

А. В. ИВАНISOVA¹, Н. В. ЗАБОЛОТСКИХ¹, Ю. А. ХАТХЕ¹, А. С. МИХАЛЕВА¹,
С. А. ТЕРПЕЛЕЦ², О. О. ДУБРОВИНА³

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ ПРИ МИАСТЕНИИ И МИАСТЕНИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края,
ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, Россия, 350086.

³МБУЗ «Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»,
40 лет Победы, д.14, Краснодар, Россия, 350042.

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить и проанализировать диагностическую значимость различных электромиографических методов, применяемых для выявления нарушений нервно-мышечной передачи.

Материалы и методы. Существует много методов исследования состояния нервно-мышечной передачи, каждый из которых несёт определённую диагностическую значимость, позволяющую определить характер поражения нервно-мышечного синапса, выявить механизмы его развития не только в клинически поражённых, но и интактных мышцах, а также на ранних стадиях заболевания, при локальных формах миастении.

Исследование состояния нервно-мышечной передачи выполнялось с применением следующих электромиографических методик: стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ), декремент-тест, джиттер-феномен.

Результаты. Результатом анализа электромиографических диагностических методов исследования состояния нервно-мышечной передачи является оптимизация клинико-инструментального алгоритма обследования пациентов с миастенией и миастеническими синдромами.

Заключение. Различные нейрофизиологические методы изучения состояния нервно-мышечной передачи несут определённую диагностическую значимость. Показаны преимущества отдельных электромиографических методов: исследование исходной амплитуды М-ответа, декремент-теста, джиттер-феномена. Подробно проанализированы показатели ЭНМГ-тестов, а также их изменения при нарушении нервно-мышечной передачи у пациентов с миастенией и миастеническими синдромами.

Ключевые слова: электромиография, миастения, миастенический синдром, декремент-тест, джиттер-феномен

Для цитирования: Иванисова А.В., Заболотских Н.В., Хатхе Ю.А., Михалева А.С., Терпелец С.А., Дубровина О.О. Диагностические возможности исследования состояния нервно-мышечной передачи при миастении и миастенических синдромах. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 155-162. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-155-162

For citation: Ivanisova A.V., Zabolotskikh N.V., Khatkhe Yu.A., Mikhaleva A.S., Terpelets S.A., Dubrovina O.O. Diagnostic possibilities of researching the state of neuromuscular transmission in patients with myasthenia and myasthenic syndromes. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(1): 155-162. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-155-162

**A. V. IVANISOVA¹, N. V. ZABOLOTSKIKH¹, YU. A. KHATKHE¹, A. S. MIKHALEVA¹, S. A. TERPELETS²,
O. O. DUBROVINA³**

DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF RESEARCHING THE STATE OF NEUROMUSCULAR TRANSMISSION
IN PATIENTS WITH MYASTHENIA AND MYASTHENIC SYNDROMES

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University
of Ministry of Health of the Russian Federation, Sedina street, 4, Krasnodar, Russia, 350063.

²Scientific Research Institution – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1,

ABSTRACT

Aim. To study and analyse diagnostic meaningfulness of the different electromyographic methods applied for the exposure of violations of neuromuscular transmission transmission.

Materials and methods. There are many methods of the researching of the condition of neuro muscular transfer, each of them carries the certain diagnostic importance allowing to define character of a lesion of a neuro muscular synapse, to tap mechanisms of its development not only in clinically affected muscles, but also intact ones, and also at an early stage of a disease, at local forms of a myasthenia.

The research of the condition of neuromuscular transmission was carried out with the use of the following electromyographic techniques: stimulation electroneuromyography (ENMG), the decrement test, the jitter-phenomenon, research of density of a single muscle fiber.

Results. The result of the analysis of electromyographic diagnostic opportunities of researching the condition of neuro muscle fiber development is the developing of the clinic-instrumental algorithm of inspection of patients with a myasthenia.

Conclusion. The different neurophysiological methods of study of the state of neuromuscular transmission carry certain diagnostic meaningfulness. Advantages of separate electromyographic methods are shown: research of initial amplitude of M-answer, decrement-test, джиттер-phenomenon. The indexes of ENMG-tests are analysed in detail-tests, and also their change at violation of neuromuscular transmission for patients with myasthenia gravis and myasthenic syndromes.

Keywords: a electromyography, myasthenia gravis, a myasthenic syndrome, the decrement-test, the jitter-phenomenon

Миастения относится к аутоиммунным заболеваниям, патогенетически обусловленным аутоиммунным процессом, направленным на различные белковые структуры нервно-мышечного синапса постсинаптической мембраны мышечного волокна [1].

В настоящее время получены доказательства неоднородности патогенетической структуры этого заболевания. Это напрямую связано с многообразием антигенных «мишеней» нервно-мышечного синапса, вовлечением в патогенетический процесс белковых систем мышц, ионных каналов клеточных мембран и нейрональных рецепторов, особенностями эффекторных воздействий аутоантител, приводящих не только к дефициту рецепторов ацетилхолина на постсинаптической мембране, но и вызывающих поражение функциональных свойств рецепторов [2].

В этой связи существует предположение, что эффективность терапии больных миастенией обусловлена, прежде всего, особенностями патогенеза миастении, а также связана не только с определенным типом иммунного ответа, но и с особенностями нарушения передачи нервно-мышечного импульса. В этом ракурсе применение электрофизиологических методов исследования является неотъемлемым средством изучения особенностей состояния нервно-мышечной передачи у больных миастенией с разными патогенетическими типами [3].

Особое значение в последние годы придаётся методам современной клинической электромиографии (ЭМГ), которые позволяют не только определить степень надежности нервно-мышечной передачи, но и характер нарушений функции синапса, тип блока и механизмы его развития [4].

Золотым стандартом диагностики миастении является декремент-тест, который представляет собой изучение вызванных электрических ответов

мышцы (М-ответов) при воздействии на нерв в дистальной точке ритмическими супрамаксимальными стимулами разной частоты длительностью 0,2 мс с помощью стимуляционной ЭНМГ. Успешность проведения этого исследования связана как с относительной доступностью необходимой для его осуществления аппаратуры, так и с хорошей воспроизводимостью получаемых результатов [5].

ЭНМГ-исследование включает:

1) измерение амплитуды (площади) негативной фазы М-ответа при воздействии одиночного стимула супрамаксимальной силы в мВ;

2) измерение величины декремента амплитуды и площади М-ответа от первого стимула к пятому в процентах при низкочастотной стимуляции частотой 3 имп/с;

3) определение изменения амплитуды и площади вызванных М-ответов при стимуляции частотой 3 имп/с через 1-1,5 с после окончания тетанизации (посттетаническое облегчение – ПТО) или максимального произвольного усилия (в течение 10 с) (постактивационное облегчение – ПАО);

4) измерение изменений амплитуды М-ответа и величины декремента через 3 мин после завершения тетанизации при стимуляции частотой 3 имп/с (посттетаническое истощение – ПТИ) или максимального произвольного усилия (постактивационное истощение – ПАИ) – в процентах по отношению пятого М-ответа к первому и сопоставление величин декремента до и после тетанизации или максимального произвольного усилия. Изменение площади М-ответа в большинстве случаев соответствует степени изменения амплитуды М-ответа [6].

Амплитуда М-ответа, вызванная одиночным супрамаксимальным стимулом

Большинство авторов полагают, что у преобладающего числа больных миастенией амплитуда

М-ответа находится в пределах нормы [7]. Лишь небольшое число авторов указывают на снижение амплитуды М-ответа в наиболее клинически пораженных мышцах. Вместе с тем у части больных даже при тяжелом поражении мышцы могут отмечаться нормальные величины М-ответа [8]. Амплитуда М-ответа значительно чаще снижена в проксимальных мышцах по сравнению с дистальными [9]. Введение антихолинэстеразных препаратов больным с миастенией приводит к увеличению амплитуды М-ответа практически у всех больных (в 76% случаев в проксимальных и в 63% случаев в дистальных мышцах конечностей) [10].

Выявляется обратная корреляция между величиной исходной амплитуды М-ответа и степенью ее прироста после введения антихолинэстеразных препаратов. У большинства больных амплитуда М-ответа увеличивается на 5-20% в мышцах лица и дистальных отделов конечностей и на 15-20% – в мышцах проксимальных отделов конечностей [11].

Уменьшение амплитуды М-ответа может являться проявлением снижения надежности нервно-мышечной передачи, т.е. отражает «заблокированность» или функциональное неблагополучие определенной группы нервно-мышечных соединений у больных с миастенией, о чем свидетельствует увеличение амплитуды М-ответа после введения антихолинэстеразных препаратов [12].

Декремент-тест

При ритмической стимуляции с частотой 3 имп/с в мышцах здоровых лиц не выявляется декремент амплитуды М-ответа в связи с большим запасом функциональной устойчивости нервно-мышечной передачи. Так как все мышечные волокна вовлекаются в активный процесс, амплитуда и площадь суммарного потенциала остаются стабильными. При уменьшении надежности нервно-мышечного проведения, выключение из активного процесса определенной части мышечных волокон приводит к прогрессивному падению амплитуды и площади суммарного М-ответа, что проявляется в снижении последующих М-ответов в серии стимулов от первого к пятому – декрементом амплитуды и площади М-ответа [13].

Особенно значимым является вопрос о достоверном значении декремента, который без погрешностей указывал бы на наличие патологического уменьшения надежности нервно-мышечного проведения. Большая часть исследователей определяет эту величину – более 10% [14], другие считают нормальным значением величину декремента до 15% [15].

Существенной особенностью при нарушении нервно-мышечной передачи у больных миастенией является ее обратимость после введения антихолинэстеразных препаратов: прозерин (неостигмин) 0,05% раствора в дозе от 1,5 мл до 2,5-3,0 мл в зависимости от веса пациента (кг) подкожно [16].

Положительный тест клинически проявляется в увеличении силы исследуемых мышц, электрофизиологически – уменьшением величины декремента при стимуляции частотой 3 имп/с. Другой значимой особенностью нарушения нервно-мышечного проведения при миастении является чувствительность к температурным изменениям. Локальное согревание мышцы на 7-9 градусов приводит к нарастанию декремента на 10% при стимуляции частотой 3 имп/с [17]. Одной из предполагаемых причин преимущественного поражения проксимальных групп мышц по сравнению с дистальными мышцами является их более высокая внутримышечная температура [18].

Еще одной особенностью нервно-мышечной передачи при миастении является возникновение следующих друг за другом процессов – посттетанического облегчения (ПТО) и посттетанического истощения (ПТИ). Данные явления прежде всего связаны с изменением количества высвобождаемых частиц ацетилхолина (АХ) в нервно-мышечном синапсе, при этом величина каждой частицы АХ остается относительно стабильной [19].

Посттетаническое (постактивационное) облегчение

Феномен ПТО заключается в улучшении нервно-мышечной передачи вследствие активации не включенных ранее в активность мышечных волокон, что связано с повышением количества внутриклеточного кальция в местах выделения АХ после каждого нервного импульса [20]. Активация синтеза ацетилхолина, улучшение высвобождения медиатора и повышение вероятности его взаимодействия с холинорецепторами постсинаптической мембраны в период ПТО (ПАО) сопровождается возрастанием амплитуды и площади М-ответа и снижением величины декремента при стимуляции исследуемой мышцы частотой 3 имп/с [21].

При понижении температуры замедляется инактивация ионов кальция, что способствует повышению длительности и выраженности посттетанического облегчения [22].

При миастении показатель посттетанического облегчения зависит от степени выраженности нарушений нервно-мышечного проведения. В мышцах с изначально сниженной амплитудой М-ответа и выраженным исходным декрементом определяется большее нарастание амплитуды М-ответа при стимуляции частотой 3 имп/с (более 50%), в то время как, при незначительных нарушениях нервно-мышечной передачи выраженность ПТО (ПАО) незначительная, часто не превышающая 10%.

В большинстве случаев у каждого пациента с миастенией амплитуда и площадь М-ответа в ответ на воздействие одиночным супрамаксимальным стимулом незначительно снижена в сравнении со значением амплитуды и площади М-ответа в период ПТО (ПАО). Увеличение площади и

амплитуды М-ответа в период ПТО (ПАО) выявляется более чем в 84,4% исследуемых мышц. Нарастание амплитуды М-ответа в пределах 0,6 мВ выявляется даже в тех рандомизированных исследованиях, в которых показатель величины исходной амплитуды М-ответа находится в пределах верхней границы возрастной нормы – свыше 10,0 мВ. Только лишь у 15,6% больных миастенией амплитуда и площадь М-ответа в период ПАО не увеличивалась [23].

Степень увеличения амплитуды М-ответа в период ПАО зависит от исходной амплитуды М-ответа. Более значимое нарастание амплитуды и площади М-ответа в период ПТО (ПАО) отмечается в тех случаях, когда показатели амплитуды и площади М-ответа были изначально ниже нормы. Potter G.K., Kagotani K., Monden Y., Nakahara K. et al. показали, что в период ПАО при исходной амплитуде М-ответа ниже 5,0 мВ в 85,7% случаев прирост амплитуды М-ответа составил более 110%. При амплитуде М-ответа в пределах от 5,0 до 7,0 мВ подобный прирост отмечался в 25% случаев, а при амплитуде М-ответа более 7,0 мВ только в 12,5% случаев [24].

В тех случаях, когда при проведении тетанизации или после максимального мышечного усилия отмечается феномен нарастания амплитуды без соответствующего увеличения площади М-ответа, но при снижении длительности М-ответа, данный процесс определяют, как псевдофасилитация. Описываемое изменение характеристик М-ответа отражает упорядоченность активности контактов синаптических мембран и мышечных волокон в фазу облегчения освобождения медиатора [25].

Увеличение амплитуды М-ответа в период ПТО (ПАО) связано с высвобождением дополнительных фракций АХ, что доказывает факт ее относительного исходного уменьшения. При состояниях, характеризующихся нарушением процессов выделения медиатора, может наблюдаться низкая исходная амплитуда М-ответа. К подобным состояниям относятся отравление ботулиническим токсином и столбняком, паранеопластический синдром Ламберта-Итона [26].

Посттетаническое (постактивационное) истощение

Посттетаническим (постактивационным) истощением определяют, как уменьшение амплитуды М-ответа и увеличение степени декремента через 2-3 мин после окончания тетанизации (ПТИ) или максимального произвольного усилия (ПАИ) при стимуляции мышц частотой 3 имп/с. Выраженность ПТИ (ПАИ) определяется разностью величин декремента в процентах до и после проведения функциональной пробы [27].

Посттетаническое (постактивационное) истощение выявляется у 75% больных с миастенией [28]. Следует обратить внимание, что в период посттетанического (постактивационного) истощения

декремент амплитуды М-ответа при низкочастотной стимуляции может выявляться даже в клинически интактных мышцах при отсутствии исходного блока проведения при исследовании нарушения нервно-мышечной передачи [29].

Анализ площадей первого и пятого М-ответов в серии стимуляции частотой 3 имп/с в период ПТИ показал, что, несмотря на уменьшение амплитуды первого ответа в серии, площадь его равна или даже несколько превышает величину площади исходного М-ответа, что связано с несомненным увеличением длительности ответа в посттетанический период. Площадь пятого М-ответа в серии, как правило, наименьшая, что связано с выключением максимального числа мышечных волокон [30].

Для выявления патологии нервно-мышечной передачи при непрямо́й супрамаксимальной стимуляции применяют дополнительные функциональные и фармакологические пробы [31]:

1) определение клинически наиболее пораженной мышцы и исследование ее состояния при помощи измерения амплитуды (площади) М-ответов и величины декремента при стимуляции частотой 3 имп/с с контролем температуры мышцы;

2) изучение обратимости нарушений нервно-мышечной передачи в тестируемой системе нерв-мышца после введения адекватной дозы АХЭ-препаратов;

3) применение различных вариантов функциональных проб со стимуляцией в условиях ишемии при отсутствии явных признаков нарушений нервно-мышечной передачи.

Изучение нервно-мышечной передачи при паранеопластическом миастеническом синдроме Ламберта-Итона

При миастении причиной декремента является уменьшение плотности и нарушение функционального состояния холинорецепторов постсинаптической мембраны. Традиционным способом дифференциации различных механизмов нарушения нервно-мышечной передачи при миастении и миастеническом синдроме Ламберта-Итона (МСЛИ) является непрямо́я ритмическая стимуляция мышцы высокими (20-50 Гц) частотами – тетанизация. В мышцах больных миастенией высокочастотная стимуляция приводит к декременту амплитуды двухсотого М-ответа по отношению к первому, тогда как при МСЛИ регистрируется инкремент – увеличение амплитуды М-ответа более чем на 200 процентов [32]. При этом, как и при миастении, так и при МСЛИ, выявляется декремент амплитуды М-ответов в серии стимулов низкой частоты (2-3 имп/с), что является отражением снижения фактора надежности нервно-мышечной передачи. Однако причины, приводящие к снижению этого фактора в мышцах больных миастенией и МСЛИ, существенно отличаются. При МСЛИ происходит нарушение процессов мобилизации и высвобождения ацетилхолина из терминали

аксона [33]. Однако, ЭНМГ не всегда позволяет выявить миастеническую реакцию за счет избирательного вовлечения мышц в патологический процесс и ограничения доступности пораженных мышц [34].

Электромиография одиночного мышечного волокна (джиттер)

ЭМГ одиночного мышечного волокна (джиттер) позволяет изучать электрическую активность отдельных мышечных волокон, в том числе определять их плотность в двигательных единицах (ДЕ) мышц и надёжность нервно-мышечной передачи с помощью метода джиттера [35]. Среди различных электромиографических методов исследования джиттер-феномен оказался более чувствительным в диагностике миастении, чем ритмическая стимуляция (декремент-тест), так как у 96% больных даже с легкой формой миастении был значительно увеличен [36].

Для проведения исследования необходим специальный электрод с очень малой отводящей поверхностью, который позволяет регистрировать потенциалы одиночного мышечного волокна в зоне радиусом 300 мкм [37].

В шестидесятых годах прошлого столетия Ekstedt J. была разработана методика, позволяющая регистрировать потенциалы отдельных мышечных волокон в пределах одной двигательной единицы. В дальнейшем все основные исследования с помощью этой методики были выполнены Stalberg E. et al. и обобщены в его монографии в соавторстве с Trontelj J. [38]. Специальный игольчатый электрод вводился в двигательную точку мышцы таким образом, чтобы в зоне его отведения оказывались два волокна одной и той же двигательной единицы. При стимуляции нерва или произвольном напряжении мышцы регистрируется комплекс из двух (или более) потенциалов этих мышечных волокон. В зависимости от скорости достижения критической величины потенциала концевой пластинки (ПКП), способной вызвать потенциал действия (ПД) мышечного волокна, второй потенциал может возникать с задержкой во времени. При наличии триггерного устройства в электромиографе первый потенциал комплекса, запускающий развертку луча на мониторе, будет находиться в строго фиксированном месте. Второй же будет появляться с различными интервалами времени по отношению к первому, т.е. можно наблюдать так называемый джиттер («пляску») – вариацию межимпульсного интервала в серии наложенных друг на друга методом суперпозиции вторых ответов. В норме джиттер составляет 5-50 мкс в зависимости от возраста пациента и исследуемой мышцы (Sanders D., 1996). Увеличение средних значений джиттера отражает нарушение нервно-мышечной передачи: чем больше величина джиттера, тем более выражено ее нарушение. На основании обследования методом джиттера 900 больных с ми-

астенией было показано, что джиттер существенно увеличен не только в клинически пораженных, но и в клинически здоровых мышцах, и даже в тех, в которых не было выявлено декремента амплитуды и площади М-ответа при стимуляции частотой 3 имп/с [39]. У больных с окулярной формой миастении увеличение средней величины джиттера было обнаружено в 100% случаев при исследовании лицевых мышц и в 85% случаев в общем разгибателе пальцев кисти [40].

Показано, что чем хуже функциональное состояние мышцы, тем больше средняя величина джиттера. Как правило, джиттер у больных с миастенией увеличен даже на фоне приема антихолинэстеразных препаратов. В очень редких случаях у больных с глазной формой миастении и больных с легкой слабостью в конечностях на фоне приема антихолинэстеразных препаратов параметры «джиттера» были в пределах нормы. Однако, после отмены препаратов на 24 ч, он увеличивался у всех больных. Поэтому, несмотря на то что джиттер, как правило, увеличен у всех больных с миастенией, авторы предлагают, что у больных с легкой формой миастенических расстройств перед проведением обследования нужно отменять прием АХЭ-препаратов не менее чем на 24 ч [41]. Для тестирования используются такие мышцы, как *m. frontalis*, *m. deltoideus*, *m. orbicularis oculi*, *m. orbicularis oris*, *m. digastricus*, *m. ext. digitorum communis*. Выявление показателей джиттера в пределах нормальных величин в мышце с выраженной слабостью позволяет исключить диагноз миастении.

При наиболее выраженном нарушении нервно-мышечной передачи, кроме значительного увеличения джиттера (иногда до 1000 мкс) наблюдается периодическое выпадение второго ответа в паре, т.е. блокирование импульса, связанное с тем, что в силу выраженности синаптических расстройств амплитуда ПКП недостаточна для того, чтобы генерировать ПД мышечного волокна. Блокирование импульса у больных с миастенией возникает, как правило, при увеличении джиттера, вдвое превышающее верхние границы нормальных величин – 100 и более мкс. Характерной особенностью больных с миастенией является то, что в одной и той же мышце могут быть пары мышечных волокон, как с большим, так и с незначительно увеличенным джиттером. Причем это может наблюдаться даже в одной и той же двигательной единице [42].

Sanders D. и Howard J. (1981) при обследовании большого числа больных с миастенией выявили блокирование импульса в парах мышечных волокон: в 4% случаев при исследовании общего разгибателя пальцев у больных, находящихся в ремиссии после проведенного лечения, в 5% случаев у больных с глазной формой миастении и у больных с генерализованной формой миастении – в 28% случаев. При сравнении диагностиче-

ской значимости декремент-теста и джиттера эти же авторы показали, что декремент-тест выявил нарушение нервно-мышечной передачи у 76% обследованных больных с миастенией, а при использовании метода джиттера – у 99% больных [43]. При этом, антитела к ацетилхолиновому рецептору были выявлены только у 70-90% больных с миастенией. Таким образом, джиттер-феномен позволяет диагностировать миастению в серонегативных случаях – при отсутствии антител к ацетилхолиновым рецепторам.

Описаны случаи увеличения джиттера у больных с миастенией, у которых до физической нагрузки джиттер находился на верхней границе нормы (менее 40 мкс). После нагрузки он значительно увеличивался уже через несколько минут. У здоровых людей даже при очень длительной нагрузке джиттер не изменялся [43].

Сопоставление числа заблокированных пар при изучении потенциалов отдельных мышечных волокон с максимальной величиной декремента амплитуды (площади) М-ответа при непрямой супрамаксимальной стимуляции мышцы частотой 3 имп/с у 46 больных с миастенией показало наличие прямой корреляции. Полученные данные указывают на то, что степень декремента в процентах при стимуляции мышцы отражает число заблокированных импульсов, выявленных при использовании метода исследования потенциалов отдельных мышечных волокон [44].

Введение АХЭ-препаратов приводит к заметному снижению величины джиттера, что может служить подтверждением положительного эффекта при клинически сомнительной прозериновой пробе. На фоне лечения также отмечается уменьшение величины джиттера и количества заблокированных пар. При наступлении ремиссии блокирование импульсов наблюдается крайне редко, но средняя величина джиттера может не достигать нормальных величин.

Джиттер-феномен может изучаться не только при произвольной активации мышцы, но и в ответ на стимуляцию нерва. Тогда измеряется не межимпульсный интервал, а время от нанесения стимула до появления импульса, при этом временная вариативность ответов также является отражением джиттера. По данным различных авторов нормальные величины джиттера, полученные при аксональной стимуляции общего разгибателя пальцев кисти, составили в среднем 30 мкс с индивидуальными колебаниями от 25 до 40 мкс [45].

Заключение

Различные нейрофизиологические методы изучения состояния нервно-мышечной передачи несут определенную диагностическую значимость. Показаны преимущества отдельных электромиографических методов: исследование исходной амплитуды М-ответа, величины декремент-теста, джиттер-феномена. Проведение комплексного

электромиографического исследования, включая все вышеописанные методики, позволяют достоверно определять нарушения нервно-мышечной передачи, ее характер и патофизиологические механизмы у больных с миастенией и миастеническими синдромами, в клинически поражённых и интактных мышцах, а также на ранних стадиях заболевания, при локальных формах миастении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алчинова И.Б., Е.Н. Яковенко, Д.В. Сиднев и др. Сравнительный анализ информативности радиоиммунологического определения антител к ацетилхолиновому рецептору и лазерной корреляционной спектроскопии при миастении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017; 117(2): 97-103. [Alchinova I.B., Yakovenco E.N., Sidnev D.V., Dedaev S.Yu., Sanadze A.G., Karganov M.Y. The Comparative analysis of informing of радиоиммунологического определения антител к ацетилхолиновому рецептору и лазерной корреляционной спектроскопии при миастении. *Journal of neurology and psychiatry of the name S.S. Korsakova*. 2017; 117(2): 97-103. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/jnevro20171172197-103].
2. Тимуров Д.А., Санадзе А.Г. Декремент амплитуды М-ответа при низкочастотной стимуляции мышц больных миастенией и миастеническим синдромом Ламберта-Итона. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017; 117(2): 93-96. [Tumurov D.A., Sanadze A.G. Decrement of amplitude of M of answer at low-frequency stimulation of muscles of patients миастенией and myasthenic syndrome of Lambert- Eaton. *Journal of neurology and psychiatry of the name S.S. Korsakova*. 2017; 117(2): 93-96. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/jnevro20171172193-96].
3. Котов С.В., Сидорова О.П. Исходы и лечение миастенического криза. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2016; 116(1): 103-105. [Kotov S.V., Sidorova O.P. Ends and treatment of myasthenic crisis. *Journal of neurology and psychiatry of the name S.S. Korsakova*. 2016; 116(1): 103-105. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/jnevro20161164-90].
4. Фельдман Е., Гризольд В., Рассел Дж. Лешер В. *Атлас нервно-мышечных болезней, практическое руководство*. Практическая медицина, 2016. [Feldman E., Grisold V., Russell J. Loeschner V. *Atlas of neuromuscular illnesses, practical guidance*. Practical medicine, 2016. (In Russ.)].
5. Санадзе А.Г. *Миастения и миастенические синдромы*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 70-81. [Sanadze A.G. *Myasthenia gravis and myasthenic syndromes*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017: 70-81. (In Russ.)].
6. Щербаква Н.И., Супонева Н.А., Шведков В.В. и др. Российский опыт успешного применения ритуксимаба при рефрактерных формах миастении гравис. *Журнал нервно-мышечные болезни*. 2015; 5(3): 51-53. [Shcherbakova N.I., Suponova N.A., Shvedkov V.V. et al. Positive experience of the usage of Rituximab in management of refractory myasthenia gravis in Russia. *Journal Neuromuscular Diseases*. 2015; 5(3): 50-61. (In Russ., English abstract), DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-50-61].
7. Чемордаков И.А., Куташов В.А. Современный взгляд на клинику и диагностику миастении. *Журнал Молодой ученый*. 2015; 11: 311-313. [Chemordakov I.A., Kutashov V.A. Modern view of the clinic and diagnosis of myasthenia gravis. *Journal of Young Scientist*. 2015; 11: 311-313. (In Russ., English abstract)].

8. Гасымлы Э.Д., Исаева Н.В., Прокопенко С.В. и др. Эпидемиологические и клинические особенности миастении на территории Красноярского края. *Журнал нервно-мышечные болезни*. 2017; 7(4): 33-38. [Gasymly E.D., Isaeva N.V., Prokopenko S.V. et al. Epidemiological and clinical characteristics of myasthenia in the Krasnoyarsk region. *Journal Neuromuscular Diseases*. 2017; 7(4): 33-38. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-33-38].
9. Климова Е.М., Дроздова Л.А., Нечитайло П.Е. и др. Диагностические критерии осложненного течения миастении у больных после тимэктомии. *Лабораторная диагностика*. 2013; 3(65): 14-19. [Klimova E.M., Drozdova L.A., Nechitalo P.E. et al. Diagnostic criteria of complicated myasthenia flow in patients after thymectomy. *Laboratory diagnostics*. 2013; 3(65): 14-19. (In Russ., English abstract)].
10. Агафонов Б.В., Котов С.В., Сидорова О.П. *Миастения и врожденные миастенические синдромы*. Москва: Медицинское информационное агентство; 2013. 223 с. [Agafonov B.V., Kotov S.V., Sidorova O.P. *Myasthenia and congenital myasthenic syndromes*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2013. 223 p. (In Russ.)].
11. Николаев С.Г. *Электрмиография: клинический практикум*. Иваново: ПрессСто; 2013. 163-197. [Nikolaev S.G. *Electromyography: clinical practice*. Ivanovo: PressSto; 2013. 163-197. (In Russ.)].
12. Смолин А.И. современные аспекты клиники и диагностики миастении. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; 3: 12-14. [Smolin A.I. modern aspects of the clinic and diagnosis of myasthenia gravis. *Siberian Medical Journal*. 2013; 3: 12-14. (In Russ.)].
13. Конькова Д.Ю., Карнаух В.Н., Дулеба А.П. Клинический опыт ведения кризов у больных миастенией в Амурской области. *Журнал Нервно-мышечные болезни*. 2016; 6(2): 35-40. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-35-40. [Kon'kova D.Y., Karnaukh V.N., Duleba A.P. Clinical experience of myasthenic crisis management in Amur region. *Journal Neuromuscular Diseases*. 2016; 6(2): 35-40. (In Russ., English abstract), DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-35-40].
14. Быков Ю.Н., Смолин А.И. Лечение и реабилитация больных миастенией. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; 4: 7-9. [Bykov Y.N., Smolin A.I. Treatment and rehabilitation of patients with myasthenia gravis. *Siberian Medical Journal*. 2013; 4: 7-9. (In Russ., English abstract)].
15. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф. *Клиническая электромиография для практических неврологов*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 63 с. [Sanadze A.G., Kasatkina L.F. *Clinical electromyography for practical neurologists*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 63 p. (In Russ.)].
16. Дедаев С.И. Антитела к аутоантигенным мишеням при миастении и их значение в клинической практике. *Нервно-мышечные болезни*. 2014; (2): 6-15. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-2-6-15. [Dedaev S.I. Antibodies to autoantigen targets in myasthenia and their value in clinical practice. *Journal Neuromuscular Diseases*. 2014; (2): 6-15. (In Russ., English abstract). DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-2-6-15].
17. Алексеева Т.М., Косачев В.Д., Халмурзина А.Н. Клинико-иммунологические особенности миастении и подходы к ее терапии у лиц пожилого возраста (обзор литературы). *Нервно-мышечные болезни*. 2016; 6(3): 10-16. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-3-10-16. [Alekseeva T.M., Kosachev V.D., Khalmurzina A.N. Clinical and immunological features and treatment of myasthenia gravis in the elderly (review). *Journal Neuromuscular Diseases*. 2016; 6(3): 10-16. (In Russ., English abstract), DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-3-10-16].
18. Лобзин С.В. *Миастения: диагностика и лечение*. СПб.: СпецЛит; 2015. 160 с. [Lobzin S.V. *Myasthenia: diagnosis and treatment*. Saint Petersburg: SpetsLit; 2015. 160 p. (In Russ.)].
19. Щербаклова Н.И., Пирадов М.А., Павлова Е.М. и др. Причины, факторы риска, клинические предикторы развития кризов у больных миастенией. *Неврологический журнал*. 2013; 2: 11-19. [Shcherbakova N.I., Piradov M.A., Pavlova E.M. et al. The causes, risk factors and predictors of myasthenia gravis crisis. *Neurological Journal*. 2013; 2: 11-19. (In Russ.)].
20. Fulop T., Witkowski J.M., Pawelec G. et al. On the immunological theory of aging. *Interdiscip Top Gerontol*. 2014: 163-76. DOI: 10.1159/000358904.
21. Donald B. Sanders D., Gil I. et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Journal Neurology*. 2016; 87(4): 419-425.
22. Nagappa M., Netravathi M., Taly A.B. et al. Long-term efficacy and limitations of cyclophosphamide in myasthenia gravis. *Journal Clinical Neuroscience*. 2014; 21(11): 1909-14. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.03.019.
23. Nakamura S., Kaneko S., Shinde A. et al. Prednisolone-sparing effect of cyclosporin A therapy for very elderly patients with myasthenia gravis. *Journal Neuromuscular Disorders*. 2013; 176-9. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.11.003.
24. Bryant A., Atkins H., Pringle C.E. et al. Myasthenia gravis treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA Neurology*. 2016; 652-658. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0113.
25. Uzawa A., Kawaguchi N., Kanai T. et al. Two-year outcome of thymectomy in nonthymomatous late-onset myasthenia gravis. *Journal Neurology*. 2015; 1019-23. DOI: 10.1007/s00415-015-7673.
26. Murai H., Yamashita N., Watanabe M. et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *Journal Neurological science*. 2012; 97-102. DOI: 10.1016/j.jns.2011.03.004.
27. Strober J., Cowan M.J., Horn B.N. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory myasthenia gravis. *Arch Neurol*. 2009; 659-61. DOI: 10.1001/archneurol.2009.28.
28. Basic-Jukic N., Brunetta B., Kes P. Plasma exchange in elderly patients. *Ther Apher Dial*. 2010; 161-5. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2009.00793.
29. Barnett C., Bril V., Kapral M. Development and validation of the Myasthenia Gravis Impairment Index. *Journal Neurology*. 2016; 879-886. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002971.
30. Berrih-Aknin S., Frenkian-Cuvelier M., Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *Journal Autoimmun*. 2014; 143-148. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.003.
31. Gilhus N.E., Verschuuren J.J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurology*. 2015; 1023-36. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3.
32. Psaridi-Linardaki., Trakas N., Mamalaki A. et al. *Specific immunoabsorption of the antibodies from myasthenic patients using the extracellular domain of the human muscle acetylcholine receptor alpha-subunit: Development of an antigen-specific therapeutic strategy*. Neuroimmunology. 2005: 183-191.
33. Godoy D.A., Mello L.J., Masotti L. et al. Myasthenic patients in crisis an update of the management in Neurointensive Care Unit. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013; 627-39. DOI: 10.1590/0004-282X20130108.

34. Sieb J.P. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol.* 2014: 408-18.
35. Vincent A., Newsom-Davis J., Newton P. et al. *Acetylcholine receptor antibody and clinical response to thymectomy in myasthenia gravis.* *Neurology.* 2000: 1276-1282.
36. Vincent A., Whiting P.J., Schluep M. et al. *Antibody heterogeneity and specificity in myasthenia gravis.* *Ann. N.Y. Academy of Sciences.* 2003: 106-120.
37. Burden S.J., Yumoto N., Zhang W. The role of MuSK in synapse formation and neuromuscular disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013: a009167.
38. Chaudhuri A., Behanq P.O. Myasthenic crisis. *Journal Medicine.* 2009; 102: 97-107. DOI: 10.1093/qjmed/hcn152.
39. Lisak R.P., Ragheb S. The role of B cellactivating factor in autoimmune myasthenia gravis. *Ann New York. Academy of Sciens.* 2012: 60-7.
40. Gajdos P., Tranchant C., Clair B. et al. *Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial.* *Arch Neurology.* 2005; 62: 1689-1693.
41. Jaretzki A.III, Barohn R.J., Ernstoff R.M. et al. *Myasthenia gravis: recommendation for clinical research standards.* *Torac Surgery.* 2000: 327-334.
42. Plested C.P., Tang T., Spreadbury I. et al. *AChR phosphorylation and indirect inhibition of AChR function in seronegative MG.* *Neurology.* 2002: 1672-1673.
43. Wandawart A., Kaminski H.J., Gutter G. et al. *Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis.* *Ann. Neurology* 2010: 797-805.
44. Romi F., Gilhus N.E., Aarli J.A. *Myasthenia gravis: disease severity and prognosis.* *Acta Neurol. Scand.* 2006: 24-25.
45. Keung B., Robeson K.R., DiCapua D.B. et al. Long-term benefit of rituximab in MuSK autoantibody myasthenia gravis patients. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013: 1407-9.

Поступила / Received 20.12.2017

Принята в печать / Accepted 25.01.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Иванисова Анна Валерьевна; тел.: +7 (918) 356-64-31; e-mail: Dr.ivanisova_a.v@mail.ru; Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Восточно-Кругликовская 18/1, кв.17.

Corresponding author: Anna V. Ivanisova; tel.: +7 (918) 3566431; e-mail: Dr.ivanisova_a.v@mail.ru; 18/17, st. Vostochno-Kruglikovskaya, Krasnodar, Russia, 350000.