



МОНИКИ

1775

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского»

ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Б.В. Агафонов, С.В. Котов, О.П. Сидорова

Пароксизмальная миоплегия

Учебное пособие

Гиперкалиемия

Гиперальдостеронизм

Периодический паралич

Тиреотоксический паралич

Интермиттирующая миоплегия

Гипокалиемия

Надпочечниковая недостаточность

Пароксизмальная миоплегия

Мышечная слабость

Нормокалиемия

ДНК-диагностика



Министерство здравоохранения Московской области
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского»
Факультет усовершенствования врачей

«Утверждаю»
Декан факультета усовершенствования врачей
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
профессор Б.В. Агафонов
Протокол заседания ученого совета № 1 от 24.03.2015

Б.В. Агафонов, С.В. Котов, О.П. Сидорова

Пароксизмальная миоплегия

Учебное пособие

Москва
2021

УДК 616.7

ББК 54.18

A23

Авторы:

Б.В. Агафонов – канд. мед. наук, профессор, декан факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

С.В. Котов – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

О.П. Сидорова – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. неврологического отделения, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Рецензенты:

Л.Г. Турбина – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

А.С. Кадыков – д-р мед. наук, профессор, заведующий 3-м неврологическим отделением ФГБНУ НЦН

Б.В. Агафонов, С.В. Котов, О.П. Сидорова

A23 Пароксизмальная миоплегия. Учебное пособие. —
М.: Издательство «Перо», 2021. — 12 с.

ISBN 978-978-5-00189-100-0

В учебном пособии представлена информация о состояниях обездвиженности, сопровождающихся изменением уровня калия в крови. Излагается план обследования больных пароксизмальной миоплегией, приводятся методы лечения различных форм заболевания.

Пособие предназначено для неврологов, терапевтов, генетиков.

ISBN 978-5-00189-100-0

© ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского, 2021

Введение

Пароксизмальная миоплегия (син.: миоплегия, периодический семейный паралич, интермиттирующая миоплегия) – редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Пароксизмальные миоплегии относятся к группе заболеваний, обусловленных мутациями генов, кодирующих ионные каналы (проводящие ионы кальция, натрия, хлора, калия и неспецифические ионные каналы).

Классификация пароксизмальных миоплегий основана на показателе изменения уровня калия в сыворотке крови. Различают 3 формы пароксизмальных миоплегий:

- периодический гипокалиемический паралич;
- периодический гиперкалиемический паралич;
- периодический нормокалиемический паралич.

Для всех форм периодического паралича характерны следующие общие признаки:

- приступы паралича могут длиться от 1 часа до нескольких дней;
- слабость может быть локализованной или генерализованной;
- сухожильные рефлексy во время приступа могут быть снижены или отсутствовать;
- мышечные волокна во время приступа становятся нечувствительными к прямой и непрямой электростимуляции;
- генерализованные приступы начинаются с проксимальных мышц и затем распространяются дистально;
- дыхательные и краниальные мышцы, как правило, бывают свободны от поражения, но иногда паралич распространяется и на эти мышцы;
- отдых после физического напряжения провоцирует слабость мышц, которые были напряжены, но продолжительное легкое физическое напряжение может прервать приступ;
- физическое напряжение, ограниченное одной мышцей или небольшой группой мышц, может вызвать слабость напрягаемых мышц без изменения уровня калия в крови;
- слабость в мышцах может быть вызвана холодом.

Несмотря на имеющееся сходство, формы периодического паралича различаются по реакции на прием натрия, калия или углеводов, а также на некоторые другие факторы.

Гипокалиемическая пароксизмальная миоплегия

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью у женщин. Ген болезни находится в области хромосомы 1q31-32. Поражается ген *CACNL1A3*, кодирующий $\alpha 1S$ -субъединицу дигидропиридинового рецептора кальциевого канала. Определена точковая мутация в гене болезни. Заболевание может также вызываться мутациями в гене *SCN4A*.

Первые приступы паралича появляются в течение первого и второго десятилетий жизни, у большинства (около 60%) в возрасте до 16 лет. Приступы вначале редкие, но со временем развиваются чаще и через несколько месяцев или лет могут наблюдаться даже ежедневно. Наибольшая слабость отмечается ночью и при пробуждении, к концу дня мышечная сила постепенно увеличивается. Во время приступов уровень калия в сыворотке крови снижается, могут возникать олигурия и даже анурия, задержка стула, обильное потоотделение. Синусовая брадикардия и электрокардиографические признаки гипокалиемии регистрируются при снижении калия ниже нормы. На четвертом и пятом десятилетиях жизни приступы становятся реже или даже исчезают, однако существует вероятность возникновения повторных приступов, что может приводить к постоянной остаточной слабости.

Приступы гипокалиемического периодического паралича возникают при приеме натрия, углеводов, при возбуждении. Диагностика заболевания основывается на снижении уровня калия в крови во время приступа. Падение уровня калия в крови ниже нормального значения в межприступном периоде позволяет предположить вторичный, а не первичный периодический гипокалиемический паралич. В спорадических случаях необходимо исключать вторичный периодический паралич при потере калия через почки, желудочно-кишечный тракт, при тиреотоксикозе. В диагностике помогает проведение провоцирующих тестов:

1) дают внутрь глюкозу (2 г/кг массы тела). При этом приступ может развиваться в течение 2–3 часов;

2) внутривенно вводят глюкозу в дозе 1,5–3 г/кг. В течение 60 минут может возникнуть слабость (проводится при неэффективности первого теста);

3) вводят 500–700 мл 40% раствора глюкозы с 20 ед инсулина внутривенно капельно в течение 1 часа. К 30-й минуте введения глюкозы

может возникнуть приступ (проводится в случае отсутствия приступа миоплегии при проведении второго теста);

4) при более продолжительном тесте с глюкозой 50 г глюкозы разводят в 150 мл воды и этот раствор больной выпивает ежедневно в течение 15 часов. При этом тесте парезы появляются между 7 и 15 часами, параличи – между 12 и 16 часами.

Если эти тесты не вызывают приступа, их можно повторить и комбинировать с назначением 2 г соли хлористого натрия, которые больной принимает внутрь каждый час (всего 4 раза). Снижение уровня калия в крови вызывает приступ. Прием 2,5–7,5 г калия хлорида уменьшает слабость.

Отрицательный провоцирующий тест не исключает диагноз первичного гипокалиемического периодического паралича, так как в это время больной может быть невосприимчивым к тесту. Провоцирующий тест с глюкозой никогда не назначают больным с гипокалиемией. Провоцировать приступ может также диуретический препарат циклопентиазид, назначаемый по 0,0005 г 3 раза в сутки ежедневно в течение 3 дней.

Гиперкалиемическая пароксизмальная миоплегия

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью. Ген заболевания *SCN4A* локализован в хромосоме 17q23-q25. Ген кодирует α -субъединицу натриевых мышечных каналов. Отмечается точковая мутация в гене.

Приступы часто начинаются в первом или втором десятилетии жизни и могут быть короткими или продолжаться несколько дней, чаще в дневное время. В межприступном периоде уровень калия сыворотки нормальный или слегка ниже нормы. Во время приступа уровень калия повышается, но может не превышать нормальный уровень. На электрокардиограмме увеличивается амплитуда зубца Т. Уровень натрия в сыворотке снижается, уровень хлоридов также снижается или не изменяется. Увеличивается экскреция калия с мочой. Приступы паралича провоцируют или увеличивают холод, голодание, беременность, прием калия, глюкокортикоидов.

Диагноз основывается на данных семейного анамнеза, провоцирующем воздействии хлористого калия. Внутрь натощак принимают 2–10 г калия хлорида; через 20–30 минут после этого развивается приступ.

Нормокалиемическая пароксизмальная миоплегия

Заболевание наследуется аутосомно-доминантно с высокой пенетрантностью. Описаны мутации в 13-м экзоне гена *SCN4A*. В 1961 г. Д. Посказер (D. Poscazer) и Д. Керр (D. Kerr) описали семью, в которой у 21 человека были приступы такой формы миоплегии. Первый приступ возникает в возрасте до 10 лет, они усиливаются или провоцируются отдыхом после физического напряжения, воздействием холода, алкоголя, приемом калия. Большие дозы натрия уменьшают слабость, но назначение глюкозы не эффективно. Уровень электролитов в сыворотке крови не изменяется. От гиперкалиемической пароксизмальной миоплегии заболевание отличается отсутствием действия глюкозы и увеличением уровня калия в сыворотке во время приступа. Полный паралич обычно длится около 1–2 недель, в некоторых случаях – 2–3 недели. Приступ возникает 1 раз в месяц. У всех больных была отмечена длительная остаточная слабость между приступами. Мышечная слабость, как правило, прогрессировала.

Миоплегические синдромы

Иногда приступы миоплегии возникают как осложнения различных заболеваний или медикаментозной терапии. В этих случаях они рассматриваются как фенкопии наследственного заболевания, то есть болезни, имеющие одинаковую клиническую картину, но различную этиологию.

Тиреотоксический периодический паралич имеет сходство с первичным гипокалиемическим периодическим параличом: те же изменения содержания электролитов в крови и моче во время приступа и в реакции на глюкозу, инсулин, калий, холод, расслабление после напряжения. В 85% случаев заболевание начинается в возрасте от 20 до 39 лет. В 95% случаев приступы прекращаются, когда восстанавливается эутиреоидная стадия функции щитовидной железы. При гипертиреоидной стадии вновь возникает приступ паралича.

Пароксизмальный паралич, вторичный к потере соли через почки и желудок, является следствием гипокалиемии, вызванной потерей калия при поносе и рвоте. Заболевания почек могут сопровождаться миоплегическим синдромом.

Приступ пароксизмальной миоплегии может развиваться при *отравлении барием*. При этом отмечают рвоту, диарею, артериальную

гипертензию, нарушение сердечного ритма, мышечные подергивания, судороги, гипокалиемию и паралич мышц. Данные симптомы обусловлены тем, что барий блокирует выход калия из мышечных клеток.

Вторичный периодический паралич может возникать при значительном повышении уровня калия в сыворотке крови при *надпочечниковой недостаточности*. Отдых после напряжения провоцирует слабость, так же как и при первичной пароксизмальной миоплегии. Вторичный периодический паралич предполагают при очень высоком уровне калия в сыворотке крови в течение приступа, персистирующей гиперкалиемии между приступами и наличии заболевания надпочечников.

Известны случаи периодической миоплегии у больных с *первичным гиперальдостеронизмом*, при котором отмечается дефицит калия в результате полиурии.

Приступы миоплегии могут возникать у пациентов с гипернатриемией, связанной с ослаблением чувства жажды и *нарушением высвобождения антидиуретического гормона*.

Приступы мышечной слабости могут вызвать различные медикаменты, способствующие выделению калия из организма: диуретики, слабительные.

Лечение пациентов с пароксизмальными миоплегиями

При *первичном гипокалиемическом периодическом параличе* назначают по 1–2 столовых ложки 10% раствора хлористого калия каждые 1–2 часа (2–10 г хлористого калия в 10–25% растворе, не содержащем глюкозу). Если через 3–4 часа улучшения нет, препарат можно дать повторно. Внутривенное введение хлористого калия осуществляют редко, при острых приступах. В течение 1–2 часов вводят 3 г хлористого калия в 1 л изотонического раствора хлорида натрия. Профилактическое лечение включает диету с низким содержанием натрия (2–3 г в день), углеводов (60–80 г в день). Рекомендуются богатые калием продукты: бананы, сушеные фрукты, курага, чернослив, сыр, молочные продукты, нежирные сорта мяса, картофель. Назначают спиронолактон по 100–300 мг ежедневно. Препарат может иметь побочные действия: развитие гинекомастии у мужчин, андрогенных эффектов у женщин (гирсутизм, грубый голос, дисменорея). Калийсберегающий диуретик триамтерен применяют по 0,1–0,2 г в сутки в 1–2 приема.

При *первичном гиперкалиемическом периодическом параличе* во время приступа внутривенно назначают 500–1000 мл 10% раствора глюкозы в течение 1 часа с 10–15 ед инсулина или внутрь назначают глюкозу в дозе 2 г/кг и подкожно 15–20 ед кристаллического инсулина. Глюконат кальция (0,5–2 г внутривенно) или хлористый кальций (10% – 10 г внутривенно) могут способствовать прекращению приступа. Профилактическое лечение включает прием пищи с высоким содержанием углеводов. Следует избегать голодания, переохлаждения, физического перенапряжения, приема калийсберегающих диуретиков. Рекомендуют увеличение потребления поваренной соли, дробный прием пищи с меньшим интервалом между отдельными приемами. Назначают гидрохлоротиазид (по 25 мг 5 раз в неделю), ацетазоламид (по 0,25–0,75 г/сут 3 дня подряд, затем 3 дня перерыв).

При лечении *нормокалиемического периодического паралича* целесообразно осуществлять дополнительные приемы с пищей поваренной соли (8–10 г ежедневно). Возможно использование ацетазоламида (по 0,25 г 2–3 раза в сутки в течение 3 дней с последующим перерывом 3 дня).

При *симптоматических формах пароксизмальной миоплегии* лечение сводится к коррекции основного заболевания. Необходимо соблюдение калиевого баланса.

Медико-генетическое консультирование при пароксизмальных миоплегиях включает уточнение диагноза, формы заболевания, а также определение риска болезни для детей и сибсов больного. Риск для детей высокий – 50%, методов пренатальной диагностики нет. Для сибсов больного риск заболевания высокий – 50%, если болен отец или мать пробанда.

Проводится ДНК-диагностика гипокалиемического паралича – поиск мутаций в экзонах 12, 18, 19 гена *SCN4A*, гиперкалиемического паралича – поиск мутаций в экзонах 13 и 24 гена *SCN4A*, нормокалиемического паралича – поиск мутаций в экзоне 13 гена *SCN4A*.

Заключение

Диагностика пароксизмальной миоплегии представляет собой актуальную проблему. Следует проводить дифференциальный диагноз заболевания с миастенией, синдромом Гийена – Барре, эпилепсией и другими заболеваниями. Профилактика приступов пароксизмальной миоплегии зависит от формы заболевания, уровня калия в крови

во время приступа. Возможно подтвердить диагноз с помощью ДНК-диагностики, выявить носителей гена болезни и провести пренатальную диагностику.

Литература

Неретин В.Я., Агафонов Б.В., Сидорова О.П. Медико-генетическое консультирование при наследственных и врожденных болезнях нервной системы. М.: Медицина, 2004.

Abbott G.W., Butler M.H., Bendahhou S., Dalakas M.C., Ptacek L.J., Goldstein S.A. MiRP2 forms potassium channels in skeletal muscle with Kv3.4 and is associated with periodic paralysis // *Cell*. 2001. Vol. 104(2). P. 217–231.

Boerman R.H., Ophoff R.A., Links T.P., van Eijk R., Sandkuijl L.A., Elbaz A., Vale-Santos J.E., Wintzen A.R., van Deutekom J.C., Isles D.E., et al. Mutation in DHP receptor alpha 1 subunit (CACLN1A3) gene in a Dutch family with hypokalaemic periodic paralysis // *J. Med. Genet.* 1995. Vol. 32(1). P. 44–47.

Corbett V.A., Nuttall F.Q. Familial hypokalemic periodic paralysis in blacks // *Ann. Intern. Med.* 1975. Vol. 83(1). P. 63–65.

Тестовые вопросы

1. Сколько форм пароксизмальной миоплегии принято выделять?

- а) 2
- б) 3

2. Снижение калия в крови наблюдается при:

- а) гипокалиемической пароксизмальной миоплегии
- б) гиперкалиемической пароксизмальной миоплегии

3. При пароксизмальной миоплегии приступ длится:

- а) 1 минуту
- б) несколько часов

4. Какое из следующих утверждений верно?

- а) при пароксизмальной миоплегии отдых после физического напряжения провоцирует слабость мышц, которые были напряжены, но продолжительное легкое физическое напряжение может прервать приступ
- б) при пароксизмальной миоплегии отдых после физического напряжения не провоцирует слабость мышц, которые были напряжены

5. Какое из следующих утверждений верно?

- а) при пароксизмальной миоплегии физическое напряжение, ограниченное одной мышцей или небольшой группой мышц, может вызвать слабость напрягаемых мышц без изменения уровня калия в крови
- б) при пароксизмальной миоплегии физическое напряжение, ограниченное одной мышцей или небольшой группой мышц, не вызывает слабость напрягаемых мышц без изменения уровня калия в крови

6. Какое из следующих утверждений верно?

- а) при пароксизмальной миоплегии холод может вызвать слабость
- б) при пароксизмальной миоплегии холод никогда не вызывает слабость

7. Верно ли следующее утверждение: несмотря на имеющееся сходство, формы периодического паралича различаются по ответу на прием натрия, калия или углеводов, а также на некоторые другие факторы:

- а) да
- б) нет

8. Верно ли следующее утверждение: пароксизмальные миоплегии относятся к группе заболеваний, обусловленных мутациями генов, кодирующих ионные каналы (проводящие ионы кальция, натрия, хлора, калия и неспецифические ионные каналы):

- а) да
- б) нет

9. Для провокации приступа при гипокалиемическом параличе назначают:

- а) глюкозу
- б) физиологический раствор

10. Для провокации приступа при гиперкалиемическом параличе назначают:

- а) хлористый калий
- б) витамин В₁

Ответы

1 – б; 2 – б; 3 – б; 4 – а; 5 – а; 6 – а; 7 – а; 8 – а; 9 – а; 10 – а.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
(129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2)

Агафонов Борис Валентинович
Котов Сергей Викторович
Сидорова Ольга Петровна

Пароксизмальная миоплегия

Учебное пособие

Редактор: Л.Ю. Заранкина

Оригинал-макет: А.В. Васюк

Издательство «Перо»
109052, Москва, Нижегородская ул., д. 29–33, стр. 27, ком. 105
Тел.: (495) 973–72–28, 665–34–36
www.pero-print.ru e-mail: info@pero-print.ru
Подписано в печать 28.04.2021. Формат 60х90/16.
Бумага офсетная. Усл. печ. л. 0,75. Тираж 50 экз. Заказ 363.
Отпечатано в ООО «Издательство «Перо»

ISBN 978-5-00189-100-0



9 785001 891000



МОНИКИ

1775