

Клинические рекомендации

# Миастения

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: G70.0; G70.2; G70.8; G70.9

Возрастная группа: Взрослые Дети

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- **Всероссийское общество неврологов**
- **Союз реабилитологов России**



## **Оглавление**

|   |    |
|---|----|
| Оглавление .....  | 2  |
| Список сокращений.....  | 4  |
| Термины и определения.....  | 5  |
| 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....   | 7  |
| 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....  | 7  |
| 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....   | 7  |
| 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....  | 8  |
| 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем ..... | 9  |
| 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....  | 9  |
| 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....   | 10 |
| 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....                             | 12 |
| 2.1. Жалобы и анамнез .....   | 12 |
| 2.2 Физикальное обследование.....   | 13 |
| 2.3 Лабораторные диагностические исследования.....  | 15 |
| 2.4 Инструментальная диагностика .....  | 17 |
| 2.5 Иная диагностика.....   | 21 |
| 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....               | 23 |
| 3.1 Консервативное лечение .....  | 24 |
| 3.2. Методы экстракорпоральной гемокоррекции.....   | 36 |
| 3.3. Хирургическое лечение МГ .....   | 39 |

|   |    |
|---|----|
| 3.4. Лечение МГ при беременности .....  | 41 |
| 3.5. Анестезия при МГ .....   | 44 |
| 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов..... | 46 |
| 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....   | 46 |
| 6. Организация медицинской помощи .....   | 47 |
| 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....  | 48 |
| Список литературы.....  | 50 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....   | 62 |
| Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....             | 68 |
| Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....  | 71 |
| Приложение В. Информация для пациента .....   | 74 |
| Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....  | 77 |

## **Список сокращений**

АХР – ацетилхолиновые рецепторы

ВМС – врожденный миастенический синдром

ВПР – врожденные пороки развития

ГКС – глюкокортикоиды

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИС – иммуносорбция

КТ – компьютерная томография

КПФ – каскадная плазмофильтрация

МГ – миастения гравис

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОЦП – объем циркулирующей плазмы

ПАИ – постактивационное истощение

ПАО – постактивационное облегчение

ПО – плазмообмен

РСН – ритмическая стимуляция нерва

ЭМГ ОМВ – электромиография одиночного мышечного волокна

ЮМГ – ювенильная (детская) миастения

MuSK – мышечная специфическая киназа

## **Термины и определения**

**Миастенический криз** – это острое жизнеугрожающее состояние, характеризующееся нарастающей мышечной слабостью с развитием нарушений глотания и дыхательной недостаточности, требующей применения инвазивной или неинвазивной вентиляции легких.

**Состояние** - изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи;

**Иммуносорбция** – метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на удалении целевых компонентов из плазмы крови, получаемой после отделения клеток крови посредством центрифужной или мембранной технологий, путем сорбции на иммуносорбенте, за счет связывания с иммобилизованными на поверхности сорбента антителами, специфичными к целевому компоненту.

**Инструментальная диагностика**– диагностика с использованием для обследования пациента различных приборов, аппаратов и инструментов.

**Плазмаферез** – неселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, в основе которого лежит полное или частичное удаление плазмы, выделенной из крови посредством центрифужной или мембранной технологии.

**Плазмообмен** – плазмаферез с объемом эксфузии плазмы более 70% объема циркулирующей плазмы.

**Плазмофильтрация каскадная** – селективный мембранный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на принципе фильтрационного и конвекционного массопереноса через полупроницаемую мембрану воды и растворенных в ней молекул за счет градиента давления, обеспечивающий эффективное удаление из плазмы крови после отделения клеток крови посредством центрифужной или мембранной технологий высокомолекулярных крупноглобулярных компонентов плазмы и других молекул и надмолекулярных структур, размер которых больше размера молекулы альбумина.

**Уровень достоверности доказательств** – отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

**Уровень убедительности рекомендаций** – отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

**Рабочая группа** – двое или более людей одинаковых или различных профессий, работающих совместно и согласованно в целях создания клинических рекомендаций, и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

**Синдром** – совокупность симптомов с общими этиологией и патогенезом.

**Хирургическое вмешательство** – инвазивная процедура, может использоваться в целях диагностики и/или как метод лечения заболеваний.

**Хирургическое лечение** — метод лечения заболеваний путём разъединения и соединения тканей в ходе хирургической операции

# **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

## **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Миастения гравис (МГ, myasthenia gravis, болезнь Эрба-Гольдфлама) – это классическое, аутоиммунное заболевание, клинические проявления которого в виде слабости и патологической мышечной утомляемости обусловлены явлениями аутоагрессии с образованием антител, направленных к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата [1,2].

## **1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Миастения является аутоиммунным заболеванием и развивается при наличии генетической предрасположенности, для реализации которой необходимы факторы внешней среды, выступающие в роли триггера аутоиммунного поражения структур постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса [1,3]. Триггерами могут являться как инфекционные, так и неинфекционные факторы [3]. Основными механизмами действия триггерных факторов являются: активация поликлональных лимфоцитов (например, инфекционными агентами); молекулярная мимикрия — идентичность участков белковых последовательностей инфекционного или химического агента и аутоантигенов; повышенная иммуногенность, индуцирующая иммунный ответ [1]. Эти механизмы в конечном счете запускают развитие аутоиммунных процессов, а также приводят к аутоактивации Т-клеток и продукции различных аутоантител, наиболее значимыми из которых являются аутоантитела к ацетилхолиновому рецептору (АХР), мышечной специфической тирозинкиназе (MuSK), рецептор-связанному липопротеиновому белку 4 (LRP4), рианодиновому рецептору (RyR), титин-протеину и другим белкам миоцитов. Приблизительно у 80 % больных с генерализованной формой заболевания и у 50 % пациентов с глазной формой миастении определяются антитела к АХР. Антитела к MuSK и LRP4 обнаруживаются у 5–8 % и 2-4% больных с генерализованной формой заболевания, соответственно [1,4,5]. У оставшихся «серонегативных» пациентов в половине случаев имеются низкоаффинные антитела к кластеризованным АХР [6,7].

Антитела к АХР могут блокировать мышечные ацетилхолиновые рецепторы и усиливать интернализацию и ускорять деградацию АХР, однако чаще вызывают их комплемент-опосредованный лизис. Конечными результатами данных патологических

процессов являются снижение плотности АХР, нарушение нервно-мышечной передачи и различной степени выраженности нарушения функции поперечнополосатой мускулатуры [6]. Экспрессия антигена происходит на миоидных клетках вилочковой железы. У больных миастенией, особенно молодых, отмечается частая ассоциация с гиперплазией тимуса. Приблизительно у 10 % больных с миастенией выявляются опухоли вилочковой железы (тимомы) [8]. При MuSK-позитивной миастении не происходит активации комплемента и разрушения ацетилхолиновых рецепторов и патологии вилочковой железы обычно не обнаруживается [9,10].

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

В настоящее время распространённость миастении в мире варьирует от 2,19 до 36,71 человек на 100 000 населения [11]. Данные эпидемиологических исследований миастении в отдельных регионах России в среднем сопоставимы с общемировыми тенденциями. Распространенность миастении в Российской Федерации находится в пределах 5,3 – 10,7 на 100000 человек [12–15]. Масштабных национальных эпидемиологических исследований миастении в РФ не проводилось. Миастения может дебютировать в любом возрасте, начиная с раннего детства и заканчивая глубокой старостью. В зависимости от возраста дебюта заболевания выделяют миастению с ранним (<50 лет) и поздним (>50 лет) началом [16]. Средний возраст начала болезни у женщин - 26 лет, у мужчин - 31 год. Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с ранним началом заболевания составляет 1:3 [16]. Миастенический криз наблюдается у 15-20% пациентов с миастенией хотя бы один раз в жизни. Наиболее часто это состояние развивается в первые два года после дебюта заболевания и у женщин детородного возраста, чаще до 30 лет. Кризы при миастении развиваются у больных с генерализованными формами заболевания. Кроме того, у 20% пациентов криз может стать первым симптомом, свидетельствующим о наличии еще не диагностированной миастении. Данные о смертности варьируют от 2-5% до более чем 16% [17].

Что касается детского населения, то исследования, проведенные в Европе, Азии и Африке, демонстрируют преобладание заболеваемости в возрасте 8-14 лет с более высокими показателями среди пациенток женского пола. Однако, дебют миастении может развиваться в любом возрасте от 0 до 18 лет [18,19].

**1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

G70.0 - Myasthenia gravis

G70.2 - Врожденная или приобретенная миастения

G70.8 - Другие нарушения нервно-мышечного синапса

G70.9 - Нарушение нервно-мышечного синапса неуточненное

**1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

В 2000 году была принята клиническая классификация Американского комитета по изучению миастении (Myasthenia Gravis Foundation of America — MGFA) [20].

| Классификация миастении MGFA |  |
|------------------------------|--|
| Класс                        | Клинические признаки   |
| I                            | Слабость любой мышцы глаза; может иметься слабость смыкания век, сила всех других мышц сохранена   |
| II                           | Легкая слабость любых других мышц, кроме глазных; может иметься также слабость глазных мышц любой степени выраженности   |
| IIa                          | Преимущественное поражение мышц конечностей, аксиальных мышц либо и тех и других; может также иметься меньшая по выраженности слабость орофарингеальных мышц                           |
| IIb                          | Преимущественное поражение орофарингеальной и/или дыхательной мускулатуры; может также иметься меньшая или аналогичная по выраженности слабость мышц конечностей и/или аксиальных мышц |
| III                          | Умеренная слабость любых других мышц, кроме глазных; может иметься также слабость глазных мышц любой степени выраженности  |
| IIIa                         | Преимущественное поражение мышц конечностей, аксиальных мышц либо и тех и других; может также иметься меньшая по выраженности слабость орофарингеальных мышц                           |
| IIIb                         | Преимущественное поражение орофарингеальной и/или дыхательной мускулатуры; может также иметься меньшая или аналогичная по выраженности слабость мышц                                   |

|     |  |
|-----|--|
|     | конечностей и/или аксиальных мышц  |
| IV  | Выраженная слабость любых других мышц, кроме глазных; может иметься также слабость глазных мышц любой степени выраженности   |
| IVa | Преимущественное поражение мышц конечностей, аксиальных мышц либо и тех и других; может также иметься меньшая по выраженности слабость орофарингеальных мышц                           |
| IVb | Преимущественное поражение орофарингеальной и/или дыхательной мускулатуры; может также иметься меньшая или аналогичная по выраженности слабость мышц конечностей и/или аксиальных мышц |
| V   | Необходимость интубации (с механической вентиляцией или без нее), если это не связано с обычным послеоперационным ведением пациента с миастенией                                       |

Примечание: если пациенту требуется кормление через зонд, но не требуется интубация, то он относится к классу IVb.

В настоящее время при дифференциации различных форм миастении используется широкий спектр клинических, электрофизиологических и иммунологических критериев, позволяющих выявить подгруппы (подклассы) заболевания [1,21,22].

Существенным достоинством классификации миастении MGFA является возможность анализа выраженности двигательных расстройств с оценкой преимущественности и степени вовлечения в патологический процесс экстраокулярной, бульбарной и туловищной мускулатуры. К числу недостатков наиболее целесообразно отнести отсутствие информации о степени возможной компенсации на фоне введения антихолинэстеразных средств. Вместе с тем следует подчеркнуть, что использование шкалы существенно облегчает формулировку диагноза. Например, Миастения (I) – Миастения, глазная форма, или Миастения (IIIa) – Миастения, генерализованная форма средней степени тяжести с преимущественным поражением мышц туловища и конечностей.

#### **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Миастения характеризуется хроническим течением с периодами обострений и ремиссий. Заболевание может дебютировать в любом возрасте, начиная с раннего детства и заканчивая глубокой старостью. Часто отмечается сочетание МГ с другими

аутоиммунными заболеваниями [1]. Генетическая предрасположенность необходима для развития болезни, но реализуется далеко не всегда. Ювенильная, или детская, миастения (ЮМГ) встречается у пациентов препубертатного и пубертатного возраста и имеет клинические проявления схожие с миастенией взрослых.

В основе клинической картины МГ лежат мышечная слабость и патологически быстрая утомляемость различных групп скелетных мышц, что приводит к затруднению или невозможности выполнения определенных движений. Вместе с тем тяжесть симптоматики может варьировать от незначительной до грубо выраженной. Как правило, длительное статическое напряжение или повторные сокращения мышц приводят к нарастанию слабости. В легких случаях симптомы могут носить субклинический характер и выявляться только после нагрузки. В таких случаях для постановки диагноза требуется применение клинических проб с динамической и статической нагрузкой. При более тяжелом течении болезни выраженная симптоматика может иметься уже исходно, и нагрузка будет приводить лишь к ее отчетливому нарастанию.

Для мышечной слабости при миастении характерны: 1) избирательное (преимущественное) поражение отдельных мышечных групп; 2) несоответствие локализации слабости зоне иннервации отдельных нервов; 3) лабильность клинических проявлений слабости; 4) уменьшение слабости после приема антихолинэстеразных средств [23].

Часто первыми жалобами являются двоение в глазах и опускание век, затруднения при жевании и глотании, снижение звучности голоса при длительном разговоре, повышенная утомляемость мышц рук или ног при длительной нагрузке. Типична динамичность этих симптомов с их нарастанием в течение дня. Наблюдаются флюктуации заболевания на протяжении недель или месяцев. В ряде случаев могут возникать тяжелые обострения (миастенический криз) [1,22].

При анализе анамнестических данных часто имеют место признаки, указывающие на наличие в ближайшем прошлом кратковременных эпизодов слабости и утомляемости, полностью или частично регрессировавших самопроизвольно или на фоне неспецифического лечения. В 90% случаев эти эпизоды связаны с вовлечением экстраокулярной мускулатуры и проявлялись диплопией и птозом век. Значительно реже это эпизоды бульбарных расстройств или слабости туловищной мускулатуры [1]. При MuSK-позитивной миастении имеется тенденция к развитию бульбарных и дыхательных расстройств, часто возникают миастенические кризы [9,24].

Приблизительно у 2/3 пациентов с глазной формой миастении на протяжении

первых двух лет развивается генерализованная форма. У оставшихся заболевание прогрессирует с развитием генерализованной миастении лишь в 10–20 % случаев [1]. Смертность при миастении в последнее время значительно снизилась и составляет около 5 % [16,25]. У большей части пациентов может быть достигнута клиническая ремиссия, однако многие больные на протяжении всей жизни находятся в зависимости от поддерживающей терапии [1,22,26]. В ряде случаев возможно рефрактерное течение заболевания, которое определяется как отсутствие положительного эффекта или ухудшение состояния после приема ГКС и как минимум двух других иммуносупрессивных препаратов (в адекватных дозах и в течение достаточного времени), с персистирующими симптомами или побочными эффектами, ограничивающими способность к деятельности [27].

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

В основе диагностики МГ лежат четыре основных критерия [23]:

1. Клинический: избирательное поражение отдельных мышечных групп (блефароптоз, наружный асимметричный офтальмопарез, поражение мышц бульбарной группы, слабость проксимальных мышц конечностей);
2. Иммунологический: исследование антител к ацетилхолиновым рецепторам и MuSK;
3. Электродиагностический: выявление декремента амплитуды М-волны при низкочастотной стимуляции нерва, проведение электромиографии одиночного мышечного волокна (исследование джиттера);
4. Фармакологический: проба с #неостигмином метилсульфатом.

### **2.1. Жалобы и анамнез**

- **Рекомендуется** расспросить пациента (или законного представителя пациента, если речь идет о детях) о наличии двоения в глазах, опущения век, затруднения жевания, нарушения речи, глотания (уточнить, затруднено глотание преимущественно жидкой или твердой пищи, а также не попадает ли жидкая пища при глотании в нос). Расспросить о наличии мышечной слабости и утомляемости, а также о

динамичности симптомов в течение дня. Расспросить о затруднении дыхания, одышке [23,28–31].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** пациенты с МГ жалуются опущение век, двоение в глазах, нарушение речи и глотания, на невозможность поднять руки вверх, затруднение при мытье и расчесывании волос, бритье и развешивании белья [32], затруднение при подъеме по лестнице. В дебюте заболевания 62,8% имеют только глазные симптомы (птоз, диплопия, офтальмопарез). В 14,8% случаев миастения дебютирует изолировано с бульбарных нарушений и только у 4,8% пациентов МГ начинается с изолированной слабости конечностей. Изолированная слабость мышц-разгибателей шеи наблюдается в 1,3% случаев, а дебют МГ с дыхательных нарушений отмечается в 0,5% случаев. Если дебют заболевания был с глазных симптомов, генерализация МГ чаще всего происходит в первые два года заболевания [33].

- **Рекомендуется** у всех пациентов с клинической картиной миастении при сборе анамнеза уточнить, был ли прием пенициллина\*\* [33,34].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** прием пенициллина\*\* в редких случаях может вызвать миастению [29].

- **Рекомендуется** у всех пациентов с клинической картиной миастении при сборе анамнеза уточнить, был ли прием моноклональных антител [35].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** Миастения является одним из редких неврологических осложнений ряда моноклональных антител (ингибиторов контрольных точек иммунитета) [35,36].

## **2.2 Физикальное обследование**

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-невролога с целью оценки функции черепно-мозговых нервов, в частности: наличие птоза, глазодвигательных нарушений, размера зрачков, оценки жевательных мышц, бульбарных нарушений (дизартрия, дисфагия, назолалия, дисфония, подвижность языка и небной занавески), оценкой силы мышц по шкале MRC, оценкой респираторных функций, оценкой сухожильных рефлексов, тонуса мышц, патологических знаков, чувствительных и координаторных нарушений, функции тазовых органов всем пациентам с клинической картиной миастении [23,30,33,37–39].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** клинически МГ проявляется слабостью мышц и синдромом патологической мышечной утомляемости (усилением слабости при физической нагрузке и уменьшением после отдыха и после сна) [37]. Для миастении характерно избирательное поражение одних мышц при сохранности других: часто встречаются птоз, офтальмопарез, бульбарные нарушения, слабость мышц конечностей и могут наблюдаться дыхательные нарушения [23,30,33]. Характерным также является несоответствие локализации слабости зоне иннервации отдельных нервов [23].

При глазной форме поражаются экстраокулярные мышцы, обычно асимметрично, с типичными симптомами в виде периодического опущения верхнего века (птоз) и двоения в глазах (бинокулярной диплопии). Размер зрачков и зрачковые реакции сохранены. Птоз при глазной форме может быть изолированным. Может наблюдаться симптом Симпсона (при взгляде вверх нарастает птоз) [40]. Подергивание век Когана для диагностики миастении имеет чувствительность от 50% до 99% и специфичность от 75% до 100% (после взгляда вниз 10-15 секунд при взгляде прямо возникает кратковременное подергивание пораженного верхнего века). Выявление симптома Когана усиливает подозрение на миастению, но не является патогномичным [41,42]. При генерализованной форме наблюдается также симметричное нарушение мимики лица, слабость жевательных мышц, поражение околобульбарных мышц (дизартрия, нарастающая при речевой нагрузке, назолалия, дисфония, дисфагия, часто с назальной регургитацией жидкой пищи). Бульбарные и дыхательные нарушения могут быть опасны для жизни и требовать интенсивной терапии [37,43]. Помимо лица наиболее пораженными мышцами при миастении являются отводящие мышцы плеча, сгибатели бедра и мышцы шеи [41].

*Корреляции между мышечной слабостью и длительностью заболевания нет [32]. Сухожильные рефлексы при миастении сохранены, чувствительных и координаторных нарушений нет. Нарушения функции тазовых органов как правило нет. Для серопозитивной миастении с антителами к АХР не характерны мышечные атрофии, при миастении с антителами к MuSK могут наблюдаться атрофии языка и других мышц [43]. Клиническая оценка респираторных функций включает в себя оценку экскурсии грудной клетки, кашлевого толчка и частоты дыхания.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с миастенией определять степень тяжести по классификации MGFA [33,39].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** *клиническая классификация MGFA была разработана для выявления подгрупп пациентов с МГ с различными клиническими особенностями или тяжестью заболевания, она в определенной мере субъективна в плане различий между легкой, умеренной и сильной слабостью [33], тем не менее использование классификации MGFA удобно в клинической практике.*

### **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на миастению определение содержания антител к рецептору ацетилхолина для подтверждения диагноза [1,42,44–52].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *положительный результат антител к АХР в совокупности с характерной клинической картиной, синдромом патологической мышечной утомляемости подтверждает диагноз миастении [37]. Отрицательный результат антител к АХР может наблюдаться при серонегативной миастении, в этом случае необходимо исследование антител к MuSK, а также следует исключить другие заболевания, клиническая картина которых может напоминать миастению. В редких случаях может наблюдаться ложноположительный результат антител к АХР [53]. Диагностика МГ у детей труднее отчасти из-за*

*более высокого процента серонегативных случаев и зачастую необходимости дифференциальной диагностики с врожденными миастеническими синдромами.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на миастению и отрицательным результатом антител к АХР исследование антител к MuSK [49,54].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *положительный результат антител к MuSK доказывает наличие миастении, ассоциированной с антителами к MuSK. Специфичность антител к MuSK очень высока (97–98%), и все же необходимо помнить, что в 1,9% случаев возможен ложноположительный результат [54,55]. Дважды серонегативная миастения (при которой отсутствуют антитела к АХР и MuSK) встречается примерно в 15% случаев генерализованной и 50% глазной миастении [56]. У пациентов с дважды серонегативной миастенией могут выявляться низкоаффинные антитела к АХР (не определяемые рутинными методами исследования), антитела к LRP4, агрину и кортактину [45,56–58].*

*В случае отсутствия антител к АХР и MuSK необходимо проведение дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, протекающими с глазодвигательными, бульбарными нарушениями и проксимальным вялым тетрапарезом, в первую очередь это синдром Ламберта-Итона, ботулизм, врожденные миастенические синдромы, эндокринная офтальмопатия, миопатии и болезнь мотонейронов с бульбарным дебютом [23].*

- **Рекомендуется** у детей при подозрении на генерализованную МГ в случае с отсутствием антител к АХР и MuSK прием (осмотр, консультация) врача-генетика для исключения врожденного миастенического синдрома [59].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** *врожденные миастенические синдромы (ВМС) представляют собой гетерогенную группу расстройств, характеризующихся нарушением передачи нервно-мышечного сигнала из-за патогенных вариантов зародышевой линии в генах, экспрессируемых в нервно-мышечном соединении. По состоянию на январь 2023 года было зарегистрировано 35 генов, мутации в которых могут*

приводить к развитию ВМС (AGRN, ALG14, ALG2, CHAT, CHD8, CHRNA1, CHRNBI, CHRND, CHRNE, CHRNG, COL13A1, COLQ, DOK7, DPAGT1, GFPT1, GMPPB, LAMA5, LAMB2, LRP4, MUSK, MYO9A, PLEC, PREPL, PURA, RAPSN, RPH3A, SCN4A, SLC18A3, SLC25A1, SLC5A7, SNAP25, SYT2, TOR1AIP1, UNC13A, VAMP1). Первые проявления заболевания чаще всего могут отмечаться при рождении или на первых годах жизни, однако, в ряде случаев, дебют может наблюдаться в подростковом или взрослом возрасте. Клинические проявления ВМС гетерогенны. Симптоматика может варьировать даже в пределах одной семьи. Клинические признаки ВМС характеризуются мышечной усталостью, мышечной слабостью, гипоплазией мышц и небольшими аномалиями лица, такими как низко посаженные уши и высокое сводчатое небо у некоторых пациентов. В отличие от МГ, суточные колебания мышечной силы и мышечной усталости не всегда наблюдаются при ВМС. У некоторых пациентов с ВМС выражены суточные колебания мышечной силы. Суточные колебания наружной офтальмоплегии связаны с диплопией при МГ, но не всегда при ВМС. У некоторых отсутствуют глазные симптомы, и их называют конечностно-поясным ВМС. У большинства пациентов с ВМС заболевание развивается до 2 лет, но у некоторых пациентов симптомы развиваются сразу после рождения, но временно ослабевают до подросткового или взрослого возраста. Включая этих неонатальных транзиторных пациентов, ВМС может развиваться в любом возрасте, включая подростковый и взрослый. У некоторых пациентов наблюдается задержка психомоторного развития [60].

## **2.4 Инструментальная диагностика**

### **2.4.1 Электродиагностические исследования**

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на миастению проведение низкочастотной ритмической стимуляции нерва (декремент-тест), включающее в себя преактивационную пробу, пробу с постактивационным облегчением и пробу с постактивационным истощением [40,42,61–65].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** показана супрамаксимальная непрямая стимуляция нерва частотой 2-5 Гц 5-10 стимулов (чаще всего используется стимуляция частотой 3 Гц, 5 стимулов). Проба с постактивационным облегчением (ПАО) проводится после

изометрического напряжения исследуемой мышцы 10 секунд (до 1 минуты), а проба с постактивационным истощением (ПАИ) проводится через 1-5 минут после изометрического напряжения. Достаточным для оценки ПАИ является интервал 2 минуты [66]. Для миастении характерно наличие декремента амплитуды М-волны в форме «гиперболы» или U-образная форма, декремент амплитуды наиболее выражен между 1-2 стимулом и менее выражен между 4-5 стимулом. Для большинства мышц патологическим считается декремент более 10% [67]. В пробе ПАО декремент уменьшается или регрессирует, а в пробе ПАИ снова увеличивается [61]. Выбор мышцы зависит от клинической картины и проводится в клинически слабой мышце [22,33]. При глазной форме миастении целесообразно исследование круговой мышцы глаза. При наличии бульбарных нарушений показано исследование двубрюшной мышцы. При генерализованной форме миастении наиболее чувствительными являются дельтовидная, трапецевидная мышцы. Наименее чувствительными являются мышцы кисти, которых следует избегать при выборе мышцы для исследования. Чувствительность низкочастотной ритмической стимуляции нерва при генерализованной форме МГ составляет 71,6%, при глазной форме 38,5% [68]. Использование низкочастотной ритмической стимуляции нерва для диагностики миастении в условиях стационара может быть более полезным методом диагностики, чем исследование антител к АХР, так как результат антител бывает с существенным опозданием по сравнению с ритмической стимуляцией нерва [68].

- **Рекомендуется** при подозрении на пресинаптический уровень поражения проведение пробы с физической нагрузкой или высокочастотной ритмической стимуляцией нерва (тетанизацией мышцы) [61].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** тетанизация является болезненной процедурой и тяжело переносится пациентами, поэтому выполнять ее необходимо по строгим показаниям. Тетанизация не требуется для диагностики миастении, а необходима для дифференциальной диагностики с пресинаптическим уровнем поражения (синдромом Ламберта-Итона, ботулизмом) [67]. Пресинаптический уровень поражения при низкочастотной ритмической стимуляции нерва можно заподозрить при 1. сочетании низкой амплитуды первой М-волны и наличии декремента амплитуды М-волны (характерно и для синдрома Ламберта-Итона, и

для ботулизма, иногда может наблюдаться при миастении), 2. при возрастании амплитуды первой М-волны в период ПАО более 100% по сравнению с амплитудой первой М-волны в преактивационной серии (характерно для синдрома Ламберта-Итона, иногда для миастении, но не для ботулизма). При высокочастотной ритмической стимуляции (тетанизации мышцы частотой 50 Гц) при миастении выявляется декремент амплитуды М-волны, а при пресинаптических заболеваниях (синдром Ламберта-Итона и ботулизм) – инкремент амплитуды М-волны. Для дифференциальной диагностики миастении и синдрома Ламберта-Итона оптимальной частотой стимуляции является 50 Гц, а миастении и ботулизма 20 Гц [69].

- **Рекомендуется** пациентам с клинической картиной миастении и отсутствием нарушений нервно-мышечной передачи при низкочастотной ритмической стимуляции нерва проведение электромиографии одиночного мышечного волокна (исследование джиттера) [33,61].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** чувствительность электромиографии одиночного мышечного волокна по разным оценкам составляет 77-96% [70], Чувствительность ЭМГ ОМВ при глазной форме составляет 80%, а при генерализованной 95-99% [71]. Валидировано исследование джиттера концентрическим игольчатым электродом [72]. Методика исследования джиттера крайне трудоемкая и сложная, и в основном выполняется в специализированных центрах. Если диагноз миастении подтвержден другими методами (выявлены антитела к АХР или MuSK), положительная фармакологическая проба с #неостигмина метилсульфатом\*\*, то исследование джиттера не требуется. Необходимость в исследовании возникает в случаях дифференциальной диагностики, когда другие методы не позволяют окончательно установить диагноз. Исследование джиттера может использоваться в прогностических целях [62]. Джиттер не является специфичным для миастении и повышается также при других синаптических заболеваниях, при реиннервации и ряде миопатий. ЭМГ одиночного мышечного волокна имеет высокую отрицательную прогностическую ценность при выявлении пациентов без миастении [56,70].

- **Рекомендуется** пациентам с сомнительным диагнозом миастении (с отсутствием антител к AXP и MuSK) проведение электромиографии (ЭМГ) игольчатой и исследования проводящей функции нервов для исключения других заболеваний, сопровождающихся мышечной слабостью [61,73,74].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

#### **2.4.2 Визуализация органов переднего средостения**

- **Рекомендуется** всем пациентам с установленным диагнозом миастении проведение КТ средостения или КТ органов грудной полости для исключения тимомы и гиперплазии тимуса [75–79].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** визуализация органов переднего средостения позволяет выявить гиперплазию вилочковой железы или тимому. КТ средостения с внутривенным болюсным контрастированием предпочтительнее, чем МРТ [75,76]. Частота повторной визуализации органов переднего средостения определяется индивидуально. Как правило, при отсутствии изменений повторное исследование не требуется, но может быть выполнено повторно через несколько лет наблюдения. Необходимость визуализации после удаления вилочковой железы или после удаления тимомы определяется врачом - торакальным хирургом.

- **Рекомендуется** всем пациентам при выявлении тимомы проведение КТ средостения с внутривенным болюсным контрастированием или КТ органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием [75–78].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).**

- **Рекомендуется** пациентам с миастенией и с тимомой при невозможности выполнить КТ средостения МРТ средостения в качестве метода визуализации опухолей тимуса [75–78].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** МРТ средостения обычно не используется для оценки опухолей тимуса, хотя достаточно информативно и может выполняться вместо КТ средостения, если КТ недоступно или имеется аллергическая реакция на йод-содержащее контрастное вещество, почечная недостаточность [76].

- **Не рекомендуется** прицельная рентгенография органов грудной клетки в качестве методов визуализации тимуса, так как гиперплазия тимуса не визуализируется на рентгенографии [79].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** гиперплазия тимуса не визуализируется на прицельной рентгенографии органов грудной клетки [79], поэтому использование прицельной рентгенографии органов грудной клетки ограничено при миастении. Рентгенография может быть использована как метод первичной диагностики при опухолях тимуса [76].

- **Рекомендуется** пациентам с миастенией исследование функции внешнего дыхания при жалобах на одышку и затруднение дыхания [42].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).**

### **2.5 Иная диагностика**

- **Рекомендуется** взрослым пациентам и детям с подозрением на миастению проведение фармакологической пробы с #неостигмина метилсульфатом\*\* при отсутствии противопоказаний. Оценка теста проводится в интервале от 40 мин до 1,5 ч после введения препарата [23,42,80–82].

●

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** существует три способа введения: подкожный [23], внутримышечный [81] и внутривенный [42]. #Неостигмина метилсульфата\*\* вводят подкожно или внутримышечно 1,5 мл 0,05% раствора при весе больного 50-60 кг, в дозе 2,0 мл — при весе 60-80 кг и 2,5 мл — при весе от 80 до 100 кг. У детей доза препаратов составляет 1,0 мл. При проведении пробы у 15% наблюдается полная компенсация (увеличение силы мышц до 5 баллов MRC), у 75% неполная компенсация (увеличение силы на 2-3 балла, но не достигла 5 баллов MRC, частичная компенсация (в отдельных мышцах сила увеличилась на 1 балл, тогда как в других тестируемых мышцах не менялась и отсутствие компенсации. При полной и неполной компенсации двигательных нарушений проба оценивается как позитивная. При частичной компенсации — сомнительная, при отсутствии — негативная [23].

Фармакологическая проба с антихолинэстеразными средствами вызывает холинергические побочные эффекты и может быть связана с определенными рисками: брадиаритмия до асистолии и остановки сердца, бронхоспазм, судороги и транзиторная ишемическая атака. Проводить ее должен специалист в условиях, позволяющих реагировать на такие эффекты, контролируя частоту сердечных сокращений и артериальное давление [80,81]. В связи с этим проведение ее предпочтительно в многопрофильном учреждении или специализированных центрах.

- **Рекомендуется** при возникновении выраженных мускариновых эффектов антихолинэстеразных средств внутримышечное введение #атропина\*\* в дозе 0,2-0,5 мл 0,1% раствора [23,80].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- **Рекомендуется** пациентам с птозом проведение холодной пробы («Ice Pack test») для диагностики миастении [83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** холодной тест («айспэк тест») является простой и экономически целесообразной прикроватной пробой. Специфичность теста по разным

исследованиям составляет 62,5%-95%. Исследование может проводиться на оба глаза или на глаз с наиболее выраженным птозом, пакет со льдом накладывається на 2 минуты. Холодовой тест оценивается как положительный при подъеме века более, чем на 2 мм [83–85]. Холодовой тест обладает высокой отрицательной прогностической ценностью (отрицательный холодовой тест с вероятностью 94% исключает миастению) [85].

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-генетика при подозрении на конгенитальную миастению [23,42,80–82].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *пациент с клинической картиной миастении, доказанным с помощью электродиагностических методов (ритмическая стимуляция нерва, ЭМГ ОМВ) нарушением нервно-мышечной передачи, но без антител к АХР и MuSK и без положительного эффекта патогенетической терапии должен быть направлен на генетическое тестирование [23,42,80–82].*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-торакального хирурга для удаления вилочковой железы при выявлении тимомы [23,42,80–82].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2).**

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

Лечение миастении состоит из симптоматической и патогенетической терапии. К симптоматической терапии относятся антихолинэстеразные средства. К патогенетическим методам лечения – назначение ГКС, противоопухолевых препаратов и иммуномодуляторов, иммуноглобулинов нормальных человеческих, проведение плазмафереза, моноклональных антител, а также хирургического лечения – удаление вилочковой железы (тимэктомия). У детей методы лечения аналогичны тем, которые

применяются у взрослых и обычно очень эффективны с высокой частотой достижения ремиссии.

### **3.1 Консервативное лечение**

#### **3.1.1. Симптоматическое лечение МГ**

В качестве препаратов, временно увеличивающих количество ацетилхолина в синаптической щели и, таким образом, улучшающих нервно-мышечную передачу применяются антихолинэстеразные средства – пиридостигмина бромид\*\*.

- **Рекомендуется** пациентам с миастенией старше 18 лет назначение пиридостигмина бромида\*\* в качестве симптоматической терапии первого ряда при МГ. Препарат принимается перорально. Разовая доза подбирается в зависимости от клинического эффекта и выраженности побочных холинергических явлений [21,86,87].

**Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарий:** начальная доза 30 мг до 4 раз в сутки на протяжении 2-4 дней. При нормальной переносимости и отсутствии побочных явлений разовую дозу увеличивают до 60 мг с кратностью приема до 4 раз в сутки на протяжении 5 дней. При необходимости можно увеличивать разовую дозу до 90 мг – до 4 приемов в сутки [88]. Разовая доза пиридостигмина бромида\*\* при необходимости может быть увеличена до 120 мг, но при этом увеличивается риск развития побочных эффектов. Передозировка антихолинэстеразных средств может привести к снижению эффективности препарата и ухудшению течения миастении вплоть до развития холинергического криза, поэтому подбирая режим приема антихолинэстеразных средств следует регулярно мониторить М- и Н-холинергические побочные эффекты (дискомфорт и боли в живот, диарея, ринорея, бронхорея, снижение АД, мышечные подергивания, крампи и др.) и при их появлении и, тем более, нарастании - своевременно корректировать терапию, уменьшая дозировку или кратность приемов [86]. Оптимальной является доза, обеспечивающая баланс между отчетливым клиническим улучшением и минимальными холинергическими эффектами [21].

*При серонегативной МГ с антителами к MuSK ответ на терапию антихолинэстеразными средствами может быть менее выражен, чем у пациентов с АХР-позитивной формой заболевания [21,24].*

*При глазной форме миастении также может отмечаться ограниченный эффект от антихолинэстеразных средств. При этом птоз реагирует на терапию лучше, в то время как объем движений глазных яблок при приеме препарата часто полностью не восстанавливается [89].*

*При достижении ремиссии заболевания на фоне патогенетических методов лечения потребность пациента в антихолинэстеразных средствах может снижаться. В таких случаях необходимо корректировать прием антихолинэстеразных средств в зависимости от потребности [28].*

- **Рекомендуется** пациентам с миастенией детского возраста назначение #пиридостигмина бромид\*\* в качестве симптоматической терапии первого ряда при МГ. Препарат принимается перорально. Разовая доза подбирается в зависимости от клинического эффекта и выраженности побочных холинергических явлений [18]. **Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарий:** *при лечении миастении у детей начальная доза антихолинэстеразных средств составляет 0,5–1 мг/кг каждые 5–6 часов во время бодрствования. Максимальный эффект наступает через 1-2 часа с окончанием действия через 5-8 часов. Максимальная доза у детей составляет 7 мг/кг/день, но ее необходимо оценивать у каждого пациента. Высокие дозы не приведут к улучшению состояния, напротив, возрастает риск развития холинергических реакций (признаков передозировки). Корректировка дозы необходима в течение курса лечения. В конечном итоге, доза антихолинэстеразных средств подбирается индивидуально для каждого пациента в зависимости от переносимости и достаточной эффективности. Пациенты, особенно подростки, и их родители должны активно сотрудничать с лечащим врачом и регулировать режим приема и дозировку антихолинэстеразных средств на протяжении всего дня в зависимости от симптомов [18,90,91].*

### **3.1.2. Патогенетическое лечение**

К препаратам патогенетической терапии первого ряда относятся ГКС, оказывающие многосторонний ингибирующий эффект на иммунный ответ.

- **Рекомендуется** назначение #преднизолона\*\* пациентам с МГ при недостаточной компенсации симптомов на фоне симптоматической терапии [6,86,88,92]. Препарат принимается перорально.

**Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарий:** *терапевтическая доза #преднизолона\*\* варьирует в пределах 0,75-1,5 мг/кг массы тела (60-100 мг) [88]. Препарат назначают по альтернирующей схеме (через день). Первоначально препарат можно назначать в терапевтической стартовой дозе [6]. Вместе с тем в ряде случаев при назначении больших доз ГКС в течение первых двух недель возможно ухудшение течения МГ [93], что делает целесообразным начинать терапию #преднизолоном\*\* с низких доз (5-25 мг) с постепенным титрованием до терапевтической [6,86,88]. Уменьшение выраженности симптомов в большинстве случаев начинает отмечаться уже через 2-6 недель после начала терапии [86]. Отчетливый клинический эффект достигается в течение 3-х месяцев [88]. Устойчивой ремиссии заболевания при назначении ГКС удается добиться в 70-80% случаев [86]. После достижения клинического эффекта дозу постепенно снижают до полной отмены или до низких поддерживающих доз, которые пациент принимает длительное время.*

*Терапия ГКС сопряжена с большим количеством возможных побочных эффектов, таким как набор веса, сахарный диабет, гипертония, язвенная болезнь желудка и 12-типерстной кишки, катаракта, глаукома, остеопороз и психические расстройства. В связи с этим при длительной терапии данными препаратами показано наблюдение пациента специалистами соответствующего профиля для профилактики, своевременного выявления и коррекции нарушений [88,94].*

*При ЮМГ терапия #преднизолоном\*\* проводится в дозе 1 мг/кг/день перорально в виде однократного приема утром после еды. Наиболее рациональным является альтернирующий (через день) прием в случае легкой и средней тяжести миастении, а также тяжелых форм без поражения глоточной и дыхательной мускулатуры.*

*В случае тяжелого течения миастении необходимо назначение ежедневного приема ГКС с чередованием полной дозы и половины суточной дозы через день до*

достижения стабилизации бульбарных и дыхательных расстройств; далее возможен переход на альтернирующий прием.

Данный подход позволяет существенно снизить выраженность побочных эффектов ГКС и позволяет избежать усиления мышечной слабости в первые 7–10 дней кортикостероидной терапии. Дальнейший прием ГКС по альтернирующей схеме осуществляется до достижения состояния, когда в день пропуска ГКС не наблюдается усиления мышечной слабости, что свидетельствует о восстановлении достаточных компенсаторных механизмов в нервно-мышечном соединении и развитии устойчивого противовоспалительного эффекта ГКС препаратов. Далее прием ГКС осуществляется до полной компенсации клинических проявлений. Снижение дозировки, вплоть до отмены (при возможности) должно осуществляться медленно и осторожно. Поддерживающая доза подбирается индивидуально.

Начало лечения глюкокортикоидами до удаления вилочковой железы позволяет снизить риски, сопутствующие хирургическому вмешательству и стабилизировать состояние пациента в целом в послеоперационном периоде, в ожидании эффекта от операции.

Кроме перорального, возможен также парентеральный способ введения ГКС. Решение о способе введения ГКС должно приниматься лечащим врачом индивидуально для каждого пациента, в зависимости от клинической ситуации на момент принятия решения.

Использование ГКС при глазной форме миастении у детей остается спорным, особенно в препубертатном возрасте, из-за возможности спонтанной ремиссии, более доброкачественного течения, меньшей частоты прогрессирования до генерализованной формы, а также риска задержки роста. Однако в случае плохой реакции на антихолинэстеразные средства, возможно использовать ГКС, поскольку достигается хороший контроль симптомов при достаточно низких дозах. Двойное слепое рандомизированное исследование на взрослых продемонстрировало пользу ГКС при глазной форме миастении [18,90,91,95,96].

К препаратам патогенетической терапии второго ряда относятся противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы.

- **Рекомендуется** назначение азатиоприна\*\* пациентам с МГ или в виде монотерапии или в комбинации с ГКС при недостаточном эффекте монотерапии ГКС(отсутствие

объективного увеличения мышечной силы, уменьшения бульбарных и дыхательных нарушений при достаточной дозировке препарата и длительности терапии); в случаях невозможности снизить поддерживающую дозу ГКС ниже 15-20 мг через день, при значимых побочных эффектах от терапии ГКС, затрудняющих длительный прием пациентом поддерживающих доз, а также у пациентов с сахарным диабетом или остеопорозом, у которых не удалось добиться быстрой ремиссии при терапии ГКС [26,88,97]. Препарат назначают перорально.

**Уровень убедительности рекомендации С. (Уровень достоверности доказательств - 3).**

**Комментарий:** *типичная начальная доза азатиоприна\*\* составляет 50 мг в день в течение одной недели, затем ее увеличивают на 50 мг каждую неделю до терапевтической дозы в 2-3 мг/кг в день, разделяя на 2-3 приема. Азатиоприн\*\* обладает длительно развивающимся эффектом. Отчетливое клиническое улучшение наблюдается не ранее чем через 4-6 месяцев после начала приема препарата [98]. После достижения ремиссии целесообразно продолжать терапию по крайней мере в течение двух-трех лет, после чего под тщательным наблюдением с целью выявления рецидивов можно начать постепенное снижение дозы азатиоприна\*\* до полной отмены [26].*

*Наиболее частыми побочными эффектами азатиоприна\*\* являются лейкопения и гепатотоксичность. Необходимо регулярное проведение общего (клинического) анализа крови (форменные элементы), а также исследование уровня мочевины в крови, определение активности аланинаминотрансферазы, аспатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы в крови и исследование общего билирубина в крови. В начале терапии на фоне повышения дозы азатиоприна\*\* до терапевтической лабораторный мониторинг проводят еженедельно, а затем ежемесячно. При наличии лабораторных изменений дозу препарата стоит уменьшить [88,94].*

*В 10-20% случаев на начальных этапах лечения (первые 1-2 недели) может наблюдаться непереносимость в виде специфической лекарственной реакции, проявляющаяся повышением температуры и недомоганием, что требует немедленной и окончательной отмены приема препарата [94].*

*При лечении ЮМГ назначение азатиоприна\*\* также целесообразно в случае недостаточного (или отсутствия) ответа на ГКС (или в случае ограниченной*

возможности использования ГКС, например при диабете) до удаления вилочковой железы или при отсутствии эффекта после удаления вилочковой железы. В такой ситуации азатиоприн\*\* является препаратом первой линии выбора. Начальная доза составляет 1 мг/кг/день 1-2 раза в день, с постепенным увеличением дозы по 0,5 мг/кг/день каждые 2-4 недели до максимальной дозировки 2,5 мг/кг/день. Поддерживающая доза в 2,5 мг/кг/день, сохраняется в течение 10-12 месяцев, а затем очень медленно снижается до 1 мг/кг/день. Клинический эффект следует ожидать не ранее, чем через 3 месяца от начала приема. Продолжительность терапии может составлять до 2-х лет. В случае проявления побочных эффектов (лихорадка, тошнота, боль в животе, лейкопения) требуется немедленная отмена препарата [18,90,91,99].

- **Рекомендуется** назначение #микофенолата мофетила\*\* пациентам с МГ, у которых отмечается резистентность к терапии ГКС и азатиоприном\*\* (отсутствие объективного увеличения мышечной силы, уменьшения бульбарных и дыхательных нарушений при достаточной дозировке препаратов и длительности терапии) или побочные эффекты, затрудняющие длительное ведение пациентов на данных препаратах. Препарат назначают перорально. Используется как в комбинации с ГКС, позволяя более успешно и безопасно снизить дозу ГКС до полной отмены, так и в виде монотерапии [100,101].

**Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарий:** терапевтическая доза #микофенолата мофетила\*\* 1000-2000 мг в день за два приема [94,100,101]. Максимальный клинический эффект развивается при длительности лечения от 13 месяцев и более [100–102].

Учитывая риск развития побочных явлений, таких как лейкопения, анемия, панцитопения и агранулоцитоз, целесообразно проведение общего (клинического) анализа крови в первый месяц лечения дважды, затем ежемесячно [94,103].

Учитывая потенциальный тератогенный эффект от приема #микофенолата мофетила\*\* целесообразно избегать назначения препарата женщинам, планирующим беременность или беременным. При незапланированной беременности целесообразна отмена препарата [104].

Учитывая, что #микофенолата мофетил\*\* практически не изучен применительно к ЮМГ, его следует рассматривать только как препарат второй линии и использовать, в случае если все другие виды терапии неэффективны или

*противопоказаны. Обычные побочные эффекты включают тошноту, рвоту, диарею и реже лейкопению. Также возможен риск развития мультифокальной прогрессирующей лейкоэнцефалопатии.*

*Назначать препарат пациентам детского возраста следует из расчета 600 мг/м<sup>2</sup> в сутки. Поддерживающая доза составляет 1000-1500 мг в 2 приема в сутки. Рекомендуемая длительность приема 2-12 месяцев [18,90,91,99].*

- **Рекомендуется** назначение #циклоспорина\*\* пациентам с МГ в комбинации с ГКС или в виде монотерапии при недостаточном эффекте от приема ГКС и азатиоприна\*\* (отсутствие объективного увеличения мышечной силы, уменьшения бульбарных и дыхательных нарушений при достаточной дозировке препаратов и длительности терапии), а также при побочных эффектах, затрудняющих длительное ведение пациентов на данных препаратах[97,105–108]. Препарат назначают перорально.

**Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарий:** для пациентов старше 18 лет начальная доза #циклоспорина\*\* составляет 3-4 мг/кг в сутки, разделенные на 2 приема [94,109,110]. Отчетливый клинический эффект у большинства пациентов наблюдается через 6 месяцев, однако в некоторых случаях улучшение может отмечаться на более ранних сроках лечения – начиная с 3 недель приема препарата [105]. После достижения устойчивого клинического улучшения доза может быть снижена до 2-2,5 мг/кг в сутки [111].

*Наиболее частыми побочными эффектами при приеме #циклоспорина\*\* являются нефротоксичность и артериальная гипертензия. Необходимо регулярное исследование креатинина крови и мониторинг АД [94].*

*В детской практике использование #циклоспорина\*\* также возможно рассматривать в случае отсутствия эффекта после удаления вилочковой железы, на фоне приема азатиоприна\*\* и, вообще, рефрактерного течения ЮМГ. #Циклоспорин\*\* вводится в схему лечения в качестве второго препарата совместно с ГКС. Начальная доза из расчета 2,5 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема. Следует контролировать концентрацию #циклоспорина\*\* в крови раз в неделю в первый месяц приема, а далее, при достижении рабочей концентрации 100-150 нг/мл, раз в месяц. Также необходим ежемесячный контроль мочевины и*

креатинина в крови, т.к. #циклоспорин\*\* нефротоксичен. Длительность приема, при хорошей переносимости, может достигать 1-2 лет. При достижении хорошего клинического эффекта, на фоне приема #циклоспорина\*\* следует проводить постепенное снижение дозы ГКС, вплоть до отмены (при возможности) [90,91,108].

- **Рекомендуется** назначение #метотрексата\*\* пациентам с МГ старше 18 лет в качестве средства третьей линии в комбинации с ГКС при недостаточном эффекте от приема ГКС и азатиоприна\*\* (отсутствие объективного увеличения мышечной силы, уменьшения бульбарных и дыхательных нарушений при достаточной дозировке препаратов и длительности терапии), а также при побочных эффектах, затрудняющих длительное ведение пациентов на данных препаратах [94,112,113]. Препарат назначают перорально.

**Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарий:** для пациентов старше 18 лет начальная доза 10 мг/нед с постепенным увеличением до 20-25 мг/нед в течение 2 месяцев [94,102]. Устойчивый эффект в большинстве случаев отмечается через 10-12 месяцев приема препарата [112]. После стабилизации состояния возможно медленное и осторожное снижение дозы [110].

Наиболее частыми побочными эффектами при приеме #метотрексата\*\* являются гепатотоксичность, язвенный стоматит, лейкопения, анемия [111]. Показано регулярное проведение общего (клинического) анализа крови и определение активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы в крови и исследование общего билирубина в крови. Для профилактики стоматита у пациентов старше 18 лет целесообразно назначение фолиевой кислоты\*\* в дозе 1 мг/сут [94]. К более редкому осложнению относят фиброз легких, что требует осторожности при назначении препарата пациентам с заболеваниями легких [94]. Учитывая, что #метотрексат\*\* обладает тератогенным действием, его применения следует избегать у женщин беременных или планирующих беременность. во время беременности и кормления грудью. Кроме того, препарат обладает мутагенным действием, поэтому перед его назначением мужчинам целесообразно обсудить возможность сохранения спермы [110].

- **Рекомендуется** назначение #такролимуса\*\* пациентам с МГ в комбинации с ГКС или в виде монотерапии в случаях рефрактерной МГ к препаратам первого и второго ряда или при невозможности продолжить терапию препаратами первого и второго ряда в связи с развитием побочных эффектов или наличием противопоказаний, а также пациентам, принимающим высокие поддерживающие дозы ГКС, ассоциированные с высоким риском развития осложнений. Препарат назначают перорально [114–118].

**Для взрослой популяции Уровень убедительности рекомендации А (Уровень достоверности доказательств - 2).**

**Для детской популяции Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарий:** для пациентов старше 18 лет начальная суточная доза #такролимуса\*\* составляет 3 мг/сутки (два раза в день). В дальнейшем, в зависимости от клинического эффекта, концентрации препарата в крови и осложнений, суточную дозу можно снизить до 2 мг или увеличить до 4 мг. Клинический эффект начинает появляться в течение 1-3 месяцев, максимальный эффект достигается через 6-12 месяцев от начала терапии [114–119].

Пациентам детского возраста #такролимус\*\* назначают в начальной суточной дозе 0,05 мг/кг/сут (два раза в день). При недостаточном эффекте дозу можно увеличить до 0,1 мг/кг/сут (максимум <4 мг/сут) [118].

Наиболее частыми побочными эффектами, развивающимися при приеме #такролимуса\*\* являются повышение глюкозы, нейтрофилия, гипомагниемия, гиперлипидемия, респираторные инфекции, артериальная гипертензия, расстройства ЖКТ, реже развиваются неврологические проявления в виде тремора и парестезий. Побочные эффекты являются обратимыми и проходят при снижении дозировки или при отмене препарата [119]. При назначении препарата следует проводить регулярный общий (клинический) анализ крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, определение активности аланинаминотрансферазы, аспатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы в крови и исследование общего билирубина в крови, исследование уровня мочевины и креатинина в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня натрия в крови, регистрация электрокардиограммы,

контроль АД [119,120]. Целесообразно регулярно исследовать концентрацию такролимуса в крови, целевые показатели которой должны составлять 4,0-10,0 нг/мл. В указанном диапазоне концентрации отмечается клинический эффект при минимальном риске развития побочных явлений [121]. Необходимо учитывать, что при одновременном приеме #такролимуса\*\* с препаратами, влияющими на активность цитохрома CYP3A4 возможно изменение концентрации такролимуса в плазме [122].

- **Рекомендуется** назначение иммуноглобулинов нормальных человеческих для внутривенного введения в качестве краткосрочной патогенетической терапии у пациентов с жизнеугрожающими симптомами МГ, такими как выраженные бульбарные нарушения и нарастающая дыхательная недостаточность, резистентными к базовой патогенетической терапии и требующих быстрого ответа на лечение, а также в качестве предоперационной подготовки перед удалением вилочковой железы в случае выраженной симптоматики, требующей компенсации перед хирургическим лечением [123–130].

**Уровень убедительности рекомендации А (Уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарий:** для пациентов старше 18 лет универсальный протокол введения #иммуноглобулина человека нормального\*\* – суммарная доза на курс 2 г/кг, вводимая ежедневно в течение 5 дней (0,4 г/кг в день). Клиническое улучшение развивается через 10-14 дней и сохраняется в течение 4-18 недель [114–119].

Инфузию следует начинать со скорости 0,5–1 мл/кг/час в течение первых 15–30 минут. При отсутствии побочных реакций скорость можно постепенно увеличивать каждые 15–30 минут до максимальной - 3–6 мл/кг/час [131]. Наиболее частыми побочными эффектами при введении иммуноглобулинов нормальных человеческих являются лихорадка, тошнота, головная боль, местные кожные реакции, как правило, носящие умеренный характер. В редких случаях возможны такие серьезные побочные эффекты, как острая почечная недостаточность, гемолитическая анемия, тяжелые аллергические реакции, тромбоемболические осложнения [123,131,132].

При ЮМГ иммуноглобулины нормальные человеческие также следует использовать при лечении обострений или для стабилизации состояния перед удалением вилочковой железы. Также он эффективен в качестве поддерживающей

терапии. Доза #иммуноглобулина человека нормального\*\* при ЮМГ составляет 1 г/кг/курс внутривенно капельно [133–135].

- **Рекомендуется** назначение экулизумаба\*\* пациентам старше 18 лет с рефрактерным течением серопозитивной формы МГ, недостаточно реагирующей на остальные методы лечения (отсутствие объективного увеличения мышечной силы, уменьшения бульбарных и дыхательных нарушений или непереносимость терапии при достаточной дозировке препаратов и длительности терапии ГКС, противоопухолевыми препаратами и иммуномодуляторами, а также и иммуноглобулинами нормальными человеческими [136–139].

**Уровень убедительности рекомендации А (Уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарий:** препарат вводят внутривенно капельно в течение 35 мин. В настоящее время рекомендуемый режим дозирования - 900 мг в первый день лечения, с повтором через неделю в течение первых четырех доз. С 4-й недели доза увеличивается до 1200 мг и вводится каждые две недели для поддержания [136,140]. Первый эффект может наблюдаться уже на 1 месяце терапии и в большинстве случаев проявляется в течение 3 месяцев от начала лечения [136].

К наиболее частым побочным явлениям, возникающим на фоне лечения экулизумабом\*\* относятся головная боль, инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит. Наиболее серьезным возможным осложнением является менингококковая инфекция [136]. Введение препарата противопоказано пациентам, имеющим текущее инфекционное заболевание, вызванное *N. meningitidis*, а также пациентам, которые не вакцинированы против менингококковой инфекции за исключением случаев, когда риск отсрочки лечения экулизумабом\*\* перевешивает риск развития менингококковой инфекции [136]. Пациенты должны быть иммунизированы менингококковыми вакцинами (J07АН Вакцины для профилактики менингита) по крайней мере за 2 недели до введения первой дозы экулизумаба\*\*, и, если необходимо немедленно начать прием экулизумаба\*\*, пациентам необходимо провести профилактику антибактериальными препаратами системного действия в течение 2 недель [136].

- **Рекомендуется** назначение равулизумаба пациентам старше 18 лет с рефрактерным течением серопозитивной формы МГ, недостаточно реагирующей на остальные

методы лечения (отсутствие объективного увеличения мышечной силы, уменьшения бульбарных и дыхательных нарушений или непереносимость терапии при достаточной дозировке препаратов и длительности терапии ГКС, противоопухолевыми препаратами и иммуномодуляторами, а также и иммуноглобулинами нормальными человеческими) [141–143]. Препарат вводят внутривенно капельно.

**Уровень убедительности рекомендации А (Уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарий:** дозировка зависит от массы тела. В первый день терапии вводится начальная доза, составляющая для пациентов с массой тела от  $\geq 40$  до  $< 60$  кг - 2400 мг, для пациентов от  $\geq 60$  до  $< 100$  кг - 2700 мг; для пациентов с массой более 100 кг - 3000 мг. Далее на 15 день с последующим повтором через каждые 8 недель вводят поддерживающую дозу, составляющую для пациентов от 40 до  $< 60$  кг – 3000 мг, от  $\geq 60$  до  $< 100$  кг - 3300 и при массе тела более 100 кг - 3600 мг [141,144]. Первый эффект может наблюдаться уже через 2-4 недели после начала терапии [142]. Наиболее частые побочные эффекты от терапии – головная боль, диарея и тошнота [143]. К серьезным возможным осложнениям лечения равулизумабом относится менингококковая инфекция, для уменьшения риска развития которой все пациенты должны быть вакцинированы против менингококковой инфекции в течение 3 лет терапии или за 2 недели до момента начала лечения. В случае, если терапия равулизумабом была начата менее чем через 2 недели после вакцинации, пациенту назначается профилактический курс антибактериальных препаратов системного действия на протяжении 2 недель после вакцинации [142,144].

- **Рекомендуется** назначение #ритуксимаба\*\* пациентам с рефрактерным течением серопозитивной формы МГ, недостаточно реагирующей на остальные методы лечения (отсутствие объективного увеличения мышечной силы, уменьшения бульбарных и дыхательных нарушений или непереносимость терапии при достаточной дозировке препаратов и длительности терапии ГКС, противоопухолевыми препаратами и иммуномодуляторами, а также и иммуноглобулинами нормальными человеческими) [145–147]. Препарат вводится внутривенно капельно.

**Уровень убедительности рекомендации А (Уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарий:** у пациентов старше 18 лет наиболее распространенный режим введения #ритуксимаба\*\* - 375 мг/м<sup>2</sup> еженедельно – в течение 4 недель, положительный эффект может наблюдаться через 1-3 месяца. Введение может быть повторено при необходимости через 6 месяцев [94,145–147].

Введение препарата проводится под наблюдением в стационаре при наличии необходимых условий для проведения реанимационных мероприятий. К наиболее частым побочным эффектам относятся кожная сыпь, зуд, боль в горле, головная боль, тошнота, озноб, артериальная гипотензия; аллергические реакции, анемия, лейкопения, тромбоцитопения [94,148,149]. Одним из редких, но потенциально фатальных осложнений терапии #ритуксимабом\*\* является прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, связанная с реактивацией JC-вируса (ДНК-содержащий вирус из семейства полиомавирусов) [150]. Пациентам старше 18 лет перед каждой инфузией препарата #Ритуксимаб\*\* показан пероральный прием #парацетамола\*\* 1000 мг для профилактики головной боли и #дифенгидрамина\*\* 25 мг для профилактики кожного зуда [94,148]. В течение курса лечения целесообразно ежемесячное проведение общего (клинического) анализа крови [94]. При ЮМГ также возможно использование #Ритуксимаба\*\* в случае рефрактерного течения заболевания, отсутствия эффекта на фоне приема ГКС после удаления вилочковой железы, неэффективности других цитотоксических препаратов. Педиатрическая литература по #ритуксимабу\*\* как правило, показывает благоприятные результаты при лечении рефрактерного ЮМГ. Режим дозирования: 375 мг/м<sup>2</sup> раз в неделю, в течение 4х недель. Длительность лечения определяется клинической картиной и может составлять от 1 до 2 лет (2-3 курса) [18,151–154].

- **Рекомендуется** отмена терапии моноклональными антителами, если миастения возникла на фоне их применения [36].

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств – 2).**

### **3.2. Методы экстракорпоральной гемокоррекции**

Применение неселективного плазмафереза (плазмообмен - ПО), полуселективного плазмафереза (плазмofильтрация каскадная - КПФ) и селективного афереза

(иммуносорбция - ИС) показано в качестве патогенетической терапии миастении гравис для пациентов с тяжелым обострением заболевания при наличии жизнеугрожающих симптомов, таких как выраженные бульбарные нарушения и нарастающая дыхательная недостаточность, при резистентности к базовой патогенетической терапии или в качестве предоперационной подготовки перед удалением вилочковой железы [155–158]. ПО/КПФ/ИС могут использоваться в качестве терапии первой линии МГ, в качестве монотерапии или в сочетании с другими методами патогенетической терапии (глюкокортикоиды, иммуноглобулины нормальные человеческие, противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы). ПО, КПФ и ИС продемонстрировали равную эффективность в лечении МГ [159,160]. Выделяют два режима проведения ПО/КПФ/ИС при МГ: 1) краткосрочное лечение - применяется при миастенических кризах и обострениях МГ с жизнеугрожающими симптомами (тяжелая генерализованная мышечная слабость, выраженные бульбарные нарушения, нарастающая дыхательная недостаточность). Также используется для предоперационной подготовки перед удалением вилочковой железы. Курс краткосрочного лечения составляет 3-6 сеансов, проводимых ежедневно или через день в течение 10-14 дней. Ежедневные и черездневные протоколы обладают одинаковой эффективностью и безопасностью [127]. Клиническое улучшение обычно развивается через 1-12 дней и сохраняется в течение 4-12 недель [161]. 2) долгосрочное лечение - используется для поддержания частичной или полной ремиссии МГ у пациентов с частыми обострениями (более 2 обострений в год), при резистентности или непереносимости медикаментозной терапии или как дополнение к кортикостероидной терапии [162]. Выделяют несколько режимов долгосрочного лечения: 1 сеанс в неделю, 1 сеанс в две недели или 1 сеанс каждые 4-6 недель до улучшения клинических симптомов [162]. При проведении ПО/КПФ/ИС возможно развитие следующих осложнений легкой и умеренной тяжести, таких как симптомы гипотензии (пресинкопе/синкопе, тахикардия), цитратные реакции (парестезии, мышечные судороги, мышечные подергивания, гипокальциемия), головная боль, тошнота и редких тяжелых осложнений: аллергические (анафилактический шок, бронхоспазм), тромботические (тромбоз глубоких вен, ТЭЛА), сердечные (желудочковая аритмия, острая ЛЖ недостаточность), инфекционные (бактериемия, сепсис) осложнения [123–125,161,163,164].

- **Рекомендуется** применение плазмообмена в качестве патогенетической терапии МГ [156].

**Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** начало ПО на ранней стадии обострения дает значительно лучшие клинические результаты и сокращает продолжительность госпитализации по сравнению с более поздним началом лечения. Отсрочка терапии ПО более чем на 2 дня от момента госпитализации может привести к увеличению частоты осложнений и смертности, поэтому безотлагательное начало лечения оправдано [165]. Целесообразно инициировать или продолжить проведение иммуносупрессивной терапии совместно с началом ПО для контроля за обострениями МГ и предотвращения эффекта рикошета после ПО [156,166]. ПО и иммуноглобулины нормальные человеческие одинаково эффективны при лечении обострений МГ, за исключением формы МГ с антителами к MuSK, где ПО превосходит иммуноглобулины нормальные человеческие. Выбор метода лечения зависит от сопутствующих заболеваний пациента, переносимости и доступности методов [10,124,127,167–170]. Пожилым людям и людям со сложными сопутствующими заболеваниями, включая острую дыхательную недостаточность, лучше применять внутривенное введение иммуноглобулинов нормальных человеческих [165]. Технические характеристики: перфузируемый объем плазмы за 1 сеанс равен 1-1,5 объёма циркулирующей плазмы (ОЦП); замещающая жидкость - полиэлектrolитные растворы, альбумин\*\*, свежезамороженная плазма.

Показания к применению ПО при ЮМГ также аналогичны показаниям к введению иммуноглобулинов нормальных человеческих - в основном при лечении обострений и обеспечении стабильности перед операцией. Благоприятные результаты также были отмечены при ЮМГ с антителами к MuSK. Типичный курс лечения составляет 3–5 обменов через день и требует установки центрального венозного катетера. За 1 сеанс плазмообмен должен составлять не менее 1 ОЦП. Основным ограничивающим фактором у маленьких детей является неадекватный венозный доступ, поэтому внутривенное введение иммуноглобулинов нормальных человеческих может быть более практичным в этой ситуации [10,124,135].

- **Рекомендуется** пациентам старше 18 лет проведение плазмофильтрации каскадной (КПФ) в качестве патогенетической терапии МГ [171].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** преимуществами данного метода являются высокая селективность, снижение объема плазмозамещающих растворов, снижение риска аллергических и инфекционных осложнений, иммуномодулирующее действие. КПФ значительно сокращает сроки госпитализации, уменьшает количество антител к ацетилхолиновым рецепторам и время для достижения ремиссии [172]. Ежедневные сеансы КПФ могут быть более эффективными при лечении пациентов с поздним дебютом МГ [170]. КПФ в сочетании с пероральным применением глюкокортикоидов оказывает более выраженный терапевтический эффект по сравнению с монотерапией глюкокортикоидами [171]. Технические характеристики: перфузируемый объем плазмы за 1 сеанс равен 1-1,5 ОЦП; используются фракционаторы плазмы с фильтрами малого или среднего размера пор (10нм, 20нм); замещающая жидкость – альбумин\*\* или свежезамороженная плазма.

- **Рекомендуется** проведение иммуносорбции (ИС) в качестве патогенетической терапии МГ у пациентов старше 18 лет [173].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарий:** преимуществами данного метода являются высокая селективность (иммуноглобулины, иммунные комплексы и факторы свертывания крови адсорбируются в меньшей степени, чем при ПО), низкая частота побочных эффектов, отсутствует необходимость применять плазмозамещающие растворы. Применение КПФ и ИС укорачивало время наступления ремиссии по сравнению с иммуноглобулинами нормальными человеческими [173,174]. Технические характеристики: перфузируемый объем плазмы за 1 сеанс равен 0,5-1 ОЦП; замещающая жидкость не требуется.

### **3.3. Хирургическое лечение МГ**

- **Рекомендуется** проведение удаления вилочковой железы пациентам с гиперплазией тимуса с рефрактерным течением серопозитивной формы МГ, при недостаточной эффективности монотерапии ГКС, комплексной терапии ГКС и противоопухолевых

препаратов и иммуномодуляторов или побочных эффектах от проводимой терапии, делающих затруднительными длительный прием препаратов [8,175–179].

**Уровень убедительности рекомендации В (Уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарий:** оперативное вмешательство проводится планомерно с предварительной стабилизацией состояния в случае тяжелого течения МГ при помощи проведения курса плазмафереза, внутривенного введения иммуноглобулинов нормальных человеческих или усиления иммуносупрессивной терапии [94,175,179,180]. Достоверных преимуществ расширенного трансстернального метода перед менее инвазивными методиками операции не выявлено, поэтому целесообразно использование малоинвазивных вмешательств (торакоскопическое или робот-ассистированное удаление вилочковой железы) [180]. Эффект от лечения наступает в течение 1 года после вмешательства в виде уменьшения необходимой дозы и продолжительности терапии иммуносупрессивными препаратами, а также уменьшения количества обострений заболевания. Наиболее хорошие результаты отмечаются у пациентов до 65 лет, имеющих небольшую длительность заболевания МГ (до 5 лет)[27].

Удаление вилочковой железы также проводится при серопозитивной ЮМГ. Она однозначно показана пациентам подросткового возраста, с генерализованной формой миастении с бульбарными нарушениями, среднетяжелого или тяжелого течения, а также при наличии в анамнезе миастенического криза.

В подавляющем большинстве случаев (около 70%) удаление вилочковой железы при ЮМГ приводит к достижению стойкой длительной ремиссии, а в некоторых случаях возможна полная отмена всех препаратов. Особое внимание следует уделять маленьким детям; вероятность ремиссии наиболее высока в этой популяции. Перед удалением вилочковой железы также должна быть достигнута максимальная компенсация бульбарных и дыхательных нарушений [18,181–185].

- **Рекомендуется** проведение удаления вилочковой железы пациентам с серопозитивной формой МГ при наличии тимомы [86,177,179].

**Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарий:** оперативное вмешательство проводится планомерно с предварительной стабилизацией состояния в случае тяжелого течения МГ при

помощи проведения курса плазмафереза, внутривенного введения иммуноглобулинов нормальных человеческих или усиления иммуносупрессивной терапии [94,175,179,180]. При наличии тимомы с опухолью удаляется вся ткань тимуса [94,179]. При тимомах расширенная трансстернальная методика может быть целесообразна при наличии инвазивного роста, выраженного спаечного процесса и риска массивного кровотечения, которое сложно контролировать при применении малоинвазивных техник. В остальных случаях предпочтение следует отдавать малоинвазивным методикам (торакоскопическое и робот-ассистированное удаление вилочковой железы) [186].

### **3.4. Лечение МГ при беременности**

МГ не является заболеванием, передающимся по наследству, и потому семья может иметь полноценных здоровых детей. Единственным ограничением может служить тяжесть самой МГ, но в условиях компенсации заболевания и это ограничение снимается. Более того, у многих женщин, больных миастенией, во время беременности развивается ремиссия, и они либо совсем не нуждаются в приеме антихолинэстеразных средств, либо принимают минимальные дозы. Возможны некоторые ухудшения состояния на поздних сроках беременности. Крайне редко могут возникать ухудшения состояния, требующие прерывания беременности. Значительно более сложным является ранний послеродовой период, в котором около 30% женщин отмечает ухудшение течения миастении.

- **Рекомендуется** прием #пиридоستيрина бромида\*\* в качестве симптоматической терапии миастении во время беременности так же, как и вне беременности. Препарат не проникает через плаценту в значительных количествах. О пороках развития плода не сообщалось [187–189].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)**

**Комментарий:** *следует избегать парентеральное введение антихолинэстеразных средств, особенно в третьем триместре из-за риска преждевременных родов [190].*

- **Рекомендуется** пациенткам с МГ во время беременности продолжать терапию пероральными ГКС [191–193].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)**

**Комментарий:** *#преднизолон\*\* в качестве патогенетической терапии миастении во время беременности считается безопасным, но должен применяться в наименьших эффективных дозах. Следует избегать доз, превышающих 20 мг перорально в сутки #преднизолона\*\* у беременных и кормящих женщин.[205]. Данные по безопасности основаны на исследованиях, проведенных с помощью регистров, включающие большое количество беременных женщин, а также долгосрочных клинических наблюдениях. Крупное исследование на основе датского регистра не выявило повышенного риска возникновения пороков развития, в том числе расщелины неба, которое выявлялось в более старых исследованиях [194,195]. Ретроспективное исследование, проведенное в Австралии, также не выявило повышенного риска расщелины неба или дефектов нервной трубки плода, однако в этом исследовании наблюдался повышенный риск врожденных аномалий уrogenитального тракта у женщин с экстракорпоральным оплодотворением [196]. #Преднизолон\*\* является предпочтительным, так как метаболизируется плацентой и только 10% попадает в кровоток плода [197–201]. Необходимо учитывать, что использование высоких доз ГКС увеличивает риск развития гестационного диабета и артериальной гипертензии у матери. Также прием высоких доз ГКС во время беременности может быть ассоциирован с задержкой внутриутробного развития, преждевременными родами и излитием околоплодных вод [195,202–204].*

- **Рекомендуется** пациенткам с МГ при беременности в случае недостаточной эффективности симптоматической терапии антихолинэстеразными средствами назначение *#преднизолона\*\** в дозе менее 20 мг в сутки кроме тяжелых случаев с риском миастенического криза, MGFA IIIВ и выше [195,202,205].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)**

- **Рекомендуется** пациенткам с МГ при беременности в случае недостаточной компенсации симптомов заболевания при лечении глюкокортикоидами рассмотреть терапию следующими противоопухолевыми препаратами и иммуномодуляторами: *#азатиоприн\*\** в дозе 75 мг/сут, перорально. [206,207,209]..

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)**

**Комментарий:** в исследованиях на животных был выявлен тератогенный эффект #азатиоприна\*\* при введении в дозах, аналогичных дозе для человека. Однако клинические данные не подтвердили наличия тератогенного эффекта при применении данного препарата у людей. #Азатиоприн\*\* считается безопасным во время беременности [208,209].

- **Рекомендуется** женщинам с миастенией, планирующим беременность, воздержаться от патогенетической терапии препаратами #метотрексат\*\*, #микофенолата мофетил\*\* и циклофосфамид\*\* [210].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)**

- **Рекомендуется** пациенткам с МГ фертильного возраста, получающим терапию противоопухолевыми препаратами и иммуномодуляторами использовать эффективные методы контрацепции [201,211].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)**

**Комментарий:** если женщина не планирует беременность, следует использовать эффективные методы контрацепции, чтобы свести к минимуму вероятность воздействия на плод потенциально вредных лекарственных препаратов в случае незапланированной беременности [201,211].

**Рекомендуется** отмена #метотрексата\*\*, #микофенолата мофетила\*\*[201,211] и циклофосфамида\*\* [201] при планировании беременности.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)**

**Комментарий:** #микофенолата мофетил\*\* следует прекратить как минимум за 6 недель до наступления беременности. #Метотрексат\*\* и циклофосфамид\*\* следует прекратить по крайней мере за 3 месяца до планируемой беременности [212–215].

- **Не рекомендуется** назначать женщинам с миастенией при преэклампсии/эклампсии магния сульфат\*\*[216,217].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)**

**Комментарий:** *магния сульфат\*\* противопоказан пациенткам с миастенией при преэклампсии/эклампсии, так как может спровоцировать миастенический криз. Если развивается судорожный приступ, вызванный эклампсией, вместо магния сульфата\*\* можно использовать соответствующие противоэпилептические препараты(N03) [216,217].*

### **3.5.Анестезия при МГ**

Пациентам с МГ в состоянии ремиссии в случае необходимости оперативных вмешательств не противопоказано проведение общей анестезии. При планировании анестезиологического пособия и оперативного вмешательства требуется предварительная стабилизация состояния пациента, компенсация симптомов миастении за счет патогенетической терапии с целью предупреждения нарастания генерализованной мышечной слабости и необходимости в длительной вентиляционной поддержке в послеоперационном периоде. Необходимо проведение тщательного предоперационного обследования пациента с МГ, обязательна клиническая оценка врачами разного профиля (врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-хирург, врач-кардиолог, врач-пульмонолог, врач-невролог), проведение респираторных тестов [218–222]. Пероральные антихолинэстеразные средства, если это необходимо, должны применяться на протяжении всего предоперационного периода, за исключением утра в день операции, поскольку они могут взаимодействовать с миорелаксантами и усиливать бронхиальную секрецию [218,221,222].

- **Рекомендуется** избегать применения производных бензодиазепина и опиоидов в качестве премедикации [218–221].

**Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарий:** *применение седативных препаратов (диазепам\*\*) и опиоидов может оказывать угнетающее влияние на функцию дыхания пациентов с МГ. В случае необходимости применения опиоидов – их назначают крайне осторожно. Пациентам старше 1 года предпочтение стоит отдавать ремифентанилу и фентанилу\*\*. Препараты необходимо назначать в минимально возможной дозе и аккуратно титровать [218,223,224].*

- **Рекомендуется** избегать применения депполяризирующих миорелаксантов во время хирургического вмешательства [218–222].

**Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарий:** возможно осторожное применение недеполяризирующих миорелаксантов короткого действия (пациентам старше 1 месяца - рокурония бромид\*\*). Стандартная рекомендуемая начальная доза рокурония бромида\*\* для пациентов любого возраста составляет 0,6 мг/кг, поддерживающая для пациентов старше 18 лет - 0,1-0,2 мг/кг, для детей - 0,075–0,125 мг/кг. [186,225]. Возможно использование сугаммадекса\*\* для устранения нейромышечной блокады, вызванной рокурония бромидом\*\* или векурония бромидом для устранения нервно-мышечной блокады, вызванной рокурония бромидом\*\* или векурония бромидом, а также у детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет для устранения нервно-мышечной блокады, вызванной рокурония бромидом\*\*. Показано, что его применение связано с меньшим риском развития миастенического криза после удаления вилочковой железы [226–228].

- **Рекомендуется** пациентам старше 18 лет при планировании ингаляционного наркоза применение ингаляционных анестетиков, таких как севофлуран\*\*, в качестве тотальной внутривенной анестезии - использование пропофола\*\*[229–232].

**Уровень убедительности рекомендации В (Уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарий:** анестезия пропофолом\*\* и севофлураном\*\* без миорелаксантов у пациентов с МГ обеспечивает безопасные и эффективные условия для проведения удаления вилочковой железы торакоскопическим методом. Севофлуран\*\* дает более высокий уровень интраоперационной мышечной релаксации, чем пропофол\*\*[229–232]. Применение натрия оксибутирата\*\* целесообразно избегать [218,223,224].

- **Рекомендуется** пациентам старше 18 лет проведение местной и регионарной анестезии в случае необходимости проведения вмешательств под локальной анестезией [233–235].

**Уровень убедительности рекомендации С (Уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарий:** проведение местной или регионарной анестезии позволяет избежать в интраоперационном периоде применения общей анестезии, опиоидов, снотворных и седативных средств, в послеоперационном периоде - купировать болевые синдромы. При необходимости также возможно использование эпидуральной и спинальной анестезии. Показано использование местных анестетиков амидного ряда (бупивакаин\*\*, мепивакаин (у детей старше 4 лет, массой тела более 20 кг), ропивакаин\*\*, лидокаин\*\*). Местные анестетики группы эфиров аминobenзойной кислоты (прокаин\*\*) следует избегать [233–235].

#### **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

- **Рекомендуется** проводить услуги по медицинской реабилитации пациента с заболеваниями нервной системы для пациентов с миастенией, включая физические и дыхательные упражнения, а также упражнения на поддержание равновесия [236].  
**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательства 2).**

**Комментарий:** умеренная физическая активность не вызывает побочных эффектов и показана для пациентов с легкой и среднетяжелой формами заболевания (MGFA IIA и IIB) [236].

#### **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

- **Рекомендуется** у пациентов с МГ старше 18 лет тщательно контролировать прием лекарственных препаратов и осторожно уменьшать дозировку при терапии противоопухолевыми препаратами и иммуномодуляторами, с целью поддержания стабильного состояния и снижения риска обострения заболевания и возникновения миастенических кризов [237,238].  
**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательства 4).**

- **Рекомендуется** у пациентов с МГ старше 18 лет акцентировать внимание на профилактике и раннем лечении инфекций у пациентов с миастенией [237,238].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательства 4).**

**Комментарий:** *важно применять комплексное лечение сопутствующих заболеваний, увеличивающих риск инфекций и строго следовать протоколам вакцинации.*

## **6. Организация медицинской помощи**

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

Плановая госпитализация

- 1) Введение иммуноглобулинов нормальных человеческих, экулизумаба\*\*, равулизумаба, #ритуксимаба\*\*, а также проведение плазмафереза проводится в условиях стационара.
- 2) Начало терапии ГКС у пациентов, имеющих тяжелое течение миастении с бульбарными и дыхательными нарушениями в связи с возможным первоначальным ухудшением состоянием на фоне ГКС.

Экстренная госпитализация

- 1) Наличие нарастающих бульбарных и дыхательных нарушений, являющихся потенциальной угрозой для развития криза.
- 2) Кризовое течение миастении

Показания к выписке пациента из медицинской организации

Стабилизация состояния пациента с устойчивым восстановлением функции дыхания и бульбарных нарушений.

## **7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

Миастения с ранним началом в 3 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин, в данную категорию попадают женщины фертильного возраста [239]. Прежде, чем начинать терапию у пациенток этого возраста, следует уточнить репродуктивные планы. Выбор подходящего варианта лечения требует баланса между риском воздействия на плод и риском ухудшения. Проведение консультации по вопросам планирования беременности для пациенток детородного возраста является целесообразным. Следует рассмотреть проведение удаления вилочковой железы женщинам репродуктивного возраста до наступления беременности, так как это может снизить риск ухудшения миастенических симптомов во время беременности и возникновения транзиторной неонатальной миастении [240,241].

Большинство миастенических кризов обусловлено специфическими причинами, среди которых наиболее распространены респираторные инфекции [242]. В роли провоцирующих факторов могут также выступать хирургическое вмешательство, беременность, несоблюдение режима терапии, лекарственные средства, ухудшающие течение миастении, вакцинации, эмоциональный стресс. Тем не менее, у 30-40% пациентов выявить конкретный инициирующий фактор не удастся [243]. В результате воздействия провоцирующего фактора развивается значительное ухудшение нервно-мышечной передачи, вызванной аутоиммунным процессом, который приводит к критическому дефициту ацетилхолина в синаптической щели. Количество сопутствующих заболеваний, необходимость проведения интубации, продолжительная механическая вентиляция и миастенический криз, вызванный инфекцией, ассоциируются с неблагоприятным исходом [237,238].

Правильная диагностика, своевременное и адекватное лечение приводит к ремиссии заболевания более чем у 80% пациентов с миастенией.

## Критерии оценки качества медицинской помощи

| № | Критерии качества   | Оценка выполнения (да/нет) |
|---|---|----------------------------|
|   | Пациенту при подозрении на миастению при постановке диагноза проведен прием (осмотр, консультация) врача-невролога с исследованием силы мышц по шкале MRC, оценкой глазодвигательных и бульбарных нарушений, характера распределения парезов, и симптома патологической утомляемости.                                 | Да/нет                     |
|   | Определена степень тяжести по классификации MGFA  | Да/нет                     |
|   | Проведена ритмическая стимуляция и/или ЭМГ ОМВ  | Да/нет                     |
|   | При сомнениях в диагнозе определение содержания антител к рецептору ацетилхолина и MuSK   | Да/нет                     |
|   | Проведено компьютерная томография средостения или магнитно-резонансная томография средостения для исключения новообразований вилочковой железы  | Да/нет                     |
|   | В качестве терапии первого ряда назначен #пиридостигмина бромид**   | Да/нет                     |
|   | При недостаточном эффекте от пиридостигмина бромида** назначены ГКС   | Да/нет                     |
|   | При недостаточности или непереносимости ГКС назначены противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы.   | Да/нет                     |
|   | При наличии тимомы пациенту проведен прием (осмотр, консультация) врача-торакального хирурга.   | Да/нет                     |
|   | При неэффективности ГКС, а также противоопухолевых препаратов и иммуномодуляторов или при тяжелом течении МГ, сопровождающемся нарушениями дыхания и бульбарными нарушениями с угрозой развития миастенического криза проведение курса иммуноглобулинов нормальных человеческих или экстракорпоральной геммокоррекции | Да/нет                     |

## **Список литературы**

1. Punga A.R. et al. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders // *Lancet Neurol.* Elsevier, 2022. Vol. 21, № 2. P. 176–188.
2. Verschuuren J.J.G.M. et al. Advances and ongoing research in the treatment of autoimmune neuromuscular junction disorders // *Lancet Neurol.* Elsevier, 2022. Vol. 21, № 2. P. 189–202.
3. Mantegazza R., Bernasconi P., Cavalcante P. Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy. 2018. P. 517–525.
4. Cetin H., Vincent A. Pathogenic Mechanisms and Clinical Correlations in Autoimmune Myasthenic Syndromes // *Semin. Neurol.* 2018. Vol. 38, № 3. P. 344–354.
5. Zieda A. et al. A nationwide epidemiological study of myasthenia gravis in Latvia // *Eur. J. Neurol.* 2018. Vol. 25, № 3. P. 519–526.
6. Meriggioli M.N., Sanders D.B. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. // *Lancet. Neurol.* England, 2009. Vol. 8, № 5. P. 475–490.
7. Zhang J. et al. AChRAb and MuSKAb double-seropositive myasthenia gravis: a distinct subtype? // *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol. Italy*, 2021. Vol. 42, № 3. P. 863–869.
8. Taioli E. et al. Comparison of Conservative Treatment and Thymectomy on Myasthenia Gravis Outcome. // *Ann. Thorac. Surg. Netherlands*, 2016. Vol. 102, № 6. P. 1805–1813.
9. Vakrakou A.G. et al. Immunotherapies in MuSK-positive Myasthenia Gravis; an IgG4 antibody-mediated disease. // *Front. Immunol. Switzerland*, 2023. Vol. 14. P. 1212757.
10. Guptill J.T., Sanders D.B., Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. // *Muscle Nerve. United States*, 2011. Vol. 44, № 1. P. 36–40.
11. Carr A.S. et al. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. // *BMC Neurol. England*, 2010. Vol. 10. P. 46.
12. Romanova T. V. Samara epidemiological research of myasthenia gravis // *Saratov J. Med. Sci. Res.* 2012. Vol. 8, № 1. P. 91–95.
13. КНАТКНЕ Y.A. et al. Epidemiological Features of Myasthenia Gravis // *Kuban. nauchnyj Med. Vestn.* 2018. Vol. 25, № 1. P. 195–198.
14. Боев В.М. et al. Экологические аспекты миастении в Оренбургской области // *Гигиена и санитария. Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им ...»*, 2002. № 5. P. 46–49.
15. Бондаренко Л.А., Пенина Г.О. Эпидемиология, клиничко-функциональные характеристики и качество жизни больных миастенией жителей европейского севера // *Международный неврологический журнал. Гражданин Украины Заславский Александр Юрьевич*, 2009. № 1. P. 71–75.
16. Bubiuc A.M. et al. The epidemiology of myasthenia gravis // *J. Med. Life.* 2021. Vol. 14, № 1. P. 7–16.
17. Stetefeld H., Schroeter M. SOP myasthenic crisis. // *Neurol. Res. Pract. England*, 2019. Vol. 1. P. 19.
18. O’Connell K., Ramdas S., Palace J. Management of Juvenile Myasthenia Gravis. // *Front. Neurol. Switzerland*, 2020. Vol. 11. P. 743.
19. Heckmann J.M. et al. The Epidemiology and Phenotypes of Ocular Manifestations in Childhood and Juvenile Myasthenia Gravis: A Review. // *Front. Neurol.* 2022. Vol. 13. P. 834212.
20. Jaretzki A. 3rd et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. // *Neurology. United States*, 2000. Vol. 55, № 1. P. 16–23.
21. Gilhus N.E., Verschuuren J.J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic

- strategies. // *Lancet. Neurol. England*, 2015. Vol. 14, № 10. P. 1023–1036.
22. Кузин М.И., Гехт Б.М., Поздняков О.М. Миастения. Открытое акционерное общество Издательство Медицина, 1996.
  23. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы. Литтерра, 2012.
  24. Pasnoor M. et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. // *Muscle Nerve. United States*, 2010. Vol. 41, № 3. P. 370–374.
  25. Zhang C. et al. Mortality of myasthenia gravis : a national population-based study in China. 2023. P. 1–11.
  26. Gupta A. et al. Remission And relapse of myasthenia gravis on long-term azathioprine: An ambispective study. // *Muscle Nerve. United States*, 2016. Vol. 54, № 3. P. 405–412.
  27. Narayanaswami P. et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. // *Neurology. United States*, 2021. Vol. 96, № 3. P. 114–122.
  28. Estephan E. de P., Baima J.P.S., Zambon A.A. Myasthenia gravis in clinical practice. // *Arq. Neuropsiquiatr. Germany*, 2022. Vol. 80, № 5 Suppl 1. P. 257–265.
  29. Torre S.M., Molinero I.G., Girón R.M. An update on myasthenia gravis // *Semergen*. 2018. Vol. 44, № 5. P. 351–354.
  30. Халмурзина А.Н. et al. Анализ клинических проявлений и диагностики миастении с дебютом в пожилом возрасте // *Нервно-мышечные болезни. Общество с ограниченной ответственностью «Издательский дом «АБВ-пресс»*, 2020. Vol. 10, № 1. P. 53–63.
  31. Hayashi M. Childhood myasthenia gravis in Japan: Pathophysiology and treatment options // *Clin. Exp. Neuroimmunol. Wiley Online Library*, 2023. Vol. 14, № 4. P. 185–194.
  32. Cejvanovic S., Vissing J. Muscle strength in myasthenia gravis. // *Acta Neurol. Scand. Denmark*, 2014. Vol. 129, № 6. P. 367–373.
  33. Sanders D.B. et al. The Duke myasthenia gravis clinic registry: I. Description and demographics. // *Muscle Nerve. United States*, 2021. Vol. 63, № 2. P. 209–216.
  34. Varghese T. et al. D-Penicillamine induced myasthenia gravis. // *Neurosciences (Riyadh). Saudi Arabia*, 2002. Vol. 7, № 4. P. 293–295.
  35. Haugh A.M., Probasco J.C., Johnson D.B. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. // *Expert Opin. Drug Saf. England*, 2020. Vol. 19, № 4. P. 479–488.
  36. Safa H. et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. // *J. Immunother. cancer. England*, 2019. Vol. 7, № 1. P. 319.
  37. Gilhus N.E. et al. Myasthenia gravis. // *Nat. Rev. Dis. Prim. England*, 2019. Vol. 5, № 1. P. 30.
  38. Drachman D.B. Myasthenia Gravis. // *Semin. Neurol. United States*, 2016. Vol. 36, № 5. P. 419–424.
  39. Prior D.E. et al. Developing outcome measures of disease activity in pediatric myasthenia. // *Muscle Nerve. United States*, 2021. Vol. 63, № 5. P. 751–757.
  40. Yoganathan K. et al. Bedside and laboratory diagnostic testing in myasthenia. // *J. Neurol. Germany*, 2022. Vol. 269, № 6. P. 3372–3384.
  41. Citirak G. et al. Effect of Gender, Disease Duration and Treatment on Muscle Strength in Myasthenia Gravis. // *PLoS One. United States*, 2016. Vol. 11, № 10. P. e0164092.
  42. Mishra A.K., Varma A. Myasthenia Gravis: A Systematic Review. // *Cureus. United States*, 2023. Vol. 15, № 12. P. e50017.
  43. Rodolico C. et al. MuSK-Associated Myasthenia Gravis: Clinical Features and Management // *Front. Neurol.* 2020. Vol. 11, № July. P. 1–5.
  44. Gao F. et al. Clinical features of patients with Myasthenia gravis from the Henan province, China. // *Muscle Nerve. United States*, 2016. Vol. 53, № 5. P. 711–716.
  45. Gilhus N.E. et al. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment // *Eur. J. Neurol.* 2024. Vol. 31, № 5. P. 1–13.

46. Li Y., Peng Y., Yang H. Serological diagnosis of myasthenia gravis and its clinical significance. // *Ann. Transl. Med. China*, 2023. Vol. 11, № 7. P. 290.
47. Lazaridis K., Tzartos S.J. Autoantibody Specificities in Myasthenia Gravis; Implications for Improved Diagnostics and Therapeutics. // *Front. Immunol. Switzerland*, 2020. Vol. 11. P. 212.
48. Pasnoor M. et al. Diagnosis of Myasthenia Gravis. // *Neurol. Clin. United States*, 2018. Vol. 36, № 2. P. 261–274.
49. Gilhus N.E. et al. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. // *Nat. Rev. Neurol. England*, 2016. Vol. 12, № 5. P. 259–268.
50. Berrih-Aknin S., Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. // *J. Autoimmun. England*, 2014. Vol. 52. P. 90–100.
51. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. // *Neuromuscul. Disord. England*, 2006. Vol. 16, № 7. P. 459–467.
52. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. // *Lancet (London, England)*. 2020. Vol. 395, № 10223. P. 497–506.
53. Maddison P. et al. False-positive acetylcholine receptor antibody results in patients without myasthenia gravis. // *J. Neuroimmunol. Netherlands*, 2019. Vol. 332. P. 69–72.
54. Tsonis A.I. et al. MuSK autoantibodies in myasthenia gravis detected by cell based assay-- A multinational study. // *J. Neuroimmunol. Netherlands*, 2015. Vol. 284. P. 10–17.
55. Rodriguez Cruz P.M. et al. Use of cell-based assays in myasthenia gravis and other antibody-mediated diseases. // *Exp. Neurol. United States*, 2015. Vol. 270. P. 66–71.
56. Vinciguerra C. et al. Diagnosis and Management of Seronegative Myasthenia Gravis: Lights and Shadows. // *Brain Sci. Switzerland*, 2023. Vol. 13, № 9.
57. Zisimopoulou P. et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. // *J. Autoimmun. England*, 2014. Vol. 52. P. 139–145.
58. Gasperi C. et al. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. // *Neurology. United States*, 2014. Vol. 82, № 22. P. 1976–1983.
59. Ciafaloni E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. // *Continuum (Minneap. Minn). United States*, 2019. Vol. 25, № 6. P. 1767–1784.
60. Ohno K. et al. Clinical and Pathologic Features of Congenital Myasthenic Syndromes Caused by 35 Genes-A Comprehensive Review. // *Int. J. Mol. Sci. Switzerland*, 2023. Vol. 24, № 4.
61. Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrodiagnostic-Ultrasound Correlations, Fourth Edition. // *J. Clin. Neurophysiol. Off. Publ. Am. Electroencephalogr. Soc. United States*, 2021. Vol. 38, № 4. P. e19.
62. Chiou-Tan F.Y., Gilchrist J.M. Repetitive nerve stimulation and single-fiber electromyography in the evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert–Eaton myasthenic syndrome: Review of recent literature // *Muscle Nerve. Wiley Online Library*, 2015. Vol. 52, № 3. P. 455–462.
63. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф. Клиническая электромиография для практических неврологов // *М. ГЭОТАР-Медиа*. 2008. P. 24–25.
64. Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний // *М. Медика*. 2010. Vol. 416.
65. Тумуров Д.А., Санадзе А.Г. Декремент амплитуды М-ответа при низкочастотной стимуляции мышц больных миастенией и миастеническим синдромом Ламберта—Итона // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Издательство 'Медиа Сфера'*, 2017. Vol. 117, № 2. P. 93–96.
66. Guerrero G.O. et al. Timing of Decremental Response During Repetitive Nerve Stimulation in Myasthenia Gravis // *RRNMF Neuromuscul. J.* 2022. Vol. 3, № 1. P. 8–12.

67. Howard J.F.J. Electrodiagnosis of disorders of neuromuscular transmission. // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* United States, 2013. Vol. 24, № 1. P. 169–192.
68. Tomschik M. et al. The diagnostic and prognostic utility of repetitive nerve stimulation in patients with myasthenia gravis. // *Sci. Rep. England*, 2023. Vol. 13, № 1. P. 2985.
69. Kongsangdao S. et al. Electrophysiological diagnosis and patterns of response to treatment of botulism with neuromuscular respiratory failure. // *Muscle Nerve.* United States, 2009. Vol. 40, № 2. P. 271–278.
70. Padua L. et al. Reliability of SFEMG in diagnosing myasthenia gravis: sensitivity and specificity calculated on 100 prospective cases. // *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* Netherlands, 2014. Vol. 125, № 6. P. 1270–1273.
71. Stålberg E. V, Sanders D.B. Jitter recordings with concentric needle electrodes. // *Muscle Nerve.* United States, 2009. Vol. 40, № 3. P. 331–339.
72. Sarrigiannis P.G. et al. Single-fiber EMG with a concentric needle electrode: validation in myasthenia gravis. // *Muscle Nerve.* United States, 2006. Vol. 33, № 1. P. 61–65.
73. Larson S.T., Wilbur J. Muscle Weakness in Adults: Evaluation and Differential Diagnosis. // *Am. Fam. Physician.* United States, 2020. Vol. 101, № 2. P. 95–108.
74. Juel V.C. Clinical neurophysiology of neuromuscular junction disease. // *Handb. Clin. Neurol.* Netherlands, 2019. Vol. 161. P. 291–303.
75. Li H.-R. et al. Comparison between CT and MRI in the Diagnostic Accuracy of Thymic Masses. // *J. Cancer.* Australia, 2019. Vol. 10, № 14. P. 3208–3213.
76. Strange C.D. et al. Imaging Evaluation of Thymoma and Thymic Carcinoma. // *Front. Oncol.* Switzerland, 2021. Vol. 11. P. 810419.
77. Carter B.W. et al. Approaching the patient with an anterior mediastinal mass: a guide for radiologists. // *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer.* United States, 2014. Vol. 9, № 9 Suppl 2. P. S110-8.
78. Tomiyama N. et al. Anterior mediastinal tumors: diagnostic accuracy of CT and MRI. // *Eur. J. Radiol.* Ireland, 2009. Vol. 69, № 2. P. 280–288.
79. Benveniste M.F.K. et al. Role of imaging in the diagnosis, staging, and treatment of thymoma. // *Radiogr. a Rev. Publ. Radiol. Soc. North Am. Inc.* United States, 2011. Vol. 31, № 7. P. 1843–1847.
80. Rousseff R.T. Diagnosis of Myasthenia Gravis. // *J. Clin. Med.* Switzerland, 2021. Vol. 10, № 8.
81. Sciacca G. et al. Clinical and CN-SFEMG evaluation of neostigmine test in myasthenia gravis. // *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* Italy, 2018. Vol. 39, № 2. P. 341–345.
82. Patil S.A. et al. Diagnosis of myasthenia gravis: Comparison of anti-nicotinic acetyl choline receptor antibodies, repetitive nerve stimulation and Neostigmine tests at a tertiary neuro care centre in India, a ten year study. // *J. Neuroimmunol.* Netherlands, 2016. Vol. 292. P. 81–84.
83. Proudman W. et al. The Icepack Test in the Diagnosis of Myasthenia Gravis with Ocular Features: A Systematic Review of Diagnostic Accuracy, Technique, and Economic Utility. // *Semin. Ophthalmol.* England, 2023. Vol. 38, № 7. P. 679–685.
84. Fakiri M.O. et al. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenia gravis in patients with ptosis. // *Muscle Nerve.* United States, 2013. Vol. 48, № 6. P. 902–904.
85. Giannoccaro M.P. et al. Comparison of ice pack test and single-fiber EMG diagnostic accuracy in patients referred for myasthenic ptosis. // *Neurology.* United States, 2020. Vol. 95, № 13. P. e1800–e1806.
86. Alhaidar M.K. et al. Current Treatment of Myasthenia Gravis. // *J. Clin. Med.* Switzerland, 2022. Vol. 11, № 6.
87. Skeie G.O. et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. // *Eur. J. Neurol.* England, 2010. Vol. 17, № 7. P. 893–902.

88. Sussman J. et al. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. // *Pract. Neurol. England*, 2015. Vol. 15, № 3. P. 199–206.
89. Mittal M.K. et al. Ocular myasthenia gravis in an academic neuro-ophthalmology clinic: clinical features and therapeutic response. // *J. Clin. Neuromuscul. Dis. United States*, 2011. Vol. 13, № 1. P. 46–52.
90. Arroyo H.A. [Treatment of juvenile myasthenia gravis]. // *Medicina (B. Aires). Argentina*, 2019. Vol. 79 Suppl 3. P. 71–76.
91. Wiendl H. et al. Guideline for the management of myasthenic syndromes. // *Ther. Adv. Neurol. Disord. England*, 2023. Vol. 16. P. 17562864231213240.
92. Evoli A. et al. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis. // *Eur. Neurol. Switzerland*, 1992. Vol. 32, № 1. P. 37–43.
93. Kanai T. et al. Predictive score for oral corticosteroid-induced initial worsening of seropositive generalized myasthenia gravis. // *J. Neurol. Sci. Netherlands*, 2019. Vol. 396. P. 8–11.
94. Farmakidis C. et al. Treatment of Myasthenia Gravis. // *Neurol. Clin. United States*, 2018. Vol. 36, № 2. P. 311–337.
95. Benatar M. et al. Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): A randomized, controlled trial. // *Muscle Nerve. United States*, 2016. Vol. 53, № 3. P. 363–369.
96. Бардаков С.Н. et al. Современные представления о рациональной диагностике и лечении приобретенной миастении. Часть 1: диагностика // *Ученые записки СПбГМУ им. ИП Павлова. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего ...*, 2016. Vol. 23, № 2. P. 20–26.
97. Kerty E. et al. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. // *Eur. J. Neurol. England*, 2014. Vol. 21, № 5. P. 687–693.
98. Fonseca V., Havard C.W. Long term treatment of myasthenia gravis with azathioprine. // *Postgrad. Med. J. England*, 1990. Vol. 66, № 772. P. 102–105.
99. Chiang L.M., Darras B.T., Kang P.B. Juvenile myasthenia gravis. // *Muscle Nerve. United States*, 2009. Vol. 39, № 4. P. 423–431.
100. Chaudhry V. et al. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. // *Neurology. United States*, 2001. Vol. 56, № 1. P. 94–96.
101. Hehir M.K. et al. Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. // *Muscle Nerve. United States*, 2010. Vol. 41, № 5. P. 593–598.
102. Menon D., Bril V. Pharmacotherapy of Generalized Myasthenia Gravis with Special Emphasis on Newer Biologicals. // *Drugs. New Zealand*, 2022. Vol. 82, № 8. P. 865–887.
103. Heatwole C., Ciafaloni E. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a clear and present controversy. // *Neuropsychiatr. Dis. Treat. New Zealand*, 2008. Vol. 4, № 6. P. 1203–1209.
104. Coscia L.A. et al. Update on the Teratogenicity of Maternal Mycophenolate Mofetil. // *J. Pediatr. Genet. Germany*, 2015. Vol. 4, № 2. P. 42–55.
105. Lavrnjic D. et al. Cyclosporine in the treatment of myasthenia gravis. // *Acta Neurol. Scand. Denmark*, 2005. Vol. 111, № 4. P. 247–252.
106. Tindall R.S. et al. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. // *N. Engl. J. Med. United States*, 1987. Vol. 316, № 12. P. 719–724.
107. Tindall R.S. et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. // *Ann. N. Y. Acad. Sci. United States*, 1993. Vol. 681. P. 539–551.
108. Щербачева Н.И. et al. Роль циклоспорина в лечении тяжелых форм миастении: клиническое исследование 51 больного // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр ...*, 2013. Vol. 7, № 2. P. 4–10.
109. Souayah N., Khella S.L. Low dose of cyclosporine in myasthenia gravis // *J. Clin.*

- Neuromuscul. Dis. LWW, 2006. Vol. 8, № 2. P. 75–79.
110. Lee J.-I., Jander S. Myasthenia gravis: recent advances in immunopathology and therapy. // *Expert Rev. Neurother.* England, 2017. Vol. 17, № 3. P. 287–299.
  111. Melzer N. et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. // *J. Neurol.* 2016. Vol. 263, № 8. P. 1473–1494.
  112. Heckmann J.M. et al. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. // *BMC Neurol.* England, 2011. Vol. 11. P. 97.
  113. Rodolico C. et al. Methotrexate as a Steroid-Sparing Agent in Myasthenia Gravis: A Preliminary Retrospective Study. // *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* United States, 2021. Vol. 23, № 2. P. 61–65.
  114. Yoshikawa H. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* England, 2011. Vol. 82, № 9. P. 970–977.
  115. Nagane Y. et al. Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of Myasthenia gravis--a randomized pilot study. // *Eur. Neurol.* Switzerland, 2005. Vol. 53, № 3. P. 146–150.
  116. Zhou L. et al. Tacrolimus in the treatment of myasthenia gravis in patients with an inadequate response to glucocorticoid therapy: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* England, 2017. Vol. 10, № 9. P. 315–325.
  117. Fan Z. et al. Favorable Effects of Tacrolimus Monotherapy on Myasthenia Gravis Patients. // *Front. Neurol.* Switzerland, 2020. Vol. 11. P. 594152.
  118. Wang G. et al. Treatment of juvenile myasthenia gravis with tacrolimus: A cohort study. // *Eur. J. Neurol.* England, 2024. Vol. 31, № 12. P. e16466.
  119. Wang L. et al. Efficacy and safety of tacrolimus for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. // *J. Neurol.* Germany, 2017. Vol. 264, № 11. P. 2191–2200.
  120. Kim Y.H., Shin H.Y., Kim S.M. Long-Term Safety and Efficacy of Tacrolimus in Myasthenia Gravis. // *Yonsei Med. J. Korea (South),* 2019. Vol. 60, № 7. P. 633–639.
  121. Kanai T. et al. Adequate tacrolimus concentration for myasthenia gravis treatment. // *Eur. J. Neurol.* England, 2017. Vol. 24, № 2. P. 270–275.
  122. van Gelder T. Drug interactions with tacrolimus. // *Drug Saf. New Zealand,* 2002. Vol. 25, № 10. P. 707–712.
  123. Gajdos P. et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. // *Ann. Neurol.* United States, 1997. Vol. 41, № 6. P. 789–796.
  124. Barth D. et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. // *Neurology.* United States, 2011. Vol. 76, № 23. P. 2017–2023.
  125. Murthy J.M.K. et al. Myasthenic crisis: clinical features, complications and mortality. // *Neurol. India.* India, 2005. Vol. 53, № 1. P. 37–40; discussion 40.
  126. Qureshi A.I. et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. // *Neurology.* United States, 1999. Vol. 52, № 3. P. 629–632.
  127. Trikha I. et al. Comparative efficacy of low dose, daily versus alternate day plasma exchange in severe myasthenia gravis: a randomised trial. // *J. Neurol.* Germany, 2007. Vol. 254, № 8. P. 989–995.
  128. Zinman L., Ng E., Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. // *Neurology.* United States, 2007. Vol. 68, № 11. P. 837–841.
  129. Gajdos P., Chevret S., Toyka K. V. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. // *Cochrane database Syst. Rev.* England, 2012. Vol. 12, № 12. P. CD002277.
  130. Gajdos P. et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. // *Arch. Neurol.* United States,

2005. Vol. 62, № 11. P. 1689–1693.
131. Kareva L. et al. Adverse Reactions to Intravenous Immunoglobulins - Our Experience. // Open access Maced. J. Med. Sci. North Macedonia, 2018. Vol. 6, № 12. P. 2359–2362.
  132. Guo Y. et al. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. // Front. Immunol. Switzerland, 2018. Vol. 9. P. 1299.
  133. Herrmann D.N., Carney P.R., Wald J.J. Juvenile myasthenia gravis: treatment with immune globulin and thymectomy. // *Pediatr. Neurol. United States*, 1998. Vol. 18, № 1. P. 63–66.
  134. Selcen D. et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. // *Pediatr. Neurol. United States*, 2000. Vol. 22, № 1. P. 40–43.
  135. Liew W.K.M. et al. Comparison of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin as maintenance therapies for juvenile myasthenia gravis. // *JAMA Neurol. United States*, 2014. Vol. 71, № 5. P. 575–580.
  136. Howard J.F.J. et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. // *Lancet. Neurol. England*, 2017. Vol. 16, № 12. P. 976–986.
  137. Howard J.F.J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. // *Muscle Nerve. United States*, 2013. Vol. 48, № 1. P. 76–84.
  138. Tokuyasu D. et al. Real-world experience with eculizumab and switching to ravulizumab for generalized myasthenia gravis. // *Ann. Clin. Transl. Neurol. United States*, 2024. Vol. 11, № 5. P. 1338–1346.
  139. Mantegazza R. et al. Post-intervention Status in Patients With Refractory Myasthenia Gravis Treated With Eculizumab During REGAIN and Its Open-Label Extension. // *Neurology. United States*, 2021. Vol. 96, № 4. P. e610–e618.
  140. Monteleone J.P.R. et al. Eculizumab Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients With Generalized Myasthenia Gravis. // *Front. Neurol. Switzerland*, 2021. Vol. 12. P. 696385.
  141. Vu T. et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. // *NEJM Evid. United States*, 2022. Vol. 1, № 5. P. EVIDoa2100066.
  142. Meisel A. et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. // *J. Neurol. Germany*, 2023. Vol. 270, № 8. P. 3862–3875.
  143. Howard J.F.J. et al. Efficacy of ravulizumab in patients with generalized myasthenia gravis by time from diagnosis: A post hoc subgroup analysis of the CHAMPION MG study. // *Muscle Nerve. United States*, 2024. Vol. 69, № 5. P. 556–565.
  144. Lee J.W. et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. // *Blood. United States*, 2019. Vol. 133, № 6. P. 530–539.
  145. Tandan R. et al. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. // *Muscle Nerve. United States*, 2017. Vol. 56, № 2. P. 185–196.
  146. Iorio R. et al. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. // *J. Neurol. Germany*, 2015. Vol. 262, № 5. P. 1115–1119.
  147. Li T. et al. Efficacy and safety of different dosages of rituximab for refractory generalized AChR myasthenia gravis: A meta-analysis. // *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas. Scotland*, 2021. Vol. 85. P. 6–12.
  148. Levin A.S. et al. Reactions to Rituximab in an Outpatient Infusion Center: A 5-Year Review. // *J. allergy Clin. Immunol. Pract. United States*, 2017. Vol. 5, № 1. P. 107-113.e1.
  149. Fouda G.E., Bavbek S. Rituximab Hypersensitivity: From Clinical Presentation to Management. // *Front. Pharmacol. Switzerland*, 2020. Vol. 11. P. 572863.

150. Kanth K.M., Solorzano G.E., Goldman M.D. PML in a patient with myasthenia gravis treated with multiple immunosuppressing agents. // *Neurology. Clinical practice. United States*, 2016. Vol. 6, № 2. P. e17–e19.
151. Molimard A. et al. Rituximab Therapy in the Treatment of Juvenile Myasthenia Gravis: The French Experience. // *Neurology. United States*, 2022. Vol. 98, № 23. P. e2368–e2376.
152. Koul R. et al. Rituximab Treatment in Myasthenia Gravis: Report of two paediatric cases. // *Sultan Qaboos Univ. Med. J. Oman*, 2018. Vol. 18, № 2. P. e223–e227.
153. Wylam M.E. et al. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. // *J. Pediatr. United States*, 2003. Vol. 143, № 5. P. 674–677.
154. Weger S., Appendino J.P., Clark I.H. Longstanding and Refractory Anti-Muscle Specific Tyrosine Kinase Antibody-Associated Myasthenia Gravis (Anti-MuSK-MG) in a Child Successfully Treated with Rituximab. // *J. Binocul. Vis. Ocul. Motil. United States*, 2019. Vol. 69, № 1. P. 26–29.
155. Sarkar B.K., Sengupta P., Sarkar U.N. Surgical outcome in thymic tumors with myasthenia gravis after plasmapheresis--a comparative study. // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. England*, 2008. Vol. 7, № 6. P. 1007–1010.
156. Gajdos P., Chevret S., Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. // *Cochrane database Syst. Rev. England*, 2002. Vol. 2002, № 4. P. CD002275.
157. El-Bawab H. et al. Plasmapheresis before thymectomy in myasthenia gravis: routine versus selective protocols. // *Eur. J. cardio-thoracic Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-thoracic Surg. Germany*, 2009. Vol. 35, № 3. P. 392–397.
158. Reis T.A., Cataneo D.C., Cataneo A.J.M. Clinical usefulness of prethymectomy plasmapheresis in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. England*, 2019. Vol. 29, № 6. P. 867–875.
159. Köhler W., Bucka C., Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. // *J. Clin. Apher. United States*, 2011. Vol. 26, № 6. P. 347–355.
160. Yeh J.H., Chiu H.C. Comparison between double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption plasmapheresis in the treatment of patients with myasthenia gravis. // *J. Neurol. Germany*, 2000. Vol. 247, № 7. P. 510–513.
161. Ipe T.S., Davis A.R., Raval J.S. Therapeutic Plasma Exchange in Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Comparative Evidence. // *Frontiers in neurology. Switzerland*, 2021. Vol. 12. P. 662856.
162. Usmani A. et al. Excellent response to therapeutic plasma exchange in myasthenia gravis patients irrespective of antibody status. // *J. Clin. Apher. United States*, 2019. Vol. 34, № 4. P. 416–422.
163. Liu Z. et al. Predictors of extubation outcomes following myasthenic crisis. // *J. Int. Med. Res. England*, 2016. Vol. 44, № 6. P. 1524–1533.
164. Guptill J.T. et al. A retrospective study of complications of therapeutic plasma exchange in myasthenia. // *Muscle Nerve. United States*, 2013. Vol. 47, № 2. P. 170–176.
165. Mandawat A. et al. Outcome of plasmapheresis in myasthenia gravis: delayed therapy is not favorable. // *Muscle Nerve. United States*, 2011. Vol. 43, № 4. P. 578–584.
166. Gajdos P. et al. [Long-term effects of plasma exchange in myasthenia. Results of a randomized study]. // *Presse Med. France*, 1983. Vol. 12, № 15. P. 939–942.
167. Ghimire A. et al. Assessing the comparative efficacy of plasmapheresis and Intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis treatment: A systematic review and meta-analysis. // *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas. Scotland*, 2024. Vol. 121. P. 1–10.
168. Rønager J. et al. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. // *Artif. Organs. United States*, 2001. Vol. 25, № 12. P. 967–973.
169. Ortiz-Salas P. et al. Human Immunoglobulin Versus Plasmapheresis in Guillain-Barre

- Syndrome and Myasthenia Gravis: A Meta-Analysis. // *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* United States, 2016. Vol. 18, № 1. P. 1–11.
170. Yeh J.H., Chiu H.C. Plasmapheresis in myasthenia gravis. A comparative study of daily versus alternately daily schedule. // *Acta Neurol. Scand.* Denmark, 1999. Vol. 99, № 3. P. 147–151.
  171. Zhang L. et al. Double filtration plasmapheresis benefits myasthenia gravis patients through an immunomodulatory action. // *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas. Scotland*, 2014. Vol. 21, № 9. P. 1570–1574.
  172. Liu C. et al. Efficacy and safety of double-filtration plasmapheresis treatment of myasthenia gravis: A systematic review and meta-analysis. // *Medicine (Baltimore)*. United States, 2021. Vol. 100, № 17. P. e25622.
  173. Liu J.-F. et al. Comparing the autoantibody levels and clinical efficacy of double filtration plasmapheresis, immunoadsorption, and intravenous immunoglobulin for the treatment of late-onset myasthenia gravis. // *Ther. Apher. Dial. Off. peer-reviewed J. Int. Soc. Apher. Japanese Soc. Apher. Japanese Soc. Dial. Ther. Australia*, 2010. Vol. 14, № 2. P. 153–160.
  174. Yasuda M. et al. Immunoadsorption apheresis versus intravenous immunoglobulin therapy for exacerbation of myasthenia gravis. // *Scand. J. Immunol.* England, 2022. Vol. 95, № 2. P. e13122.
  175. Wolfe G.I., Kaminski H.J., Cutter G.R. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. // *The New England journal of medicine*. United States, 2016. Vol. 375, № 20. P. 2006–2007.
  176. Yang J. et al. Prognosis of thymectomy in myasthenia gravis patients with thymus hyperplasia. // *Int. J. Neurosci.* England, 2017. Vol. 127, № 9. P. 785–789.
  177. Aljaafari D., Ishaque N. Thymectomy in myasthenia gravis: A narrative review // *Saudi J. Med. Med. Sci.* 2022. Vol. 10, № 2. P. 97–104.
  178. Cataneo A.J.M., Felisberto G.J., Cataneo D.C. Thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis - systematic review and meta-analysis. // *Orphanet J. Rare Dis.* England, 2018. Vol. 13, № 1. P. 99.
  179. Sanders D.B. et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. // *Neurology*. United States, 2016. Vol. 87, № 4. P. 419–425.
  180. England J.D. et al. Practice parameter: the evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review): Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Elec // *PM&R. Elsevier*, 2009. Vol. 1, № 1. P. 14–22.
  181. Madenci A.L. et al. The role of thymectomy in the treatment of juvenile myasthenia gravis: a systematic review. // *Pediatr. Surg. Int.* Germany, 2017. Vol. 33, № 6. P. 683–694.
  182. Vázquez-Roque F.J. et al. Results of surgical treatment for juvenile myasthenia gravis. // *Neurologia*. Spain, 2017. Vol. 32, № 3. P. 137–142.
  183. Hennessey I.A.M. et al. Thymectomy for inducing remission in juvenile myasthenia gravis. // *Pediatr. Surg. Int.* Germany, 2011. Vol. 27, № 6. P. 591–594.
  184. Tracy M.M., McRae W., Millichap J.G. Graded response to thymectomy in children with myasthenia gravis. // *J. Child Neurol.* United States, 2009. Vol. 24, № 4. P. 454–459.
  185. Мызин А.В. et al. Опыт применения торакаскопической тимэктомии при миастении гравис у детей // *Детская хирургия. ОАО «Издательство «Медицина»*, 2016. Vol. 20, № 3. P. 143–146.
  186. Hess N.R. et al. Minimally invasive versus open thymectomy: a systematic review of surgical techniques, patient demographics, and perioperative outcomes. // *Ann. Cardiothorac. Surg.* China, 2016. Vol. 5, № 1. P. 1–9.
  187. Ducci R.D. et al. Clinical follow-up of pregnancy in myasthenia gravis patients. // *Neuromuscul. Disord.* England, 2017. Vol. 27, № 4. P. 352–357.
  188. Neykova K.K., Milanova M., Ignatov P.N. Myasthenia gravis and covid-19 in pregnancy:

- a review of the literature and case series report. // *J. Matern. neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet. England*, 2022. Vol. 35, № 25. P. 8308–8316.
189. Pelufo-Pellicer A. et al. Fetal exposure to 3,4-diaminopyridine in a pregnant woman with congenital myasthenia syndrome. // *Ann. Pharmacother. United States*, 2006. Vol. 40, № 4. P. 762–766.
  190. Ciafaloni E., Massey J.M. Myasthenia gravis and pregnancy. // *Neurol. Clin. United States*, 2004. Vol. 22, № 4. P. 771–782.
  191. Draxler J. et al. Pregnancy in myasthenia gravis: a retrospective analysis of maternal and neonatal outcome from a large tertiary care centre in Germany. // *Arch. Gynecol. Obstet. Germany*, 2024. Vol. 310, № 1. P. 277–284.
  192. Santeularia M.T. et al. Anestesia en 15 gestantes afectadas de miastenia grave // *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. Ediciones Doyma*, 1998. Vol. 45, № 2. P. 41–45.
  193. Park-Wyllie L. et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies // *Teratology. Wiley Online Library*, 2000. Vol. 62, № 6. P. 385–392.
  194. Hviid A., Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. // *C. Can. Med. Assoc. J. = J. l'Association medicale Can. Canada*, 2011. Vol. 183, № 7. P. 796–804.
  195. Sharma U.R. et al. The positive effect of pregnancy in rheumatoid arthritis and the use of medications for the management of rheumatoid arthritis during pregnancy. // *Inflammopharmacology. Switzerland*, 2021. Vol. 29, № 4. P. 987–1000.
  196. Thalluri V. et al. Exposure to corticosteroids in the first trimester is associated with an increased risk of urogenital congenital anomalies. // *Hum. Reprod. England*, 2022. Vol. 37, № 9. P. 2167–2174.
  197. Benediktsson R. et al. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. // *Clin. Endocrinol. (Oxf). England*, 1997. Vol. 46, № 2. P. 161–166.
  198. Guillonneau M., Jacqz-Aigrain E. [Maternal corticotherapy . Pharmacology and effect on the fetus]. // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). France*, 1996. Vol. 25, № 2. P. 160–167.
  199. Förger F., Villiger P.M. Treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy: present and future. // *Expert Rev. Clin. Immunol. England*, 2016. Vol. 12, № 9. P. 937–944.
  200. Bermas B.L. Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. // *Curr. Opin. Rheumatol. United States*, 2014. Vol. 26, № 3. P. 334–340.
  201. Østensen M. et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. // *Arthritis Res. Ther. England*, 2006. Vol. 8, № 3. P. 209.
  202. Dao K.H., Bermas B.L. Systemic Lupus Erythematosus Management in Pregnancy. // *Int. J. Womens. Health. New Zealand*, 2022. Vol. 14. P. 199–211.
  203. Birru Talabi M., Clowse M.E.B. Antirheumatic medications in pregnancy and breastfeeding. // *Curr. Opin. Rheumatol. United States*, 2020. Vol. 32, № 3. P. 238–246.
  204. Odufalu F.-D. et al. Exposure to corticosteroids in pregnancy is associated with adverse perinatal outcomes among infants of mothers with inflammatory bowel disease: results from the PIANO registry. // *Gut. England*, 2022. Vol. 71, № 9. P. 1766–1772.
  205. Gilhus N.E. Treatment considerations in myasthenia gravis for the pregnant patient // *Expert Rev. Neurother. Taylor & Francis*, 2023. Vol. 23, № 2. P. 169–177.
  206. Norwood F. et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a UK multispecialty working group // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. BMJ Publishing Group Ltd*, 2014. Vol. 85, № 5. P. 538–543.
  207. Ferrero S. et al. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy // *Eur. J. Obstet.*

- Gynecol. Reprod. Biol. Elsevier, 2005. Vol. 121, № 2. P. 129–138.
208. Alami Z. et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to azathioprine: A French comparative observational study. // *Therapie*. France, 2018. Vol. 73, № 3. P. 199–207.
  209. Assudani L., Notwani A. Myasthenia gravis in pregnancy: a case report // *Int J Reprod Contraception, Obs. Gynecol.* 2023. Vol. 12, № 1. P. 264–267.
  210. Massey J.M., De Jesus-Acosta C. Pregnancy and myasthenia gravis // *Contin. Lifelong Learn. Neurol. LWW*, 2014. Vol. 20, № 1. P. 115–127.
  211. Sifontis N.M. et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. // *Transplantation*. United States, 2006. Vol. 82, № 12. P. 1698–1702.
  212. Kim M., Rostas S., Gabardi S. Mycophenolate fetal toxicity and risk evaluation and mitigation strategies // *Am. J. Transplant.* Elsevier, 2013. Vol. 13, № 6. P. 1383–1389.
  213. Lloyd M.E. et al. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation // *Qjm.* Oxford University Press, 1999. Vol. 92, № 10. P. 551–563.
  214. Enns G.M. et al. Apparent cyclophosphamide (cytoxan) embryopathy: a distinct phenotype? // *Am. J. Med. Genet.* Wiley Online Library, 1999. Vol. 86, № 3. P. 237–241.
  215. Harward L.E. et al. The impact of cyclophosphamide on menstruation and pregnancy in women with rheumatologic disease // *Lupus*. SAGE Publications Sage UK: London, England, 2013. Vol. 22, № 1. P. 81–86.
  216. Weimer L.H. Neuromuscular disorders in pregnancy. // *Handb. Clin. Neurol.* Netherlands, 2020. Vol. 172. P. 201–218.
  217. Gilbert A.L., Prasad S., Mallery R.M. Neuro-Ophthalmic Disorders in Pregnancy. // *Neurol. Clin.* United States, 2019. Vol. 37, № 1. P. 85–102.
  218. Blichfeldt-Lauridsen L., Hansen B.D. Anesthesia and myasthenia gravis. // *Acta Anaesthesiol. Scand.* England, 2012. Vol. 56, № 1. P. 17–22.
  219. Abel M., Eisenkraft J.B. Anesthetic implications of myasthenia gravis. // *Mt. Sinai J. Med.* United States, 2002. Vol. 69, № 1–2. P. 31–37.
  220. Baraka A. Onset of neuromuscular block in myasthenic patients. // *British journal of anaesthesia.* England, 1992. Vol. 69, № 2. P. 227–228.
  221. Sungur Z., Sentürk M. Anaesthesia for thymectomy in adult and juvenile myasthenic patients. // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* United States, 2016. Vol. 29, № 1. P. 14–19.
  222. van den Bersselaar L.R. et al. European Neuromuscular Centre consensus statement on anaesthesia in patients with neuromuscular disorders. // *Eur. J. Neurol.* England, 2022. Vol. 29, № 12. P. 3486–3507.
  223. Cata J.P. et al. Myasthenia Gravis and Thymoma Surgery: A Clinical Update for the Cardiothoracic Anesthesiologist. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* United States, 2019. Vol. 33, № 9. P. 2537–2545.
  224. Spasojevic I. et al. SPECIFIC FEATURES OF ANESTHESIA IN PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS. // *Med. Pregl.* Serbia, 2016. Vol. 69, № 9–10. P. 305–311.
  225. Sungur Ulke Z. et al. Rocuronium and sugammadex in patients with myasthenia gravis undergoing thymectomy // *Acta Anaesthesiol. Scand.* Wiley Online Library, 2013. Vol. 57, № 6. P. 745–748.
  226. Carron M., De Cassai A., Linassi F. Sugammadex in the management of myasthenic patients undergoing surgery: beyond expectations. // *Annals of translational medicine.* China, 2019. Vol. 7, № Suppl 8. P. S307.
  227. Mouri H. et al. Effect of Sugammadex on Postoperative Myasthenic Crisis in Myasthenia Gravis Patients: Propensity Score Analysis of a Japanese Nationwide Database. // *Anesth. Analg.* United States, 2020. Vol. 130, № 2. P. 367–373.
  228. Fernandes H.D.S. et al. Failure of reversion of neuromuscular block with sugammadex in patient with myasthenia gravis: case report and brief review of literature. // *BMC Anesthesiol.* England, 2019. Vol. 19, № 1. P. 160.

229. Della Rocca G. et al. Propofol or sevoflurane anesthesia without muscle relaxants allow the early extubation of myasthenic patients. // *Can. J. Anaesth. United States*, 2003. Vol. 50, № 6. P. 547–552.
230. Fujita Y. et al. Estimation of the success rate of anesthetic management for thymectomy in patients with myasthenia gravis treated without muscle relaxants: a retrospective observational cohort study. // *J. Anesth. Japan*, 2015. Vol. 29, № 5. P. 794–797.
231. O’Flaherty D. et al. Total intravenous anesthesia with propofol for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. // *J. Clin. Anesth. United States*, 1992. Vol. 4, № 3. P. 241–244.
232. Hien V. Van, Tu N.H., Thu N.D. Propofol TCI or sevoflurane anesthesia without muscle relaxant for thoroscopic thymectomy in myasthenia gravis patients: a prospective, observational study. // *BMC Anesthesiol. England*, 2023. Vol. 23, № 1. P. 349.
233. Burgess F.W., Wilcosky B.J. Thoracic epidural anesthesia for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. // *Anesth. Analg. United States*, 1989. Vol. 69, № 4. P. 529–531.
234. Yarom N. et al. Dental management of patients with myasthenia gravis: a literature review. // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. United States*, 2005. Vol. 100, № 2. P. 158–163.
235. Prabhu S.S. et al. Anesthetic considerations for a patient with myasthenia gravis undergoing deep sedation in an outpatient oral surgery setting. // *Journal of dental anesthesia and pain medicine. Korea (South)*, 2019. Vol. 19, № 1. P. 67–72.
236. Corrado B., Giardulli B., Costa M. Evidence-based practice in rehabilitation of myasthenia gravis. A systematic review of the literature // *J. Funct. Morphol. Kinesiol. MDPI*, 2020. Vol. 5, № 4. P. 71.
237. Nelke C. et al. Independent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients. // *J. Neuroinflammation. England*, 2022. Vol. 19, № 1. P. 89.
238. Wang Y. et al. Independent risk factors for in-hospital outcome of myasthenic crisis: a prospective cohort study. // *Ther. Adv. Neurol. Disord. England*, 2024. Vol. 17. P. 17562864241226744.
239. Grob D. et al. Lifetime course of myasthenia gravis. // *Muscle Nerve. United States*, 2008. Vol. 37, № 2. P. 141–149.
240. Djelmis J. et al. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. Ireland*, 2002. Vol. 104, № 1. P. 21–25.
241. Eden R.D., Gall S.A. Myasthenia gravis and pregnancy: a reappraisal of thymectomy. // *Obstet. Gynecol. United States*, 1983. Vol. 62, № 3. P. 328–333.
242. Щербакoвa Н.И. et al. Неотложные состояния при миастении // *Неотложные состояния в неврологии*. 2011. P. 92–100.
243. Claytor B., Cho S.-M., Li Y. Myasthenic crisis. // *Muscle Nerve. United States*, 2023. Vol. 68, № 1. P. 8–19.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1. **Алексеева Татьяна Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии с клиникой института медицинского образования ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России
2. **Власов Ян Владимирович**, врач-невролог, доцент, д.м.н., президент Общероссийской общественной организации инвалидов-больных рассеянным склерозом, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
3. **Гехт Алла Борисовна**, Член-корреспондент РАН, д.м.н., директор ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ученый секретарь Всероссийского общества неврологов, член президиума Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.
4. **Гильванова Ольга Валерьевна**, врач функциональной диагностики, врач невролог, заведующая Центром нервно-мышечной патологии МКНЦ им. А.С. Логинова Департамента Здравоохранения города Москвы. Член Всероссийского общества неврологов. Член ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.
5. **Гусев Евгений Иванович**, академик РАН, профессор, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, президент Всероссийского общества неврологов.
6. **Дегтерев Даниил Александрович**, к.м.н., заведующий отделением неврологии ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова Департамента Здравоохранения города Москвы. Член ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.

7. **Дедаев Сергей Игоревич**, к.м.н., заведующий отделом по изучению боли и соматоформных нарушений ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ. Член Всероссийского общества неврологов.
8. **Дружинина Евгения Сергеевна**, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова». Член Всероссийского общества неврологов. Член ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.
9. **Дружинин Дмитрий Сергеевич**, д.м.н., доцент кафедры нервных болезней с курсом медицинской генетики и нейрохирургии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Член Всероссийского общества неврологов. Председатель ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.
10. **Иванова Галина Евгеньевна**, д.м.н. профессор, главный внештатный специалист по медицинской реабилитации Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой медицинской реабилитации факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Председатель Союза реабилитологов России. Главный внештатный специалист по медицинской реабилитации Министерства здравоохранения РФ.
11. **Исабекова Патимат Шамилевна**, врач-невролог Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
12. **Касаткина Любовь Филипповна**, д.б.н., специалист по функциональной диагностике заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ НЦН.
13. **Ковальчук Мария Олеговна**, врач-невролог, к.м.н., заведующая 1 неврологическим отделением ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова.
14. **Козловский Андрей Станиславович**, врач-невролог, к.м.н. Российская Детская Клиническая Больница ФВГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России.
15. **Котов Сергей Викторович**, врач-невролог, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

16. **Макашова Елизавета Сергеевна**, врач-невролог ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Центра нервно-мышечной патологии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.
17. **Малкова Надежда Алексеевна**, врач-невролог, д.м.н., профессор кафедры клинической неврологии и нейрогериатрии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, руководитель областного центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».
18. **Мартынов Михаил Юрьевич**, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., первый заместитель генерального директора ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, и.о. заведующего кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, учёный секретарь Всероссийского общества неврологов, член правления Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.
19. **Мельник Евгения Александровна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник Научно-консультативного отдела ФГБНУ «МГНЦ», доцент кафедры генетики неврологических болезней ИВиДПО ФГБНУ «МГНЦ».
20. **Санадзе Александр Георгиевич**, врач-невролог, д.м.н., профессор, заведующий амбулаторным кабинетом для больных миастенией ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Член Всероссийского общества неврологов.
21. **Сепп Елена Константиновна**, врач-невролог, к.м.н., врач-невролог Клиники нервно-мышечных болезней «НМБ».
22. **Сиднев Дмитрий Владимирович**, врач-невролог, д.м.н., заведующий амбулаторным кабинетом для больных миастенией ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Член Всероссийского общества неврологов.
23. **Сидорова Ольга Петровна**, д.м.н., профессор кафедры неврологии ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
24. **Синкин Михаил Владимирович**, врач-невролог, врач функциональной диагностики, д.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ "НИИ СП им. Н.В.

Склифосовского ДЗМ", "СКЛИФ", Член Ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии АСКЛИН.

25. **Терновых Иван Константинович**, ассистент кафедры неврологии с клиникой института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, врач-невролог, младший научный сотрудник НИЛ неврологии и нейрореабилитации РНХИ им. А.Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
26. **Тумуров Дмитрий Александрович**, врач-невролог, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела по изучению боли и соматоформных нарушений ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ, врач-невролог амбулаторного кабинета для больных миастенией ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ, Член Всероссийского общества неврологов.
27. **Шамалов Николай Анатольевич**, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист невролог Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный невролог Департамента здравоохранения г. Москвы, директор института цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА», ответственный секретарь Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

Конфликт интересов:

Члены рабочей группы заявили об отсутствии финансовой или нематериальной заинтересованности по теме разработанной клинической рекомендации. Член(ы) рабочей группы, сообщившие об обстоятельствах, которые могут повлечь за собой конфликт интересов, был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-неврологи, врачи-терапевты, врачи-педиатры, врачи общей практики (семейные врачи);
2. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты;
3. Преподаватели, научные сотрудники.

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

| УДД | Расшифровка   |
|-----|---|
| 1   | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа   |
| 2   | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3   | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования             |
| 4   | Несравнительные исследования, описание клинического случая  |
| 5   | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов  |

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УДД | Расшифровка  |
|-----|--|
| 1   | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа   |
| 2   | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3   | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования                                      |
| 4   | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»       |
| 5   | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов        |

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УУР | Расшифровка   |
|-----|---|
| А   | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)                             |
| В   | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)              |
| С   | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

#### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

**Список лекарственных препаратов, противопоказанных при МГ**

| Препарат   | Комментарий   |
|--|---|
| <p>Антибактериальные препараты системного действия из группы аминогликозидов (гентамицин**, тобрамицин** и др.)</p>                    | <p>Применяется при грамотрицательных бактериальных инфекциях. Могут привести к ухудшению состояния. Использовать с осторожностью и только в том случае если нет альтернативного лечения.</p>  |
| <p>Антибактериальные препараты системного действия из группы фторхинолонов (ципрофлоксацин**, левофлоксацин**, офлоксацин** и др.)</p> | <p>Часто назначаемые антибактериальные препараты системного действия широкого спектра действия. Могут привести к ухудшению состояния. Избегать использования или использовать с осторожностью и только в том случае если нет альтернативного лечения.</p>                     |
| <p>Антибактериальные препараты системного действия из группы макролидов (эритромицин, азитромицин**, кларитромицин** и др.)</p>        | <p>Часто назначаемые антибактериальные препараты системного действия при грамположительных бактериальных инфекциях. Могут привести к ухудшению состояния. Избегать использования или использовать с осторожностью и только в том случае если нет альтернативного лечения.</p> |
| <p>Бета-адреноблокаторы</p>  | <p>Назначаются при гипертонии, заболеваниях сердца и мигрени, но потенциально опасны при МГ. Могут привести к обострению МГ. Использовать с осторожностью.</p>  |
| <p>Прокаинамид**</p>   | <p>Применяется при нарушениях сердечного ритма. Может вызвать обострение МГ. Использовать с осторожностью.</p>  |
| <p>Препараты ботулинического токсина</p>   | <p>Пресинаптический блокатор нервно-мышечной передачи. Избегать использования.</p>  |

|   |  |
|---|--|
| Хлорохин и гидроксихлорохин**   | Используются для лечения / профилактики малярии и некоторых аутоиммунных заболеваний. Может вызвать ухудшение состояния при МГ. Использовать с осторожностью только при крайней необходимости и под наблюдением.   |
| Глюкокортикоиды   | Входят в стандартную схему лечения МГ, но может вызвать временное ухудшение в течение первых 2 недель, что требует настороженности при начале терапии.   |
| Пеницилламин**  | Используется при болезни Вильсона и ревматоидном артрите. Избегать использования.  |
| Моноклональные антитела (ипилимумаб**, пембролизумаб**, атезолизумаб**, ниволумаб**)  | Используются для лечения некоторых видах онкологических заболеваний. Могут провоцировать развитие МГ или ухудшать течение заболевания. Использовать с осторожностью в зависимости от онкологического статуса.      |
| Рентгеноконтрастные средства, содержащие йод  | В отдельных случаях возможно ухудшение состояния при МГ. Использовать с осторожностью  |
| Препараты магния  | Потенциально опасны при внутривенном введении, например, при эклампсии на поздних сроках беременности или гипомагниемии. Использовать только в случае крайней необходимости под контролем состояния пациента       |
| Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин**, правастатин, розувастатин, симвастатин**)   | Используются при гиперхолестеринемии. В некоторых случаях может привести к ухудшению течения МГ. Использовать с осторожностью.   |
| Живые ослабленные вакцины (вакцина для профилактики кори, вакцина для профилактики паротита, вакцина для профилактики краснухи, вакцина для профилактики ветряной оспы, вакцина для профилактики полиомиелита, вакцина для профилактики гриппа (живая), Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, | Не влияют на течение МГ, но противопоказаны пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию в связи с риском развития инфекционных осложнений, связанных с введением живого ослабленного возбудителя заболевания. |

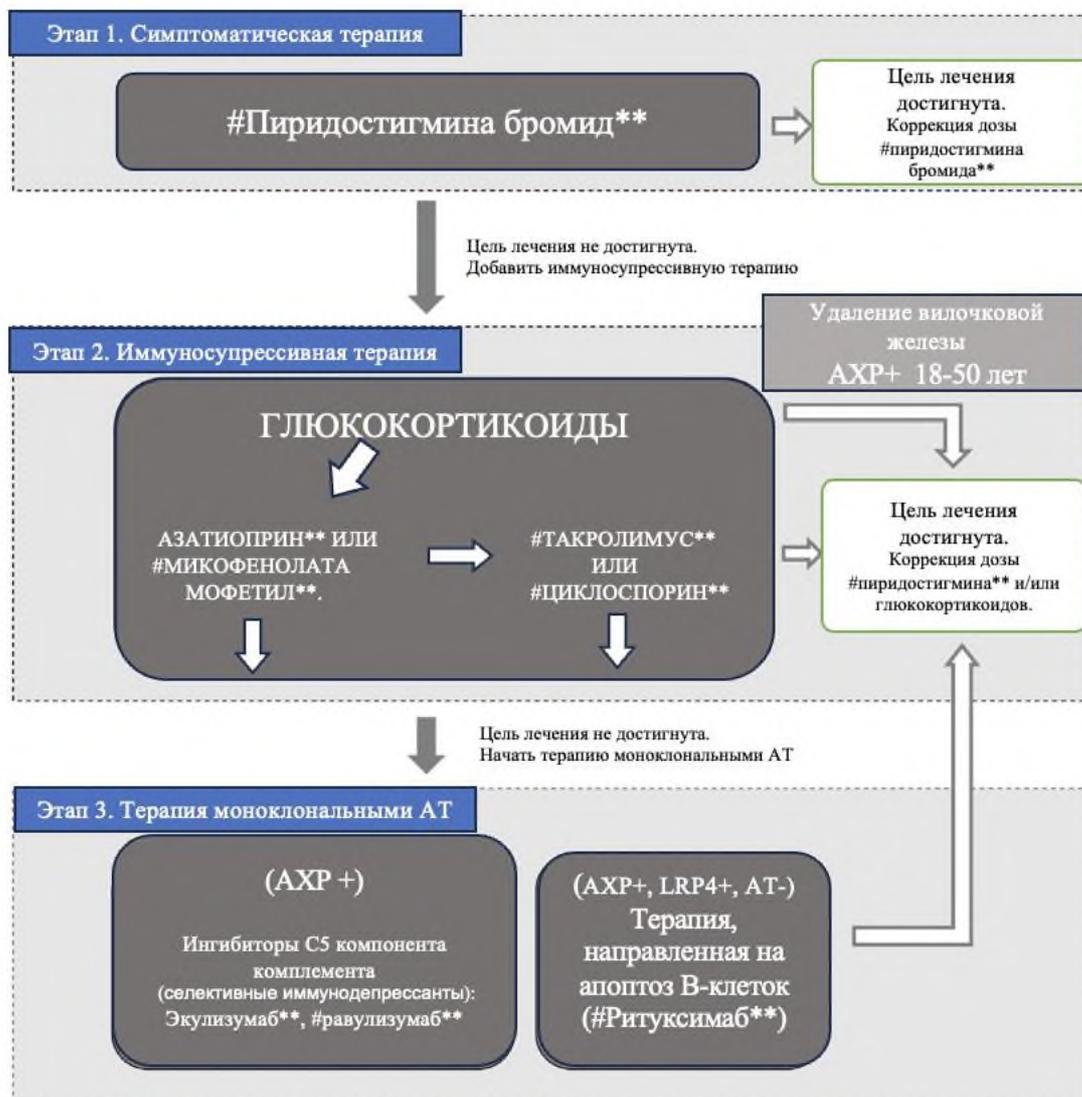
|  |   |
|--|---|
| пентавалентная, живая, вакцина для профилактики оспы, вакцина для профилактики желтой лихорадки) |   |
| Антипсихотические средства, анксиолитики   | Используются для лечения психических расстройств. Могут привести к обострению МГ. Избегать использования.   |
| Миорелаксанты периферического действия   | Используются для расслабления скелетных мышц при проведении общей анестезии при хирургических вмешательствах и ИВЛ. Противопоказаны при тяжелой форме МГ. |
| Натрия оксибутират**   | Средство для неингаляционного наркоза. Противопоказано при миастении.   |
| Мочегонные препараты   | Используются для лечения отеков. Могут привести к обострению МГ. Использовать антагонисты альдостерона и другие калийсберегающие средства                 |

Narayanaswami P. et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. // Neurology. UnitedStates, 2021. Vol. 96, № 3. P. 114–122;

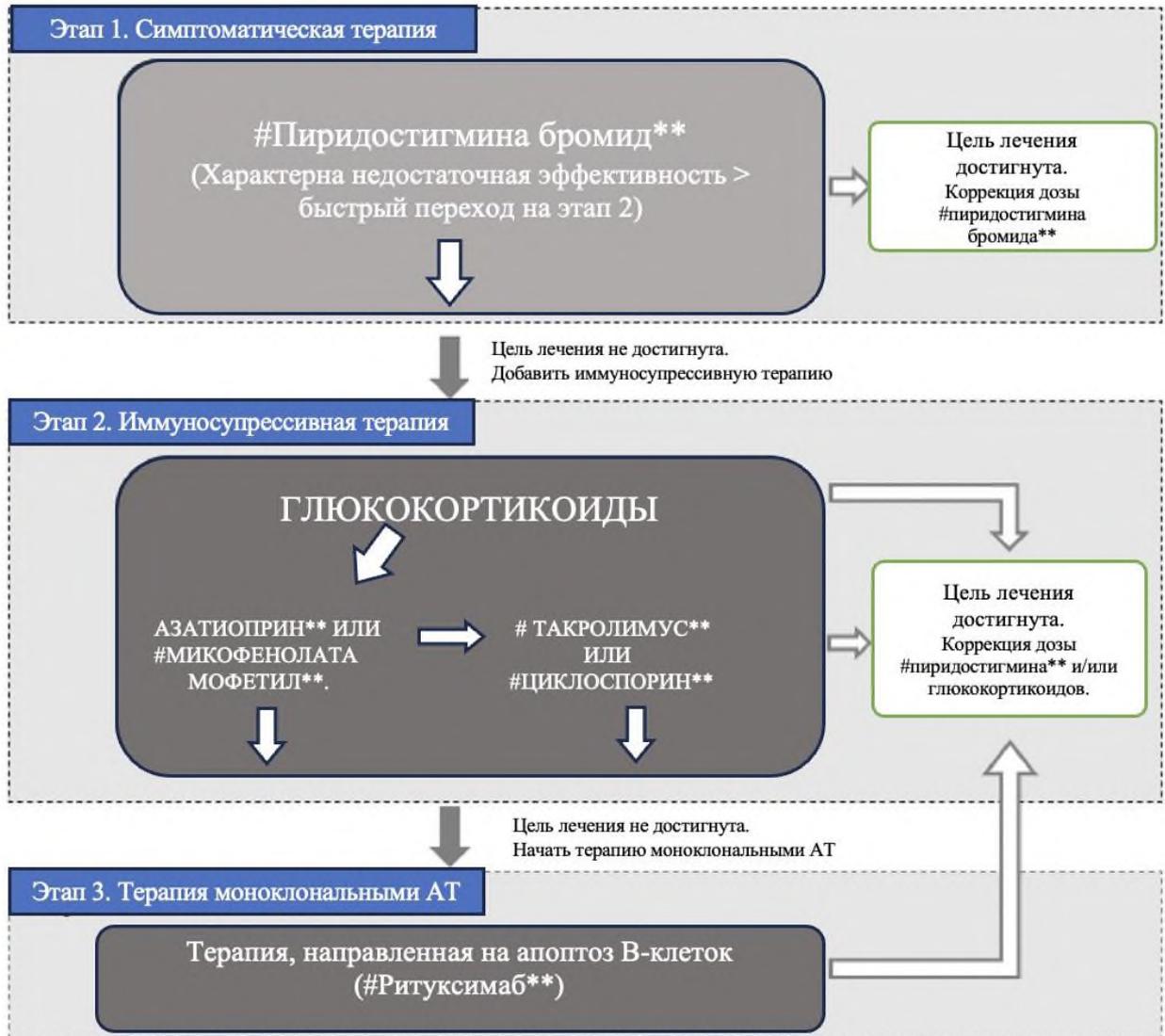
Миастения и миастенические синдромы / Санадзе А. Г. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 256 с.

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача

### Лечение серопозитивной генерализованной МГ (АХР+)



## Лечение серонегативной генерализованной МГ (MuSK+)



## Лечение глазной формы МГ



## Приложение В. Информация для пациента

### 1. Что такое миастения?

Миастения — это аутоиммунное заболевание, при котором нарушается передача сигналов от нервов к мышцам. Это приводит к **мышечной слабости**, усиливающейся при нагрузке и улучшающейся в покое.

### 2. Основные симптомы

- **Глаза:** опущение век (птоз), двоение в глазах (диплопия).
- **Лицо и горло:** трудности с жеванием, глотанием, невнятная речь.
- **Конечности:** слабость в руках/ногах, быстрая утомляемость.
- **Дыхание:** одышка, слабость дыхательных мышц (требует экстренной помощи!).

### 3. Что делать при ухудшении состояния?

- **Миастенический криз** (резкая слабость, нарушение дыхания/глотания):
  - Немедленно вызвать скорую помощь (103/112)!
  - Сообщить врачу о диагнозе «миастения».
- **Плановое обращение к врачу:** при нарастании слабости, инфекциях, изменении реакции на препараты.

### 4. Лечение: ключевые правила

- **Препараты:**
  - *#Пиридостигмина бромид\*\** — улучшает нервно-мышечную передачу (принимать строго по графику!).
  - *Кортикоиды и иммунодепрессанты* — снижают активность иммунной системы.
  - *Моноклональные антитела* — в тяжелых случаях.
- **Немедикаментозные методы:** плазмаферез, тимэктомия (удаление вилочковой железы).
- **Важно:**
  - Не пропускать прием препаратов!
  - Избегать самолечения — многие лекарства опасны при миастении (см. раздел 5).

### 5. Опасные факторы и запреты

- **Избегайте:**
  - *Стресс, недосып, физическое переутомление.*

- *Инфекции* — соблюдайте гигиену, вакцинируйтесь (только после консультации с врачом!).
- *Лекарства:*
  - Антибактериальные препараты системного действия (аминогликозиды, фторхинолоны).
  - Миорелаксанты, препараты магния, бета-блокаторы.
  - Снотворные и седативные средства без согласования с врачом.
- *Перегрев* (сауны, горячие ванны).

## 6. Образ жизни: рекомендации

- **Режим дня:** чередуйте активность и отдых. Избегайте длительной нагрузки на одну группу мышц.
- **Питание:**
  - Ешьте мягкую пищу при нарушении глотания.
  - Принимайте #пиридостигмина бромид\*\* за 30–40 мин до еды для улучшения жевания.
- **Физическая активность:**
  - Умеренные упражнения (ходьба, плавание, йога) после консультации с врачом.
- **Безопасность дома:**
  - Установите поручни в ванной, избегайте скользких поверхностей.

## 7. Беременность и миастения

- Планируйте беременность в период ремиссии.
- Регулярно наблюдайтесь у невролога и акушера-гинеколога.
- Некоторые препараты (например, #азатиоприн\*\*) могут быть безопасны, но требуют контроля.

## 8. Контакты

- Лечащий врач-невролог: \_\_\_\_\_
- Телефон скорой помощи: 103/112.
- Экстренный контакт родственника: \_\_\_\_\_

### Важно!

- Носите с собой *медальон/браслет* с указанием диагноза.
- Ежегодно проходите обследование по согласованию с лечащим врачом.

**Проверьте себя:**

- Знаете ли вы симптомы миастенического криза?
- Всегда ли носите с собой список принимаемых препаратов?
- Обсудили ли с врачом план действий при инфекциях/стрессах?

*Данная памятка не заменяет консультацию врача. Индивидуальные рекомендации уточняйте у специалиста.*

**Достоверность подтверждена:**

- Рекомендации MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America).
- Методическое пособие Санадзе А.Г. «Как жить с миастенией».
- Актуальные клинические протоколы лечения (2020–2023 гг.).

Если вы обнаружили неточности или нуждаетесь в дополнении, свяжитесь с вашим лечащим врачом

**Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

**Шкала комитета медицинских исследований для оценки мышечной силы**

**Название на русском языке:** Шкала комитета медицинских исследований для оценки мышечной силы

**Оригинальное название:** The Medical Research Council Manual Muscle Testing (MRC)

**Источник:** Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. Muscle Nerve. 1991 Nov;14(11):1103-9. doi: 10.1002/mus.880141111. PMID: 1745285.

<https://www.ukri.org/councils/mrc/facilities-and-resources/find-an-mrc-facility-or-resource/mrc-muscle-scale/>

**Тип (подчеркнуть):**

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить)

**Назначение:** для количественной оценке мышечной силы

**Содержание:**

| Сила мышц  | Баллы |
|--|-------|
| Нормальная мышечная сила   | 5     |
| Движение с преодолением активного сопротивления (сила снижена) и силы тяжести      | 4     |
| Движение с преодолением силы тяжести в полном объеме                               | 3     |
| Движение конечности без преодоления силы тяжести                                   | 2     |
| Видимое сокращение мышц без движения в суставе (не оценивается при сгибании бедра) | 1     |
| Отсутствие видимых мышечных сокращений   | 0     |

*Примечание: оценку MRC для каждой мышцы указывать целыми числами.*

**Ключ (интерпретация):** проводится балльная оценка силы тестируемых мышц, согласно данным, приведенным в таблице

**Пояснения:** основу тестирования всех мышц составляют принципы мануального мышечного тестирования. Специалисту следует знать положение тестируемой части тела и какое движение позволяет в наибольшей степени нагрузить тестируемую мышцу. Специалист следит, чтобы мышцы-агонисты были, по возможности, "выключены" из движения, а тестируемая мышца максимально "включалась" в работу.