема им 12-18 ч. преди изследването(73).

Серологичните и електрофизиологичните тестове имат различна доказателствена стойност за очна и генерализиране миастения(Таблица 1.2.5.1). Наличието на анти-AChR антитела потвърждава диагнозата поради високата специфичност на този тест (99%) (17). Електрофизиологичните изследвания дават още по-голяма сигурност при поставянето на диагнозата МГ(17).

	Очна МГ		Генерализирана МГ	
	Чувствителност	Специфичност	Чувствителност	Специфичност
Anti-AChR антитела	29- 61%	99%	84%	99,8%
RNS	15- 44%	89- 100%	95%	78-100%
SFEMG	93-100%	89- 100%	87%	96%

Таблица 1.2.5.1 Сравнителна характеристика на диагностичните тестове според тяхната чувствителност и специфичност при Очна и Генерализирана МГ.

## 1.2.6. Лечение на Миастения гравис

Лечението на МГ е изключително в компетенциите на неврологията. Невролозите би трябвало да участват в определянето на терапевтичния план за

повлияване на мускулната сила включително и в контекст на тимусна патология или компрометирана дихателна функция. Колаборацията с други тесни специалисти като радиолози, гръдни хирурзи, реаниматори, имунолози и др. повишават ефективността в различните аспекти на лечението. 10% от пациентите имат съпътстващо друго аутоимунно заболяване, което налага допълнителни медицински познания. Тясното взаимодействие с други сфери на медицината осигурява знания и увеличава възможностите за нови имуноактивни терапевтични подходи.

Терапията на МГ се базира на три основни принципа(48):

- a) като ясно дефинирано аутоимунно заболяване МГ отговаря на имуноактивна терапия
- b) МГ се дължи на нарушена ацетилхолин рецепторна стимулация в постсинаптичната скелетна мускулна мембрана и се повлиява при повишаване на активността на рецептора
- c) МГ има за единствен симптом мускулната слабост и следователно трябва да отговаря на средства, повишаващи мускулната сила и противодействащи на слабостта

С оглед терапевтичния подход пациентите се поделят в следните групи(48)

- 1) МГ с ранно начало < 40-50г. и тимусна хиперплазия
- 2) МГ с късно >40-50г. начало и тимусна атрофия
- 3) Тимом асоциирана МГ
- 4) МГ с анти-MuSK антитела
- 5) Очна МГ
- 6) МГ без открити на анти-AChR и анти- MuSKантитела

Лечението на МГ бива симптоматично и патогенетично. За *симптоматичното лечение* се използват анти-ацетилхолинестеразни медикаменти(АХЕ), които потискат обратимо дейността на невромускулната ацетилхолинестераза и забавят разграждането на отделения в невромускулната цепка ацетлхолин. Прилагат се предимно перорални препарати като пиридостигмин и най- бързо действащия неостигмин. Дозата и интервала на прием се определят според тежета на оплакванията и страничните ефекти. Последните се дължат на повишената възбуда в преганглионарните холинергичните синапси на автономната нервна система. *Патогенетичното лечение* използва подходи, възприети при останалите автоимунни заболявания, а именно премахване на образуваните антитела (плазмафереза, интравенозни имуноглобулини) и възпрепятстване на по-нататъшното им образуване (приложение на КС, азатиоприн(AZT), циклоспорин, метотрексат, микофенолат мофетил, ритуксимаб и др.) (103). Медикаменти на първи избор са КС и AZT, а останалите се прилагат при неуспех на първите. (48) Към патогенетичното лечение се включва и тимектомията, поради известната роля на тимусната жлеза в участието на имунната диференциация на Т- клетъчния ред (8,9).

### **1.3. Миастенна криза**

#### **1.3.1. Определение и епидемиологични данни**

*Миастенната криза(МК)* е най-тежкото усложнение при МГ. Пациентите, които развиват МК се включват в 3-ти и 4-ти клас от скалата на Osserman. Болните от МГ, при които пост-оперативната екстубация надхвърля 24 часа, също се счита, че са в МК (64, 127). Миастенни кризи се



развиват при около 20-30% от болните с генерализирана МГ, като при 1/3 от тях това става в първата година на заболяването. (56,118) Описани са и случаи на МГ, при които първа изява на симптоматиката е развитие на МК. (27,49) Последните са около 20% от всички с МК(98). Средна възраст на пациентите с МК 59г. (13) До началото на имунотерапията и развитието на бързи техники за овладяване на дихателната недостатъчност смъртността при МК е била до 75%, докато след това тя спада на 5%- 4,5% в различните статистики. (13,64,72) За водещи причини за фатален изход при МК се сочат сърдечна аритмия и белодробна тромбоемболия(БТЕ)(49). Инфекцията(сепсис), ателектази и други съпътстващи сърдечни усложнения (декомпенсация) също са водещи причини за смъртност при МК (123). Средна продължителност на престой в интензивно отделение на интубиран пациент е 17 дни. (13)

### **1.3.2. Провокиращи фактори за МК**

Като най-честа причина за отключване на МК се посочва наличието на подлежаща инфекция.(123) Аспирация, хирургична интервенция, лош медикаментозен контрол на генерализирана и булбарна МГ, емоционално напрежение, висока околна температура също са свързани с влошаване на миастенните симптоми. Особено място заема неправилна употреба на антибиотици, мускулни релаксанти, бензодиазепини, бетаблокери и др. В страните с високо ниво на здравно обслужване пациентите са снабдени с паспорт, съдържащ провежданата терапията и списък с несъвместимите за заболяването медикаменти.

***Списък на медикаментите със степен на контраиндикация за употреба при МГ***

- *Антибиотици – макролиди, флуорхинолони, аминогликозиди, тетрациклини, хлорокин*
- *Антиаритмични – бета-блокери/пропранолол/, блокери на калциевите канали/верапамил/, хинидин, лидокаин, прокаинамид, триметафан, бретилиум*
- *Статини(49)*
- *Антипсихотици – фенотиазини, сулпирид, някои атипични (49)*
- *Други - дифенилхидантоин, литий, хлорпромазин, мускулни релаксанти, левотироксин, адренекортикотропен хормон(АСТН) и парадоксално кортикостероиди (66,114)*

Нерядко състоянието е с идиопатична генеза като при 30% от МК не се открива отключващ фактор.(27) Несъвместимост с лекарства, инфекции, психологически стрес са фактори които внезапно могат да доведат до влошаване в състоянието. (123) При 10 % от пациентите се откриват нарушения във функционитрането на щитовидната жлеза с хипер- или хипотиреоидизъм. Острото повишаване на ендогенните глюкокортикоиди, продължителното високо катехоламиново ниво поотделно или съвместно са предполагаемия патогенетичен механизъм на стрес- индуцираното влошаване при МГ. При тези пациенти може да се наблюдава и остро развитие на обратима левокамерна сърдечна дисфункция при стрес или т.н. кардиомиопатия на Такотсубо(21).

Въпреки, че се използват нашироко в лечението на МГ кортикостероидите също могат да влошат респираторната функция. Като

рискови фактори за стероид-индуцирано влошаване на МГ се посочват

Признаци	Ранно начало < 50 години	Късно начало > 50 години
Съотношение жени: мъже	Ж:М = 2:1	Ж:М = 1:1
Развитие на Миастенни кризи	15–20%	Над 50%
Развитие на криза след първата миастенна симптоматика	8 месеца	Липсват данни (вероятно по-дълъг)
Отключващ фактор	Инфекция	Лош контрол на болестта
Терапевтичен отговор	Обикновено бърз (75% възстановени за 4 седмици)	Сравнително бавен (50% възстановени за 4 седмици)
Степен на повторно	Ниска (<10%)	Може би висока (над 33%)

наличието на булбарни симптоми и по-напредналата възраст на пациентите (15).

Таблица 1.2.1 Характеристики на МК в зависимост от възрастта на поява. (27)

При малади пациенти МК са с тенденция да се отключват скоро след началото на миастенната симптоматика, а при възрастни - по-късно в хода на болестта. На Таблица 1.2.1 са представени някои характеристики на МК в зависимост от възрастта на поява (27).

влошаване		
-----------	--	--

Бременността е свързана с влошаване на МГ при приблизително 1/3 от жените. Развитието на криза при бременни е свързано с висока перинатална смъртност (97).

Ролята на сънната апнея, долкадвана при част от пациентите с МГ(3) предстои да бъде изследвана в насока рисков фактор при МК.

Приложението на магнезиеви препарати при пациенти с МГ също може да предразположи развитието на ДН(92). Известно е, че магнезият като участник в невро - мускулното взаимодействие инхибира пресинаптичното освобождаване на ацетилхолин в синапса, десенсибилизира постсинаптичната мембрана и така потенцира развитието на слабост.

Докладвани са и пациенти с МГ, оперирани поради тимом и развили МК по време на последващата лъчетерапия(131).

### **1.3.3. Патофизиология на миастенната криза**

Описаните по- горе специфични антитела, свързвайки се AChR на постсинаптичната мембрана предизвикват дисфункция в нервно- мускулното взаимодействие, водещо до повишена умора на напречно – набраздената мускулатура и по- специално на мускулите включени в акта на дишането.

Развитието на ДН и нуждата от механична вентилация се обуславят от четири патофизиологични механизма. Първият е компрометиране на горните дихателни пътища поради слабост на лицевата, орофарингеалната и ларингеална мускулатура с последващо затруднено преглъщане. Така очистването на секретите е компрометирано и се увеличава риска от аспирация. Слабостта на тези мускули може да доведе до механична обструкция на горните дихателни пътища, особено в легнало положение. Второ – слабостта на мускулите, участващи във вдишването(диафрагма,

интеркостални и акцесорните мускули) води до неадекватно разгъване на белия дроб, развитие на микроателектази и нарушено съотношение вентилация/перфузия с последваща хипоксемия. Компенсаторно се появява тахипнея с малки дихателни обеми. Това влошава ателектазите и намалява кълмплаянса на дихателната система с увеличаване на механичната работа на вече отслабените дихателни мускули. Трето – експираторната мускулна слабост възпрепятства откашлянето и очистването на секретите с повишаване риска от пневмония. В крайна сметка развитието на пневмония или БТЕ допълнително влошават първоначално компрометираната дихателна функция.(79)

Развитието на нервно-мускулна слабост при AChR-МГ често има следния ход - първо се засягат интеркосталните мускули, следвани от диафрагмата, докато при MuSK-МГ булбарната слабост винаги предшества респираторната. (27)

#### **1.3.4. Диагноза на миастенна криза**

МК се развива при остра слабост на респираторната мускулатура, мускулатурата на горните дихателни пътища или и двете.(27) Повечето пациенти в МК имат вече поставена диагноза МГ и провеждат лечение. За хода на заболяването са характерни флуктуации в тежестта на оплакванията, налагащи своевременно коригиране на терапията и е важно да се установи предхождащия фармакологичен маршрут (123).

Диагнозата на МК се базира най-вече на клиничния преглед и при известно заболяване МГ тя е сравнително лесна. От статуса се установяват засилени миастенни симптоми:

- *лицева мускулатура – отпуснато и безизразно лице, птоза*

- *очевидни мускули- замъглено зрение, диплопия, различни окуломоторни нарушения (понякога имитиращи интернуклеарна офталмопареза(4)*
- *дисфония с носов и тих говор, възможна диспнея*
- *дисфагия с отслабен до липсващи фарингеални рефлекс и риск от аспирация на орални секрети (64)*
- *изтичане на течности през носа поради слабост на мускулите на мекото небце*
- *шийна мускулатура- невъзможност за повдигане на главата, придържане на брадичката с ръка, отпусната на гърдите глава*
- *респираторен дистрес - прояви на тревожност, с учестено и повърхностно дишане, парадоксални дихателни движения в следствие на слабост на диафрагмалната мускулатура(20)*
- *засилена мускулна слабост в крайниците до невъзможни активни движения*

Невъзможността за откашляне и натрупването на бронхиален секрет могат да доведат до богата аускултаторна находка с локализирани или дифузни крепитации и хрипове. Възможни са и белези на пневмония с температура, диспнея и кашлица, отслабено дишане.

При пациенти на антихолинестерозна терапия на висока орална доза е необходимо насочено търсене на белези на холинергични прояви. Това е съществено за определяне вида на кризата- с недостиг или с излишък на антихолинестеразен медикамент. В зависимост от това МК се разделят на:

- *МК с повишени изисквания от антихолинестеразен медикамент*, при които прилагането му временно подобрява симптомите;
- *Холинергична криза*, свързана с остро понижаване на нуждите от антихолинестеразен медикамент (предозиране), при които прилагането му влошава симптомите допълнително.

Въпреки общото и за двата вида кризи влошаване на миастенните симптоми, наличието или отсъствието на холинергични прояви е белег за тяхното разграничаване (Таблица 1.3.4.1). Холинергичните прояви могат да бъдат два типа: *мускаринови* - с прояви на абдоминална болка, диария, гадене, повръщане, незадръжка на урината, повишено сълзотечение, нарушено зрение (миоза), засилена бронхиална секреция, брадикардия поради парасимпатикотония и *никотинови* – с вяла пареза и фасцикулации, крампи, дисфагия, диспнея поради хиперполяризационен нервно- мускулен блок. Сухожилно-надкостните рефлексии са съхранени. Невинаги всички посочени симптоми са налични.

И при двата вида МК може да се наблюдават бронхоспазъм, бронхорея, респираторен дистрес, диафореза/обилно изпотяване/ и цианоза (64).

	Миастенна криза	Холинергична криза
Сърдечна честота	Тахикардия	Брадикардия
Мускули	Отслабени	Отслабени с фасцикулации
Зеници	Нормални/Дилатирани	Тесни
Кожа	Бледа, студена	Топла, хиперемирана
Секреция	Нормална	Повишена
Синтостигминов	Подобрение	Влошаване

тест		
------	--	--

Таблица 1.3.4.1 Диференциална диагноза на миастенна и холинергична криза

Трябва да се има предвид, че при въвеждане на антихолинестеразен медикамент при пациенти с MuSK-МГ може да настъпи влошаване на булбарните и респираторни симптоми (27).

Като цяло холинергичните кризи са редки(73), а в някои докладвани серии липсват(97).

От особено значение за поведението е определяне тежестта на дихателните нарушения, което ще бъде разгледано в частта за мониторинг на дихателната функция.

При подозирана МК за пациенти без поставена към момента диагноза МГ сравнително бърз и специфичен метод за диагностично уточняване се явяват електрофизиологичните изследвания.(27) Диференциално дигностичните им аспекти са разгледани при съответните нозологични единици. Относителен лимитиращ фактор е необходимостта от специална апаратура.

Изследването на антитела също трябва да се има предвид, но няма място в условията на спешност.

На Таблица 1.3.4.2 са отразени клиничният лабораторен и инструментален минимум при пациенти с МК, както и някои допълнителни тестове в зависимост от конкретния случай. В допълнение и планов порядък се провежда скенер или магнитен резонанс на тимусната жлеза за търсене на тимусна патология. Чувствителността на рентгенграфията като метод за тази цел е много ниска - под 70%.



Лабораторен минимум кръвни показатели:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ПКК с диференциално броене</li> <li>• СУЕ, CRP</li> <li>• Урея, креатинин, електролити, (Na+, K+)</li> <li>• Д-димер</li> <li>• TSH</li> <li>• КГА</li> <li>• Чернодробни ензими ( ALAT, ASAT, GGT)</li> <li>• Са<sup>++</sup></li> </ul>
Спирометрия
ЕКГ
Рентген на бял дроб и сърце
Специфични изследвания (според индивидуалния случай) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Мускулни ензими (CPK, CPK-MB, Troponine )</li> <li>• Серумни антитела (anti-AxP-AT, anti- MyCK-AT, anti- LRP-4, Анти- волтаж-зависими Са канали)</li> <li>• Токсични вещества (подозирано отравяне/предозиране)</li> <li>• Метабитен скрининг (порфирия)</li> <li>• Неврофизиология (ЕМГ, изследване на джитър, нервна проводимост, репетитивна нервна стимулация от крайниците и лицевите мускули)</li> <li>• Лумбална пункция (Guillain- Barre синдром, полиомиелит)</li> <li>• Мускулна биопсия (полиомиозит, малтазен дефицит)</li> <li>• Скенер, ЯМР (гръбначен, главен мозък)</li> <li>• Генетичен анализ (мускулна дистрофия, спинална мускулна атрофия)</li> </ul>

Таблица 1.3.4.2 Лабораторни и инструментални изследвания при МК

При пациенти с известна МГ и ДН е възможно декомпенсацията да се дължи на **БТЕ**, за това изследването на d-димер би трябвало да бъде част от началния скрининг.

Наличието на стенокардни оплаквания налага изключване на остър коронарен синдром чрез ЕКГ и сърдечни ензими.

### 1.3.5. Диференциална диагноза

При ДН с подозирана МГ е необходимо да се направи ДД с някои заболявания водещи до подостра или остра респираторна дисфункция. Мускулната слабост може да бъде причинена от редица заболявания, засягащи мотоневроните, периферните нерви, нервно-мускулното съединение и мускулите. Дихателна недостатъчност може да възникне при интоксикация с лекарства или увреда на ЦНС като патология на мозъчния ствол или високите цервикални нива на гръбначния мозък. Биохимичните и образните изследвания са метод за търсенето им. Характерно е че пациентите с МГ няма предшестваща болка в мускулите или тежки сънни нарушения.

Клинично сходен с МГ и повод за редовен ЕМГ скрининг при съмнение за нервно-мускулно заболяване е **синдромът на Итън-Ламберт (LEMS)**. При него се образуват антитела срещу волтаж-зависимите калциеви канали на пресинаптичната мембрана, поради което отделянето на ацетилхолин и мускулната възбудимост са намалени. Това най-често е проява на паранеопластичен процес от дребноклетъчен белодробен карцином. Развитието на ДН при пациенти с изолиран LEMS е изключително рядко. Слабост на булбарната мускулатура се наблюдава при асоциация на LEMS с автоимунна МГ(5). Клинично се отчита мускулна слабост и умора в проксималната мускулатура на крайниците, засилване на тонуса след кратка мускулна активност и сигнификантни автономни нарушения като суха уста, ортостатична хипотония, забавена чревна перисталтика, дилатирана зеница и др. Разграничаването на синдрома от МГ е електрофизиологично. При RNS с ниски честоти амплитудата на СМАР е ниска, но при RNS с високи честоти или мускулна активация се наблюдава нормализиране на отговора с ръст в

амплитудата над 100% (73). Постактивационна умора също може да настъпи при LEMS, но е по-незначима за потенциалната диагноза от колкото при МГ. Постактивационна фасилитация над 200% може да настъпи и при други пресинаптични нарушения като ботулизъм, хипермагнезиемия и хипокалциемия. (55,67) В терапевтичен план симптоматичното повлияване е с 3,4-диаминипиридин, а имунотерапията с IvIG (116), както и лечение на основното заболяване.

При пациенти с тимом може да се наблюдава асоциация на МГ и *невромиотония* - друго автоимунно заболяване с антитела срещу волтаж-зависимите калциеви канали. Клинично се наблюдава феноменът миокимия. Наличието на булбарни белези и дифузни фасцикулации в тези случаи може да бъде подвеждащо за увреда на централния мотоневрон.(35) Редом с другите известни методи за имунотерапия повлияването е с антиконвулсанти с оглед потискане на невроналната хипервъзбудимост.

При *ботулизъм* ботулиновият токсин разрушава пресинаптичната мембрана на синапса и нарушава отделянето на ацетилхолин. Проявите на ботулинова интоксикация може да са отложени от един до няколко дни. Симптомите включват десцендираща вяла парализа с обхващане на очедвигателната мускулатура, сигнификантни очни автономни прояви като *дилатация на зеницата с мудна зенична реакция на светлина и загуба на акомодация*, затруднено дъвчане и преглъщане, дизартрия и симетрична вяла парализа на крайниците. В зависимост от тежестта е възможно засягане на дихателната мускулатура. RNS показва снижени СМАР, най-малко в два мускула, липса на сигнификантен декремент при ниските честоти и наличие на фасилитация >20% по време на тетанизация. За разлика от МГ липсва постактивационна умора. Диагнозата се потвърждава с изолиране на токсина

от храната(73). Повлияването е с ботулинов поливалентен анатоксин. Белези на интоксикация са наблюдавани и след приложение на Botox и Dysport.

Отравяне с *фосфороорганични съединения* се характеризира с бързо развитие на бурни мускаринови и никотинови ефекти, както и централно нервни холиергични прояви, дължащи се на дифузно блокиране на ацетилхолинестеразата. Остра ДН може да настъпи в следствие на бронхо- и ларингоспазъм, бронхорея. Агресивното приложение на атропин може да предотврати нуждата от интубация в тези случаи.

Атрофия на езика може да съпътства MuSK-МГ, но при наличие едновременно и на фасцикулации е по-вероятно да се касае за *заболяване горния мотоневрон* - прогресивна булбарана пареза, булбо-спинална мускулна атрофия, амиотрофична латерална склероза.

*Прогресивната спинална мускулна атрофия* е рядко заболяване на мотоневроните, при което пациентите развиват вяла пареза и атрофия на крайниците, фасцикулации, намалени до липсващи сухожилно-надкостни рефлексии. ЕМГ показва денервация с наличие на фибрилации и позитивни остри вълни, дори фасцикулации в някои случаи. Продължителността на моторните потенциали е удължена. При леко мускулно съкращение броят на полифазните моторни потенциали нараства. При максимална контракция обаче амплитудата на СМАП намалява и отговорът е става полифазен. Скоростта по сетивните влакна е съхранена.

Двустранна птоза, булбарна слабост и дихателна недостатъчност могат да са проява и на *остра възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия* или в рамките на *синдрома на Miller- Fisher*. За заболяването са характерни отслабените сухожилно-надкостни рефлексии,

въпреки че в началото могат да са все още запазени. Електроенцевографското изследване е определящо за диагнозата.

*Хроничната възпалителна демиелинизираща полиневропатия* е имуно-медирано нарушение на периферната нервна система с изява на вяла пареза в крайниците, хипестезия, снижени до липсващи сухожилно-надкостни рефлексии. От ЕМГ се установява намаление на скоростта на провеждане по моторните и сетивни нерви, абнормни вълни и блок в провеждането. Търси се и белтъчно - клетчна дисоциация в ликвора. Потвърдението на диагнозата е с биопсия на периферен нерв.

*Полиомиелитът* и *дифтерията* също могат да протекат с булбарна слабост, но в ерата на имунологичната профилактика тяхната честота е значително намалена.

Подобно на MuSK-МГ *острият полимиозит* се съпътства от шийна и проксимална мускулна слабост, но и с изразена мускулна болезненост, повишена СРК и ЕМГ данни за миогенна увреда (8, 27).

Нервно-мускулна слабост при пациенти, лекувани с ИБВ над 4 дни и с развитие на т.н. *реанимационна полиневропатия* се съобщава с честота 33-82%. При тях често има и други отключващи фактори като използване на нервно-мускулни блокери, кортикостероиди, както и самото първично заболяване. Липсата на очни симптоми, отслабените рефлексии, както и ЕМГ данните за миопатия и/или нарушена нервна проводимост отхвърлят диагнозата МК.(33)

*Метаболитна миопатия* се дължи на нарушен мускулен метаболизъм, дефект в липидната обмяна или митохондриална цитопатия с умора, вяла пареза в крайниците и снижени до липсващи СНР. ЕМГ е с миогенна увреда, ензимите са нормални или леко повишени. Търси се и

повишен лактат. Диагнозата се потвърждава с биопсия и генетично изследване.

**Орофациална мускулна дистрофия** е автозомно доминантно дегенеративно невромускулно заболяване с начало в късна възраст, прогресивна проксимална мускулна слабост, засилваща се птоза и очедвигателна дисфункция, гълтателни нарушения. Може да има леко завишена СРК, а ЕМГ показва миогенна увреда. Потвърждането на диагнозата е генетично или с мускулна биопсия.

**Неонаталната миастения** в повечето случаи се извява в първите 48 часа след раждането, но не е изключено и отлагане на симптомите до 10-тия ден. Те включват мускулна слабост и затруднено хранене.

**Вродената миастения** е свързана с наличие на генетичен дефект на постсинаптичната мембрана. Изявата е в ранна детска възраст и след първоначален ход на влошаване има тенденция за стабилизиране. Засегната е предимно скелетната мускулатура, а при засягане на булбарната то е леко и рядко се достига до дихателни нарушения.

### **1.3.6. Мониторинг при пациенти с миастенна криза**

Най-голямата заплаха за живота на пациентите с МК е развитието на остра дихателна недостатъчност (ОДН). *Тя може да се развие за изключително кратко време (минути), което налага бърза клинична оценка на състоянието и настаняване на пациента в специализирано отделение за интензивна терапия.*

При постъпване в лечебно заведение се прилага класически подход за поведение при спешни състояния:

- *аспирация на секрети при нужда,*
- *подаване на кислород на маска,*
- *поставяне на периферен венозен път,*
- *включване на минитор по отношение на сърдечната дейност, кръвното налягане и кислородна сатурация,*
- *кръвно-газов анализ КГА*
- *рентгенография на бял дроб за търсене на подлежащ белодробен процес.*

При белези на ОДН с десатурация и хипоксемия се пристъпва към **спешна интубация и включване на апарат за икуствено подпомагане на дишането**. Абсолютни индикации за интубация са нарушено съзнание, респираторен или кардиак арест, шок, аритмия, влошен КГА, булбарна дисфункция с аспирация. (79)

При липса на показания за спешна интубация пациентът се поставя под строго **наблюдение по отношение на дихателната функция** (клинично и инструментално –кислородна сатурация, кръвно-газов анализ, спирометрия).

Клиничната оценка включва: общо състояние, дихателна честота, участие на междуребрена и диафрагмална мускулатура, дълбочина на дихателните екскурзии.

Своеобразен метод за клинична ориентация е **„правилото на двайсетицата”**( *Single-breath count*), при което пациентът се инструктира да вдиша дълбоко и да преброи до 20 без да поема повторно въздух. При справяне със задачата се счита, че виталния капацитет е над 75% от очаквания.

поведение показател	Зона на толеранс	Кислородотерапия, физикален масаж, аспирация, бронходилатация	Интубация, трхеостомия, ИБВ
Дихателна честота	12-25	25-35	>35-40
Витален капацитет	70-30ml/kg	30-15ml/kg	<15ml/kg
Сила на вдишване	100-50cm H <sub>2</sub> O	50-25cmH <sub>2</sub> O	<25cmH <sub>2</sub> O
pO <sub>2</sub> a	100-75mmHg(при дишане на въздух)	200-70mmHg кислород през маска	<70mmHg кислород през маска
pCO <sub>2</sub> mmHg	35-45mmHg	45-60mmHg	55-60mmHg
Витален капацитет	70-30ml/kg	30-15ml/kg	<15ml/kg
Сила на вдишване	100-50cm H <sub>2</sub> O	50-25cmH <sub>2</sub> O	<25cmH <sub>2</sub> O

**Спирометрията** е достъпен и лесен за изпълнение метод, който служи за непосредствена оценка на дихателната функция. С нея се отчитат витален капацитет, пиково инспираторно и пиково експираторно налягане. Посочените показатели са се оказали по-информативни от проследяването на кръвните газове (27). Това прави желателно оборудването на централите за лечение на МК с портативен спирометър. На Таблица 1.3.6.1 са посочени стойностите на някои дихателни параметри и поведението в зависимост от промените в тях.

Таблица 1.3.6.1 Спирометрия и поведение според показателите

Най- съществен момент е оценяването на дихателните нарушения и преценката кога да се пристъпи към интубация. Едно от стандартните правила е т.н. 20 / 30 / 40 или витален капацитет < 20 ml/kg, пиково инспираторно налягане < 30cmH<sub>2</sub>O и върхово експираторно налягане <40 cmH<sub>2</sub>O (79). Други клинични показатели за интубация са невъзможност за



повдигане на главата, появата на парадоксално дишане, невъзможност за откашляне, силна дисфония (27). Препоръчва се интубацията да предхожда, отколкото да последва развитието на ОДН, за да се избегнат спешната интубация и възможния кардиореспираторния арест. Регулярната оценка на белезите на мускулна умора и обективното мониториране на виталния капацитет, максималното инспираторно и експираторно налягане подпомагат правилния избор за времето за интубация.(79)

*Мониторинг и показания за интубация при Дихателна недостатъчност(79)*

**Насочващи белези**

*Общо засилване на слабостта*

*Дисфагия*

*Дисфония*

*Диспнея при усилие и в покой*

**Субективна оценка**

*Учестено повърхностно дишане*

*Тахикардия*

*Слабо откашляне*

*Говор стакато*

*Участие на допълнителна мускулатура*

*Парадоксално дишане*

*Ортопнея*

*Слабост на шийна мускулатура и на трапециус*

*Кашлица след преглъщане*

*Броене след максимално вдишване/ Single-breath count/*

**Обективна оценка**

*Витален капацитет < 15 mL/kg, или < 1 L или спадане с над 50%*

*Пиково инспираторно налягане > -30 мм H<sub>2</sub>O*

*Пиково експираторно налягане < 40 см H<sub>2</sub>O*

*Нощни десатурации*

Друг важен момент от мониторирането са често съпътстващите МК гълтателни нарушения. Те крият риск от аспирация и усложняване на респираторната функция. Поставянето на назогастрална сонда е показано с

оглед безопасно ентерално хранене и обезпечаване на приема на пероралната терапия.

Проследяване на *нивото на електролитите* и по-специално на калий в кръвта е задължителен елемент, поради възможни отклонения, допринасящи за влошаване на функциите на нервната и мускулна тъкан. Това е особено съществено за пациенти подложени на кортикостероидна терапия, при която страничен ефект е развитие на хиперкотицизъм. При възрастни пациенти диселектролитемията може да се дължи на съпътстваща патология и прием на бримкови диуретици или израз на долен диспептичен синдром.

*Мониторирание на сърдечната дейност* е необходимо, особено при възрастни пациенти с придружаващи хронични сърдечно-съдови заболявания. Развитие на аритмии при пациенти в МК се съобщава в над 17% (19). Допълнителен фактор е употребата на антихолинестеразни медикаменти в терапията, които от своя страна могат да причинят коронарен вазоспазъм и развитие на исхемичен миокарден инфаркт (29) и удължаване на Q-T интервала с ритъмни нарушения.

### **1.3.7. Лечение на миастенна криза**

Лечението на МК е еднакво при всички пациенти, независимо от серологичния им профил. В лечението на МК има три основни взаимно допълващи се подхода – своевременно подпомагане на дишането; симптоматична и патогенетична имуномодулираща терапия.

#### **1.3.7.1 Механично подпомагане на дихателната функция**

Ранна *интубация и механична вентилация* са съществен елемент в началното лечение на МК. Подпомагането на дихатеината дейност и отбременяването на засегнатите дихателни мускули чрез изкуствената вентлация дават възможност за прекъсване на порочния кръг от мускулна умора, хипоксемия с хиперкапния и компенсаторна тахипнея.

Режимите на вентилация, които се препоръчват са IPPV (интермитентна вентилация с положително налягане) или SIMV (синхронизирана интемитентна мандаторна вентилация) с или без РЕЕР (позитивно на лягане в края на издишването) (7). Добавянето на РЕЕР режим се счита, че намалява риска от развитие на ателектази. Препоръчва се дихателен обем 10 ml/kg с честота 8 - 12 за минута и РЕЕР 2 - 5 cmH<sub>2</sub>O. Някои автори съветват да се използват по-ниски дихателни обеми (7 - 8 ml/kg) с по-висока дихателна честота (12 - 16 за минута). По този начин се намалява риска от баротравма на белия дроб, като се добавят “въздишки” за избягване на развитието на ателектази (77). 25% от пациентите успешно се екстубират след първата седмица, 50% след втората и 75% след един месец (123). Усложнения, удължавачи периода на ИБВ при МК са: ателектаза, пневмония, остра анемия, конгестивна сърдечна недостатъчност и клостридиална диария (поради антибиотична терапия). За рискови фактори в едно проучване за удължена необходимост от ИБВ се посочват възраст > 50 години, серумни бикарбонати >30 mg/dl и постинтубационен витален капацитет <25 ml/kg (123). С оглед очакваната продължителна ИБВ в някои центрове се практикува ранна трахеостомия. Така се предоставя по-добра възможност за поддържане на трахео-бронхиалния тоалет чрез регулярна аспирация. Други автори препоръчват трахеотомията да се провежда след 2-3 седмичен период на изчакване за ремисия (103). Един нов вариант при трахеостомия е използване на мини-трахеостомна канюла, през която

пациентите се обдишват на PCV режим (вентилация с контрол на налягането). Тази комбинация осигурила адекватна вентилация, без засягане на вокализацията (88).

Освен механичната вентилация с интубация като метод за ИБВ от 2002г. се прилага и т.н. *неинвазивна вентилация с лицева маска(NIV)*. В едно проучване с NIV били успешно овладяни 7 от 11 МК, поставени на режим – ViPAP (бифазно позитивно инспираторно налягане) (11). ViPAP осигурява различно инспираторно и експираторно налягане при пациенти в съзнание, както всеки дихателен цикъл се включва от влевото вдишване на пациента. Инспираторното позитивно налягане(IPAP) е по- високо и с преодоляване на резистентността на горните дихателни пътища и раздуването на белия дроб осигурява адекватен въздушен поток и газообмен. Експираторното налягане(EPAP) остава в по- ниска степен, но позитивно като предпазва алвеолите от колапс и микроателектази.(37) Предимствата на неинвазивната вентилация са избягване на продължителна интубация и трахеостомия (99), както и свързаните с тях респираторни усложнения, удължен болничен престой и специфични грижи.(37) Недостатък на неинвазивната вентилация е рискът от аспирационни усложнения. Към настоящия етап няма официални препоръки за избора на инвазивен или неинвазивен метод при конкретния пациент, което налага провеждане на рандомизирани проучвания.(37) Критерий за неуспешна неинвазивна вентилация е наличието на предхождаща хиперкапния  $PaCO_2 > 45 \text{ mmHg}$ .(110)

Допълнителни изисквания към респираторната реанимация са редовна аспирация, прилагане на бронходилататори, подаване на допълнително кислород при десатурация, овлажняване на подавания въздух, провеждане на физикален масаж. При пациенти ХОББ приложението бета-2 адренергични агонисти като тербуталин е ефективна съпътстваща терапия. (117)

За нуждите на интубацията и за седация при неинвазивна вентилация се препоръчват медикаменти които не потискат дихателния център в мозъка. Такъв е Dexmedetomidine. Той е високо селективен алфа-2 адренергичен агонист, подобен на клонидина и се използва за седация, анксиолиза и обезболяване докато пациентът остава реактивен и може да кооперира. Механизмът му на действие включва потискане на активността на невроните в locus coeruleus и мозъчния ствол, без да влияе върху дишането за разлика от бензодиазепините и пропофола(30,86). Поради тези свойства той намира място и в периперативния мениджмънт на пациенти с МГ.(65)

Все още няма точни критерии за преценката на *времето за екстубация*. По принцип пациентът трябва да откашля добре, да има малко секрции и да толерира продължително време подпомагане на дишането с ниско налягане без признаци на умора. При МГ обаче мускулната сила може да флукутира и за това Rieder and colleagues постулират наличие на стабилен витален капацитет от 10 мл/кг в продължение на 4 часа и поддържане на дишане без умора през Т-парче в продължение най-малко 4 часа преди екстубацията.(100)

В проучване от 2008 г. на 46 МК се установява висок процент *неуспешна екстубация* (дефинирана като необходимост от повторна интубация, трахеостомия или смърт по време на интубацията) - 44%. Рисковите фактори за нея били мъжкия пол, предшестваща анамнеза за МК, ателектаза и продължителност на интубацията > 10 дни (111). Rabinstein и Mueller-Kronast посочват като рискови фактори за неуспешна екстубация напредналата възраст, наличието на ателектаза или пневмония. В тяхното проучване първоначалното ниво на кръвните газове и функционалните белодробни показатели не показват предиктивен характер. (98)

### 1.3.7.2 Медикаментозна терапия. Имунотерапия

За симптоматично лечение се използват *антиацетлхолинестеразни средства*. Употребата им при МК има някои особености. Прилагането на интравенозни форми е спорно поради високия риск от сърдечни компликации. Коронарният вазоспазъм е известна причина за ятрогенен миокарден инфаркт при пациенти с МГ на високи дози пиридостигмин. От друга страна високите дози водят до повишена саливация и стомашна секреция, които повишават риска от аспирация и развитие на пневмония. В началото на терапията на МК при интубирани пациенти се препоръчва спиране на антихолинестеразната терапия за 24-48 часа. Приложението им може да бъде ентéralно посредством назогастрална сонда в начална доза 4 по 60 mg на ден, разделени на равни интервали от време.

Имуномодулиращата терапия при МК включва провеждане на плазмафереза, приложение на интравенозни имуноглобулини, кортикостероиди, цитостатици, микофенолат мофетил, моноклонални антитела и др.

*Плазмаферезата (ПФ) и интравенозните имуноглобулини (IvIG)*, осъществяват своето действие като намаляват общия пул циркулиращи антитела в кръвта. Това води до бърз клиничен отговор, най-често в рамките на 2-3 дни до 2 седмици. Те са изключително показани в терапията на МК и разпространената им употреба доказва тяхната ефективност спрямо други методики(48,103). Използват се също при по-тежки влошавания и заплашваща криза, но също за симптоматичен контрол на заболяването и предоперативно в комбинация с други имunosупресори.(38) Проведени са няколко рандомизирани контролирани проучвания при миастенни кризи, от

които ПФ и приложението на IvIG имат сравнима клинична ефективност (43,84). В едно друго ретроспективно проучване върху 54 епизода на МК плазмаферезата има превес и се съобщава по-добър контрол върху вентилаторния статус (изход от ИБВ за 2 седмици) и функционално възстановяване за 1 месец (27, 97). От друга страна страничните ефекти на IvIG са по-малки от тези на ПФ. Противопоказания за ПФ са пациенти със сърдечни инциденти, сепсис, хипотония и бременност, както и деца. Препоръчаната дозировка на имуноглобулините е 2g/kg, разпределени в 5 последователни дни (0.4g/kg/ден). В едно двойно-сляпо проучване е доказано, че и дозировка от 1g/kg може да има същата ефективност.(44) Противопоказание за прилагане на имуноглобулини е IgA дефицит, поради риск от развитие на анафилактичен шок.

Според препоръките на Американското дружество по афереза от 2013г. като средство на първи избор при тежка форма на МГ и МК е **терапевтичната плазмафереза** (Therapeutic Plasma Apheresis или Plasma Exchange) с висока степен на доказана ефективност. Схемата на ПФ включва ежедневно или през ден обмен на 1-1.5л плазмен обем със заместване с албумин. Общото препоръчително количество на аферезата е 225мл/кг за период минимум от 2 седмици, като и по-малък обем може да е достатъчен. Честотата на процедурите и продължителността на терапията зависят от клиничната картина. Въпреки че принципа на ПФ е очистване от циркулиращите антитела серонегативните пациенти също отговарят на лечението, вероятно поради наличие на недоказани антитела. MuSK-Мг може да отговаря по-добре на ПФ отколкото на IvIG. При липса на съпътстваща имunosупресивна терапия ефекта на ПФ се изчерпва след 2-4 седмици.

Ефекта е по- добър при ранно започване на процедурата, която се извършва в болнични условия.(113)

Правени са опити за повлияване и чрез друг метод на терапевтичната афереза – *имуноадсорбцията*. При едно проучване с много добри резултати е приложен протокол включващ имуноадсорбция, допълнителна субституция с интравенозен имуноглобулин, и имуносупресивните медикаменти циклофосамид и преднизолон. Подобрене настъпило при 14 от 15 пациенти, като необходимостта от ИБВ е била средно 8 дни, а престоя в интензивно отделение средно 12 дни. Подобренето било трайно, без развитие на последващи кризи (период на проследяване средно 4.4 години) (132). Имуноадсорбцията се счита за по- ефективна и с по- малко странични ефекти от ПФ и се прилага при редица автоимунни заболявания, но за МК остава средство на втори избор след ПФ. (113)

*Към момента липсва консенсус относно употребата на ИвИг и ПФ в интензивните отделения поради липса на проучвания с добър дизайн. Ясно е, че при дихателни и булбарни нарушения самостоятелното фармакологично повлияване с имуносупресивни средства е недостатъчно. Изборът на имунотерапия зависи от опита и предпочитанията на съответната институция. В последно време започват да набират преднина привържениците на плазмафарезата поради по- краткия период до начално повлияване. Друга тенденция е полагане на всички усилия за предотвратяване на развитие на миастенна криза при пациенти с влошена респираторна функция, включително приложение на ПФ и IvIG.(61)*

Въпреки че *кортикостероидите(КС)* никога не са били обект на двойно-слепи, контролрани проучвания високата им ефективност в



симптоматичния контрол на МГ и МК се счита за клинично доказана. Техният имуномодулиращ ефект се използва при редица аутоимунни заболявания. При МК те се прилагат интравенозно в начална висока доза 1mg/kg/ден, като дозата се намалява постепенно за дълъг период от време (обикновено 18-24 седмици). Добър терапевтичен отговор е получен при над 80% от случаите при средно време за достигане на ремисия - 13-16 дни. Друг подход на приложение на КС при МК е в екстремно високи дозировки - 3 курса от по 2g през интервал от 5 дни (14). Подобрене е настъпило при 75% след втория курс (средно на 7-мия ден от начало на терапията) и при над 80% след третия курс. Сравняването на двата подхода посочва по-къс латентен период за достигане на ремисия при употреба на екстремно високи дози КС. От направените сравнителни анализи става ясно, че различните подходи за лечение на МК с КС имат съизмерима ефективност. Рискът от първоначално влошаване на миастенията при започната КС терапия варира от 21-38%, като средно появата му е на 5-тия ден от началото на терапията.(17)

Продължителната употреба на КС е свързана с поява на редица странични ефекти. За предотвратяването им допълнително в терапията се включват H1-блокери или PPI-инхибитори (гастропротективна терапия); бифосфонати (предпазване от стероид - индуцирана остеопороза), К-съхраняващи диуретици (предотвратяване на диселектролитемия). В хода на лечението е необходимо проследяване нивата на кръвна захар и кръвното налягане. Необходим е и стриктен скрининг за инфекция и диселектролитемия с регулярен клиничен минимум от изследване на кръв и урина. За поддържане на клинична стабилност след кризата често се налага продължително лечение с ниски дози КС/преднизон, преднизолон/. За минимизиране на страничните ефекти при дълготрайно лечение се препоръчват алтерниращи схеми с редуване всеки втори ден на две различни

доза, едната от които е минимална, но достатъчна за да предотвратява неврологичен дефицит. Страничните ефекти на терапията налагат и оценка на риска от фрактури. Британски анализ посочва, че при пациентите на терапия с КС няма сигнификантно увеличение на риска от счупвания, докато такова съществува за тези на комбинирана терапия с антидепресанти, анксиолитици и антиепилептични медикаменти. Това подчертава нуждата от провеждане на адекватен скрининг и ранна профилактика на остеопорозата при тези пациенти.(96)

С оглед осигуряване на имунологична стабилност в посткризисния период на по-късен етап в терапията на МК се включват допълнително медикаменти като азатиоприн, циклоспорин, микофенолат и др. Добре известен е синергичният им ефект с кортикостероидите.

*Азатиоприн(AZT)* е цитостатик, често използван като първи избор в терапията на МГ. Имуномодулиращият му ефект се наблюдава от 3 до 6 месеца след започване на терапията, а максималният се разгръща след 1-2 години, затова често в началото се комбинира с друго имуноактивно лечение. Препоръчаните дозировки са 2-3 mg/kg дневно при ежеседмичен контрол на левкоцитния кръвен ред в първите месеци. Сравнително редки са и страничните ефекти. Значително подобрение (70–90% от МГ) е докладвано в отворените серийни проучвания с AZT. (48) Съвместното му прилижение с КС има добър синергичен ефект и способства за намаляване дозата на КС.(17)

Циклоспорин, метотрексат и микофенолат мофетил са медикаменти на втори избор при непоносимост или неуспех на терапията с AZT. Началото на действие при тях също е с дълъг латентен период над 3 месеца.

Продължителната употреба на циклоспорин е свързана с риск от нефротоксичност.(17)

*Cyclosporine A* е Т-клетъчен инхибитор с добре документиран имunosупресивен ефект при органна трансплантация. Контролирано проспективно проучване с малък брой пациенти доказва ефективността при генерализирана МГ. Поради страничните си ефекти той остава средство на втори избор.(122)

*Метотрексат* има добър и доказан ефект при други автоимунни заболявания, но няма проучвания с него при МГ. Неговата употреба намира място при тежка форма на МГ с изразен функционален дефицит, отчасти и поради добрата му поносимост.(62)

*Микофенолат мофетил* е средство за лечение при много автоимунни заболявания. Въпреки обещаващите резултати в отворените клинични проучвания по-нататъшните контролирани анализи не потвърждават неговата ефективност. Лекарството има малко и леки странични ефекти и е лесен за приложение. Поради негативните резултати от контролираните проучвания той не намира място в лечението на тежката МГ, но продължава да бъде алтернатива за умерено тежките форми.(107)

Опити за откриване на алтернативи за лечението на МГ се правят и с някои нови медикаменти. *Ритуксимаб* е анти-CD4 моноклонално антитяло, на което се възлагат надежди за бъдещата терапията на МГ. Към момента в един анализ на Benveniste and Hilton-Jones с 53 пациента включващо AChR-МГ и MuSK-МГ е постигнато значимо подобрене, особено при пациенти с тежка форма на заболяването. Ритуксимаб е средство на избор при пациенти с тежка форма на МГ, при които КС и други два имunosупресора не са постигнали ефект. За по-леките форми рискът от развитие на прогресивна

мултифокална левкоенцефалопатия и други странични ефекти при продължителна употреба надхвърля терапевтичния интерес.(18)

**Такролимус** (FK506) е нов макролиден имunosупресор, който действа подобно на циклоспорин А, но от 10 до 100 пъти по-активен от него. Механизмите на действие са комбинирани като включват инхибиране на лимфоцитната пролиферация и медиране на генната експресия. Първичната му имunosупресивна ефективност е проучвана предимно върху пациенти, претърпели органна или тъканна трансплантация. Поради множествените си механизми на действие и добрия синергичен ефект с КС такролимусът се счита за уместен в терапевтичния подход на аутоимунните заболявания. Този резултат е изведен и от едно проучване върху 212 пациента с МГ, като са използвани дози от 0.1 mg/kg/ден (95). Той е алтернативно средство на втори избор при умерено тежка и тежка форма на МГ, особено с наличие на анти-рианонови антитела.(81)

**Циклофосфамид** нама доказана ефективност при МГ, а поради сериозните си странични ефекти интересът към него е слаб.

За пациентите на имunosупресивно лечение се открива корелация между динамиката в титъра на антителата и тежестта на клиничната изява. Тази зависимост е наблюдавана и валидирана от ретроспективно, сляпо проучване за АChR-МГ и важи в първите три години от изявата на заболяването. В последствие зависимостта се губи. Липсва такава и при пациентите на самостоятелно АХЕ лечение. Предполага се, че имunosупресивните медикаменти повлиявайки пряко или индиректно активирането на В – клетките намаляват производството на антитела. Загубата на зависимостта след третата година се свързва с известното стабилизиране на заболяването след продължителна имunosупресия. Авторите на

проучването заключават, че регулярното проследяване на титъра на антителата би могло да служи за мониториране на имunosупресивния ефект и да бъде от полза за терапевтичния подход. (58)

### **1.3.7.3 Други терапевтични аспекти на МК**

Освен медикаментозна терапия пациентите с МК се нуждаят и от *психологична подкрепа*, поради честото предхождащи или развиващи се негативизъм и депресия. Известно е, че емоционалния стрес, напрегнатостта, агресията и дори чувството на завист засилват миастенната симптоматика, а самата хронична слабост допълнително изостря личностовите промени. Някои от тези симптоми могат да се дължат и на страничен ефект от приеманите медикаменти - КС, АХЕ (27).

В общия комплекс мероприятия се включва и профилактична антикоагулация с нискомолекулен хепарин и гастропротективна терапия с протонен инхибитор.(41)

### **1.3.8. Тимус и миастенна криза**

Близо 65% от младите пациенти с AChR-МГ имат тимусна хиперплазия, а при около 15% от всички пациенти с МГ се открива тимом. При всички тях тимектомията е препоръчителна. Според някои наблюдения тимектомията е единствения подход при пациентите с МГ, който може да предложи пълна ремисия на заболяването (дефиниран като липса на нужда от медикаментозен контрол или лечение с минимални дози от един медикамент). Ранната тимектомия в първите 2 години от началото на симптомите дава най-добри резултати в тази насока (52,103). Стабилизиране на състоянието се наблюдава предимно при пациентите с тимом и в по-малка степен при тези с хиперплазия. Тимектомията при наличие на тимом цели премахване на

потенциално инфилтративен тумор(69). Съществуват и данни, че пациентите, които не са тимектомирани имат по-висок риск от развитие на МК, като протичането им е по-тежко и е свързано с по-голяма продължителност на ИБВ и болничния престой. При пациенти с MuSK-МГ ролята на тимектомията не е изяснена, но повечето проучвания не посочват полза от нея. При тази форма тимусът не се счита за основен в патогенезата на заболяването(48). Тимектомията се провежда след стабилизиране на симптоматиката. Предоперативното провеждане на ПФ се счита, че подобрява изхода от хирургичната интервенция и понижава риска от развитие на МК в следоперативния период (85). Предоперативна анамнеза за МК и наличие на булбарни симптоми са рискови фактори за развитие на постоперативна МК (127). Подобрене на симптомите след тимектомия настъпва постепенно след 2 -24 месеца. Възрастта на пациента не може да служи като самостоятелен фактор за или против тимектомия. При групата с късна изява на заболяването над 50 годишна възраст и данни за хиперплазия тимектомията също е препоръчителна, въпреки че се провежда по-рядко. При тях подобно на групата с ранно начало може да се очаква подобрене.(47,53,116) Препоръчителна е тимектомия и за серонегативни пациенти с хиперплазия. Късна възраст, дългогодишна симптоматика, атрофичен тимус и наличие на анти-титин, анти-рианонови антитела, без анти-ацетилхолинови са показания против тимектомия. Не са показани за тимектомия и пациентите с очна форма.(113) 5-годишният период на проследяване при трансцервикалния и трансстерналния достъп за тимектомия не посочва преимущество за някой от тях. Тимектомия трябва да се предприема при стабилизиране на състоянието. Пациентите подлежат на неврологична оценка непосредствено преди и в следоперативния период(113).

В заключение може да се каже, че МК е най- тежкото усложнение при пациентите с МГ. То налага бърза клинична оценка и своевременно предприемане на интензивни мерки за овладяване на дихателната недостатъчност. При правилен подход състоянието е напълно обратимо. Пациентите се нуждаят от имуномодулираща терапия, която да продължи и след овладяване на кризата за избягване на повторно влошаване. Тимектомията скоро след началото на симптомите на генерализираната AChR-МГ може да предотврати развитието на тежки МК. MuSK-МГ е свързана с по- висок риск от развитие на МК. ПФ, IvIG, КС са доказали своята ефективност в терапията на МК, но предстои добавянето на сравнителни данни от проспективно, контролирано проучване за тяхната употреба, а така също и за приложението на други имуноактивни средства в зависимост от серологичния профил.

## **2.Цел и задачи.**

### **2.1.Цел**

Поради ниската четота на заболяването и малките групи на изследвани пациенти в литературата все още съществуват редица колебания по отношение на диагностиката и терапевтичното повлияване като цяло за МГ и в частност за пациентите с МК. Наличието на фенотипно и серологично разнообразие, разкриването на корелационни зависимости по отношение на терапията предоставя допълнителни въпроси при избора на индивидуален подход. Характера на заболяването и променливия ход, множеството интерфериращи фактори допълнително възпрепятстват осъществяването на контролирани двойно слепи проучвания. Събирането на данни от повече групи пациенти и включването им в метаанализ се явява един от начините за увеличаване на достоверността на наблюденията. Цел на разработката е

обогаляване на познанията за поведението по отношение на диагнозата и лечението на най-тежката форма на МГ и предоставяне на данни за нея от българската популация.

## **2.2.Задачи**

- Определяне на делът и на различните форми на МГ и в частност на случаите с МК.
- Определяне на рискови фактори за развитие на миастенна криза.
- Оценка на диагностичната стойност на декремента в амплитудата и площта под кривата при репетитивна нерва стимулация в рамките на МК.
- Оценка на терапевтичния подход при МК в зависимост от прилжението на КС самостоятелно или в комбинация с IvIG.
- Анализ на 5-годишно проследяване на пациенти прекарвали МК

## **3. Материали и методи. Изследван контингент**

### **3.1 Материали и методи**

#### **3.1.1 Документални методи**

За целите на настоящата разработка беше прегледана подробно медицинската документация на всеки един от изследваните пациенти, включваща епикризи от предходни хоспитализации, резултати от невроизобразяващи, неврофизиологични и лабораторни изследвания.

#### **3.1.2 Демографски методи**



Изследвани бяха две основни демографски характеристики – пол и възраст на пациентите.

Поради интерес от установяване на някои демографски показатели и зависимости в национален мащаб от Националния център по обществено здраве и анализи и Националната здравноосигурителна каса бе потърсена статистическа извадка за хоспитализациите на пациенти с МГ и в частност с МК.

### **3.1.3 Клинични методи**

Снета бе подробна анамнеза за настоящото заболяване, общ клиничен и неврологичен статус с оценка на тежестта на миастенните симптоми.

Според тежестта и характера на клиничната картина пациентите бяха разпределени в две основни групи – МГ без и с МК. Определена бе и съответната степен според скалата на Ossermann & Jenkins.

При всички пациенти бе отчетено: давността на миастенната симптоматика в години, наличието на тимусна патология и нейният вид(тимом, тимусна хиперплазия, лимфом), наличието на тимектомия, наличието и вида на съпътстващо аутоимунно заболяване(тиреоидит, ревматоиден артрит, болест на Крон, лупус), поредността на влошаване и провокиращият фактор(инфекция, стрес, бременност/раждане, операция, промяна в терапията, неустановен), наличие и вид на антителата(в случаите, при които са изследвани – анти-AchR, анти-MuSK, липсват), наличие на други хронични заболявания и техният вид(с акцент върху артериална хипертония).

Насочено бе търсено наличието на генерализирана тревожност и депресия въз основа на критериите за тези състояния, заложи в DSM-IV.

В групата на МГ с МК бе отчетена поредността на МК, възрастта на пациента и времето на и развитие спрямо началото на миастенна симптоматика вкл. като първоначална изява на заболяването. При всички пациенти бе анализиран предшестващия фармакологичен маршрут, проведеното лечение(АХЕ, КС, IvIG) и изхода от него(подобрене на перорална терапия, подобрен на перорална терапия с канюла, без промяна, смърт)

В групата с МК бе отчетен вида на ИБВ(интубация с ИБВ, неинвазивна вентилация) и провеждането на трахеостомия. Определен бе и периодът за подобрене на дихателната функция според броя дни до начало на отучаване от апаратна вентилация и броя дни до пълно преустановяване на апаратната вентилация. Отчетено бе и времето от приложение на имунотерапията до началното подобрене на симптомите.

### **3.1.4 Анкета**

За част от пациентите в групата с МК(според възможността за контакт) бе проведена телефонна анкета с оглед 5 годишно проследяване и отчитане на преживяемост, тежест на симптоматиката, автономност, настъпили усложнения от терапията.

### **3.1.5 Инструментални методи**

Описани бяха вече проведени инструментални изследвания, като бяха проведени и текущи такива.

При всички пациенти бе оценявано наличието на миастенна реакция посредством репетитивна нервна стимулация с ниски честоти 3-5 херца с отчитане на декремент на амплитудата на четвъртия спрямо първия М-отговор. За част пациентите(според наличната в изследванията информация)

бе отчетено и наличие на декремент в площта под кривата. Резултатите от електрофизиологичните изследвания бяха анализирани в контекста на клиничната изява с цел по-точно описание на наличните корелации с тежестта на клиничната картина, а за групата с МК и с времето на възстановяване. В протокола на изследването бяха включени в максималния вариант три мускулни групи :

- лицеви със стимулиране на н. фациалис и отвеждане от м. назалис,
- проксимални мускули на раменния пояс със стимулиране на н. акцесориус и отвеждане от м. трапециус и
- дистални мускули на крайниците със стимулиране на н. улнарис и отвеждане от м. абдуктор дигити миними.

Рутинно се включи и изследване за пресинаптична увреда на невромускулното предаване със високо честотна стимулация, провеждана единствено за дистална мускулатура поради неприятния характер на изследването.

### **3.1.6 Лабораторни методи**

При анализа на данните от серологичните изследвания(раздел 4.3) бяха включени единствено пациенти с проведени серологични изследвания поради което общия им брой е 50 души, 12 от които с МК.

### **3.1.7. Протокол за сравнителен анализ от употребата на КС самостоятелно и в комбинация с IvIG при лечение на МК.**

Сравнителен анализ от 20 случая на МК, разделени в равен брой в зависимост от приложената терапия. При 10 от тях бе приложена комбинирана терапия с интравенозни кортикостероиди във високи дози(мин. 1г/кг) и IvIG. При част от пациентите - 7 души IvIG бе в препоръчителна доза 0,4 мг/кг/ден в пет последователни и бе включен в първите дни от лечението на МК. При останалите 3 имуноглобулините бяха включени при

първоначално слабо или липсващо повлияване от приложението на КС в по-ниска доза. Двама от пациентите с МК, лекувани с посочената комбинация не бяха включени в настоящия анализ поради необичайно висок брой дни на хоспитализация - 150 за първия и поради настъпила смърт за втория. Другите 10 случая бяха на КС терапия във високи дози. В тази група не бяха включени двама души поради настъпила смърт и други двама, поради непълнота на наличната информация. В резултат сравнителния анализ обхваща равен брой случаи. При трима от пациентите с комбинирано лечение от КС и IvIG се проведе неинвазивна вентилация с лицева маска, а останалите 7 в тази група бяха интубирани и трахеостомирани. Всички от случаите на КС лечение бяха третирани по метода на оротрахеална интубация и трахеостомия.

Към редовния лечебен протокол бяха включени редовна аспирация, физикален масаж, приложение на антикоагуланти, бронходилататори и Калимин в доза 4 по 60 мг на 6 часа, последните стартирани 24 ч. след включване на апаратната вентилация.

Критериите за проследяване включват : брой дни хоспитализация, брой дни до старт на отучаване от апарат, брой дни до овладяване на кризата/ без апарат, O<sub>2</sub> или аспирация/.

### 3.1.6 Статистически методи

- Дескриптивна статистика.
  - Вариационен анализ (количествени променливи) – средна стойност, стандартно отклонение, медиана, минимум, максимум.
  - Честотен анализ (номинални и рангови променливи) - *абсолютни честоти* – броят на единиците в отделно взета група; *относителни честоти* – броят на

единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността

- Методи за проверка на хипотези.
- Тест на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и тест на Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива;
- Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две категорийни променливи;
- Т-тест при две независими групи (Independent-Samples T-test) – при нормално разпределение на изследваната променлива;
- Тест на Ман-Уйтни (Mann-Witney) – сравняване на две независими групи, когато разпределението не е нормално;
- Бинарна логистична регресия (Binary logistic regression) - за количествена оценка на факторното влияние върху изследваното събитие

Използваното критично ниво на значимост е  $\alpha=0,05$ . Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка от  $\alpha$ . За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 13.0.

### **3.2 Изследван контингент**

Обработени са данни от 108 случаи на хоспитализирани пациенти с нарушение на нервно- мускулното предаване, от които са включени 97 по критерий наличие на авоимунна миастения. Изключващи критерии са вродени миастенни синдроми и интоксикации. Наличието на спътстващи автоимунни заболявания не е изключващ критерий. Описани са 26 МК при 23 пациенти.

Използвани са данни от водещи за страната университетски центрове за диагностика и лечение на нервно-мускулни заболявания - УМБАЛ „Царица Йоанна- ИСУЛ“ за период от 2 години 2008- 2010 и УМБАЛ „Александровска“ за периода от 1 година 2014- 2015г. Обединяването на данните е с оглед учвелячаване на статистическата достоверност при обработката, поради известна профилираност на центрoвете (Табл. 3.2)

Таблица 3.2 Изследван контингент

	БРОЙ ВКЛЮЧЕНИ СЛУЧАИ НА МГ ОБЩО	БРОЙ ВКЛЮЧЕНИ БЕЗ МК	БРОЙ СЛУЧАИ С МК	ИЗКЛЮЧЕНИ /ГЕНЕТИЧНИ ФОРМИ НА МИАСТЕНИЯ/
УМБАЛ „ЦАРИЦА ЙОАННА- ИСУЛ“	56	32	24	0
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“	41	39	2	11
<b>ОБЩО</b>	97	71	26	11

## 4. Резултати

### 4.1 Епидемиологични данни въз основа на официални статистически данни за Република България.

Таблица 1 включва данни за броя на изписаните и починалите по МКБ G70, разпределени по пол за година, както и изчислената честота в промили

за периода 2005-2014г. в България. Посочена е и средната продължителност на хоспитализацията. Данните са предоставени за целите на настоящата разработка от Националния център по общественото здраве и анализи.

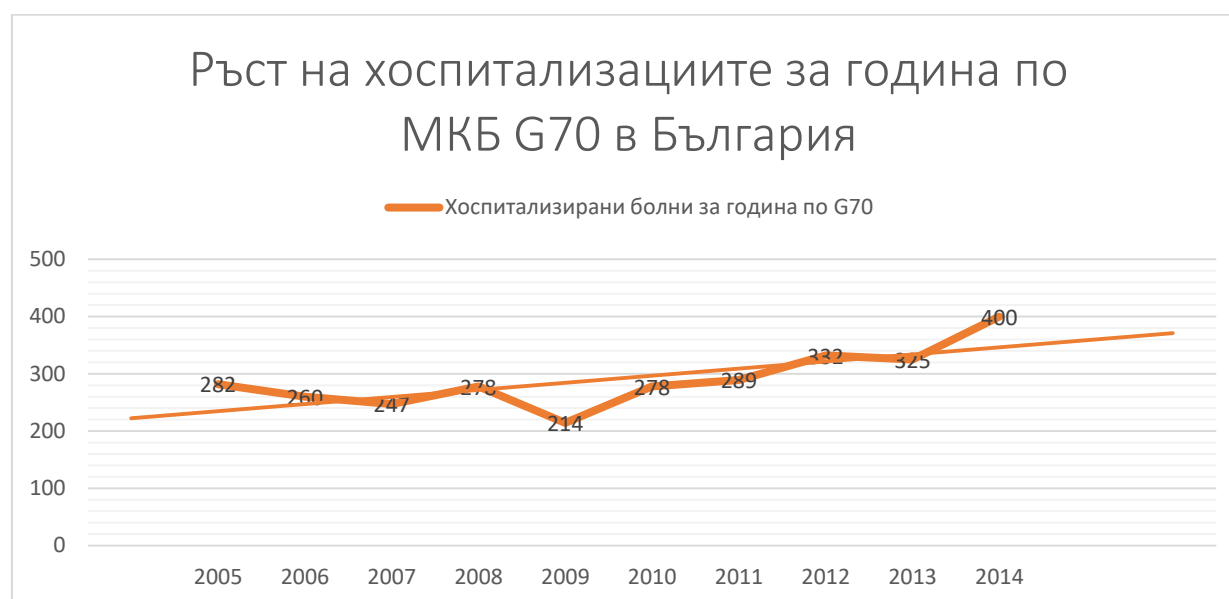
Годи на	Изписани			Умрели			Изписани и умрели - брой			Изписани и умрели - на 100000 население			Сре ден пре сто й в дни
	Всичко	мъже	жени	Всичко	мъже	жен и	Всич ко	мъже	жени	Всичко	мъже	жени	
<b>2005</b>	277	.	.	5	.	.	282	.	.	3,6	.	.	13,3
<b>2006</b>	253	.	.	7	.	.	260	.	.	3,4	.	.	9,3
<b>2007</b>	242	.	.	5	.	.	247	.	.	3,2	.	.	8,8
<b>2008</b>	269	100	169	9	2	7	278	102	176	3,6	2,8	4,5	9,3
<b>2009</b>	208	70	138	6	3	3	214	73	141	2,8	2,0	3,6	10,6
<b>2010</b>	267	103	164	11	6	5	278	109	169	3,7	3,0	4,3	7,9
<b>2011</b>	284	108	176	5	2	3	289	110	179	3,9	3,1	4,7	9,1
<b>2012</b>	324	127	197	8	3	5	332	130	202	4,5	3,7	5,4	9,8
<b>2013</b>	320	135	185	5	1	4	325	136	189	4,5	3,8	5,1	8,5
<b>2014</b>	381	132	249	19	7	12	400	139	261	5,5	4,0	7,0	9,7

Таблица 1. Хоспитализирани и починали от МГ и други увреждания на нервно-мускулния синапс (G70) в Република България за периода 2005 - 2014 година.

Според данните хоспитализираните по МКБ G70 в България са 282 за 2005г. и бележат плавен ръст на 400 души към 2014г. Това представлява 3,6 на 100 000 души за 2005г. и 5,5 на 100 000 души за 2014г. Съотношението жени:мъже към 2014 година е 2:1, а изчислено в промили е равно на 4 % за мъжете и 7% за жените. Средно починалите за година са 7 на 100 000, като изключение прави 2014г. с 19 починали. Изчислена в промили общата

смъртност е 0,096‰ (изкл. за 2014г е 0,27‰), също два пъти повече за сметка на женския пол. Средният болничен престой се движи в рамките на 8-9 дни.

Графика 1 демонстрира описаната тенденция за увеличаване на броя на хоспитализациите в последните години за МКБ G70.0.



Графика 1. Динамика в броя на хоспитализираните болни в България по МКБ G70 за периода 2005-2014 година.

На Таблица 2 са представени данни от Националната здравноосигурителна каса за възрастово-половото разпределение на хоспитализираните болни в България по МКБ G70.0, както и разпределение по конкретните клинични пътеки за последното десетилетие от 2006 до 2016г. Общият брой на хоспитализираните за 10 годишния период с МГ е 2329, а от тях с МК - 262. За възрастта под 18 години общият брой на хоспитализираните мъже е 65, а на жените 66. МК са имали по трима души от всеки пол в тази възрастова група. За възрастта над 18 години хоспитализираните мъже са 850, като 68 от тях са проявили МК. При жените

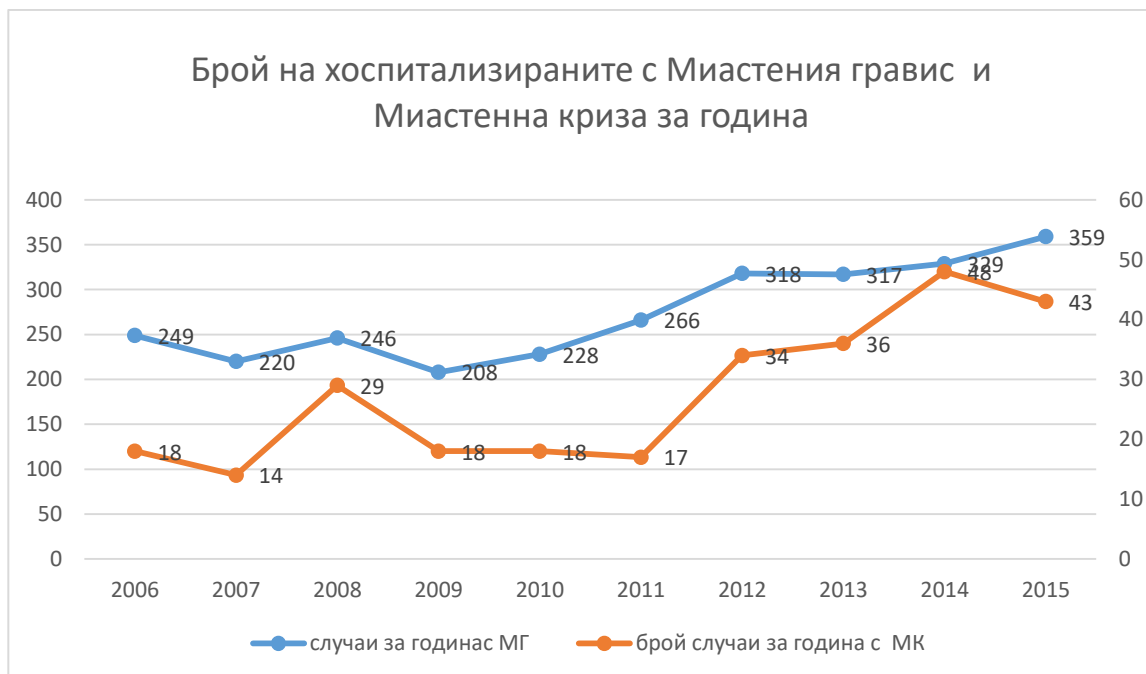


над 18 години общият брой на хоспитализираните е 1610, като 190 от тях са имали МК.

Пол	Възраст това група	КП21.Миастени я гравис при лица > 18г.	КП22.Миастен ия гравис при лица < 18г.	КП23.Миастен на криза с кортикостерои д и апаратна вентилация	КП24.Миастен на криза с имуноглобули н и апаратна вентилация
жени	>18г.	1414	6	72	118
	<18г.	-	63	2	1
мъже	>18г.	784	-	39	27
	<18г.	2	60	2	1
общо		2200	129	115	147
		Всички случаи на Миастения гравис	2329	Всички случаи на Миастенни кризи	262

Таблица 2. Брой случаи на хоспитализирани пациенти в България по G70.0 според пол, възраст и клинична пътека за периода 01.01.2006 – 01.03.2016г.

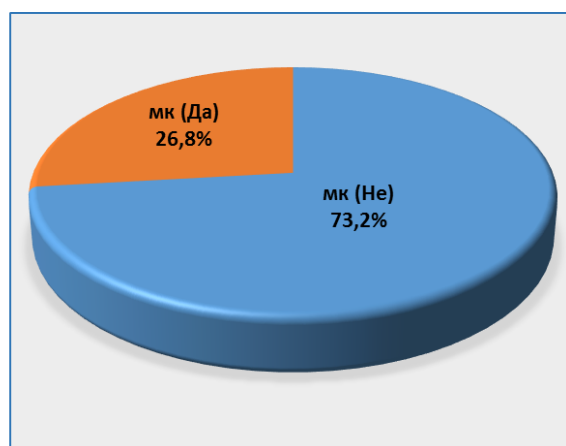
На Графика 2 илюстрира динамиката в броя на хоспитализираните пациенти в България на година за периода 2006 - 2015 г. общо с МГ и отделно с МК. За началото на периода броят на случаите общо за МГ е 249, а за МК - 18. През последната отчетна 2015 година броят за случаите с МГ е 359, а за МК – 43.



Графика 2. Брой на хоспитализациите случаи за година по МКБ G70.0 в България за периода 2006- 2015г. общо за Миастения гравис и отделно с Миастенна криза.

#### 4.2 Епидемиология на анализиранията групата от 97 случая на МГ.

На Графика 3 е посочено разпределението на на случаите в зависимост от наличието на МК, като такава е проявена при 26 от 97 с процентен дял от 26,8.

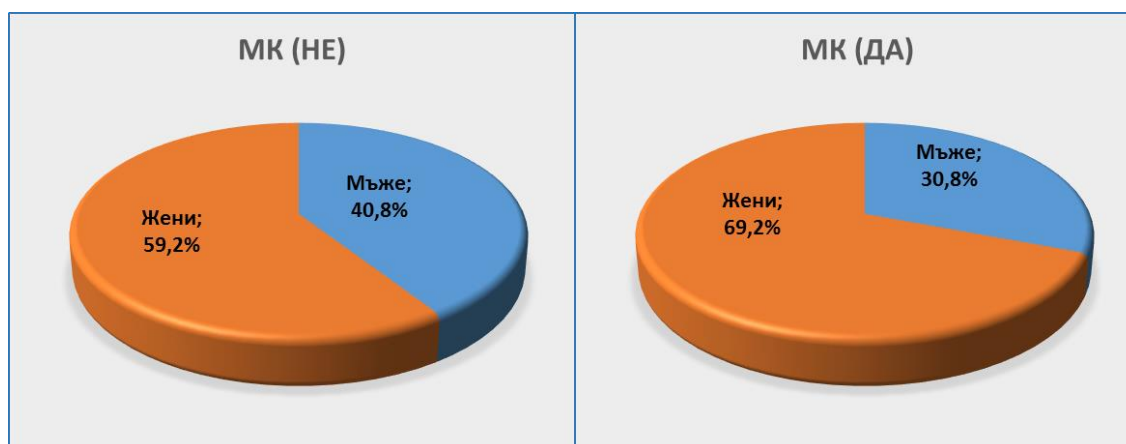


Графика 3. Разпределение в % на 97 случая на МГ в зависимост от наличието на МК.

Група	Пол	N	%	Възраст			
				Mean	SD	Min	Max
Мк(Не)	Мъже	29	40,8	59,6	16,3	25,0	83,0
	Жени	42	59,2	43,8	18,3	16,0	77,0
	Общо	71	100,0	50,3	19,0	16,0	83,0
Мк(Да)	Мъже	8	30,8	41,5	16,1	21,0	62,0
	Жени	18	69,2	52,2	21,6	16,0	78,0
	Общо	26	100,0	48,9	20,4	16,0	78,0

Таблица: 3. възрастово-полово разпределение на 97 случая с МГ, в зависимост от наличието на МК.

Таблица 3 показва разпределението на случаите с МГ в зависимост от наличието на МК, процентното разпределение на половете в отделните групи, както и средната възраст на зболените. За групата от 71 случая без МК мъжете са 40,8% на средна възраст 59 години. Делът на жените е 59% със средна възраст 43 години. За групата от 26 случая с МК мъжкият пол заема 31% със средна възраст 41 години, а женският 69% със средна възраст 52 години. Графика 4 представя гореописното полово разпределение за отделните групи с и без МК.



Графика 4. Графично представяне на половото разпределение при изследване на 71 случая с МГ и 26 случая с МК.

Таблица 4 представя търсене на зависимост между пол и равитие на МК с получено ниско ниво на значимост  $p=0,37$ .

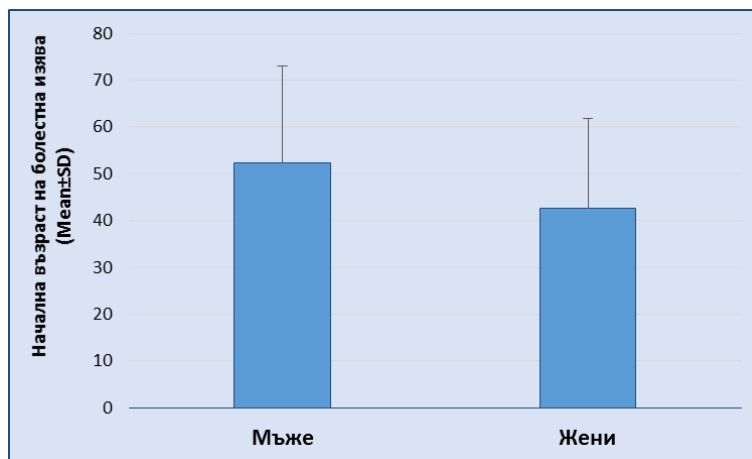
Пол	мк (Не)		мк (Да)		p
	N	%	N	%	
Мъже	29	40,8	8	30,8	<b>0,366</b>
Жени	42	59,2	18	69,2	
Общо	71	100,0	26	100,0	

Таблица 4. Chi-Square – test за проверка на зависимост между пол и развитие на МК.

Таблица 5 отрязва разпределението на всички 97 проследявани случаи по пол и възраст на начална и изява на МГ и отчита зависимост между тях с ниво на значимост  $p=0,022$ . Таблица 5 и Графика 5 демонстрират разликата в началната възраст на изява на симптомите - 52 години при мъжете и 42 години при жените.

Пол	N	Начална възраст на болестна изява				p
		Mean	SD	Min	Max	
Мъже	37	52,2	20,7	8,0	83,0	<b>0,022</b>
Жени	60	42,6	19,3	6,0	78,0	
Общо	97	46,3	20,3	6,0	83,0	

Таблица 5. Възраст на на поява на симптомите на МГ, разпределени според пола в проучваната групата от 97 случая на МГ.



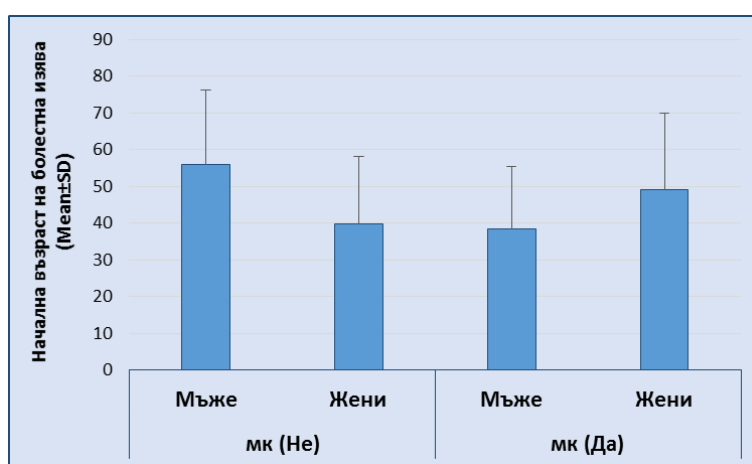
Графика 5. Началната възраст на изява на болестта МГ при мъжкия(37 случая) и женския пол(60 случая).

Таблица 6 посочва разпределението на изследваните 97 случая на МГ според наличието на МК и пола. В групата случаи без МК има 29 мъже със средна възраст на начало на оплакванията 56 години и 42 жени с начало на оплакванията средно на 39 години. В групата случаи с МК мъжете са 8 със средна възраст на начало на заболяването 38,5 години, а жените – 18 с начало на заболяването средно от 49 години. Статистическата зависимост между пола и възрастта на изявана МГ за групата без МК е висока с  $p=0,001$ , докато в групата с МК липсва -  $p=0,141$ .

МК	Пол	N	Начална възраст на болестна изява				p
			Mean	SD	Min	Max	
мк (Не)	Мъже	29	56,0	20,3	8,0	83,0	0,001
	Жени	42	39,9	18,2	6,0	77,0	
	Общо	71	46,5	20,5	6,0	83,0	
мк (Да)	Мъже	8	38,5	16,8	21,0	61,0	0,141
	Жени	18	49,0	20,9	15,0	78,0	
	Общо	26	45,8	20,0	15,0	78,0	

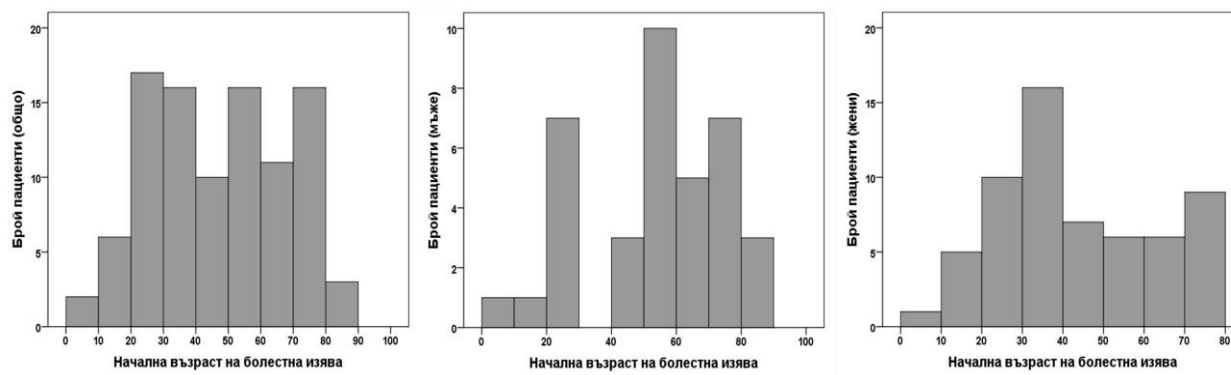
Таблица 6. Начална възраст на изява на болестта при изследваните от 97 случая на МГ разпределени по пол и в групи според наличието на МК.

Графика 6 демонстрира посочените данни за начална възраст на изява на заболяването при изследваните 97 случая с МГ, разпределени по пол и в групи според наличието на МК.



Графика 6. Начална възраст на изява на заболяването при изследваните 97 случая с МГ, разпределени по пол и в групи според наличието на МК (Брой случаи: МК-не Мъже:Жени = 29:42 ; МК-да Мъже:Жени = 8:18).

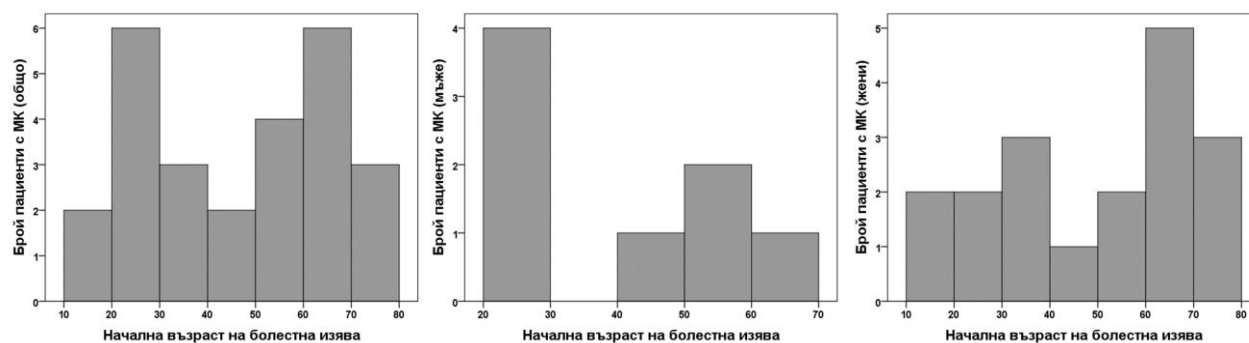
Графика 7.1 визуализира разпределението на заболеваемостта от МГ по декади общо за групата от 97 пациенти(а), само за мъжете – 37 случая(б) и само за жените – 60 случая (в). Графика 7.2 показва разпределение по същия критерий, но конкретно за групата с МК: съответно общо - 26 случая(а), само мъже – 8 случая(б) и само жени -18 случая(в).



Графика 7.1.а

б

в



Графика 7.2.а

б

в

Графика 7 Хистограми с разпределение на заболяемостта по декади на изследваната група от 97 пациента 1. Общо за случаите с МГ и МК а)мъже и жени общо, б)само мъже в) само жени; 2. Само за случаите с МК а) общо мъже и жени, б)само мъже,в)само жени.

### 4.3 Епидемиологични данни и рискови фактори за заболяване

Таблица 7 анализира по метода Chi-Square – test връзката между възрастта на изява на заболяването и развитието на МК разделящо пациентите на две групи – под и над 40 години.

Начална възраст на болестна изява		мк (Не)	мк (Да)	Общо	р
≤40	N	30	11	41	0,996
	%	42,3%	42,3%	42,3%	

>40	N	41	15	56	
	%	57,7%	57,7%	57,7%	
Общо	N	71	26	97	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица 7. Приложение на Chi-Square – test за търсене на зависимост между възрастта на начална изява ( $\leq 40$ г. и  $>40$ г.) и развитието на МК.

Таблица 8 представя приложението на Independent Samples t-test за търсене на зависимост между увеличаването на възрастта и развитието на МК.

МК	N	Възраст				p
		Mean	SD	Min	Max	
МК (Не)	71	50,3	19,0	16,0	83,0	0,762
МК (Да)	26	48,9	20,4	16,0	78,0	

Таблица 8. Independent Samples t-test за търсене на зависимост възраст на изява-МК

Таблица 9 отразява приложение на Mann-Whitney Test за търсене на корелационна зависимост между давността на МГ и склоността за развитие на МК. Такава не бе установена ( $p=0,539$ ). Средната давност на заболяването до първата МК е 3 години с медиана 2 години.

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
давност на МГ	МК (Не)	71	3,79	1,00	6,57	0,00	35,00	0,539
	МК (Да)	26	3,15	2,00	3,50	0,00	12,00	

Таблица 9 Mann-Whitney Test за търсене на корелационна зависимост между давността на МГ и склонността към развитие на МК.

Таблица 10 посочва разпределението на изследваната група от 97 случаи според причината за хоспитализация – 85 с влошаване на предшестващо диагностицирана МГ, 24 от които с МК и 12 новооткрити случая.

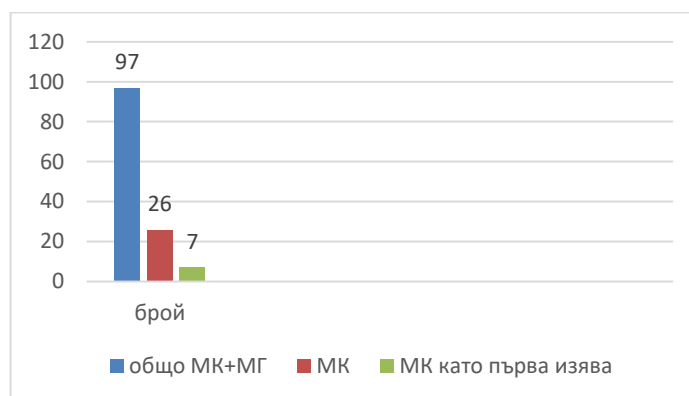
вид на събитието	N	%
------------------	---	---



Влошаване на МГ	С МК	24	24,7
	Без МК	61	62,9
Новооткрита МГ		12 /2 от които с МК/	12,4
Общо		97	100,0

Таблица 10. Разпределение по причина за хоспитализация/ с влошаване на МГ, новооткрита МГ/.

Графика 8 демонстрира разпределение на изследваната група 97 пациенти според наличието на МК и МК като първа изява на заболяването. МК като първа изява се среща в 7,2% в изследваната група.



Графика 8. Сравнение на броя случаи общи с МК и МК като първа изява на симптомите.

Таблица 11 показва приложение на Mann-Whitney Test за проверка на зависимост между възрастта и първоначалната изява на клиниката с МК. Такава не се открива,  $p=0,678$ . Средната възраст на случаите с МК е 50 години

	криза като първа изява	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Възраст	Да	7	52,5	52,5	20,9	26,0	78,0	0,674
	Не	86	50,0	52,0	19,3	16,0	83,0	

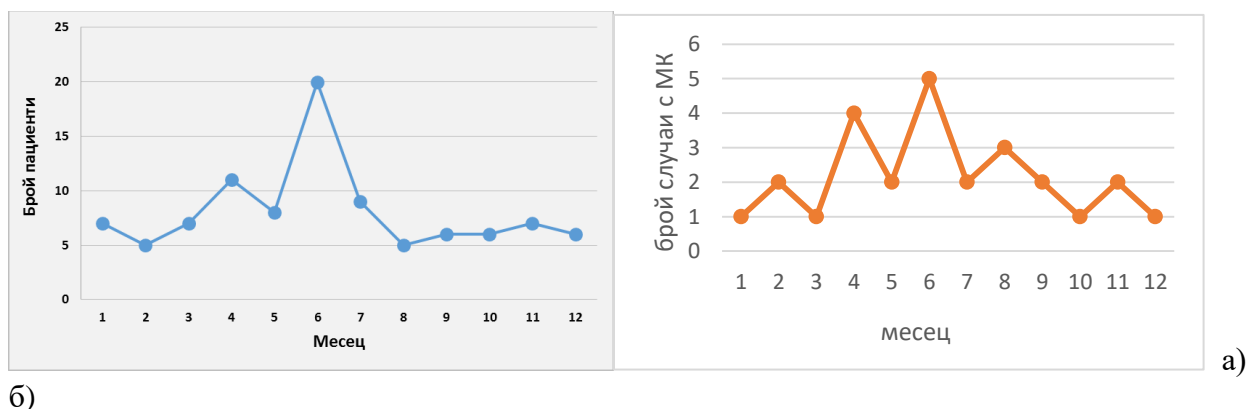
Таблица 11 Mann-Whitney Test за търсене на зависимост между възрастта и първоначална изява с МК.

Таблица 12 показва резултат от проверка за наличие на зависимост между пола и първоначалната изява на заболяването с МК. Такава не се открива,  $p=1,48$ .

криза като първа изява	Мъже		Жени		p
	N	%	N	%	
Да	1	2,8	7	12,1	0,148
Не	35	97,2	51	87,9	
Общо	36	100,0	58	100,0	

Таблица 12 Chi-Square – test за проверка на зависимост между пола и първоначална изява на заболяването с МК.

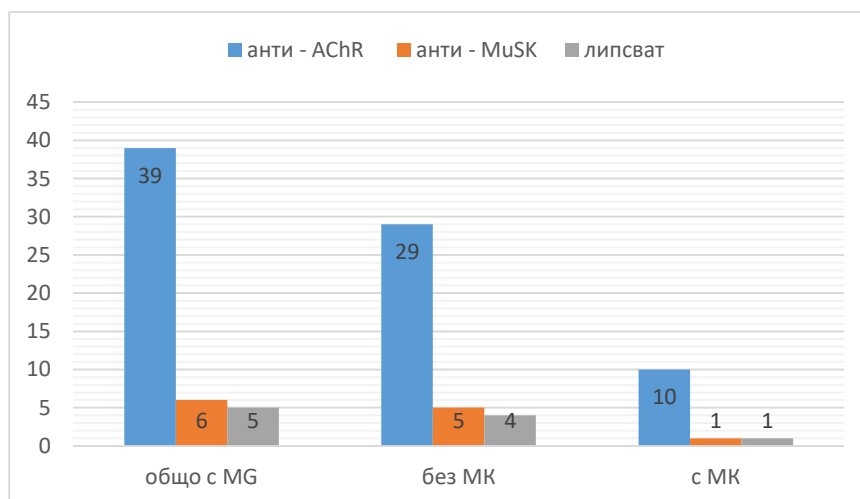
На Графика 9 е представено разпределение на проучваните случаи според месеца на хоспитализацията. а) общо за 97 случая на МГ и МК; б) за 26 случая с МК.



Графика 9. Разпределение на случаите по месец на хоспитализацията. а) общо за 97 случая на МГ и МК; б) за 26 случая с МК

#### 4.3 Анализ на данните от серологичните тестове

От Графика 10 е видно разпределението на пациентите по абсолютен брой според откритите в серума антитела - общо и поотделно в зависимост от наличието на МК. (вж. раздел 3.1.6 Лабораторни методи). Общо 50 серологични проби, 38 от които без и 12 с МК.



Графика 10. Разпределение на случаите според откритите в серума антитела – общо и поотделно в зависимост от наличието на МК.

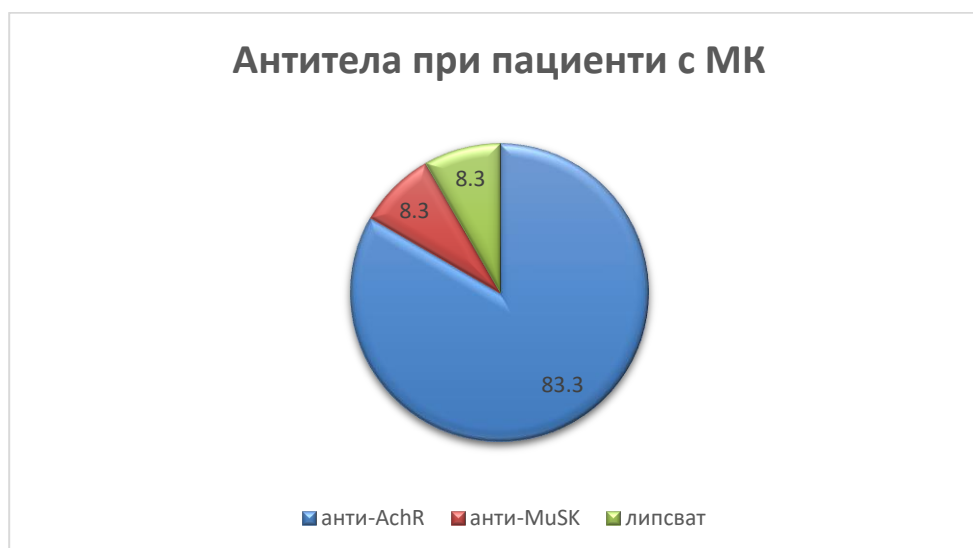
На Графика 11 е посочено процентното разпределение в зависимост от вида на откритите антитела при серологично обследваните 50 пациента общо с MG. При 39 от случаите (78%) се откриват анти-AChR антитела, при 6 от случаите (12%) - анти-MuSK, а при останалите 5 случая (10%) няма открити антитела.



Графика 11. Процентно разпределение на случаите общо за групата от 50 души вкл. и с МК според наличието и вида на откритите в серума антитела.

На графика 12 представяме процентното разпределение според серологичните данни за пациентите с МК. Общият им брой е 12, като при 10

от тях са открити анти-AChR антитела, при 1 - анти-MuSK антитела и при един намя открити антитела.



Графика 12. Процентно разпределение в групата с МК от 12 души според наличието и вида на откритите в серума антитела.

#### 4.4 Анализ на рискови фактори за влошаване на МГ и МК.

На таблица 13 е посочено разпределенето на случаите в проучваната група в зависимост от наличието на друго аутоимунно заболяване, което се открива се при 22,7%.

друго аутоимунно заболяване	N	%
Да	22	22,7
Не	75	77,3
Общо	97	100,0

Таблица 13. Разпределение на случаите според наличието на съпътстващо аутоимунно заболяване.

На таблица 14 пациентите са групирани според наличието на съпътстващо аутоимунно заболяване от една страна и наличието на МК от

друга с проведена е проверка по метода Chi-Square – test за зависимост между двата белега.

други автоимунно заболяване	мк (Не)		мк (Да)		p
	N	%	N	%	
Да	18	25,4	6	23,1	0,818
Не	53	74,6	20	76,9	
Общо	71	100,0	26	100,0	

Таблица 14. Приложение на Chi-Square – test за проверка на хипотеза за зависимост между наличие на съпътстващо автоимунно заболяване при пациенти с МГ и развитие на МК.

От Таблица 15 е видно разпределението на пациентите според наличието на друго хронично заболяване, изключвайки автоимунно, като това се наблюдава при 48 от общо 94 души.

други хронични заболявания	N	%
Да	48	51,1
Не	46	48,9
Общо	94	100,0

Таблица 15. Разпределение на пациентите според наличието на други хронични заболявания(изкл. от автоимунни)

На Таблица 16 е представено търсенето на зависимост между наличие на съпътстващо хронично заболяване и развитие на МК с приложение на Chi-Square – test. Анализът посочва ниско ниво на значимост на връзката( $p = 0,209$ ).

други хронични заболявания	мк (Не)		мк (Да)		P
	N	%	N	%	
Да	32	47,1	16	61,5	0,209
Не	36	52,9	10	38,5	
Общо	68	100,0	26	100,0	

Таблица 16. Chi-Square – test за търсене на зависимост между наличие на съпътстващи хронични заболявания и МК.

Таблица 17 демонстрира разпределение на общо 90 от случаите в зависимост от наличието на АХ, отчетена при 39 от тях.

АХ	N	%
Да	39	43,3
Не	51	56,7
Общо	90	100,0

Таблица 17. Разпределение на пациентите според наличие на АХ

Таблица 18 посочва приложението на Chi-Square – test за търсене на зависимост между наличието на съпътстваща АХ развитието и на МК при общо 90 случая, 26 от които с МК. Анализът посочва ниско ниво на значимост на връзката( $p = 0,731$ ).

АХ	мк (Не)		мк (Да)		P
	N	%	N	%	
Да	27	42,2	12	46,2	0,731
Не	37	57,8	14	53,8	
Общо	64	100,0	26	100,0	

Таблица 18. Приложение на Chi-Square – test за търсене на зависимост между наличие на съпътстваща АХ и МК.

Таблица 19 демонстрира приложение Chi-Square – test за търсене на зависимост между наличие на съпътстваща депресия и тревожност и развитие на МК при общо 79 пациенти, 20 от които с МК. Установи се високо ниво на значимост на връзката( $p = 0,001$ ).

депресия	мк (Не)		мк (Да)		P
	N	%	N	%	
да	8	13,6	11	55,0	0,001
не	47	79,7	9	45,0	
тревожност	4	6,8	0	0,0	
Общо	59	100,0	20	100,0	

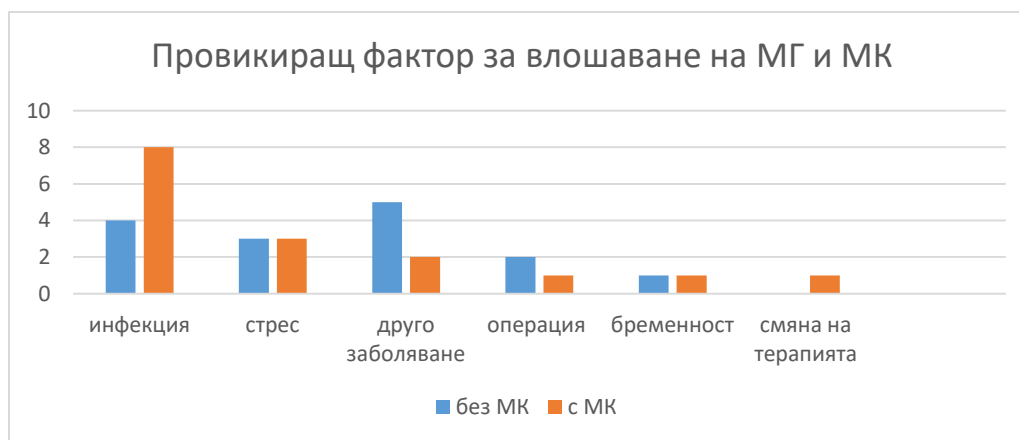
Таблица 19. Приложение на Chi-Square – test за проверка на зависимостта между депресия, тревожност и развитие на МК.

Таблица 20 посочва броя и процентното разпределение на провокиращите фактори за влошаване на МГ и развитие на МК. Сред тях изброени и с най- висока честота са инфекция, стрес, операция, влошаване на друго съпътстващо заболяване, бременност, както и смяната на терапията. Посочен е и делът на случаите с неустановен провокиращ фактор – 78,9% за групата без МК и 10 за групата с МК.

провокиращ фактор за събитието	мк (Не)		мк (Да)	
	N	%	N	%
	Без МК		С МК	
стрес	3	4,2	3	11,5
инфекция	4	5,6	8	30,8
операция	2	2,8	1	3,8
бременност	1	1,4	1	3,8
неустановен	56	78,9	10	38,5
смяна на терапия	0	0,0	1	3,8
друго заболяване	5	7,0	2	7,7
Общо	71	100,0	26	100,0

Таблица 20. Разпределение по брой и честота на провокиращите фактори за влошаване в групите с и без МК.

Графика 12 демонстрира описаното по- горе разпределение от Таблица 20, като е пропусната групата с неустановен фактор, поради голямото отклонение.



Графика 12. разпределение по брой случаи според провокиращия фактор за влошаване при пациенти без и с МК.

#### 4.5 Тимус и МК

На Таблица 21 се посочва разпределението на проучваните пациенти в зависимост от наличието на тимусна патология. Представен е дялът за изследваната група и този в подгрупите според проявата или не на МК. Общо за групата от 91 случая тимусна патология е установена при 35 от тях. В групата без МК патология се съобщава при 25 от 66, а при групата с МК при 11 от 25 случая.

тимусна патология	Общо за случаите с и без МК		Случаи с МК		Случаи без МК	
	N	%	N	%	N	%
Да	35	39,8	11	46,1	24	37,3
Не	56	60,2	14	53,8	42	62,6
Общо	91	100,0	25	100,0	66	100,0

Таблица 21. Разпределение на пациентите в проучваната група според наличието на тимусна патология общо и отделно за случаите с и без МК.

Таблица 22 демонстрира разпределението според вида на установената тимусна патология общо в групата от 35 пациента с тимусна патология и разгледано диференцирано за случаите с и без проява на МК. Като цяло най-



честа е тимусната хиперплазия, която е водеща и в групата без МК, докато тимомът слабо доминира при пациенти с МК.

вид тимусна патология	Общо за случаите с и без МК		Случаи с МК		Случаи без МК	
	N	%	N	%	N	%
тимом	11	31,4	6	54,5	5	20,8
хиперплазия	23	65,7	5	45,5	18	75
лимфом	1	2,9	0	0	1	4,1
Общо	35	100,0	11	100,0	24	100,0

Таблица 22. Разпределение на 35 пациента от проучваната група с установена тимусна патология, според вида и общо и по отделно за случаите с и без МК.

В Таблица 23 са разгледани случаите, подлежащи на тимектомия и проявили МК. Изчислен е периода между двете събития в опит за търсене на закономерности и тенденции.

време години тимектомия-криза	N	Mean	Median	SD	Min	Max
МК (Да)	11	2,64	1,00	3,171	0	7

Таблица 23. Период от тимектомията до изява на МК в години.

Таблица 24 демонстрира наличието на статистически значима връзка между провеждането на тимектомия и развитието на МК. Анализът е на базата на Chi-Square – test с  $p=0,006$ .

ТИМЕКТОМИЯ	МК (Не)		МК (Да)		P
	N	%	N	%	
Да	8	12,7	10	38,5	0,006
Не	55	87,3	16	61,5	
Общо	63	100,0	26	100,0	

Таблица 25. Приложение на Chi-Square – test за търсене на зависимост между тимектомия и МК.

От Таблица 26, понашето проучване тимектомията се явява фактор с изключително висока корелация с развитието на криза  $p=0,001$  с OR 4,2.

Фактор	OR	95%CI		p
тимектомия	4,297	1,454	12,699	<0,001

Таблица 26. Приложение на бинарна логистична регресия за количествена оценка на факторното влияние на тимектомията върху изследваното събитие – МК. Зависима променлива – МК (не; да)

#### 4.6 Електрофизиологични тестове – диагноза.

Таблица 27 демонстрира наличието на висока степен на връзка ( $p=0,004$ ) между тежестта на МГ и наличието на миастенна реакция при анализиране на групата от 95 пациента. Зависимостта е най-демонстративна за очната форма и при МК. При най-леката форма на миастения – очната при 38% липсва миастенна реакция (8 случая от 15), докато при МК едва при 4,8% (1 случай от 23).

Скала за миастения, <i>Osserman &amp; Genkins</i>	Положителна миастенна реакция				p
	Да		Не		
	N	%	N	%	
очна	7 <sup>a</sup>	9,5	8 <sup>b</sup>	38,1	0,004
генерализирана лека	6 <sup>a</sup>	8,1	4 <sup>a</sup>	19,0	
булбаран лека	23 <sup>a</sup>	31,1	5 <sup>a</sup>	23,8	
ген умерена	1 <sup>a</sup>	1,4	1 <sup>a</sup>	4,8	
булбарна умерена	13 <sup>a</sup>	17,6	2 <sup>a</sup>	9,5	
булб. тежка със сонда, без интубация	1 <sup>a</sup>	1,4	0 <sup>a</sup>	0,0	
криза	23 <sup>a</sup>	31,1	1 <sup>b</sup>	4,8	
Общо	74	100	21	100,0	

Таблица 27. Зависимост между тежестта на клиничната изява според скалата на *Osserman & Genkins* и наличието на миастенна реакция. (Fisher's Exact Test)

Таблица 28 демонстрира приложение на Mann-Whitney Test за търсене на зависимост между стойността на декремента и наличието на МК.

Допусканата зависимост се потвърждава единствено за декремента на амплитудата от *abd. digiti minimi* ( $p=0,039$  и  $median= 5,00$ ) и е близък до статистически значима връзка за декремента на амплитудата от *m. Nasalis* ( $p=0,051$  и  $median=25,00$ ). В анализа на декремента в площта под кривата не се отчита зависимост с тежестта на МГ и развитие на МК.

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
% декремент F4 м. назалис 2 Hz	МК (Не)	40	13,13	11,00	11,35	0,00	42,00	0,051
	МК (Да)	12	20,25	25,00	11,08	2,00	35,00	
% декремент F4 трапециус 2Hz	МК (Не)	21	18,62	18,00	12,32	4,00	49,00	0,217
	МК (Да)	12	26,08	22,50	15,42	4,00	53,00	
% декремент F4 от м. абд. Дигити миними 2Hz	МК (Не)	28	12,71	7,00	14,90	0,00	61,00	0,039
	МК (Да)	13	20,69	15,00	22,31	5,00	92,00	
% декремент площ м. Назалис 2Hz	МК (Не)	37	12,05	12,00	10,83	0,00	49,00	1,000
	МК (Да)	10	17,70	9,00	28,30	1,00	96,00	
% декремент площ м. Трапециус 2 Hz	МК (Не)	19	23,74	23,00	11,86	8,00	50,00	0,532
	МК (Да)	11	28,82	23,00	17,01	6,00	60,00	
% декремент площ м. абд. Дигити миними	МК (Не)	26	18,35	12,00	16,80	0,00	68,00	0,315
	МК (Да)	12	20,50	16,50	13,02	1,00	50,00	

Таблица 28. Приложение на Mann-Whitney Test за търсене на зависимост между стойността на декремента и наличието на МК.

## 4.7 Лечение на МК.

### 4.1.1 Резултати от статистически данни за страната.

На Графика 13 са представени дните, предоставени ни от НЗОК и включващи броя на хоспитализираните с МК в България за година според вида на приложената терапия (апаратна вентилация с КС или с IvIG) за периода 2006-2016г.



Графика 13. Брой на Миастенните кризи в България за година според вида на приложената терапия(апаратна вентилация с КС или с IvIG) за периода 2006-2016г.

#### 4.7.2 Резултати от сравнителен анализ от употребата на КС самостоятелно и в комбинация с IvIG при лечение на МК.

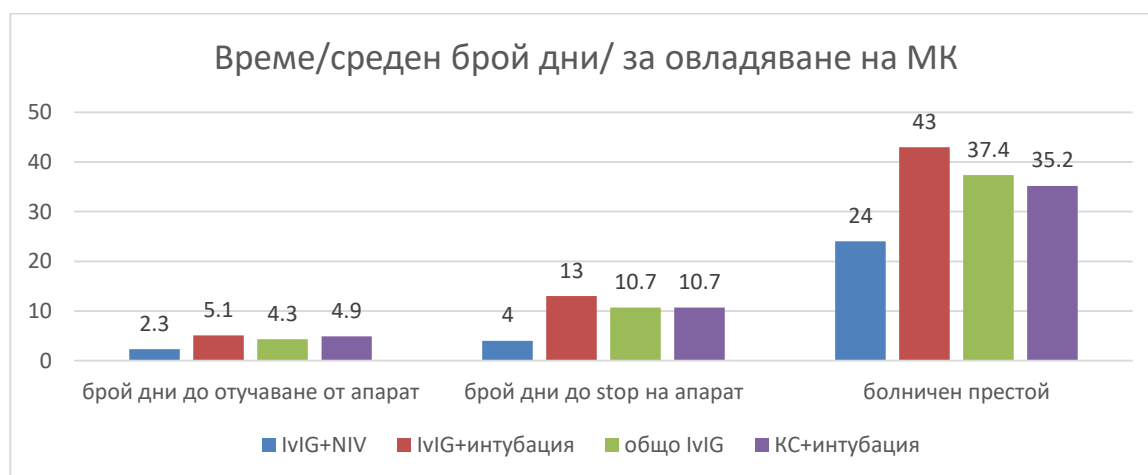
На Таблица 29 са представени данни сравнителен анализ от 20 случая на МК, разделени в равен брой в зависимост от употребата на КС самостоятелно или в комбинация с IvIG.(вж раздел 3.1.7. Протокол за сравнителен анализ от употребата на КС самостоятелно и в комбинация с IvIG при лечение на МК). Критериите за проследяване включват : брой дни хоспитализация, брой дни до старт на отучаване от апарат, брой дни до овладяване на кризата/ без апарат, O<sub>2</sub> или аспирация. Общо за двете групи средният боличен престой е 35 дни, началото на отучаване от парат 5 дни и начало на самостоятелно дишане 12-13 дни, като липсва статистически значима разлика в двете групи ( $p>0,05$ ).

Показател	лечение на МК/влошаването	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
брой дни хоспитализация	КС + IvIG	10	37,40	29,50	17,595	20	70	0,88
	КС	10	35,20	37,00	12,630	17	56	
брой дни до старт на отучаване от апарат	КС + IvIG	10	4,30	3,00	3,830	2	13	0,203
	КС	10	4,90	3,50	3,247	2	10	
брой дни до овладяване на	КС+ IvIG	10	10,70	8,50	6,803	7	29	0,921

кризата/ без апарат, O2 или аспирация/	КС	10	14,30	14,00	6,717	4	28	
---	----	----	-------	-------	-------	---	----	--

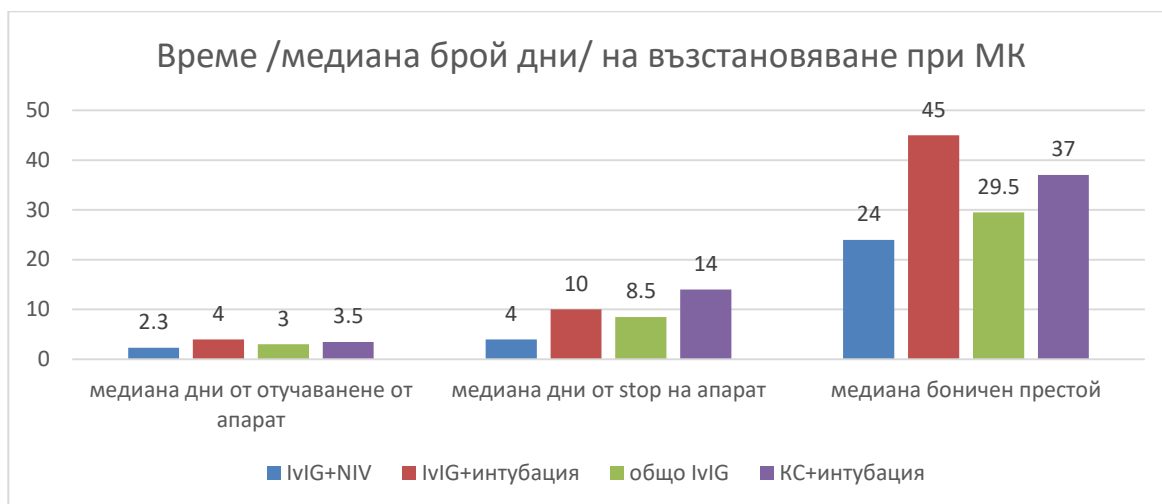
Таблица 29 Приложение на Mann-Whitney test за търсене на зависимост между критерии за възстановяване от МК при 20 случая на МК(брой дни хоспитализация, брой дни до старт на отучаване от апарат, брой дни до овладяване на кризата/ без апарат, O2 или аспирация/) и вида на приложената терапия(КС или КС+IvIG)

Графика 14 изобразява посоченото в Таблица 29 сравнение във времето за възстановяване от МК като разглежда диференцирано групата, лекувана с комбинация IvIG + КС разделно за пациентите на NIV (трима от 10 случая) и тези с интубация (7 от 10 случая). Графиката отразява среден брой дни.



Графика 14. Среден брой дни до овладяване на МК в според брой дни хоспитализация, брой дни до старт на отучаване от апарат, брой дни до овладяване на кризата/ без апарат, O2 или аспирация с разделно разглеждане на групата NIV+IvIG и IvIG+ интубация.

Графика 15 изобразява посоченото в Таблица 29 сравнение във времето за възстановяване от МК като разглежда диференцирано групата, лекувана с комбинация IvIG + КС разделно за пациентите на NIV (трима от 10 случая) и тези с интубация (7 от 10 случая). Графиката отразява медиана на брой дни.



Графика 15. Медиана на брой дни до овладяване на МК според брой дни хоспитализация, брой дни до старт на отучаване от апарат, брой дни до овладяване на кризата/ без апарат, O<sub>2</sub> или аспирация/ с разделно разглеждане на групата NIV+IvIG и IvIG+ интубация.

#### 4.8 Изход от лечението.

В изследваната група от 96 души, след проведеното лечение, 86 са имали подобрене в състоянието, 7 са били без промяна и 3 са починали, като смъртните случаи са от подгрупата на пациентите с МК. Като дял смъртността за цялата групата е 3,1%.(Таблица 30)

Изход от лечението	N	%
подобрен на по терапия	85	88,5
подобрен с канюла	1	1,1
починал	3	3,1
без промяна	7	7,3
Общо	96	100,0

Таблица 30. Разпределение според изхода от лечението.

На Таблица 31 е посочен изхода от лечението разделно за групата с МК(70 случая) и без МК(26 случая) с значимост на връзката с провежданото лечение( $p=0,006$ ).

Изход от лечението	МК (Не)		МК (Да)		p
	N	%	N	%	
подобрен на по терапия	63	90	22	84,6	0,006
подобрен с канюла	0	0,0	1	3,8	
починал	0	0,0	3	11,5	
без промяна	7	10,0	0	0,0	
Общо	70	100,0	26	100,0	

Таблица 31. Изход от лечението разпределение на случаите в групи с и без проявена МК.

На таблица 32 е посочен изхода от лечението при проследените пациенти с МК, разпределени в групи в зависимост от приложението на IvIG.

изход от лечение	КК + IvIG		КК	
	N	%	N	%
подобрен на по терапия	11	91,6	11	78,5
подобрен с канюла	0	0	1	7,14
починал	1	8,3	2	14,3
Общо	12	100	14	100

Таблица 32. Изход от МК в зависимост от приложението на IvIG.

#### 4.9 Проследяване.

За 15 от проучваните 21 пациента с проявена една или повече МК бе проведена телефонна анкета с оглед проследяване на състоянието им 5 години след регистрираното събитие. Пациентите бяха разпределени в следните групи(Таблица 32):

	Брой болни	%
Стабилно състояние	6	40
Променливо с леко до умерено влошаване	4	26,6
Тежко влошаване с развитие на МК	2	13,4
Починали	3	20
Общо	15	100%

Таблица 32. Разпределение на 15 пациента след 5 годишен период в зависимост от клиничното състояние и преживяемостта.

### **5. Клиничен случай на пациент с комбинация на МГ и вероятен лимбичен енцефалит**

Повод за разглеждането на конкретния случай е съчетанието на миастенни и епилептични поряви при пациент с тимом най-вероятно в рамките на комбиниран аутиомунен синдром включващ миастения гравис и лимбичен енцефалит.

Касае се за пациент от мъжки пол на 25 години и развитие на МК. Даността на миастенна симптоматика от 23 годишна възраст. Установено е наличие на малигнен тимом, успешно опериран година преди развитието на кризата. Пациентът е с положителна серология за анти –AchR антитела, без други съспътстващи заболявания. Към този момент провежда терапия с КС поради влошаване на състоянието от 3 месеца когато е включен и на тройна антиепилептична терапия с Лирика, Невротоп и Ривотрил, поради прояви на симптоматична епилепсия в рамките на енцефалит. Първоначалната хипотеза за етиологията на енцефалита е херпес симплекс поради положителна серология. Освен влошена миастенна симптоматика с булбарни прояви пациентът имал зрително- пространствена дезориентация, промени в



поведението, антероградна амнезия, дизметамофопсии като израз на парциални епилептични пристъпи (възприема половината от тялото си като променено, уголемено). Имал е един генерализиран припадък.

Настоящият повод за хоспитализация е влошаване на булбарната симптоматика с нарушение в преглъщането и дишането с двуседмична давност и прогресираща генерализирана мускулна слабост. Поради тежестта на дихателните нарушения е интубиран по спешност, в следствие трахеостомиран и поставен на апаратна вентилация. Стартирано е своевременно лечение с IvIG доза 0,4 мг/кг в 5 последователни дни, както и низходяща схема с висока доза и.в. КС. Включен е и допълнителен цитостатик- имуран с оглед осигуряване на посткризисна имунологична стабилност в дългосрочен план при оттегляне на КС. Наблюдавано е обратно развитие на симптомите най- напред на дихателната недостатъчност с преодоляване на мистенната криза (възможност за самостоятелно дишане) на третия ден от началото на терапията. По-бавно се повлиява генерализираната слабост – около 10 дни и най-бавно с периоди на подобрене и влошаване на гълтателната функция – след 5 месеца. През целия период до възстановяването на адекватно преглъщане пациентът е с назогастрална сонда за осигуряване на ентéralно хранене и прием на медикаменти, както и с трхеостомна канюла за предпазване на дихателните пътища от възможни аспирационни усложнения. Успоредно с лечението на МГ е отчетено и подобрене на качествените нарушения на съзнанието, епилепсията вкл. от на ЕЕГ с редуциране на антиепилептичните медикаменти до монотерапия с невротоп.

В ретроспективен анализ на клиничните прояви и ход при този пациент се обсъди възможността за проява на т.н. лимбичен автоимунен енцефалит в контекста на малигнен тимом, започнал още в предкризисния период с

прояви на качествени нарушения на съзнанието и епилептични прояви. За съжаление нямаме потвърждение на диагнозата с изследване на антитела. След сравнително бързото овладяване на дихателните нарушения подобрението на преглъщането и цялостното стабилизиране на състоянието, вкл ЕЕГ, настъпили след дълъг (5 месечен) период. Приехме този удължен период на терапевтичен отговор за резултат известна КС резистентност и проявен ефект най- вече от цитостатичното лечение с имуран.

Подобни случаи на съчетание на тимом с авоимунни прояви на лимбичен енцефалит и миастенен синдром са долкадвани в литературата.(57,83) При един от тях се касае за 43 годишна пациентка със серопозитивна МГ за анти-AchR антитела и проведена тимектомия поради данни за тимом. Четири години по късно се наблюдават епилептични прояви и бързо развитие на обърканост и афазия. Миастенната симптоматика била в ремисия. МРТ на мозъка показва множествени кортикални изменения на сигнала и обширни промени в левия мезиотемпорален лоб с минимално усилване от контраст. От рнгинографията на бял дроб се установили суспектни данни за метастатичен тимом. От серологичните изследвания се позитивирали анти-AchR, анти- VGKS и антистриатални антитела. Въпреки стартираната имуно- и химиотерапия пациентката починала от усложнения на неопластичното заболяване.(57)

Лимбичният енцефалит е малко познат и рядък синдром. Може да се прояви по разнообразен начин с паметови и психични нарушения, парциална или генерализирана епилепсия с бърза еволюция. Често синдромът не се диагностицира или се бърка с вирусен енцефалит. Според патофизиологията си се разделя на два вида. При първият се откриват антитела, насочени срещу интрацелуларен невронален антиген, кавито са повечето „класичеки“ паранеопластични енцефалити, при които терапевтичния отговор е

лимитиран дори при бързо третитане на тумора. Другият вид се дължи на антитела, насочени срещу антиген на повърхностната мембрана, като анти-VGKS, анти-NMDA и др. антитела. Този вид енцефалит могат да бъдат паранеопластични или идиопатични и се поддават добре на имунотерапия. (25) Според Batell et al. асоциацията на лимбичните енцефалити с анти-VGKS антитела и тимом е около 20%, а при наличие на асоциация с други антитела терапевтичната резистентност може да достигне 80%. Според същите автори лимбичен енцефалит в контекста на тимом може да е причинен от нетипични антитела или такива да не бъдат открити.(31)

Тимом и МГ могат да бъдат асоциирани с други аутоимунни неврологични заболявания включително аутоимунен енцефалит, който може да се разпространява и извън лимбичния дял. Аутоимунните енцефалити трябва да се имат предвид в диференциалната диагноза при пациенти с МГ или тимом, които развиват нови когнитивни, поведенчески и епилептични симптоми.

## **6. Обсъждане**

### **6.1 Епидемиологични данни въз основа на официалните статистически данни за Република България.**

До момента няма изнесени в литературата данни за заболеваемостта и разпространението на МГ в българската популация. В опит за установяване на тези демографски величини потърсихме данни от националните структури, ангажирани с тяхното проследяване. Наличната информация от Националния център по обществено здраве и анализи предоставя данни за по броя на хоспитализираните болни и смъртността по МКБ G70 (Таблица 1, Графика 1). Тази група включва главно МГ, но и други токсични и вродени миастенни

синдроми, последните от които се срещат значително по-рядко в клиничната практика. Видна е тенденцията за увеличаване на броя на хоспитализациите в последните години за МКБ G70.0. Изчислено в промили към 2014 се равнява на 3,6 на 100 000 души за 2005г. и 5,5 на 100 000 души за 2014г в съотношение жени:мъже е 2:1. Общата смъртност отчетена общо за тази МКБ за 2014г е 0,09 %, също, два пъти повече за сметка на женския пол. По данни от НЗОК, също предоставени за целите на настояща работа съдим за половото и възрастово разпределение на хоспитализираните пациенти конкретно по клинична пътека G70.0 за последните 10 години и още по-конкретно за пациентите с МК. Според тези данни броят на хоспитализираните случаи с МГ във възрастта над 18г. е два пъти по-голям при жените, а проявилите МК от женски пол са три пъти повече от мъжете. В тази възрастова група общият дял на МК е 10,1%. За последната отчетна 2015г. дялът на случаите с МК е 11,2%. Прави впечатление равномерното полово разпределение на случаите с МГ във възрастта под 18г. и значително по-ниската честота на МК при тях – 4,4%, също с равенство между половете(Таблица 2).

Ръстът в хоспитализациите конкретно за МГ е от 249 случая през 2006 на 359 за 2015г, докато за пациентите с МК е удвоен от 18 случая за 2006 на 42 за 2015г (Графика 2). Изчислено в промили за 2015г. честотата на база на хоспитализациите за България за МГ е **4,9** души на 100 000 население. Честотата на хоспитализираните с МК за 2015г. е **0,59** души на 100 000 население. Данните от литературата са с големи вариации в зависимост от географския фактор и обхвата на наблюденията, но средно разпространението е 7 на 100 000 души население. Увеличаването на хоспитализациите в последните години се наблюдава не само у нас и вероятно се дължи на

подобряване на познанията за заболяването и достъпността на диагностичните методи. (24) Смъртността за страната от МГ възлиза на 0,096‰ и е в горнограничните стойности на докладвания диапазон до момента. За сравнение в Гърция смъртността от AchR-МГ е 0,043‰. Като цяло литературните данни в световен план предстои да бъдат обогатявани с по-точни и мащабни статистики.

В световната литература МГ е се приема за рядко автоимунно заболяване. В различните региони на света има различни норми за характеризиране на едно заболяване като рядко. Според действащото в Европа определение за редки заболявания се приемат тези с разпространение  $< 5$  на 10 000 души население. За сравнение в САЩ нормата е честота  $< 1$  на 200 000 души население. Честотата на хоспитализациите е функция на заболеваемостта и болестността на дадена нозологична единица и е метод за определяне на честотата на заболяванията в популациите. Според изложените данни за България МГ следва да се приема за рядко заболяване и на нашата територия.

## **6.2 Епидемиология на анализиранията групата от 97 случая на МГ.**

От описаните случаи делът на тези с МК е 26,8%, като се явява по-висок в сравнение с данните от националните статистики(11,2%), но аналогичен на доклади от други чуждестранни центрове за лечение на МГ. (56,118) Това се дължи на концентрацията на тези пациенти в специализираните центрове за лечение на по-тежка форма на МГ, чиито данни са използвани като източник в настоящата разработка.

От Таблица 3 и Графика 4 е видно преобладаването на женския пол, като за пациентите без МК делът им е близо 60%, а при тези с МК той

нараства до 2/3. Тежката форма на МГ с развитие на МК е по-честа за женския пол в обследваната група. Данните са съпоставими с литературните. (123) От този анализ допуснахме че женския пол би могъл да бъде рисков фактор за развитие на МК. От проведената проверка чрез Chi-Square – test (Таблица 4), това не се потвърди ( $p=0,37$ ).

В изследваната група пациенти общо за МГ и МК се отчита тенденция за заболяване на мъжкия пол в по-късна възраст спрямо женския със средно 10 години интервал. Началната средна възраст на изява на миастенните симптоми е 42 години при жените и 52 години при мъжете. (Таблица 5) Нивото на значимост за тази статистическа зависимост е сигнификантно ( $p = 0,022$ ).

Същевременно прави впечатление и по-ниската честота на забляването в детска възраст, видно от горепосочените данни за хоспитализираните с МГ под 18г., възлизащи едва на 4,4, % от всички хоспитализирани. За съжаление не разполагаме с по-подробна възрастово-честотната характеристика, но може да се предположи че за изява на заболяването имат роля възрастово обусловени ендогенни фактори, както и фактори на средата вероятно с кумулативен характер. За по-честото и ранно засягане на женския пол вероятно имат и хормонални фактори, повод за допълнителни анализи.

При диференцираното разглеждане на посочената зависимост пол – начална възраст на изява на заболяването (Таблица 6) за групата с МК статистически значимата връзка се губи ( $p=0,141$ ), докато тя е още по-силна за групата с по-лека клиника на МГ ( $p=0,001$ ). Все пак и при групата с МК жените са развили по-рано в годините мистенни симптоми - средно около 40 годишна възраст, а при мъжете тя е средно около 56 години. От Графика 6, изобразяваща разпределението по пол в двете групи- с и без МК се забелязва,

че при мъжете по-ранното начало на МГ (под 40 години) е с тенденция за по-тежко протичане и изява на кризи, докато при жените - обратно - начало на симптоматиката след 40 години е свързано по-често развитие на МК. Следователно с напредване на възрастта на начална изява на заболяването се оформя тенденция то да протича по-тежко при жените и по-леко при мъжете.

Поради разпространеното в литературата наблюдение на разпределението по декади на началната изява на болестта ние също го топроучихме в обследваната група. В общо за всички разпределение(случаите с и без МК заедно)се наблюдават пикови стойности за 2-ра , 3-та, 5-та и 7-ма декада. По - ясно отчеливи са пиковете на заболяемостта за мъжкия пол съответно във 2-ра и 6-та декада, а при жените във 3-та декада.(Графика7.1) Разгледани само за случаите с МК заболяемостта общо за двата пола е с пик във 2-ра и 6-та декада, за мъжете 2-ра декада, апри жените 6-та. (Графика 7.2)

В обобщение на последните данни общо заболяемостта за изследваните случаи е с два пика – първи с максимум 2-ра и 3-та декада и доминиране на женския пол и втори пик с максимум 5-та до 7-ма декада с равномерно разпределение на половете, отчитайки абсолютния брой. За пациентите порявили МК също има два пика с максимум втора декада с преобладаване на мъжете и в 6-та декада с преобладаване на жените.

### **6.3 Епидемиологични данни и рискови фактори за заболяване**

Предвид големия диапазон на възрастта на изява на заболяването бе потърсена връзка на началната миастенна симптоматика и развитието на МК, като пациентите бяха групирани според възрастта на изява на симптомите - съответно под и над 40 години.(Таблица 7) От проверката на хипотезата не се открива статистически значима връзка между посочените величини ( $p=0,996$ ).

Развитие на МК може да настъпи независимо от възрастта на началото на симптомите. Бе приложен и Independent Samples t-test(Таблица 8) за търсене на връзка между склонността за развитие на МК и напредване на възрастта, каквато не бе установена ( $p=0,762$ ).

Няма зависимост между давността на МГ и развитието на МК. (Таблица 8) Най-често МК в изследваната група са се развили на втората година от заболяването. По литературни данни това е валидно за 1/3 от случаите.(37,40) От проведен анализ на давността на МГ в години и склонността за развитие на МК чрез приложение на Mann-Whitney Test не бе открита корелационна зависимост между двата фактора( $p=0,539$ ).(Таблица 9) Резултатът е в подкрепа на наблюдаваната тенденция за по- ранна в хода на болестта тежка клинична изява с последващо имунологична стабилизация, най-вероятно поради провежданата терапия. 11 от 23-мата пациенти имат множествени- две или повече МК.

От изследваните 97 пациенти 85 са с изветна диагноза МГ при постъпването и са имали влошаване в състоянието, а останалите 12 са били диагностицирани за първи път, което оформя дял от 12,4% на новооткритите случаи. (Таблица 10) Отнесени към националните статистически данни резултатите сочат, че новите случаи на МГ годишно в България възлизат на 0,6 на 100 000 или 43 души на година развиват заболяването. Данните са сравними с осреднените данни от литературата – 0,53 на 100 000.(24) Близко ¼ от изследваните пациенти с влошаване на състоянието са развили МК (24,9%). При двама от новооткритите случаи първоначалната изява е била с МК.

МК като първа изява се среща в 7,2 % от изследваната група, което е по-малко в сравнение с обявената честота в някои други проучвания.(Графика 8)(98)



Липсва статистическа зависимост между наличието на МК като първоначалната изява на заболяването с възрастта на пациентите (Таблица 11) и с пола (Таблица 12). МК може да бъде първа проява на МГ във всяка възраст, независимо от пола.

От разпределение по месец на хоспитализацията (Графика 9а и 9б) прави впечатление нарастващия им брой от м.април до м. юли вкл. с максимум м. юни.

От проведен анализ на причините за влошаване на състоянието (Таблица 20) е видно, че най-често липсва или не е открит конкретен провокиращ фактор за влошаване на заболяването. В този контекст допускаме сезонна зависимост за влошаването и предлагаме хипотеза за температурния ефект върху заболяването. Вероятна причина за наблюдавания пик общо в цялата група и конкретно за групата с МК би могло да се свърже със сезонното затопляне на времето по нашите географски ширини. Известно е влиянието на нервно-мускулното предаване от околната температура и температурата на тялото. Наличието на фебрилитет и излагането на горещина предизвикват умора, както при МГ, така и при други хронични заболявания, като влошават нервно мускулното предаване, поради повишаване на активността на ацетилхолинестеразата и скъсяване на времето за действие на ацетилхолиновите молекули с рецептора. Друг пример за този феномен е подобреното функциониране при охлаждане на засегнатия от миатения мускул с клинично прилагания ice pack test, описан по-горе. Пациентите с МГ трябва да избягват излагането на горещина и къпането в топли минерални басейни(особено актуални за нашата територия) поради риск от влошаване в състоянието.

### **6.3 Анализ на данните от серологичните тестове**

От общо 50 серологично изследвани пациенти при 39 от тях (78%) се откриват анти-AChR антитела, при 6 (12%) - анти-MuSK, а при останалите 5 (10%) няма открити антитела. (Графика 10 и 11) Данните от литературата за процентно разпределение е съпоставима с тези от проучваната група. За сега у нас не се изследват антитела срещу LP4. Разгледано само за групата с МК изследването на антителата е било осъществено при 12 от тях с преобладаване на случаите с наличие на анти-AchR антитела - 10 души(83,3%). Анти-MuSK антитела бяха открити при единот тях (8,3%) и при един не се откриват антитела(8,3%). (Графика 12) В обобщение за изследваната група вкл. и за случаите с МК доминира анти-AChR антитяло рецепторната форма на МГ в около 80%. В останалите проценти равномерно се разпределят случаите с анти-MuSK антитела и серонегативните случаи.

### **6.4 Анализ на рискови фактори за влошаване на МГ и МК.**

Особеното внимание към рисковите фактори за влошаване и развитие на миастенна криза бе продиктувано от клинично мотивираното им търсене при всеки един конкретен случай.

В нашата проучвана група от 97 случая, 22 от тях имат съпътстващо друго аутоимунно заболяване(Таблица 13 и 14). Най-честа е патологията на щитовидната жлеза(15 случая), следвана от ревматоиден артрит(4 случая). По един от пациентите са имали съответно миозит, болест на Крон и болест на Рейно. При пациентите с МК 6 от 20 са със съпътстващо аутоимунно заболяване – тиреоидит с изключение на един случай с болест на Крон. Процентът на пациентите с комбинирана аутоимунна изява е сравнително еднакъв за двете подгрупи – без МК – 23% и с провена МК -25%. По данни на едно съвременно проучване в западна Дания върху 432 пациента с МГ и

съпътстващите автоимунни заболявания са между 9 - 14% от общия дял с преобладаване на посочените и от нас нозологични единици. (28) Те отчитат по-труден контрол на миастенните симптоми при тези пациенти и допускат по-силно нарушен имуен статус, което постави въпроса и в рамките на нашето пручване дали наличието на друго автоимунно заболяване увеличава риска от развитие на МК. Според проверката чрез метода Chi-Square (Таблица 14) такава зависимост не се открива ( $p=0,818$ ) или съвместното наличие на МГ и друга автоимунно заболяване не повишават риска от МК.

Относно съпътстващи други хронични заболявания пациентите се поделят в две равностойни групи – 48 имат, а 46 нямат друго съпътстващо хронично заболяване. (Таблица 15) Водеща по честота е артериалната хипертония при 39 от случаите, диабет при 4 и бронхиална астма също при 4. (Таблица 16) В осем от случаите има съпътстващо алергично заболяване – 4 с бронхиална астма и 4 с други алергични прояви- алергичен сезонен ринит, кожна алергия. От проведения анализ чрез приложение на Chi-Square – test (Таблица 16) е видно, че въпреки по-голямата честота на съпътстващи хронични заболявания за пациенти с МК – 61,5 % спрямо 47,1% в група без МК рискът за развитие на криза не е увеличен ( $p = 0,209$ ). Наличието на артериална хипертония, което се среща при 43% от изследваните (Таблица 17) също не променя риска за развитие на МК ( $p = 0,731$ ). (Таблица 18) Търсенето на АХ като рисков фактор за МК бе мотивирано от свързаната с нея политерапия и периоди на катехоламинов дисбаланс, особено при хипертонична криза. (32)

Доминирането на артериалната хипертония като съпътстващо заболяване при пациенти с МГ налага стриктно проследяване на тези пациенти по отношение на контрола на кръвното налягане, като рисков

фактор за съдови инциденти. От съществено значение за генезата на АХ при пациенти с МГ е не само еднгогенната предиспозиция, но и често налагащата се при тях терапия с КС и други имunosупресори, влияещи върху контрола на кръвното налягане. Въпреки увеличаващата се компетентност на специалистите и общо практикуващите лекари по отношение на контраиндицираните медикаменти при МГ е необходим редовен скрининг при всеки пациент на използваните от него лекарства за контрол на кръвното налягане или друга сърдечна патология.

Захарният диабет, по подобие на артериалната хипертония също налага регулярен скрининг, особено при по-възрастни пациенти с фамилна анамнеза, подложени на КС терапия. При вече поставена диагноза диабет и нужда от овладяване на влошената миокардна симптоматика се препоръчва избягване на употреба на КС за сметка на други средства за имунотерапия (ПФ, IvIG) или приложението им в минимални дози при редовен контрол на кръвната захар и своевременно коригиране на терапията. Преценката и контролът на рисковите съдови фактори включително липиден профил и необходимост от антикоагулация са важна част от проследяването на пациентите с МГ поради възможния кумулативен риск. Очевидните, булбарни и двигателни нарушения от съдов произход, както и съдовата деменция са предпоставки за допълнително влошаване на нередко компрометираното качество на живот при пациентите с МГ. В проследяваната от нас група от 26 случая на МК 3-те летални изхода по време на лечението бяха на пациенти със съдови рискови фактори и белези на мозъчно-съдова болест и исхемична болест на сърцето.(Таблица 31)

Проследяване на пациентите се налага и по отношение на други странични ефекти от провежданото продължително имunosупресивно

лечение(най-чести за България с КС и имуран). Това налага скрининг за минералкортикоидната надбъбречна активност със заместване при нужда с калиеви препарати, профилактика на остеопороза с калций и витамин Д, проследяване на бъбречна чернодробна и кръвотворна функция, както и проследяване на визуса и вътреочното налягане.

В резултат от наблюдаваната повишена тенденция към афективни, предимно тревожно-депресивни разстройства у пациенти с МГ, потърсихме зависимост между тяхната честота и развитието на МК. В този анализ сме скринирали общо 79 болни за наличие на тревожност и депресия. 59 от пациентите страдат от лека или умерена форма МГ и не са проявявали МК, докато 20 от тях са били лекувани или се лекуват за МК. С оглед понижаване на статистическата грешка повторните хоспитализации бяха изключени. Различните видове депресивни състояния не бяха подробно характеризирани, но при по-голямата част се откриха елементи на тревожност, а при един от случаите на психотични прояви. В групата от 59 пациенти без МК едва 8 са били с белези на депресия, а при 4 се откри изолирана тревожна симптоматика. От 20 пациента с МК депресивни епизоди се съобщават при 11 от тях. Анализът на данните (Таблица 19) показва изключително висока ниво на значимост на връзката между развитието на МК и наличието или анамнезата за депресивно състояние ( $p = 0,001$ ).

Резултатът е изключително показателен за логичната връзката между тежкия характер на заболяването при тези пациенти и декомпенсацията в адаптивните механизми спрямо острото и/или хронично повишено ниво на стрес, което го съпътства. Ето някои елементи пораждащи повишен стресов фон:

- нужда от постоянен програмиран прием на медикаменти

- често наличие на оплаквания въпреки провежданата терапия
- дискомфорт от странични ефекти на терапията
- страх от влошаване на състоянието
- ограничение на социалното функциониране (работа, транспорт, продължително натоварване, контакти) понякога до степен на изолация

Допълнителен фактор е наличието на дълготрайна кортикостероидна терапия при всички пациенти с депресия, сам по себе си рисков фактор за развитието ѝ.

По отношение на първичната генеза на депресията при тези пациенти, не може да се пренебрегне и вероятна предиспозиция, характерна за заболяването.

Въз основа на тези данни считаме, че при пациенти с МГ и особено с по-тежки форми на заболяването е нужно насочено търсене на признаци на депресия за навременното ѝ третиране. Най-често съобщавания от пациента симптом, общ и за двете заболявания – *умората* трябва да бъде добре анализиран от лекуващия лекар и да не се възприема като като възможен резултат единствено на аутоимунното заболяване. В противен случай е възможно достигане до тежки последици включително суицидни, както при един докладваните случаите в настоящото изследване - 32 годишен пациент със 7 годишна анамнеза за МГ, при който се наблюдаваха многократни влошавания на състоянието с 2 МК, депресивно - соматизационно разстройство и суицид - 5 години след проследяваните МК. Допълнителен утежняващ фактор при пациента беше развитието на глаукома с атрофия на зрителните нерви в резултат най-вероятно на продължителната кортикостероидната терапия.

По отношение на провокиращия фактор за влошаване на състоянието в групата от 97 пациента в нашето изследване за по-голямата част от тях той остава неустановен -68 %. (Таблица 20) С най-голям процент при установените случаи провокиращ фактор е съпътстваща инфекция (12 случая), следвана от силно емоционално изживяване/стрес(6 случая) и влошаване на друго съпътстващо заболяване (7 случая). С по-малък дял са операция, бременност и промяна в терапията съответно 3, 2 и 1 случай. За 26-те случая на МК водещия провокиращ фактор е инфекция – в 30 % (8 случая), следвани от стрес в 11% (3 случая) и влошаване на друго заболяване (2 случая). В най-голям процент са случаите с неустановена причина за МК – 38%(10 случая). За случаите без МК инфекцията заема значително по-малък дял – 5,6%, докато неустановени причини за влошаване, свързани най-вероятно с хода на болестта се отчитат при близо 80% от изследваните. (Таблица 20, Графика 12)

Поради възможните независимо протичащи процеси на нервно-тъканна дегенерация се препоръчва и търсене на белези за засягане на висшите корови функции. Интересът това се подсилва и от оформилите се хипотези за централно засягане на нервната система с компрометиране на холинергичната медиация и хипокампалната активност при пациенти с МГ. Тези хипотези бяха основани след доказване на наличие на антитела за МГ в ликвора на тези пациенти в пропорционален на серумния титър, белег за преминаването им през кръвно-ликворната бариера. Допълнителен аргумент за провеждане на невро-психологичен скрининг е и прибавения риск от съдова дисфункция и психични афективни нарушения, предизвикани от продължителната употреба

най - вече на КС- ефекти добре познати от историята на тяхното приложение. Скринингът за когнитивен дефицит при пациенти с МГ, както и методите за неговото повлияване предоставят поле за бъдещи проучвания и анализи. Известни са някои общи механизми на действие на терапевтичните средства при двете състояния свързани с подтискане на активността на ензима ацетилхолин естераза.

### **6.5 Тимус и МК**

Наличието на тимусна патология е важен елемент в имунологичния статус на МГ. Известния позитивен ефект на тимектомията върху симптоматичния контрол на заболяването ни даде основание да разгледаме и тези аспекти при проследяваните пациенти. В изследваната група случаи 39,8 % са с установена тимусна патология (Таблица 21), като най-често откривана е тимусната хиперплазия в над 65 % от случаите (при 23 пациента от 91 души). (Таблица 22) Случаите с МК имат с над 10 % по- гляма честота на тимусна патология. Данните са съпоставими с литературните. При 18 от 23 тях е проведена тимектомия. Общият дял на пациентите с тимом в групата без МК е 31%, докато за групата с МК той е 55%, което е в подкрепа на по-злокачествено протичане на МГ при тези пациенти. Доминиращата тимусна патология при случаите в нашата група на пациенти без МК е тимусна хиперплазия (75% от случаите), следвана от тимом(20,8%). При пациентите с МК това съотношението е изменено за сметка на увеличаване и леко преваляване на тимомите(54,4%), следвани от хиперплазия (45,5%).



Поради изнесените в литературата данни за тенденция МК да се отключват рано в хода на заболяването и препоръките за ранна тимектомия съпоставихме времето на провеждането и при нашите пациенти с МК и времето до изява на кризата. (Таблица 23) Установи се, че най-много пациенти са развили МК в раките на една година след тимектомия, а средния период е две години и половина. Данните са подкрепящи литературните. Този анализ, отчитайки провокиращата роля за влошаване на симптомите от самата оперативна интервенция поставя въпросите за имунологичната стабилност в пред и след оперативния период и вероятната необходимост от интензифициране на имуномодулиращата терапия, въпреки първоначалната липса на тежка клиника. Възможни методи са дългосрочен КС курс в ниски дози и включване на ПФ и IvIG.

В нашето проучване тимектомията се явява фактор с изключително висока корелация с развитието на криза видимо от допълнителните анализи. (Таблица 25 и 26) Установи се 4 пъти по- висок риск от развитие на МК след провеждане на тимектомия с  $OR = 4,297$  с  $p=0,001$ . Отново този резултат би могъл да се свърже с по-тежкия характер на заболяването при пациентите с тимусна патология и внимание към нуждата от добра периперативна имунологична стабилност.

### **6.6 Електрофизиологични тестове – диагноза.**

Между тежестта на МГ и наличието на миастенна реакция при анализиране на групата от 95 пациента се отчете значително ниво на връзка ( $p=0,004$ ). (Таблица 27) Зависимостта е най-демонстративна за очната форма и при МК. При най-леката форма на миастения – очната при 38% липсва

миастенна реакция(8 случая от 15), докато при МК липсва едва при 4,8 % от изследваните (1 случай от 23). Данните нашето наблюдение са в подкрепа на литературните.(17) Известната до 100 % специфичност и високата чувствителност над 95% правят метода водещ в диагнозата на МК.

Репетитивната нервна стимулация е и бърз диагностичен метод - предимство в условията на спешност. Наблюденията за по- изразени отклонения в електрофизиологичните изследвания при пациенти с по- тежка клиника ни дадоха повод за търсене на евентуална цифрова характеристика на тежестта на декремента в зависимост от наличието на МК. (Таблица 28) Внимание бе обърнато на два показателя от електрофизиологичното изследване. Първият от тях и с най-голяма популярност на употреба е амплитудата на М-отговора, функция на броя и синхронността в активирането на отделните двигателни единици на мускулното влакно. Вторият показател е площта под кривата на М-отговора и отразява абсолютния брой на активираните двигателни единици, независимо от времето на активация. Сnižението ѝ говори за отпадане на част от моторните единици в конкретния отговор, независимо от възможно съхранения все още минимален брой за достигане на адекватна амплитуда на М-отговора. Последният показател е с по-малка популярност в диагностиката, но според литературните данни също може да характеризира нарушение на нервно-мускулното предаване.(23) При проследените пациенти е отчетен декремента в амплитудата и площта под кривата при изследване на *m. Nasalis*, *M. Trapezius* *m. Abductor digiti minimi*, като е взета предвид разликата между 1-ви и 4-ти отговор при нискочестотна репетитивна стимулация.

Допусканата зависимост се потвърждава единствено за декремента на амплитудата от *abd. digiti minimi* ( $p=0,039$  и  $median= 5,00$ ) и е близък до

статистически значима връзка за декремента на амплитудата от *m. Nasalis* ( $p=0,051$  и  $\text{median}=25,00$ ). За *m. Abductor digiti minimi* средната стойност на декремента е 20,69, а максималното отклонение е достигнало -96. Само при един от случаите то е назначимо -5. При *m. Nasalis* средната стойност на декремента е -20,25. Въпреки сигнификантния декремент в площта на М-отговора в изследваната група, достигаща често до над- 50 той не се явява показател за тежест и развитие на МК. От Таблица 28 все пак се забелязва и допусканата тенденция, че в случаите с МК, стойността на декремента както на амплитудата, така и в площта под кривата е по- значителна спрямо тези без МК. В обобщение стойности на декремента на амплитудата над -20 биха могли да се отнасят с по- голяма вероятност към по-тежка клинична картина на заболяването.

Този резултат би могъл да послужи при определяне на последователността и обхвата на електрофизиологичното изследване, което в условията на спешност може да бъде лимитирано като времево и пространствено, така и технически (напр. брум от включен близко разположен апарат). В идеалния случай изследването би трябвало да се проведе в лицеви, проксимални и дистални мускули на крайниците и то в най-тежкозасегнатите клинично. В условията на ограничение, обаче препоръчваме да се започне с *m. Abductor digiti minimi*, след което *m. Nasalis* и *m. Trapezius*.

## **6.7 Лечение на МК.**

### **6.7.1 Резултат от статистически данни за страната.**

Лечебният подход в България за овладяването на МК демонстрира тенденция за осъвременяване и за все по-активна употреба на IvIG.

(Графиката 13, Таблица 2) За последната отчетна година – 2015 общо хоспитализираните с МК в страната са били 43, като при 33 от тях е проведена имунотерапия с IvIG, а при 10 самостоятелно с КС. В сравнение до 2011 година терапевтичният подход е доминиран от приложение на КС. За съжаление не разполагаме с подробни данни от продължителността на престоя и за смъртността групите.

### **6.7.2 Резултати от сравнителен анализ от употребата на КС самостоятелно и в комбинация с IvIG при лечение на МК.**

Сравнителният анализ на двата подхода при лечение на МК не показват статистически значимо доминиране на ефективността на комбинираната (КС и IvIG) над самостоятелното лечение с КС за нито един от посочените критерии. (Таблица 29 и 3.1.7. **Протокол за сравнителен анализ от употребата на КС самостоятелно и в комбинация с IvIG при лечение на МК**) Причината за този резултат, би могла да се търси във малкия брой на изследваната група, нееднаквото време на включване на IvIG в хода на терапията както и употребата на по-ниска доза при някои от случаите. Въпреки това, в сравнителния анализ е видно, че подобрието при пациентите с имуновенин (най-често използвания за България продукт) настъпва няколко дни по-рано съдейки по времето за овладяване на кризата съответно 10,7 дни за тези пациенти и 14,30 дни за пациентите на самостоятелно КС лечение. Разглеждайки медианата на този показател, т.е. необходимостта от апаратна вентилация, разликата е още по-демонстративна – 8,50 дни за групата с имуновенин и 14,0 дни за тази без. Продължителността на хоспитализацията също е по-кратка за комбинираната имунотерапия – с медиана 29,5 дни срещу 37 за самостоятелната КС терапия, разлика от близо 8 дни. По отношение на началото на интермитентно подпомагане на дишането няма различия- 3,0 и 3,5 съответно с и без

имуновенин. Въпреки липсата на статистическа значимост в сравняване на двата подхода клиничният ефект е голям.

При графичното представяне на данните(Графика 13 и 14) е посочен допълнителен анализ спрямо употребата на NIV. При трима от пациентите с комбинирано лечение от КС и IvIG се проведе неинвазивна вентилация с лицева маска. Техният среден болничен престой е 24 дни, в сравнение с останалите 7, които бяха интубирани и трахеостомирани. Средният болничен престой за последните е 43 дни. Всички от случаите на КС лечение бяха третирани по метода на оротрахеална интубация и трахеостомия.

Вероятна причина за разликата в продължителността на болничния престой при пациентите, третирани с неинвазивна вентилация(24 дни) и тези подложени на интубация и трахеостомия(43 дни) е по-лекото засягане на булбарната мускулатура при пациентите на NIV - един от факторите, определящи и изборът на този метод.(вж. 4.9.2 Резултати от лечението при проучваните клинични случаи с МК) Интубация и трахеостомия се препоръчва при по- тежко засягане на булбарната мускулатура т. е при допълнително утежнена клинична картина. Този метод дава възможност за по- добър трахеобронхиален тоалет, за разлика от NIV където аспирацията е възможна само до нивото на фаринкса.

Необходимо е да се отбележи, че през последните години има тенденцията за възможно по-ранно включване на IvIG в лечението и провеждането на нов анализ би бил от интерес.

От интерес би бил и анализ на пациенти от българската популация, третирани с ПФ, метод за лечение на МК, набиращ голямо приложение в последните години и у нас.

## 6.8 Изход от лечението

От разделното представяне на данните от изхода на проведената терапията се вижда естествената положителна зависимост ( $p = 0,006$ ) от тежестта на заболяването като той е по-благоприятен за пациентите с по-лека форма. Смъртни случаи се регистрират само в групата с МК като смъртността в нея е 11,5%. Резултатите са съпоставими с литературните данни, което изравнения подход в терапията. В групата с МК при един от пациентите ръскът за повторно влошаване с развитие на ДН е оценен като висок и пациентът е оставен с постоянна трахеостомна канюла.

В саравнителен анализ в групата с МК между случаите лекуванни само с КС и тези на комбинирана терапия КС+IvIG не се отчита статистически значима разлика в изхода от лечението ( $p = 0,152$ ). В групата случаи с IvIG в лечението подобрене е настъпило в 91,6 % с един смъртен случай и без нужда от постоянна трахеостомия. В групата пациенти на самостоятелна КС терапия има по-голям дял на съпътстващи хронични заболявания, което бо могло да обясни резултатите с наличие на повече усложнения.

## 6.9 Проследяване

Проследихме състоянието и преживяемостта на 15 от пациентите, при които беше регистрирана МК. (Таблица 32) При 6 от болните състоянието е определено като стабилно с липса на миастенни оплаквания и с липса или прием на минимални дози пиридостигмин (до 3 по 60 мг дневно). При други 4 състоянието е било променливо с леки до умерени влошавания и необходимост от имуномодулиращо лечение, най-често с КС и имуран, а при 2-ма се е достигнало до развитие на МК. Трима от проследените пациенти са

починали. Единият от починалите е бил с тежко протичащи чести влошавания, с развитие на усложнения от лечението с КС като слепота вследствие на глаукома и полиневропатия. Този пациент е мъж с ранна изява на болестта, с проведена в първите години тимектомия и данни за тимусна хиперплазия, при който се наблюдава често влошаване и на съпътстващия тревожно-депресивен синдром, завършил със суицид. Другите двама починали са жени, при едната от които заболяването е започнало в късна възраст и е имало благоприятен посткризисен период, но с развитие на стриктура на трахеята, като проява на късно усложнение от проведената трахеостомия. Смъртта при нея е настъпила в следствие от сърдечено-ритъмно нарушение.

При един преживелите случаите - жена с ранно начало на болестата, тимектомирана с данни за тимусна хиперплазия се наблюдава персистиране на умерено тежка булбарна симптоматика, кортикозависимост и усложнения от лечението с генерализирана микоза, депресивен синдром.

Четирима от пациентите са в стабилно състояние и в работоспособна възраст съобщават за работна ангажираност, но все пак с редуцирано натоварване.

В обобщение близо 2/3 от проследените проявяват стабилизиране на състоянието и необходимост от минимална медикаментозна терапия, а 13,4% биха могли да се причислят към групата на т.н. рефрактерна миастения с недостатъчен ефект на медикаментозния контрол и развитие на тежки влошавания. Смъртността в изследваната група възлиза на 20% за 5 годишен период.

## **7. Алгоритъм на поведение при Мистенна криза.**

Въз основа на наличните до момента данни в литературата за диагностика и терапия на МК предлагаме алгоритъм за поведение при подозирана МК. Алгоритъмът е съобразен с общовалидните препоръки за реанимация при дихателна недостатъчност, имунотерапия при автоимунни заболявания, както и с действащия в България консенсус за провеждане на ПФ.

Легенда : RNS-репетитивна нервна стимулация, ДН-дихателна недостатъчност, КС-кортикостероиди, IvIG- интравенозен имуноглобулин, ИБВ-изкуствена белодробна вентилация, АХЕ-антихолинестеразен медикамент, VC-витален капацитет, FVC-Форсиран витален капацитет, КГА- кръвно-газов анализ, PaCO<sub>2</sub>-парциално налягане на въглероден диоксид, P<sub>I</sub>тах-максимално инспираторно налягане, P<sub>E</sub>тах-максимално експираторно налягане,



## **8. Изводи.**

1. Миастния гравис е рядко заболяване и сред българската популация с честота на хоспитлизираните 4,9 на 100 000 души население.
2. Миастенни кризи се регистрират при 11,2 % от всички хоспитализирани с МГ в българските лечебни заведения или честота от 0,59 на 100 000 (43 души на година).
3. Новите случаи на МГ в изследваната кохорта възлизат на 12,4%, което отнесено към статистическите данни за България възлиза на 0,6 на 100 000 новозаболели на година.
4. Смъртността от МГ в България възлиза на 0,6 на 100 000 население.
5. Заболеваемостта от МГ за България, изчислена чрез съпоставяне на репрезентативната извадка от изследваните случаи е 0,6 на 100 000 население.
6. Половото съотношение за българската популация на заболялите във възрастовата група под 18 години е 1:1, докато за възрастта на 18 години то е в полза на жените и надвишава два пъти мъжкия пол.
7. Жените с МГ развиват два пъти по-често МК спрямо мъжете.
8. Средната възраст на начало на заболяването е 42 години за жените и 52 години за мъжете, като зависимостта е особено изразена за случаите с по-лека форма на заболяването и се губи за по-тежките с развитие на МК.

9. Подобно на литературните данни заболяемостта в проучваната група има два пика – по-млада възраст доминиране на женския пол и по-късна с доминиране на мъжкия.
10. Възрастта не е рисков фактор за развитие на МК.
11. Най-висока е честотата на влошаване на заболяването включително с развитие на МК през месец юни, съвпадащо със затоплянето на климата в нашите географски ширини.
12. МК може да бъде първа проява на МГ независимо от възрастта, пола при лица >18г.
13. МК в детска възраст е изключително рядка.
14. Данните от проучваната група за процентно разпределение според наличните в серума антитела са съпоставими с литературните.
15. Съвместното наличие на МГ и друго аутоимунно заболяване или друго хронично заболяване като захарен диабет и артериална хипертония не повишава риска от МК, но налагат по-стриктен контрол по време на лечението на МК.
16. Наличието на депресия показва строга зависимост с развитието на МК с вероятно взаимно потенциране на двете състояния.
17. Водещите провокиращи фактори за влошаване на заболяването включително за развитие на МК потвърждават литературните и включват съпътстваща инфекция, следвана от силно емоционално изживяване/стрес и влошаване на друго съпътстващо заболяване.
18. Тимектомията се явява фактор с висока корелация на развитие на МК, съпоставимо с по-тежкия характер на заболяването при пациентите с тимусна патология, която при случаите с МК е с честотно доминиране на тимомии над хиперплазия.

19. Степента на декремента на амплитудата при RNS от м.назалис и м. абдуктор дигити миними е в статистическа зависимост с наличието на МК и в тези случаи средната стойност надвишава 20%.
20. Сравнителният анализ на случаите с МК, лекувани само с КС и IvIG или само с КС не посочва статистически значима разлика във времето за подобряване на състоянието, но отчита тенденция за по-благоприятно протичане и по-кратък период на овладяване на дихателните нарушения в групата с IvIG.
21. В българската практика през последните години се отчита увеличаване на употребата на IvIG в овладяването на МК.
22. Смъртността в цялата проучвана група с МГ е 3,1%, а делът в подгрупата с МК е 11,5%- резултати, съпоставими с литературните данни за Европа и САЩ при употреба на съвременните лечебни подходи.
23. Лимбичният енцефалит е възможна съпътстваща авоимунна проява при пациенти с МГ и може да удължи възстановяването след МК.

## **9. Приноси.**

Научно-теоретични:

1. За първи път в България данните за възрастово-половото разпределение и честотата на болните с МГ и МК се оповестяват и анализират с научно-изследователска цел.
2. За първи път в българската литература се анализира кохорта от 97 пациенти с МГ, 26 от които с МК с оглед търсене на фенотипно-

клинични корелации, рискови фактори за оптимизитане на диагностично-терапевтичното поведение.

3. За първи път в специализираната литература се оповестяват данни за наличие на статистически значима зависимост между депресията и развитието на МК.
4. За пръв път се анализира терапевтичния подход при МК в България в контекста на приложение на нови имуноактивни средства чрез провеждане на сравнителен анализ.

Научно-приложни:

1. Потвърждаване на водещата диагностичната стойност на метода RNS включително и в малко популярната му част, свързана с промените в площта под кривата на М-отговора.
2. За първи път в специализираната литература се предлага разгънат алгоритъм за поведение при подозирана МК, обединяващ неврологичните и реанимационни компоненти в съответните им диагностични и терапевтични аспекти.
3. Препоръка за активен скрининг и своевременно третиране на депресивните състояния при пациенти с МГ с оглед понижаване на риска от влошаване и МК.

## 11. Публикации, свързани с темата на дисертационния труд

2010

- Денева, В., Миланова, М. Musk - миастения гравис- съвременни клинични, диагностични и терапевтични аспекти. Българска неврология, 10, 3, 2010, 90-94.
- Денева, В., Миланова, М., Ваврек, Е. Миастения гравис и бременност. Клинични случаи. Българска неврология, 10, 3, 2010, 133-7.

2009

- Денева, В., Миланова, М. Миастенни кризи- диагностика, мониторинг и с съвременни терапевтични подходи. Българска неврология, 9, 2009, 7-13.
- Ваврек, Е., Спасова, С., Алексиев, Ф., Атанасова, Д., Денева, В., Миланова, М. Респираторни нарушения по време на сън при пациенти с миастения гравис. Българска неврология, 9, 2009, 1, 24-7.

2008

- В. Денева, М. Миланова, Е. Ваврек. Пациент с миастения гравис и нарушение в очните движения, имитиращо инернуклеарна офталмопареза- клиничен случай. Двигателни нарушения, 5, 2008, 2, 28-32.
- Ваврек, Е., Спасова, С., Алексиев, Ф., Д., Денева, В., Миланова, М. Нарушения по време на сън при пациенти с миастения гравис и други нервно-мускулни заболявания. Двигателни нарушения, 5, 2008, 2, 22-8.

Библиография:

1. Бориславова, В., Чернинкова, С., Търнев, Ив. Анализ на невро-офтальмологичната симптоматика при болни с миастения гравис. Български офталмологичен преглед, 2013, 1, 9-16.
2. Бориславова, В., Чернинкова, С., Търнев, Ив. Невроофтальмологични симптоми и имунологична находка при болни с Миастения гравис. Българска неврология, 14, 2013, 1, 19-25.

3. Ваврек, Е., Спасова, С., Алексиев, Ф., Денева, В., Миланова, М. Нарушения по време на сън при пациенти с миастения гравис и други нервно-мускулни заболявания. *Двигателни нарушения*, 5, 2008, 2, 22-28.
4. Денева, В., Миланова, М., Ваврек, Е. Пациент с миастения гравис и нарушение в очните движения, имитиращо инернклеарна офталмопареза-клиничен случай. *Двигателни нарушения*, 5, 2008, 2, 28-32.
5. Ишпекова, Б., Клинична електромиография. Методи за изследване на нервно-мускулното предаване: джитър и репетитивна нервна стимулация. София, Унисон арт ЕООД, 2003, 329-364.
6. Миланова, М., Атанасова, Д. Алгоритъм за диагноза и лечение на Миастения гравис и миастенни синдроми. *Българска неврология*, 12, 2012, 2, 96-98.
7. Миланова, М., Христов, Я., Ваврек, Е., Цанкова, Ц. Интензивно лечение на миастения гравис. *Българска неврология*, 4, 2004, 4, 156-161.
8. Стаменова, П., Миланова, И., Герасимов, В. Спешни състояния при нервно-мускулни заболявания. В: *Диагностика и поведение при спешните състояния в неврологията*. София, Университетско издателство "Св. Климент Охридски". 1997, 313-333.
9. Янчева, С. Неврология. Клинична неврология. Том 2. Заболявания на нервно-мускулното предаване. Миастения гравис. *ИК"Знание"*, 2000, 179-183.
10. Abt, P.L., Patel, H.J., et al. Analysis of thymectomy for myasthenia gravis in older patients: A 20-year single institution experience. *J Am Coll Surg*, 192, 2001, 459-464.
11. Agarwal, R., Reddy, C., Gupta, D. Noninvasive ventilation in acute neuromuscular respiratory failure due to myasthenic crisis: case report and review of literature. *Emerg Med J*, 23, 2006, 1, 6-7.
12. Ahmed, S., Kirmani, J.F., Janjua, N., et al. An update on myasthenic crisis. *Curr Treat Options Neurol*, 7, 2005, 2, 129-141.
13. Alsheklee, A., Miles, J.D., Katirji, B., Preston, D.C., Kaminski, H.J. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology*, 72, 2009, 1548-1554.
14. Arsura, E., Brunner, N., Namba, T., Grob, D. High-dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis. *Arch Neurol*, 42, 1885, 12, 1149-1153.
15. Bae, J., S., Go, S., M., Kim, B., J. Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci*, 13, 2006, 10, 1006-1010.
16. Barnett, C., Brill, V., Kapral, M., Kulkarni, A., Davis, A.M. A Conceptual Framework for Evaluating Impairments in Myasthenia Gravis, *Plos one*, 2014.
17. Benatar, M. Neuromuscular disease- evidence and analysis in clinical neurology. *Myasthenia Gravis*. Totowa, NJ, Humana Press Inc., 2006, 311-336.
18. Benveniste, O., Hilton-Jones, D. The role of rituximab in the treatment of myasthenia gravis. *European Neurology Review*, 5, 2010, 95-100.
19. Berrouschot, J., Baumann, I., Kalichewski, P., Sterker, M., Schneider, D. Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med*, 25, 1997, 7, 1228-1235.
20. Bershad, E.M., Feen, E.S., Suarez, J.I. Myasthenia gravis crisis. *South Med J*, 101, 2008, 1, 63-69.
21. Beydoun, R., Wang, J., et al. Emotional stress as a trigger of myasthenic crisis and concomitant takotsubo cardiomyopathy: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 2010, 4-393.

22. Bhagat, H., Grover, V.K., Jangra, K. What is optimal in patients with myasthenic crisis: Invasive or non-invasive ventilation? *J Neuroanaesthesiol Crit Care*, 1, 2014, 116-120.
23. Boonhong, J. Comparison of Amplitude and Area Decrement in Repetitive Nerve Stimulation. *Journal of the medical association of Thailand*, 92, 2009, 1, 96-100.
24. Carr, A.S., Cardwell, C.R., McCarron, P.O., McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*, 2010, doi: 10.1186/1471-2377-10-46 PMID: PMC2905354.
25. Cartalat-Carel, S., Leston, N., Ducray, F., Rogemond, V., Honnorat, J. Les encéphalites limbiques. Un syndrome mal connu et sous diagnostiqué. *Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement*, 6, 2008, 3, 209-218.
26. Cervellin, G., Comelli, I., Lippi, G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med*, 48, 2010, 6, 749-756.
27. Chaudhuri, A., Behan, P., K., Myasthenic crisis, *QJM: An International Journal of Medicine*, 102, 2008, 2, 97-107.
28. Christensen, P.B., Jensen, T.S., Tsiropoulos, I., Orensen, T., Kjaer, M., Højer-Pedersen, E., Rasmussen, M.J.K., Lehfeldt, E. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis A population-based study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 91, 1995, 192-195. doi: 10.1111/j.1600-0404.1995.tb00432.
29. Commerci, G., Buffon, A., Biondi-Zoccai, G., G., Ramazzotti, V., Romagnoli, E., Savino, M., et al. Coronary vasospasm secondary to hypercholinergic crisis an: iatrogenic cause of acute myocardial infarction in myasthenia gravis. *Int J Cardiol*, 19, 2005, 4, 320-322.
30. Cormack, J.R., Orme, R.M., Costello, T.G. The role of alpha2-agonists in neurosurgery. *Journal of Clinical Neuroscience*, 12, 2001, 4, 375-8.
31. Dalmau, J., Bataller, L. Clinical and Immunological Diversity of Limbic Encephalitis: A Model for Paraneoplastic Neurologic Disorders. *Hematol Oncol Clin North Am*, 20, 2006, 6, 1319-1335.
32. David, S., Goldstein, S. Plasma Catecholamines and Essential Hypertension. *An Analytical Review*, 5, 1983, 1, 86-99.
33. Deem, S. Intensive-care-unit acquired muscle weakness. *Respir Care*, 51, 2006, 9, 1042-1052.
34. Deymeer, F., Gungor-Tuncer, O., Yilmaz, V., Parman, Y., Serdaroglu, P., Ozdemir, C. et al. Clinical comparison of anti-MuSK-vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology*, 68, 2007, 8, 609-611.
35. Diaz-Manera, J., Rojas-Garcia, R., Gallardo, E., et al. Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in a patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome. *Nature Clin Pract Neurol*, 3, 2007, 7, 405-410.
36. Drosos, A.A., Christou, L., Galanopoulou, V., Tzioufas, AG., Tsiakou, E.K. D-penicillamine induced myasthenia gravis: clinical, serological and genetic findings. *Clin Exp Rheumatol*, 11, 1993, 4, 387-391.
37. Esquinas, M.A. Noninvasive Mechanical Ventilation. Theory, Equipment, and Clinical Applications. Chapter 41, S. Pinto, M. de Carvalho. *Noninvasive Ventilation in Myasthenic Crises*, Shpringer international publishing, 2016, 345-349.

38. Elovaara, I., Apostolski, S., van Doorn P. et al., EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *European Journal of Neurology*, 15, 2008, 9, 893-908, 2008.
39. Farrugia, M.E. et al. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis. *Brain*, 129, 2006, 6, 1481-92.
40. Farrugia, M.E., Robson, M.D., Clover, L., Anslow, P., Newsom-Davis, J., Kennett, R., Hilton-Jones, D., Matthews, P.M., Vincent, A. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis. *Brain*, 129, 2006, 6, 1481-1492.
41. Fernández, J.F., Fernández-Valiñas, A., Hernández, D., Orozco, J., and Lugo, A. Myasthenic Crisis in an Elderly Patient with Positive Antibodies against Acetylcholine and Anti-MuSK, Successfully Treated with Noninvasive Mechanical Ventilation. *Case Reports in Critical Care*, vol. 2015, Article ID 624718, 4 pages, 2015, doi:10.1155/2015/624718.
42. Fidas E. Leon-Sarmiento1, F.E., Bayona, E.A., Bayona-Prieto, J., Osman, A., L. Doty, R. Profound Olfactory Dysfunction in Myasthenia Gravis. *Plos one*, 7, 2012, 10, e45544.
43. Gajdos, P., Chevret, S., Clair, B., Tranchant, C., Chastang, C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol*, 41, 1997, 11, 789-796.
44. Gajdos, P., Tranchant, C., Clair, B., Bolgert, F., Eymard, B., Stojkovic, T., et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol*, 62, 2005, 11, 1689-1693.
45. Garcia-Osta, A., Tsokas, P., Pollonini, G., Landau, E.M., Blitzer, R., et al. MuSK expressed in the brain mediates cholinergic responses, synaptic plasticity, and memory formation. *J Neurosci*, 26, 2006, 7919-7932.
46. Gay, A.J., Salmon, M.L., Windsor, C.E. Hering's law, the levators, and their relationship in disease states. *Arch Ophthalmol*, 77, 1967, 157-60.
47. Gilhus, N.E. Autoimmune myasthenia gravis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9, 2009, 3, 351-358.
48. Gilhus, N.E., Owe, J.F., Hoff, J.M., Romi, F., Skeie, G.O., Aarli, J.A. Myasthenia gravis: a review of available treatment approaches. *Autoimmune Dis*, 2011, doi: 10.4061/2011/847393.
49. Godoy, D.A., Mello, L.J., Masotti, L., Napoli, M.D. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit. *Arq Neuropsiquiatr*, 71, 2013, 9A, 627-639.
50. Gorelick, P.B., Rosenberg, M., Pagano, R.J. Enhanced ptosis in myasthenia gravis. *Arch Neurol*, 38, 1981, 531.
51. Grob, D., Brunner, N., Namba, T., Pagala, M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 37, 2008, 2, 141-149.
52. Gronseth, G.S., Barohn, R.,J.. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis. An evidence based review. *Neurology*, 55, 2000, 1, 7-15.
53. Gronseth, G.S., Barohn, R.J. Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis: an evidence-based review. *Neurology*, 55, 2000, 1, 7-15.
54. Guardia, C.F., Lorenzo, N. Assessment of Neuromuscular Transmission. Repetitive nerve stimulation. *Medscape*, 2014.



55. Gutmann, L., Takamori, M. Effect of Mg<sup>++</sup> on neuromuscular transmission in the Eaton-Lambert syndrome. *Neurology*, 23, 1973, 977-980.
56. Gwathmey, K., Balogun, R.A., Burns, T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: an update. *J Clin Apher*, 26, 2011, 5, 261-268.
57. Hammoud, K., Kandimala, G., Warnack, W., Vernino, S. Multifocal paraneoplastic cortical encephalitis associated with myasthenia gravis and thymoma. *Arch Neurol*, 66, 2009, 11, 1407-1409.
58. Heldal, A., T., et al. Repeated Acetylcholine Receptor Antibody-Concentrations and Association to Clinical Myasthenia Gravis Development. *PLoS One*, 9, 2014, 12, e114060.
59. Howard, F.M., Lennon, V.A., Finley, J., Matsumoto, J., Elveback, L.R. Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci*, 505, 1987, 526-538.
60. Jacob, S., Viegas, S., Lashley, D., Hilton-Jones, D. Myasthenia gravis and other neuromuscular junction disorders. *Pract Neurol*, 9, 2009, 364-371.
61. Jani-Acsadi, A., Lisak, R.P. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci*, 261, 2007, 1-2, 127-133.
62. Jani-Acsadi, A., Lisak, R.P. Myasthenia gravis. *Current Treatment Options in Neurology*, 12, 2010, 3, 231-243.
63. Jaretzki, A., Barohn, R.J., Ernstoff R.M., et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Neurology*, 55, 2000, 1, 16-23.
64. Juel, V., C. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol*, 24, 2004, 1, 75-81.
65. Katsumi, N., et al. Perioperative management of a patient with myasthenia gravis using dexmedetomidine. *Masui*, 58, 2009, 11, 1450-1452.
66. Keeseey, J.C. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 29, 2004, 4, 484-505.
67. Keeseey, J.C. Electrodiagnostic approach to defects of neuromuscular transmission. *Muscle Nerve*, 12, 1989, 613-626.
68. Kirmani, J.F., Yahia, A.M., Qureshi, A.I. Myasthenic crisis. *Curr Treat Options Neurol*, 6, 2004, 3-15.
69. Kondo, K. Optimal therapy for thymoma. *Journal of Medical Investigation*, 55, 2008,1-2, 17-28.
70. Koneczny, I., Cossins, J., Vincent, A. The role of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) and mystery of MuSK myasthenia gravis. *J Anat*, 224, 2014, 1, 29-35.
71. Lacomis, D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care*, 3,2005, 189 - 194.
72. Li, Z.Y., Arora, Y., Levin, K. Myasthenia gravis: newer therapies offer sustained improvement. *Cleve Clin J Med*, 80, 2013, 11, 711-721.
73. Li, Z.Y. China guidelines for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Neuroimmunol Neuroinflammation*, 3, 2016, 1-9.
74. Lo, Y.L., Dan, Y.F., Leoh, T.H., Tan, Y.E., Ratnagopal, P. Decrement in area of muscle responses to repetitive nerve stimulation. *Muscle & Nerve*, 27, 2003, 4, 494-496.
75. Mantegazza, R., Baggi, F., Bernasconi, P., et al. Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transsternal thymectomy (T-3b) in non-

- thymomatous myasthenia gravis patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 212, 2003, 31–36.
76. Marx, A., Pfister, F., Schalke, B., Saruhan-Direskeneli, G., Melms, A., Ströbel, P. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. Review Article. *Autoimmunity Reviews*, 12, 2013, 9, 875-884.
  77. Mayer, S., A. Intensive Care of the myasthenic patient. *Neurology*, 48, 1997, 5, 70-75.
  78. McConville, J., Farrugia, M.E., Beeson, D., et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol*, 55, 2004, 580-584.
  79. Mehta, S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. *Respir Care*, 51, 2006, 9, 1016-1021, discussion 1021-1023.
  80. Meriggioli, M.N., Sanders, D.B. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol*, 8, 2013, 5, 427-438.
  81. Minami, N., Fujiki, N., Doi, S., et al. Five-year follow-up with low-dose tacrolimus in patients with myasthenia gravis. *Journal of the Neurological Sciences*, 300, 2011, 1-2, 59–62.
  82. Miura, S., Azuma, K., Yamada, K., Takamori, S., Kawahara, A., Noda, K., Ayabe, M., Kage, M., Aizawa, H., Taniwaki, T. Combined treatment with prednisolone and tacrolimus for myasthenia gravis with invasive thymoma. *Acta Neurol Belg*, 110, 2010, 1, 107-109.
  83. Miyazaki, Y., Hirayama, M., Watanabe, H., Usami, N., Yokoi, K., Watanabe, O., Sobue, G. Paraneoplastic encephalitis associated with myasthenia gravis and malignant thymoma. *J Clin Neurosci*, 19, 2012, 2, 336-338.
  84. Murthy, J., M., K., Meena, A., K., Chowdary, G., V., S., Naryanan, T, J.. Myasthenic crisis: clinical features, complications and mortality. *Neurol India*, 53, 2005, 1, 37–40.
  85. Nagasu, T., Yamayoshi, T., Matsumoto, K., Ide, N., Hashizume, S., Nomura, M., et al. Beneficial effects of plasmapheresis before thymectomy on the outcome of myasthenia gravis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 53, 2005, 5, 532-537.
  86. Nelson, L.E., Lu, J., Guo, T., Saper, C.B., Franks, N.P., Maze, M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology*, 98, 2003, 2, 428-436.
  87. Nikolic, A.V., Bacic, et al. Myopathy, muscle atrophy and tongue lipid composition in MuSK myasthenia gravis. *Acta Neurol Belg*, 115, 2015, 3, 361-365.
  88. Nomori, H., Ishihara, T. Pressure-controlled ventilation via a mini-tracheostomy tube for patients with neuromuscular disease. *Neurology*, 55, 2000, 5, 698-702.
  89. Oh, S.J., Cho, H.K. Edrophonium responsiveness not necessarily diagnostic of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 13, 1990, 187–191.
  90. Osserman, K.E., Genkins, G. Studies in myasthenia gravis: Review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 38, 1971, 497-537.
  91. Owe, J.F., Daltveit, A.K., Gilhus, N.E. Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway between 1951 and 2001. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 2006, 2, 203-207.

92. Paramveer, S., Olakunle, I., Imrana, M., Joseph, L.N. Acute respiratory failure Induced by magnesium replacement in a 62-year-old woman with Myasthenia gravis. *Texas Heart Institute Journal*: 42, 2015, 5, 495-497.
93. Pevzner, A., Schoser, B., Peters. K., et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR-and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol*, 259, 2012, 427-35.
94. Plauche, W.,C. Myasthenia gravis in mothers and their newborns. *Clin Obstet Gynaecol*, 34 ,1991, 1, 82-99.
95. Ponseti, J., M., Gamez, J., Azem, J., Lopez-Cano, M., Vilallonga, R., Armengol, M. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. *Ann N Y Acad Sci*, 1132, 2008, 1, 254-263.
96. Pouwels, S., Boer, A., et al. Fracture rate in patients with myasthenia gravis: the general practice research database in Osteoporosis International, 24, 2012, 2.
97. Qureshi, A., I., Choudary, M.,A., Akbar, M., S., Mohammad, Y., Chua, H., C., Yahia, A., M., et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology*, 52, 1999, 3, 629-632.
98. Rabinstein, A., Mueller-Kronast, N. Risk of extubation failure in patients with myasthenic crisis. *Neurocrit Care*, 3, 2005, 3, 213–215.
99. Rabinstein, A., Wijdicks, E., F., M. BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. *Neurology*, 59, 2002, 10, 1647-1649.
100. Rieder, P., Louis, M., Jolliet, P., Chevrolet, J.C. The repeated measurement of vital capacity is a poor predictor of the need for mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Intensive Care Med*, 21, 1995, 8, 663–668.
101. Robertson, D., N., Enumerating neurology. *Brain*, 123, 2000, 4, 663-664.
102. Romi, F., Skeie, G.O., Aarli, J.A., Gilhus, N,E,. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. *Arch Neurol*, 57, 2000, 11, 1596–1600.
103. Rooper, A.H., Brown, R., H. Adams and Victor’s Principles of neurology. 7<sup>th</sup> ed. Disease of spinal cord, peripheral nerve and muscle. Myasthenia gravis and related disorders of neuromuscular junction. Myasthenic crisis. Mc-Grow Hill, 2005, 1258-1259.
104. Ropper, A.H., Gress, D.R., Diringer, M.N., Green, D.M., Mayer, S.A., Bleck, T.P. Treatment of critically ill patients with myasthenia gravis. In: *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 4 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004, 299-311.
105. Rutkove, S.B. Effects of temperature on neuromuscular electrophysiology. *Muscle & Nerve*, 24, 2001, 7, 867–882.
106. Samuels, M.A., *Manual of Neurologic Therapeutics*. Chapter 16. Walshe, T.M. Diseases of nerve and muscle. Myasthenia gravis. Lippincott, Williams & Wilkins, 1999, 6th e- edition.
107. Sanders, D.B., Siddiqi, Z.A. Lessons from two trials of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1132, 2008, 249-253.
108. Saperstein, D.S., Barohn, R.J. Management of myasthenia gravis. *Semin Neurol*, 24, 2004, 1, 41-48.
109. Sathasivam, S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. *Nat Clin Pract Neurol*, 4, 2008, 6, 317-327.

110. Seneviratne, J., Mandrekar, J., Wijidicks, E.F.M, Rabinstein, A.A. Noninvasive ventilation in myasthenic crisis. *Arch Neurol*, 65, 2008, 1, 54 - 58.
111. Senevirante, J., Mandrekar, J., Wijidicks, E., F., Rabinstein, A., A. Predictors of extubation failure in myasthenic crisis. *Arch Neurol.*, 65, 2008, 7, 1647- 1649.
112. Senderek, J., et al. Autosomal-Dominant Distal Myopathy Associated with a Recurrent Missense Mutation in the Gene Encoding the Nuclear Matrix Protein Matr. *The American Journal of Human Genetics*, 84, 2009, 4, 511–518.
113. Schwartz, J.,Winters, J.L., Padmanabhan, A., Balogun, R.A., Delaney, M., Linenberger, M.L., Szczepiorkowski, Z.M., Williams, M.E., Wu, Y.,Shaz, B.H. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis. *Journal of Clinical Apheresis* 28, 2013, 6, 145-284.
114. Schneider-Gold, C., Gajdos, P., Toyka, K.V., Hohlfeld, R.R. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*, 18, 2005, CD002828.
115. Sethi, K.D., Rivner, M.H., Swift, T.R. Ice pack test for myasthenia gravis. *Neurology*, 37, 1987, 1383-1385.
116. Skeie, G.O., Apostolski, S., Evoli, A., et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *European Journal of Neurology*, 17, 2010, 7, 893-902.
117. Soliven, B., Rezania, K., Gundogdu, B., Harding-Clay, B., Oger, J., Arnason, B.G. Terbutaline in myasthenia gravis: a pilot study. *J Neurol Sci*, 277, 2009, 1-2, 150-144.
118. Spillane, J., Higham, E., Kullmann, D.M. Myasthenia gravis. *BMJ*, 345, 2012, e8497.
119. Steiner, I., Brenner, T., Soffer, D., Argov, Z. Involvement of sites other than the neuromuscular junction in myasthenia gravis. In: Lisak RP, ed. *Handbook of Myasthenia gravis and myasthenic syndromes*. New York, NY Marcel Dekker, 1994, 277-294.
120. Suh, J., Jonathan B.S., Goldstein, M., Nowak, R.J. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. *Yale J Biol Med*, 86, 2013, 2, 255-260.
121. Suzuki, S., Utsugisawa, K., Nagane, Y., Suzuki, N.. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmune*, 2011, 2011, 740583.
122. Tindall, R.S.A., Phillips, J.T., Rollins, J.A., Wells, L., Hall, K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 681, 1993, 539-555.
123. Thomas, C.,E., Mayer, S.,A., Gungor, Y., Swarup, R., Webster, E.,A., Chang, I., et al. Myasthenic crisis: Clinical features, mortality complications and risk factors for prolonged intubation. *Neurology*, 48, 1997, 5,1253-1260.
124. Trollet, C., Gidaro, T., Klein, P., Périé, S., Butler-Browne, G., Lacau St Guily J., Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. In: Pagon, R.A., Adam, M.P., Ardinger, H.H., et al., editors. *GeneReviews®*, 2014, Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1193/>
125. Turker, H., Bayrak, O., Gungor, L., et al. Hypothyroid myopathy with manifestations of Hoffman's syndrome and myasthenia gravis. *Thyroid*, 18, 2008, 2, 259-262.

126. Vincent, A., Letite, M.,I. Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*, 18, 2005, 5, 519-525.
127. Watanabe, A., Watanabe, T., Obama, T., Mawatari, T., Ohsawa, H., Ichimiya, Y., et al. Prognostic factors for myasthenic crisis after transsternal thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 127, 2004, 3, 868-876.
128. Wendell, L.C., Levine, J.M. Myasthenic Crisis. *Neurohospitalist*, 1, 2011, 1, 16 - 22.
129. Whatley, S.D., Badminton, M.N. Acute Intermittent Porphyria. In: Pagon, R.A., Adam, M.P., Ardinger, H.H., et al., editors. *GeneReviews®*, 2013, Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1193/>
130. Wu, J.Y., Kuo, P.H., Fan, P.C., Wu, H.D., Shih, F.Y., Yang, P.C. The role of non-invasive ventilation and factors predicting extubation outcome in myasthenic crisis. *Neurocrit Care*, 10, 2009, 35-42.
131. Yu, L., Zhang, X.J., Ma, S., Jing, Y., Li, F., Krasna, M.J. Different characteristics of thymomas with and without myasthenia gravis. *Ann Surg*, 19, 2012, 94-98.
132. Zeitler, H., Ulrich-Merzenich, G., Hoffmann, Kornblum, C., Schmidt, S., Vetter, H., Walger, P. Long-term effects of a multimodal approach including immunoadsorption for the treatment of myasthenic crisis. *Artif Organs*, 30, 2006, 8, 597-605.
133. Zhang, B., Tzartos, J.S., Belimezi, M., Ragheb, S., Bealmeare, B., Lewis, R.A., Xiong, W.C., Lisak, R.P., Tzartos, S.J., Mei, L. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol*, 69, 2012, 4, 445-51.
134. Zouvelou, V., Zisimopoulou, P., Rentzos, M., Karandreas, N., Evangelakou, P., Stamboulis, E., Tzartos, S.J. Double seronegative myasthenia gravis with anti-LRP 4 antibodies. *Neuromuscul Disord*, 23, 2013, 7, 568-70.