

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Хуршилов Арсланбек Багадулович

Клинико-эпидемиологическая характеристика миастении в
Ленинградской области

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

ЗАСЛАВСКИЙ Леонид Григорьевич

Доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4	
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ		
1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе миастении	11	
1.2. Клинические проявления и классификация миастении	16	
1.3. Эпидемиология миастении	25	
1.4. Современные методы лечения миастении	29	
1.5 Качество жизни больных миастенией	38	
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		
2.1. Общая характеристика объекта исследования	43	
2.2. Клинические методы исследования	44	
2.3. Инструментальные и лабораторные методы исследования	48	
2.4. Методы исследования качества жизни и психологического статуса	49	
2.5. Статистическая обработка данных	51	
ГЛАВА 3. ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИАСТЕНИИ В ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ		52
ГЛАВА 4. СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ МИАСТЕНИИ		60
ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИАСТЕНИИ В ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ		64
ГЛАВА 6. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МИАСТЕНИИ		74
ГЛАВА 7. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ В ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ		82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	87	

ВЫВОДЫ	95
Рекомендации к практическому применению	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	98

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы:

Миастения – хроническое, аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением нервно-мышечной передачи в ацетилхолиновых, никотиновых рецепторах поперечнополосатой мускулатуры, клинически проявляющееся патологической мышечной утомляемостью. [□а.14, 4, 17].

По данным современной литературы, заболевание встречается у представителей обоих полов, во всех возрастных группах и практически во всех этнических группах. За последние 60 лет по всему миру проведено большое количество исследований по изучению эпидемиологических показателей миастении, в целом указывающих на рост распространенности и заболеваемости данной патологии. [134, 68, 66].

В 1996 г. L. Phillips провел аналитический обзор международных научных публикаций за период с 1950 по 1995 г., установив рост заболеваемости и распространенности миастении при достаточно стабильных показателях смертности. В 2010 г. Carr AS. с соавторами, опубликовали данные метаанализа 55 работ, посвященных эпидемиологии миастении, проведенных в различных регионах мира и опубликованных с 1950 по 2007 г. Авторы отмечают увеличение заболеваемости миастенией с начала 80-х годов, что, по их мнению, обусловлено улучшением диагностики после открытия в 1976 г. антител к ацетилхолиновым рецепторам. Подтверждением этому могут служить показатели заболеваемости до и после 1976 г. - 3,5 и 6,5 на 1 млн. населения, соответственно.

В большинстве научных работ, посвященных проблеме эпидемиологии миастении, отмечается рост заболеваемости в последние годы, а также увеличение количества больных старше 40 лет. Данный факт, по мнению большинства исследователей, связан с улучшением диагностики и лечения миастении и, следовательно, увеличением продолжительности жизни больных. С

другой стороны, растет число больных с дебютом миастении в зрелом и пожилом возрасте. [26, 10, 86].

В настоящее время имеется лишь небольшое количество исследований, посвященных проблеме эпидемиологии миастении в Российской Федерации. Показатели распространенности и заболеваемости определены в Республике Башкортостан [Ошибка! Источник ссылки не найден.], Республике Коми [1], Московской области [12] и Самарской области [31]. По данным Т. В. Романовой (2012) за 5 лет с момента организации миастенического центра в Самарской области выявляемость заболевания увеличилась вдвое, а сроки первичной постановки диагноза сократились в 2,5 раза.

К настоящему времени не проведено полноценного исследования клинико-эпидемиологических показателей в Ленинградской области. Данные о распространенности, ежегодной заболеваемости, клинических формах и различных вариантов дебюта имеют как научное, так и практическое значение, так как позволяют использовать полученные данные для оптимизации терапевтических и реабилитационных мероприятий, а также планировать ресурсы системы здравоохранения.

Отличительной особенностью миастении по сравнению с другими аутоиммунными заболеваниями нервной системы является тесная связь с вилочковой железой. У больных миастенией гиперплазия вилочковой железы встречается, по данным различных источников, в 70-90% случаев, а тимомы - в 10-25% случаев [3]. Работами многих отечественных и зарубежных авторов, показана высокая эффективность тимэктомии (ТЭ) в комплексном лечении аутоиммунной миастении [3, 25]. Вместе с тем, до сих пор остается много вопросов об эффективности ТЭ в ближайшем и отдаленном периодах заболевания.

Среди факторов, выступающих в роли триггера миастении, наряду с инфекционными заболеваниями и физической нагрузкой являются

психоэмоциональные нарушения. [Ошибка! Источник ссылки не найден., 150]. Сопутствующие тревожные и депрессивные расстройства могут влиять на клиническое течение болезни и качество жизни (КЖ) больных. Нельзя не учитывать хроническое психотравмирующее воздействие болезни на личность пациента, влияние перманентной реальной витальной угрозы на психику [24]. В современной, в основном зарубежной литературе, уделено большое внимание оценке КЖ у больных миастенией. В частности, как показали проведенные в Германии [158], Дании и Норвегии [64] исследования, КЖ больных миастенией значительно снижено по сравнению с популяционными данными. Показатели и динамика КЖ являются важнейшими критериями эффективности различных методов терапии. Причиной ухудшения КЖ, наряду с основными проявлениями заболевания, является сопутствующая соматическая патология и тревожно-депрессивные расстройства. [24,158]. В русскоязычной литературе встречаются лишь единичные исследования, посвященные оценке КЖ больных миастенией [1, 29, 44].

Цель исследования: Оптимизировать подходы к лечебным мероприятиям больным миастенией на основании результатов исследования клинико-эпидемиологических характеристик, качества жизни и отдаленных результатов хирургического лечения миастении в Ленинградской области.

Задачи исследования:

1. Определить основные клинико-эпидемиологические показатели миастении в Ленинградской области.
2. Определить наличие и характер сопутствующих заболеваний у больных миастенией
3. Провести сравнительный анализ эффективности хирургического лечения миастении у больных с тимоматами и гиперплазией тимуса в отдаленном периоде.

4. Провести исследование тревожных и депрессивных расстройств у больных миастенией и их влияние на течение заболевания.
5. Провести исследование качества жизни у больных миастенией в Ленинградской области относительно популяционных показателей.

Научная новизна:

1. Уточнены данные основных эпидемиологических показателей миастении в Ленинградской области. Достоверно определены распространенность, заболеваемость и гендерно-возрастные характеристики миастении в Ленинградской области.
2. На основании исследования репрезентативной выборки уточнена частота и характер сопутствующих расстройств у больных миастенией в отдельно взятом регионе.
3. Подтверждено положительное влияние тимэктомии у больных с тимомой и гиперплазией тимуса, показана динамика состояния в отдаленном периоде заболевания.
4. Выявлено снижение качества жизни у больных миастенией в Ленинградской области относительно популяционных данных. Определено взаимное влияние тревожно-депрессивных расстройств и тяжести течения заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы:

Полученные данные позволяют оценить распространенность и заболеваемость миастенией в Ленинградской области, территориальное распределение и гендерно-возрастные особенности, что позволит планировать ресурсы здравоохранения для помощи больным данными заболеваниями.

Выявлена высокая распространенность сопутствующих заболеваний, в частности, и осложнений, обусловленных, во многом, побочными эффектами глюкокортикостероидов и цитостатиков, применяемых для лечения больных

миастении.

Показана эффективность хирургического лечения миастении у больных с тимоматами и гиперплазией тимуса в отдаленном периоде, выявлено влияние длительности предоперационного периода (от дебюта первых симптомов до тимэктомии) на эффективность тимэктомии.

Определено наличие умеренных тревожно-депрессивных расстройств у больных миастенией на различных сроках заболевания. Выявлено снижение качества жизни относительно популяционных показателей больных миастенией в Ленинградской области. Показана необходимость комплексного расширенного изучения тревожно-депрессивных расстройств у больных миастенией. Определена структура нарушений качества жизни, определена необходимость психотерапевтической коррекции в комплексном лечении больных миастенией.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. С учетом численности населения Ленинградской области распространенность МГ среди жителей старше 18 лет составила 5,4 случаев, а средняя заболеваемость за последние 5 лет составила 0,34 на 100 тыс. населения.
2. Для больных миастенией характерна высокая частота сопутствующих заболеваний - 65,3%. Наличие сопутствующих расстройств характерно для больных с тяжелыми формами заболевания. У больных, получающих ГКС, достоверно чаще отмечаются сопутствующие заболевания и осложнения терапии. Наиболее часто отмечаются гипертоническая болезнь и другие заболевания сердечнососудистой системы – 41% случаев, гормональные расстройства, в том числе заболевания щитовидной железы – 32,2% случаев.

3. Уменьшение клинических проявлений миастении после тимэктомии отмечается с первого года ($p=0.0023$), и достигает наибольшего эффекта у больных с гиперплазией к 5-6 году ($p=0.042$), а у больных с тимомой к 3-4 году от оперативного лечения ($p=0.0464$). Проведение тимэктомии наиболее эффективно в первый год от дебюта заболевания.
4. Для больных миастенией в первые 3 года болезни отмечаются преимущественно умеренные тревожные расстройства, сменяющиеся затем легким депрессивным расстройством.
5. Показатели качества жизни у больных миастенией ниже, чем в популяции. При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36, достоверное снижение отмечается по показателям «физического здоровья» PF = 56,7 против 79,6 ($p=0,04$) в общей популяции. Основные показатели качества жизни напрямую зависят от тяжести заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов:

О достоверности результатов исследования свидетельствуют достаточный объем выборки, адекватные методы статистической обработки результатов исследования, проведенные на кафедре клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПБГМУ им. И.П. Павлова с использованием программы Statistica 6.0 и MS Excel стандартного пакета Microsoft Office 2007. Для статистической обработки данных эпидемиологического исследования применялся Хи-квадрат (χ^2) – тест и точный тест Стьюдента при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$.

Материалы диссертации представлены на: всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург

2011); X всероссийском съезде неврологов (Нижний Новгород 2012); научно-практической конференции «XIV Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург 2012), научно-практической конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» 2013 года (Санкт-Петербург 2013 г.)

Личное участие автора в исследовании:

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автор принял непосредственное участие в обследовании, лечении, а также в динамическом наблюдении большинства пациентов. Самостоятельно проведена работа с архивным материалом.

Автором самостоятельно проведено исследование уровня тревоги, депрессии и качества жизни всех пациентов.

Самостоятельно проведен сбор, обработка и анализ полученного научного материала, сформулированы основные положения диссертации и выводы

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления об этиологии и патогенезе миастении

Миастения – хроническое, аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением нервно-мышечной передачи в ацетилхолиновых, никотиновых рецепторах поперечнополосатой мускулатуры, клинически проявляющееся патологической мышечной утомляемостью [a.14, a.17, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Анализ современных научных публикаций по проблеме миастении показывает, что вопросы этиологии данного заболевания остаются мало изученными. Несомненным является многофакторность причин, приводящих к каскаду аутоиммунных реакций, среди которых наиболее важными являются наследственная предрасположенность и хроническая вирусная инфекция. [69, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Отличительной особенностью миастении по сравнению с другими аутоиммунными заболеваниями нервной системы является тесная связь с вилочковой железой. [a.17, a.28]. Большинство авторов получены данные, согласно которым патологию тимуса обнаруживают у 70-90% больных миастенией. Гиперплазия вилочковой железы встречается, по данным различных источников, в 70-90% случаев, а тимомы – в 10-25% [a.101, 25, a.38, a.13]. Согласно современным представлениям, тимус при миастении играет роль органа первичной иммуногенности [a.88, a.159]. Причины этого связаны с нарушением толерантности Т-лимфоцитов к целому ряду антигенных белков тимуса. В частности, в вилочковой железе выявлены структуры никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и структурные аналоги белков поперечнополосатой мускулатуры [a.119, a.96].

Активное развитие иммунологии позволило значительно расширить представления о патогенетических механизмах нарушения нервно-мышечной передачи при миастении. На основании иммуногистохимических исследований доказано, что антигенными мишенями являются структуры, расположенные на пресинаптической и постсинаптической мембранах, а также в мышечной клетке. [Ошибка! Источник ссылки не найден.,51]. К этим мишеням относятся: мышечный ацетилхолиновый рецептор, рианодиновый рецептор (RyR), мышечно-специфическая тирозинкиназа (MuSK), титинпротеин, некоторые цитокины, ганглиозиды миелина нервной ткани и другие белковые структуры [□а.38, □а.115].

Основной патогенетической мишенью при миастении является никотиновый, ацетилхолиновый рецептор (АХР) постсинаптической мембраны, его лигандом является ацетилхолин (АХ), под действием которого происходит деполяризация плазматической мембраны [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Повышение концентрации антител к АХР определяется в сыворотке крови у 80–85 % больных миастенией, что позволило использовать этот показатель в качестве важного диагностического критерия и привело к выделению серопозитивной и серонегативной миастении [□а.108,□а.40]. Мышечные АХР представляют собой пентамерную структуру, состоящую из двух α и по одной β , γ и δ -субъединиц, аминокислотная последовательность которых установлена в 80-х годах прошлого столетия на основании клонирования и секвенирования ДНК [□а.124,□а.123].

Образующиеся в организме больных миастенией антитела к АХР, относятся к иммуноглобулинам класса G (IgG), которые имеют высокое сродство к никотиновым АХР и связываются с его различными регионами. При миастении у человека и ее биологических моделях, IgG можно обнаружить в многочисленных местах внеклеточного сегмента АХР, но иммуногенными являются регионы α – субъединицы АХР [□а.160]. Расположение главного иммуногенного региона на α – субъединицах АХР играет ключевую роль в формировании нарушений нервно-мышечной передачи при миастении, поскольку именно эта субъединица содержит «места связывания» рецептора с медиатором. В последние десятилетия

выявляются новые антитела к различным цитоплазматическим участкам α – субъединицы, характерные для определенных клинических форм миастении. Так, при генерализованной форме миастении основной регион связывания аутоантител расположен на экстрацеллюлярном участке 67-76 α – субъединицы АХР, а при миастении, сочетающейся с тимомой, - на цитоплазматическом участке 371-378 той же субъединицы. [□а.38, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, □а.5].

Интересными представляются выводы исследования важности γ -субъединиц, проведенных отечественным авторами В.Б. Ланцовой и Е.К. Сепп в 2005 г., которыми было показано, что у пациентов с изолированными глазными проявлениями миастении наличие антител не только к α -, но и к γ –субъединице указывает на генерализованный характер заболевания и позволяет отличить локальную глазную форму миастении от генерализованной миастении в случае ее дебюта с глазодвигательных нарушений. Эта особенность позволила разработать иммунологический экспресс-метод диагностики глазной формы миастении и прогнозировать вероятность генерализации болезни [□а.15].

Дополнительной «синаптической мишенью», подвергающейся аутоиммунной агрессии при миастении, является мышечно-специфическая тирозинкиназа (MuSK) – мембранная белковая молекула, принимающая участие в формировании кластеров АХР на постсинаптической мембране при участии аргина и рапсина [□а.151]. Антитела к MuSK были впервые описаны Hoch W. С соавторами в 2001 г. у больных генерализованной серонегативной миастенией. В последние десятилетия было установлено, что 45-50% больных сверхнегативной миастенией имеют антитела к MuSK, в связи с чем большинством авторов выделяется отдельная форма заболевания – MuSK-положительная, протекающая, как правило, в более тяжелом виде [□а.78, □а.122, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Патогенетическое значение антител к MuSK в настоящее время остается до конца не определенным, однако экспериментально доказано, что иммунизация мышей рекомбинантным экстрацеллюлярным доменом MuSK крыс приводит к

уменьшению миниатюрного потенциала концевой пластинки, связанного с уменьшением числа функционирующих АХР [□а.94]. Значительные трудности могут возникнуть при диагностике MuSK позитивных миастений, так как до 30–40 % MuSK-позитивных больных миастенией не реагируют, или слабо реагируют на введение ингибиторов холинэстеразы, что приводит к ложноотрицательной фармакологической пробе с прозеринном и малой эффективности терапии антихолинэстеразными препаратами (АХЭП) [Ошибка! Источник ссылки не найден., 104]. По мнению ряда авторов, электронейромиографическая (ЭНМГ) картина у данной группы больных нередко характеризуется отсутствием декремента амплитуды М-ответа при ритмической стимуляции в клинически пораженных мышцах конечностей, или его малая выраженность даже при значительной мышечной слабости [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден., □а.50, □а.126].

Благодаря развитию современных лабораторных и электрофизиологических методов исследований, доказана значительная роль внесинаптических молекулярных структур в патогенезе миастении [□а.5, □а.51].

Мышечный белок титин представляет собой гигантский белок, массой около 3000 кДа, состоящий из 27 000 аминокислот и составляющий 10 % мышечной массы. Впервые выделен независимо друг от друга японским биохимиком Maquyama K. (1976) и американскими учеными Wang K., McClure J., Tu A. (1979). Многими авторами отмечается повышение концентрации антител к титину при миастении 14ссоциированной с тимомой, что наблюдается у 80–90 % пациентов и контрастирует с редкой их встречаемостью в сыворотке пациентов с атрофией или гиперплазией тимуса [□а.161, □а.52]. В ряде исследований убедительно показано повышение антител к титину у больных зрелого и пожилого возраста, без тимомы, с поздним началом миастении [□а.162, □а.41]. В настоящее время нет достоверных данных, позволяющих связать наличие титина с подтипом опухолевого поражения вилочковой железы.

Еще одна внесинаптическая мишень для аутоиммунной атаки при

миастении – рианодиновые рецепторы саркоплазматического ретикулума (RyR). RyR, относящиеся к хемовозбудимым кальциевым каналам. Основным лигандом рецепторов является природный алкалоид рианодин и кофеин. В настоящее время обнаружено 3 подвида рецепторов: RyR1 – наиболее широко распространённый в скелетных мышцах и некоторых нейронах, в частности, в клетках Пуркинье, RyR2 – в миокарде и мозге, а также RyR3 – в гладких мышцах различных органов и мозге [□а.38, □а.5]. Антитела к RyR были впервые идентифицированы А. Mygland и соавт. В 1992 г. Патогенетическая роль антител к RyR заключается в аллостерическом ингибировании рецепторов с последующим нарушением высвобождения ионов кальция из саркоплазматического ретикулума в ответ на возбуждение сарколеммы [□а.145, □а.119]. Выявления антител к RyR сочетается, по мнению ряда авторов, с более тяжелым течением миастении и с плохим ответом на традиционную терапию [□а.138, □а.137].

В настоящее время продолжают активные исследования по поиску новых антигенных мишеней, в частности, представляет интерес роль антител к LRP4 в формировании миастении. Данные антитела обнаруживаются у больных с серонегативной к АХР и MuSK миастенией, однако остается неясным, каким образом соединение антител с белком MuSK вызывает нарушения нервно-мышечной передачи [□а.132, □а.115, □а.132, □а.136].

Роль тимуса в патогенезе миастении в определенной степени зависит от типа поражения. Так, при гиперплазии тимуса характерно повышение IgG и, в меньшей степени, IgM, а также узкий спектр вырабатываемых антител, в основном это антитела к АХР. Гиперплазия чаще встречается у молодых (до 40 лет) женщин, при этом эффективность тимэктомии в этой группе больных приближается, по данным различных авторов, к 100% [□а.38, □а.99, □а.47]. Атрофия тимуса сопровождается резким уменьшением продукции тимических гормонов и достоверным снижением активности Т-супрессоров с уменьшением продукции IgA и IgG.

Для миастении, сочетающейся с тимомой, характерным является выработка широкого спектра аутоантител, направленных к различным «мишеням» периферического нейромоторного аппарата. Помимо антител к мышечным АХР, выявляются антитела к RyR, мышечному белку титину, нейрональным $\alpha 3$ и $\alpha 7$ субъединицам АХР. Особенно следует отметить, что все эти антитела выявляются только при сочетании миастении с тимомой и не выявляются у больных с тимомой без миастении [□а.35, □а.3].

1.2 Клинические проявления и классификация миастении

Основной клинический симптом при всех формах аутоиммунной миастении – патологическая утомляемость скелетной мускулатуры, усиливающаяся на фоне физических нагрузок и уменьшающаяся после отдыха [□а.17, □а.14, □а.38].

Клиническая картина заболевания крайне вариабельна и зависит от степени поражения определенных групп мышц. Преимущественно вовлекается краниобульбарная и мимическая мускулатура, окулярные и экстраокулярные мышцы, а также мышцы конечностей, при этом выраженность поражения может варьироваться в широких пределах, от одностороннего птоза до вовлечения практически всей скелетной мускулатуры [□а.17, □а.38, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, □а.73].

На основании клинической картины заболевания в нашей стране и за рубежом разработаны многочисленные классификации, учитывающие выраженность процесса, скорость его прогрессирования, распространение мышечной слабости и возраста начала заболевания.

В нашей стране первая классификация миастении была предложена В.С. Лобзиным в 1960 г. и усовершенствована в 1965 г. совместно с А.Г. Пановым и Л.В. Догель [□а.23]. В основу классификации положено определение особенностей клинической картины, выделение ведущего синдрома с учетом расстройств жизненно важных функций и степени тяжести заболевания. Авторы выделяют следующие формы миастении:

I. Генерализованную форму миастении:

- а) без нарушения дыхания и сердечной деятельности;
- б) с нарушением дыхания и сердечной деятельности.

II. Локальные формы миастении:

1. Глоточно-лицевую форму:

- без нарушения дыхания;
- с нарушением дыхания.

2. Глазную форму.

3. Скелетно-мышечную форму:

- без нарушения дыхания и сердечной деятельности;
- с нарушением дыхания и сердечной деятельности.

Достоинством данной классификации можно назвать её компактность, целостность и удобство для практического применения.

Широкое распространение в нашей стране также получила классификация Б.М. Гехта и Н.А. Ильиной, 1965, 1974 г. В ней учитывается характер течения заболевания, степень генерализации миастенического процесса, тяжесть двигательных расстройств и степень их компенсации на фоне ингибиторов АХЭ. Авторы предлагают следующую классификацию миастении:

По характеру течения болезни:

- миастенические эпизоды;
- миастенические состояния;
- прогрессирующая форма;
- злокачественная форма.

По степени генерализации процесса:

- локальные (ограниченные): глазные, бульбарные, лицевые, краниальные, туловищные;
- генерализованные: без бульбарных нарушений, с бульбарными нарушениями и генерализованные с нарушениями дыхания (периодическими дыхательными

кризами).

По степени тяжести двигательных расстройств:

- легкая;
- средней тяжести;
- тяжелая.

По степени компенсации двигательных нарушений на фоне АХЭП:

- полная;
- достаточная;
- недостаточная.

В настоящее время одной из наиболее распространенных в мире является классификация по К. Osserman и G. Jenkins, принятая как международная в 1959 г. на втором симпозиуме по миастении в Лос-Анджелесе и модернизированная в 1971 г. Классификация основывается на использовании двух принципов – возрастного и клинического. Согласно классификации выделяют:

Генерализованная миастения:

- Миастения новорожденных.
- Врожденная миастения.
- Доброкачественная с офтальмопарезом или офтальмоплегией.
- Семейная детская.
- Юношеская миастения.
- Генерализованная миастения взрослых (MGII).
- Легкая (Ia).
- Тяжелая (Ib).
- Острая молниеносная (III).
- Поздняя тяжелая (IV).
- С развитием мышечных атрофий (V).

Глазная миастения:

- Юношеская.

- Взрослая.

Несмотря на значительные неудобства и некоторое устаревание, связанное с последними открытиями в иммунопатогенезе миастении, классификация Оссермана является общепринятой и используется практикующими врачами и исследователями.

В последнее десятилетие идет активное внедрение новой международной классификации степеней тяжести миастении, предложенной Myasthenia gravis foundation of America (MGFA) (Американский комитет по изучению миастении) и одобренной ВОЗ для проведения исследований по миастении.

Клинические проявления миастении. Наиболее часто миастения дебютирует в возрасте от 15 до 60 лет, в основном, в возрасте от 20 до 30 лет, со значительным преобладанием женщин, среднее соотношение полов 1 : 3 [Ошибка! Источник ссылки не найден., 17].

Клинически миастения чаще всего начинается с глазных симптомов (птоз и диплопия), наиболее часто птоз бывает двухсторонним асимметричным, реже симметричным, в некоторых случаях птоз может быть и односторонним [□а.60, □а.112]. Интенсивность птоза колеблется в течение дня, усиливаясь к вечеру. Слабость наружных мышц глаза приводит к ограничению движений глазных яблок, нистагмоидному подергиванию и развитию диплопии. Диплопия при миастении усиливается при зрительной и физической нагрузке, на ярком свете, во второй половине дня, более выражена при взгляде вдаль [□а.28, □а.139].

Глазодвигательные нарушения нередко длительное время могут быть единственным признаком заболевания, который расценивается как различные офтальмоплегические синдромы немиастенического характера, а истинный диагноз верифицируется только после генерализации миастенических симптомов.

[□а.17, **Ошибка!** **Источник** **ссылки** **не** **найден.**].

Мимическая слабость более выражена в верхней половине лица – круговых мышц глаз и усиливается при повторном зажмуривании, возможен лагофтальм. Лицо больных миастенией, как правило, амимично и маловыразительно. Слабость жевательных мышц проявляется в виде патологического утомления при длительном жевании, отвисания нижней челюсти. Такие больные во время еды, как правило, поддерживают челюсть и помогают себе при жевании рукой, в некоторых случаях слабость жевательных мышц развивается до полного паралича, когда акт жевания становится невозможным. [**Ошибка!** **Источник** **ссылки** **не найден.**, □а.139].

Одними из наиболее драматичных и в тоже время диагностически сложных проявлений миастении является бульбарные нарушения. Бульбарный синдром при миастении характеризуется нарушениями глотания (поперхивание, попадание жидкой пищи в носовые ходы), дисфонией (гнусавость голоса), дизартрией, реже – охрипlostью голоса. Нарушение функции глотания и речи определяются степенью выраженности пареза мышц глотки, мягкого неба, языка и губ. Выраженная слабость мышц глотки, гортани и надгортанника в некоторых случаях приводит к нарушению дыхания (бульбарного типа), которое обусловлено западением языка, надгортанника и обтурацией верхних дыхательных путей глоточно-трахеальным секретом и слюной [□а.17, □а.13, □а.43].

Наряду с мышцами краниального отдела, в большинстве случаев при миастении нарушается функция мышц шеи, туловища и конечностей. Кроме общей генерализации утомления в скелетной мускулатуре и конечностях при миастении отмечается и некоторая избирательность мышечной слабости, которая характерна и постоянна. Наличие такой особенности позволяет говорить о характерном для миастении паттерне двигательных расстройств [□а.38]. Наиболее поражаемые при миастении мышечные группы: дельтовидная мышца, трехглавая мышца плеча, зубчатые, грудные, над- и подостные мышцы, что затрудняет подъем рук до и выше горизонтали, их приведение вперед (к средней линии) и

наружной ротации. В дистальных отделах рук преимущественно поражаются разгибатели кисти и пальцев. В мышцах нижних конечностей слабость развивается преимущественно в сгибателях и наружных ротаторах бедра, в особенности в подвздошно-поясничной мышце. Возможно также появление слабости после нагрузки (или усиление ее) в других мышечных группах. [□а.14, □а.73].

Наиболее тяжелым осложнением миастении являются пароксизмальные нарушения витальных функций, называемые «кризами». Подобные состояния, по данным различных авторов, могут наблюдаться у 10-30% больных с миастенией. [□а.92, □а.104]. Причинами кризов, как правило, являются респираторные вирусные инфекции, нарушение схемы приема поддерживающей терапии, хирургические вмешательства, в том числе послеоперационный период тимэктомии [□а.165].

В настоящее время принятое ранее разделение на «миастенический» и «холинергический» кризы представляется весьма условным, поскольку чаще всего данные состояния развиваются параллельно в виде «смешанного криза». В клиническом течении смешанных кризов можно выделить наличие двух фаз: первая — миастеническая — проявляется усугублением бульбарных и дыхательных нарушений, генерализацией двигательных расстройств и адекватной реакцией на прием АХЭП; вторая — холинергическая — характеризуется слюнотечением, подергиванием мышц, диареей и резким снижением эффективности АХЭП, которые потенцируют клинические проявления холинергической интоксикации [□а.38, □а.33, □а.4].

Миастения у детей. В настоящее время у детей выделяют следующие формы миастении: 1) неонатальная миастения; 2) ювенильная миастения; 3) конгенитальные (врожденные) миастенические синдромы; 4) семейная миастения [□а.38].

Неонатальная миастения новорожденных впервые была описана F.L. Stricroot и соавт. В 1942 г. и является транзиторным состоянием, развивающимся в среднем у 12—20% детей, матери которых болеют миастенией. Согласно современным представлениям, преходящее миастеническое состояние связано с трансплацентарным переносом антител к АХР от матери к ребенку с последующим постсинаптическим дефектом нервно-мышечной передачи [2а.7]. Данная форма заболевания чаще проявляется в первые сутки после родов и характеризуется общей гипотонией, снижением рефлекторного фона, слабым криком, затрудненным дыханием, сосанием, глотанием, развитием птоза, амимии и глазодвигательных нарушений. Лечение носит симптоматический характер и заключается в назначении адекватных доз АХЭП. Прогноз заболевания, как правило, благоприятный, симптоматика сохраняется от 3 до 47 дней, в среднем 8 дней, и завершается полным выздоровлением. [2а.106, 2а.22].

Ювенильная миастения представляет собой аутоиммунное заболевание, которое характеризуется преходящей слабостью и утомляемостью окулярных, лицевых, бульбарных групп мышц и/или мышц конечностей, развивавшееся у детей в возрасте от 1- 2 до 14 лет [2а.38, 2а.7]. По данным Morita M. et al. (2001), средний возраст начала миастении составляет 9 лет [2а.114].

Патогенез ювенильной миастении в целом аналогичен таковому у взрослых. Антитела к АХР при ювенильной миастении выявляются в 50–90% случаев, при этом для серонегативной формы миастении наиболее характерен дебют с глазных симптомов в препубертатный период [2а.93, 2а.80].

Клинические проявления дебюта данной формы заболевания сходны с таковыми у взрослых: возникают опущение одного или обоих век, отклонение глазного яблока чаще кнаружи, двоение. Частота вовлечения в патологический процесс отдельных мышечных групп была близка к таковой при миастении взрослых, а клинический паттерн больных ювенильной миастенией в целом не отличается от взрослых. Так, по данным А.Г. Санадзе (2012), нарушение функции

глазодвигательных мышц выявлено у 72,2% детей, дыхания — у 30,6%, слабость мышц шеи — у 75,0%, дельтовидной мышцы — у 100,0%, подвздошно-поясничной мышцы — у 94,4%, мышц кисти — у 75,0% и мышц стопы — у 41,7%. В другом отечественном исследовании, приведенном в работе Жулева Н.М. с соавторами (1999 г.) отмечается, что глазодвигательные нарушения наблюдаются в 84,8% случаев, нарушения дыхания — в 63,2%; слабость передней группы мышц шеи — в 90,3%; снижение силы в проксимальных отделах рук — в 93,5%; в проксимальных отделах ног — в 83,2% случаев. Поражение дистальных отделов рук было отмечено в 90,8 % случаев, дистальных отделов ног — в 40,0%. Важным отличием от миастении взрослых является наличие в неврологическом статусе у детей, больных миастенией, достоверно чаще выявляемого снижения мышечного тонуса.

Врожденные миастенические синдромы - группа наследственных заболеваний, проявляющихся нарушением нервно-мышечной передачи вследствие мутации генов, ответственных за образование и функциональное состояние ацетилхолиновых рецепторов, ионных каналов и ферментов, обеспечивающих надежность проведения нервно-мышечной передачи[□ а.76].

В настоящее время в зависимости от поражаемых структур нервно-мышечного соединения выделяют:

- *Пресинаптические дефекты (7%)*:
 - Миастенический синдром с дефицитом холинацетилтрансферазы.
 - Миастенический синдром с уменьшением синаптических везикул и квантового освобождения медиатора.
 - Lambert-Eaton-подобный синдром.
 - Не идентифицированные дефекты
- *Синаптические дефекты (13%)*:
 - Миастенический синдром с дефицитом ацетилхолинэстеразы.
- *Постсинаптические дефекты (80%)*:

- Первично кинетическая патология с или без дефицита рецепторов АХ:
 - синдром медленного канала;
 - синдром быстрого канала.
- Первичный дефицит рецепторов АХ с небольшим кинетическим дефектом:
 - Миастенический синдром с дефицитом рапсина;
 - Док 7-миастения;
 - Миастенический синдром, связанный с патологией Na-каналов;
 - Миастенический синдром с дефицитом плектина.

Большинство больных с врожденными миастеническими синдромами остаются не верифицированными, или им выставляется неправильный диагноз. Как правило, данный диагноз базируется на клинико-anamnestических данных, характерных данных электронейромиографии и негативного теста на антитела к АХР и MuSK. [□а.53, □а.142, □а.72, □а.133].

Миастения с ранним началом. По данным А.Г. Санадзе (2012), клинический паттерн больных миастенией с ранним началом заболевания характеризовался частым вовлечением экстраокулярной (80%), мимической (92%) и бульбарной (65%) мускулатуры, относительно редким поражением жевательных (40%) и дыхательных (20%) мышц, а также мышц шеи (30%) [Ошибка! Источник ссылки не найден., □а.31]. Для большинства больных характерна слабость мышц туловища и конечностей, при этом отмечается более выраженное снижение силы в трёхглавой мышце (60%), чем в дельтовидной (35% случаев) [□а.37].

Миастения с поздним началом. Согласно мнению большинства исследователей она определяется как клиническая аутоиммунная миастения с дебютом после 60 лет, поскольку согласно существующей возрастной классификации, принятой европейскими регионами бюро ВОЗ (Киев, 1963),

возраст от 60 до 74 лет признан пожилым, от 75 до 89 лет — старческим, а от 90 лет и старше — возрастом долгожителей [□а.26,□а.10,Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Для данной группы больных характерно равномерное распределение по половому признаку, соотношение мужчин и женщин 1:1. Как и при других клинических формах миастении, ведущая роль в патогенезе миастении с поздним началом принадлежит гуморальным антителам к АХР, которые выявляются у 80% больных. По мнению многих авторов у больных миастенией с поздним началом, без тимомы, чаще встречаются антитела к титину, миозину, риаудиновым рецепторам [□а.5].

Клинические проявления миастении в целом не отличаются от таковых в других возрастных группах. По данным ряда авторов среди больных пожилого и старческого возраста чаще встречаются бульбарные и краниальные симптомы, слабость мышц туловища и задней группы мышц шеи [Ошибка! Источник ссылки не найден.,□а.86].

Еще одной особенностью миастении с поздним началом является сочетание с соматическими заболеваниями, значительно затрудняющее своевременную диагностику и лечение заболевания. Именно на группу больных пожилого возраста приходится основная часть диагностических ошибок при постановке диагноза [□а.26, □а.10].

1.3 Эпидемиология миастении

Исследования, посвященные изучению эпидемиологических характеристик миастении, начались с 50-х годов прошлого века, они показывают выраженные различия распространенности и заболеваемости в различных регионах мира [□а.62].

Аналитический обзор научных публикаций, посвященных эпидемиологии миастении с 1950 по 1995, был проведен L. Phillips в 1996 г. и показал рост заболеваемости и распространенности миастении при относительно стабильных

показателях смертности. По мнению автора, данные изменения были обусловлены совершенствованием диагностики и лечения миастении [□а.134].

В 2010 г. Carr AS. С соавторами, опубликовали данные метаанализа 55 работ, посвященных эпидемиологии миастении, проведенных в различных регионах мира и опубликованных с 1950 по 2007 г. Согласно полученным данным, средний показатель распространенности миастении составил 77,7 (от 15 до 179) на 1 млн. населения, при этом наибольшие (179,0) его величины были отмечены в Дании в 2001 г., а наименьшие (15,0) — в Фукуоке (Япония) в 1966 г. Средний уровень заболеваемости составил 5,3 случая (от 1,7 до 21,3) на 1 млн. населения в год. Самый высокий (21,3) показатель был отмечен в 2000 г. в Барселоне (Испания), самый низкий (1,7) — в 1955 г. в г. Лидс (Великобритания). Авторы отмечают увеличение заболеваемости миастенией с начала 80-х годов, что, по мнению авторов, обусловлено улучшением ее диагностики после открытия в 1976 г. антител к ацетилхолиновым рецепторам. Подтверждением этому могут быть показатели заболеваемости до и после 1976 г., 3,5 и 6,5 на 1 млн. населения, соответственно. Вместе с тем эти авторы не отметили различий между странами Европы, Северной и Южной Америки, Канады и Азии по среднему показателю заболеваемости за весь анализируемый период [□а.68].

В настоящее время многими научными коллективами проводятся регулярные эпидемиологические исследования. По мнению многих авторов, выявляемость и распространенность миастении выше в регионах, в которых имеются специализированные центры лечения нервно-мышечных заболеваний. По данным Т. В. Романовой (2012) за 5 лет с момента организации миастенического центра в Самарской области выявляемость заболевания увеличилась вдвое, а сроки первичной постановки диагноза сократились в 2,5 раза. Ниже представлены основные исследования, посвященные эпидемиологии миастении, проведенные за последние годы.

Таблица 1 - Сравнительная характеристика эпидемиологических показателей в различных регионах мира

Страна и регион исследования	Распространенность На 100 тыс	Год исследования	Численность исследуемого населения в млн.
Канада (штат Онтарио)[□а.66].	32,0	2013	13,5 млн.
Дания [□а.131].	9,8	2009	5,6 млн.
Нидерланды [□а.64].	13,8	2014	4,9 млн.
Норвегия [□а.64].	16,7	2014	4,8 млн.
Швеция [□а.79].	24,8	2010	9,7 млн.
Япония [Ошибка! Источник ссылки не найден.].	11,8	2010	126,1 млн.
Австралия [□а.82].	11,7	2012	23,1 млн.
Китай [□а.83].	7,7	2007	1,7 млрд.
Италия провинция Павия [□а.113].	24	2008	0,54 млн.
Белоруссия [□а.16].	10,7	2014	9,4 млн.

Большинство исследователей отмечает большую распространенность и заболеваемость миастенией среди женщин молодого и среднего возраста (среднее соотношение мужчин и женщин 1:3) и отсутствие гендерных различий при

дебюте миастении в пожилом возрасте [□а.68]. Также обращает на себя внимание значительно большая распространенность детской миастении в Азиатских странах [□а.116, □а.166, □а.83].

Практический всеми исследователями отмечается рост числа лиц пожилого и старческого возраста как среди общего числа больных, так и среди вновь выявляемых случаев [□а.68, □а.79, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, □а.16]. Анализ международных литературных данных о распространенности миастении с поздним началом заболевания затруднен тем обстоятельством, что различные авторы по – разному определяют возрастную границу поздней миастении. Одними авторами за таковой рубеж принимается 50 летний возраст, однако большинство авторов старается придерживаться рекомендаций ВОЗ по определению возраста [□а.131, □а.64].

В настоящее время проведены немногочисленные исследования по изучению распространенности и заболеваемости миастении, диагностированной с учетом наличия антител к ацетилхолиновым рецепторам, антител к MuSK-рецепторам. По данным Bolding MI. С соавторами (2015), распространенность MuSK позитивной формы в Норвегии составила 0,5 на 1 млн. жителей, а у жителей Дании этот же показатель составил 6,5 [□а.64]. По данным Tsiamalos P с соавторами (2009) распространенность MuSK позитивной миастении среди жителей Греции составляет 2,92 на 1 млн. жителей с выраженным преобладанием женщин [□а.156].

Несмотря на то обстоятельство, что в нашей стране нет единой статистики о количестве больных миастенией, даже на основании немногочисленных эпидемиологических исследований можно сделать вывод о значительной распространенности данного заболевания.

В отечественных исследованиях отмечаются схожие с зарубежными тенденции к большей распространенности заболевания в городах и крупных агломерациях. Интересным представляется то, что заболеваемость и распространенность миастении возрастает в городах и регионах после открытия в

них специализированных миастенических центров и центров нервно-мышечной патологии. Данный факт, вероятно, объясняется лучшей диагностикой заболевания и организацией помощи больным [60].

Ниже в таблице №2 приведены данные эпидемиологических исследований миастении проведенных в Российской Федерации на сегодняшний день.

Таблица 2 - Данные эпидемиологических исследований миастении проведенных в Российской Федерации

Регион РФ	Распространенность на 100 тыс.	Год исследования	Численность исследуемого населения в млн.
Республика Башкортостан [Ошибка! Источник ссылки не найден.]	6,6	2006	4 063 409
Самарская область [□а.32].	9,7	2012	3 214 065
Республика Коми [2].	5,03	2009	958 544
Московская область [□а.12]	7,79	2006	6 628 107

Во всех исследованиях отмечается значительная распространенность заболевания в группах пожилого возраста. Так же среди этой группы больных наиболее часто встречаются диагностические ошибки [□а.27].

1.4 Современные методы лечения миастении

В настоящее время лечение миастении состоит из комплекса мероприятий, воздействующих на различные звенья патогенеза. В связи с существующими представлениями о механизмах развития миастении система лечебных мероприятий направлена на восстановление нервно-мышечной передачи, воздействие на вилочковую железу и коррекцию аутоиммунных расстройств. Общепринятыми видами лечения являются терапия антихолинэстеразными препаратами (АХЭП), глюкокортикостероидами (ГКС), цитостатическими иммуносупрессантами, внутривенным введением человеческого иммуноглобулина класса G (ВВИГ), плазмаферезом (ПФ) и хирургическим лечением – тим (тимом) эктомией (ТЭ) [□а.17, □а.38, □а.139, □а.136, 167].

Антихолинэстеразные препараты. Согласно современным представлениям АХЭП – наиболее частый вид медикаментозного лечения при миастении. Больные принимают данные препараты в течении десятков лет, а иногда и пожизненно. Эффективность АХЭП отмечается у 90-100% больных миастенией, отсутствие эффекта («негативная диагностическая прозерина\калиминовая проба») заставляет усомниться в диагнозе [□а.17, □а.38, □а.51].

Механизм воздействия АХЭП на нервно-мышечный синапс связан с ингибированием активности фермента ацетилхолинэстеразы, которая в норме гидролизует АХ до холина и ацетата, после чего большая часть холина транспортируется обратно в нервное окончание и вновь используется для синтеза АХ. Таким образом, повышается вероятность взаимодействия АХ с уменьшенным количеством АХР на постсинаптической мембране, что приводит к облегчению нервно-мышечного проведения и временному улучшению состояния больного [Ошибка! Источник ссылки не найден., □а.18].

Условно одна стандартная таблетка в 60 мг пиридостигмина бромид (Калимин) и 1 мл 0,05% неостигмина метилсульфата (Прозерин) считаются 1 дозой АХЭП. Подбор дозы начинают после оценки длительности действия 1 дозы

АХЭП, постепенно увеличивая дозу до оптимальной. Не рекомендуется применять более 2 стандартных доз одновременно и более 24 стандартных дозы АХЭП в сутки. С целью улучшения синтеза и экскреции ацетилхолина, рекомендовано совместно применение АХЭП с препаратами калия и калийсберегающими диуретиками. [2а.4, 3а.38, 33].

Глюкокортикостероидная терапия. Иммуносупрессивное действие ГКС основано на подавлении активности макрофагов и нейтрофилов, а также Т-клеток, уменьшении синтеза антител к АХР и ингибированию специфической С4+Т-клеточной пролиферации. Помимо этого, высокие дозы ГКС оказывают непосредственное влияние на процессы высвобождения АХ из терминали аксона [3а.14]. При лечении миастении эффективность ГКС достигает, по отдельным данным, 80% [3а.121]. Однако, по мнению ряда авторов, не все формы миастении хорошо поддаются лечению ГКС. Так, серонегативные MuSK-позитивные формы, характеризующиеся ранним вовлечением в патологический процесс бульбарной и дыхательной мускулатуры, имеют, как правило, слабый или недостаточный эффект лечения стероидами [3а.77, 3а.152]. По мнению других авторов, эффективность преднизолона в данной группе больных не отличается от больных с антителами к АХР рецептору, хотя возможны более высокие поддерживающие дозы [3а.59].

В настоящее время нет единой точки зрения по режиму дозирования ГКС. Большинство специалистов отдает предпочтение ведению больных на низких дозах метилпреднизолона, что отражено в национальных руководствах и рекомендациях [3а.117, 3а.37, 3а.98]. В двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании EPITOME (Efficacy of Prednisone for the Treatment of Ocular Myasthenia) показана эффективность низких доз (10-20 мг) преднизолона в лечении локальных глазных форм миастении [3а.61].

Длительное применение ГКС ограничено развитием осложнений, приводящих к снижению качества жизни больных, таких, как остеопороз, диабет, гастропатии, гиперкортицизм, половая дисфункция, инфекционные заболевания и

др., в связи с чем применение цитостатической терапии выглядит более предпочтительным [□а.59, □а.140].

Цитостатическая терапия. Согласно современным научным представлениям, иммуносупрессивная терапия цитостатиками считается наиболее оптимальным методом патогенетической терапии миастении. Препаратом первого выбора считается азатиоприн, второго выбора – циклоспорин А, метотрексат, циклофосфамид, и микофенолатамофетил. К сожалению, по большинству цитостатических препаратов, применяемых при миастении, отсутствуют современные крупные рандомизированные исследования. В настоящее время активно исследуются новые цитостатические препараты из группы моноклональных антител, такие как ритуксимаб [□а.140, □а.62, □а.143].

Азатиоприн является наиболее изученным и наиболее часто применяемым иммуносупрессором. Его эффективность доказана в ряде небольших клинических исследований [□а.128, □а.85]. У препарата отмечено относительно небольшое количество побочных эффектов. Азатиоприн может использоваться в качестве монотерапии, а также в сочетании с глюкокортикоидными препаратами, когда действие ГКС является неэффективным или из-за развития побочных эффектов. Назначается препарат перорально, ежедневно, с дозы 50 мг в день с последующим увеличением ее до на 50 мг в неделю до суточной дозы 150-200 мг. К недостаткам данного вида лечения относится медленное развитие положительного эффекта – 2-3 месяца. Вопрос об эффективности азатиоприна при серонегативных формах миастении остается спорным.

Циклоспорин А (Сандиммун) успешно используется при лечении тяжелых форм миастении, а также в случаях резистентности к другим видам иммуносупрессии. Препарат с успехом используется в лечении серонегативных форм миастении, а также у больных с инвазивными тимоматами. Преимущества циклоспорина-А заключаются в его избирательном (по сравнению с другими

иммуносупрессантами) действию на отдельные механизмы иммунного ответа и отсутствии подавления иммунной системы в целом. Доказательная база эффективности препарата представлена немногочисленными клиническими исследованиями [□а.155, □а.65, □а.120]. Согласно этим же исследованиям побочные эффекты развивались более чем у 30% пациентов, наиболее часто отмечалась нарастающая почечная недостаточность вследствие нефротоксичности препарата.

Назначается циклоспорин-А перорально, с начальной дозы 3 мг на 1 кг массы тела. Затем, при отсутствии токсических реакций, доза препарата может быть увеличена до 5 мг на 1 кг веса 2 раза в день. Клиническое улучшение отмечается у большинства больных через 1- 2 месяца от начала терапии и достигает максимума к 4 месяцу терапии. После достижения стойкого положительного эффекта доза циклоспорина – А может быть снижена до минимума, а контроль эффективности лечения осуществляется на основе оценки концентрации препарата в плазме и состояния больного [□а.38].

Метотрексат в низких дозах может быть препаратом второй линии и служить более дешевой альтернативой азатиоприну, что доказано в исследовании, проведенном Neckmann JM. С соавторами (2011). Согласно рекомендациям авторов доза препарата составляет 17,5 мг в неделю, тогда как стандартная дозировка метотрексата при аутоиммунных заболеваниях составляет до 80 мг в неделю.

Циклофосфамид (циклофосфан) используется как в виде монотерапии, так и в сочетании с глюкокортикоидными препаратами у тяжелых больных с миастенией, резистентных к другим видам лечения. Эффективность циклофосфана была доказана в рандомизированном исследовании 23 больных генерализованной миастенией, во время которого значительное улучшение двигательных функций отмечалось при контроле через 12 месяцев [□а.71]. В 2008 г. Drachman DB. С соавторами сообщили об успешном использовании высоких доз циклофосфамида у 12 больных с рефрактерной миастенией. В результате лечения положительный результат отмечался у 11 больных, удалось вызвать

продолжительную ремиссию заболевания при наблюдении на сроках от 5 месяцев до нескольких лет [□а.74]. Широкое использование циклофосфида ограничено высокой частотой побочных эффектов, среди которых угнетение кроветворения, острый геморрагический цистит, оппортунистические инфекции и малигнизация.

Микофенолата мофетил (селлсепт) является относительно новым препаратом, применяемым в лечении миастении. Препарат доказал свою эффективность в двух двойных, многоцентровых рандомизированных исследованиях [□а.141, □а.118]. Микофенолата мофетил назначают перорально в суммарной дозе 1,5-2 грамма в сутки. Начальная доза составляет 500 мг в сутки (в течение 1 недели). При отсутствии побочных эффектов и хорошей переносимости дозу препарата постепенно увеличивают до терапевтической и принимают 2 раза в день. Длительность курса составляет не менее 6 месяцев. Эффект препарата развивается относительно медленно, примерно сопоставимо с действием азатиоприна. Важным преимуществом препарата Микофенолата мофетил является малое количество побочных эффектов, однако эффективность препарата меньше, чем при использовании азатиоприна.

Ритуксимаб представляет собой химерные моноклональные антитела к CD20 антигену В – лимфоцитов. Первоначально препарат использовался для лечения В – клеточной неходжкинской лимфомы, однако в последнее время он находит применение в лечении некоторых аутоиммунных заболеваний [□а.144]. Впервые положительный эффект ритуксимаба у больных миастенией был отмечен Гајга с соавторами в 2004 г [□а.81]. В приведенном авторами клиническом случае сочетания неходжкинской лимфомы и резистентной миастении был отмечен значительный регресс миастенических симптомов и снижение титра антител к АХР после двух курсов иммуносупрессии ритуксимабом. После этого различными исследовательскими коллективами также были приведены примеры применения ритуксимаба у больных миастенией, которые показали высокую эффективность препарата при резистентных формах миастении в ближайшем и отдаленном периодах, с возможностью значительного снижения доз ГКС и

иммунодепрессантов [□а.167, □а.105, □а.149, □а.89, □а.153, □а.54, □а.84, □а.75]. Nowak с соавторами в 2011 г. [□а.125] опубликовали результаты исследования 14 пациентов с резистентной миастенией, получивших три цикла введения ритуксимаба. Один цикл длился 4 недели и включал еженедельное в/в введение ритуксимаба в дозе 375 мг/м², интервалы между циклами составили 6 месяцев. В результате авторы отмечают у всех пациентов устойчивое клиническое улучшение, а также снижение доз или отмену базисной иммуносупрессивной терапии. Доза преднизолона уменьшилась в среднем на 65,1%, 85,7% и 93,8% после 1-, 2- и 3-го цикла терапии ритуксимабом, соответственно. Также отмечено достоверное снижение титра антител к ацетилхолиновым рецепторам в среднем на 52,1% после второго цикла терапии ритуксимабом. Maddison с соавторами (2011 г.) приводит данные исследования 10 больных с тяжелой резистентной формой миастении с выраженными бульбарными нарушениями и 2 больных с синдромом Ламберта-Итона, получивших ритуксимаб [□а.109]. Ритуксимаб представляется перспективным препаратом для лечения рефрактерных и злокачественных форм миастении, однако необходимы дальнейшие исследования для определения конкретных показаний и дозирования препарата [□а.91].

Оперативное лечение миастении. Несмотря на многолетний опыт, эффективность удаление вилочковой железы до сих пор остается недоказанным методом лечения миастении. В связи с современными открытиями иммунопатогенетической неоднородности заболевания, вновь возникают вопросы о показаниях к оперативному лечению и оценке её результатов в ближайшем и отдаленном периодах [□а.62, □а.116].

По данным различных авторов патология тимуса встречается у 70-90% больных миастенией [□а.47, □а.137]. Удаление вилочковой железы улучшает клиническое самочувствие больных в 70-80% случаев, чего не отмечается больше ни при одном другом аутоиммунном заболевании человека.

В настоящее время выделяются несколько клинически значимых форм патологии тимуса при миастении: тимома, гиперплазия и атрофия тимуса. Также учитывается возраст начала заболевания и наличие антител к титину, АХР, MuSK, RyR и др [□а.70, □а.38].

Гиперплазия вилочковой железы чаще всего встречается у лиц женского пола моложе 40 лет. Для таких больных характерно значительное увеличение содержания в сыворотке антител к АХР с возможным их снижением после тимэктомии [6, □а.48]. Частота ремиссий после оперативного лечения в данной группе больных может достигать 100% [□а.47].

Тимома представляется собой один из наиболее частых неопластических процессов переднего средостения. Среди аутоиммунных неопластических синдромов миастения выявляется от 30% до 60%, тогда как среди всех форм миастении тимомы обнаруживаются только у 10-25% больных [□а.154]. Классификация тимом, предложенная экспертами ВОЗ, включает в себя следующие типы: тип А – медуллярно-клеточная; темноклеточная; веретенноклеточная, тип В1 – преимущественно кортикально-клеточная; лимфоидная; органоидная, тип В2 – кортикально-клеточная, тип В3 – эпителиальная; плоскоклеточная; атипичная; высокодифференцированный рак тимуса, а так же тип АВ – смешанные тимомы. Наиболее доброкачественное течение отмечается при типе А, а наиболее злокачественное при типе В3 [□а.45].

По мнению большинства авторов, эффективность ТЭ отмечается как в ближайшем, так и в отдаленном периоде заболевания. Большинство авторов сходятся во мнении, что наибольшая эффективность хирургического лечения миастении отмечается при проведении операции в первые месяцы после начала заболевания. По данным С.С. Харнас с соавторами (2009), оценивавшими отдаленные результаты хирургического лечения миастении по критериям MGFA, доля больных миастенией с тимомой Іа степени спустя год увеличилась с 19,3 до 68,0%, а доля пациентов с выраженными бульбарными симптомами (степень тяжести 3b и 4b) значительно сократилась. Положительная динамика у больных с

гиперплазией и тимомой достоверно нарастала до 5 лет от начала заболевания, после чего отмечалась стабилизация миастенического процесса [□а.46].

Выраженный положительный эффект ТЭ отмечается в исследовании М.Б. Скворцова с соавторами (2012), при этом наибольшему регрессу подверглись жизненно важные симптомы, чаще всего после удаления вилочковой железы регрессируют нарушения жевания (68,8 %), дыхания (62,5 %) и глотания (54,2 %). В половине случаев ликвидируются нарушения речи, хуже восстанавливаются функции мышц верхних и нижних конечностей (33,3 %). Реже регрессируют глазодвигательные симптомы, особенно птоз (32,4 %)[□а.42].

К схожим выводам приходят и в большинстве зарубежных исследований в частности Klein M с соавторами (2009), отмечая ремиссию через 5 лет у 40% больных и снижения средних доз АХЭП на две трети [□а.100]. По данным Spillane J с соавторами (2013), исследовавшими эффективность ТЭ у 89 больных миастенией, полная ремиссия отмечалась в 34% случаев, а медикаментозная ремиссия еще в 33% случаев [□а.148]. Согласно исследованию, проведенному Park I.K. с коллегами (2006), через 5 и 10 лет после операции стабильная ремиссия достигается статистически чаще у больных без тимомы [□а.129].

Атрофия тимуса сопровождается резким уменьшением продукции тимических гормонов и достоверным снижением активности Т-супрессоров с уменьшением продукции IgA и IgG, а возможности оперативного лечения представляются весьма сомнительными [Ошибка! Источник ссылки не найден., □а.47].

Многие авторы придерживаются точки зрения о неэффективности ТЭ у MuSK-позитивных больных. Данный факт подтверждается современными данными морфогистологического строения вилочковой железы. У данной группы больных в большинстве случаев удаленная ткань не отличается от тимуса здорового человека, что исключает ее роль в патогенезе заболевания [□а.78].

Внутривенное введение препаратов иммуноглобулина и терапевтический плазмаферез (ПФ) используются при необходимости быстрого достижения

терапевтического эффекта у больных с кризами и тяжелым прогрессирующим течением миастении. Показаниями к применению данных методов являются тяжелые обострения миастении, кризы и предкризовые состояния, а также подготовка к проведению ТЭ и недостаточный эффект при лечении иммуносупрессантами [□а.95, □а.17]

Плазмаферез является техникой экстракорпоральной очистки крови. Существует две основных методики терапевтического ПФ, подразумевающие отделение плазмы крови центрифугированием или мембранной фильтрацией. Типичный протокол курса ПФ включает 4-5 кратную замену 2-3 литров плазмы крови в течение недели или большего времени [□а.97]. Как правило, эффект ПФ сохраняется у большинства пациентов 1-2 месяца, что, вероятно, объясняется временем ресинтеза соответствующих патологических аутоантител [□а.58]. Положительный эффект ПФ по мнению различных авторов отмечается от 60% до 96% больных и является эффективным средством лечения в том числе MuSK-позитивных форм миастении [□а.164].

В последнее время все чаще применяются модифицированные методы ПФ, такие как метод двойной фильтрации (double-filtration plasmapheresis – DFP), применение которых уменьшает вероятность развития побочных эффектов. В основе метода двойной фильтрации лежит использование двух фильтров. Первый фильтр отделяет плазму из цельной крови, второй фильтр отделяет альбумин от более массивных молекул иммуноглобулинов, иммунных комплексов и липопротеинов [□а.97].

Внутривенное введение иммуноглобулинов в настоящее время является высокоэффективным методом лечения резистентных форм миастении. Наибольшая эффективность данного метода отмечается при тяжелых формах генерализованной миастении и кризах, однако вопрос об эффективности иммуноглобулинов при стабильном хроническом течении заболевания остается дискуссионным [□а.167]. Эффективность ВВИГ в целом сравнима с эффективностью ПФ, что доказано в ряде рандомизированных клинических

исследованиях [а.56,а.67, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Общепринятым режимом терапии считаются короткие (3-5-дневные) курсы внутривенного введения препарата в дозе 400 мг на 1 кг массы тела ежедневно, введение более высоких доз не является более эффективным [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

1.5. Качество жизни у больных миастенией.

Наиболее точно значение «качества жизни» (КЖ) отражено в известном принципе, сформулированном профессором Военно-медицинской академии С.П. Боткиным: «Лечить не болезнь, а больного».

В уставе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) здоровье определяется как «состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствия болезней и физических дефектов». В эпоху доказательной медицины именно качество жизни является одним из ключевых понятий, позволяющих дать глубокий многоплановый анализ биологических, индивидуально-личностных и социальных проблем больного человека [а.21,а.20].

Первые исследования по влиянию заболеваний на человека, а именно на его профессиональную деятельность, были проведены при обследовании населения в Австралии и Ирландии в 1851–1891 годах. В 1947 году профессор Колумбийского университета США D. A. Karnofsky впервые предложил нефизиологические методы оценки параметров рака, он дал оценку влияния химиотерапии на физические аспекты КЖ неоперабельных онкологических больных. С этого началось всестороннее изучение личности, страдающей соматической патологией [а.11].

В медицинском контексте термин «качество жизни» впервые был употреблен в 1966 году, а именно в редакторской статье J. R. Elkinton «Медицина и качество жизни» журнала «Annals of Internal Medicine», посвященной

проблемам трансплантологии. Начиная с 80-х годов XX века, резко возрос научный интерес к фундаментальному исследованию качества жизни. Тогда же были разработаны основные методологические принципы исследования, в основу которых были положены оценки эмоционального и социального функционирования, повседневной активности и проведения досуга. В те же годы были разработаны многочисленные психофизиологические шкалы и опросники оценки качества жизни. В настоящее время выделяют три типа опросников: общие, частные, специализированные. Опросники общего типа позволяют изучать состояние здоровья больных в целом, без учета специфики заболевания и лечения. Они охватывают многие компоненты КЖ, и их можно применять для оценки КЖ как у здоровых людей, так и у больных. Специализированные опросники отражающие специфику заболевания и его лечения, и наиболее чувствительны для конкретных заболеваний, так как содержат специфические для них компоненты, с их помощью оценивается какая-либо одна категория КЖ (физическое или психическое состояние), КЖ при конкретном заболевании или при определенном виде лечения. Частные опросники оценивают не состояние здоровья в целом, а отдельные составляющие КЖ (выраженность одышки, болевого синдрома, настроение и др. [□а.11].

Одним из наиболее широко применяемых опросников общего типа является 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), предложенный Бостонским институтом здоровья. Методика позволяет оценить КЖ с помощью 8 шкал, характеризующих физическое, психологическое и социальное функционирование, при этом более высокие значения шкал соответствуют более высокому уровню КЖ [□а.163]. Данный опросник переведен на русский язык, валидирован и широко применяется в отечественных биомедицинских и социологических исследованиях [□а.20].

Среди факторов, наиболее часто выступающих в роли пускового механизма миастении, наряду с инфекционными заболеваниями и физической нагрузкой являются психоэмоциональные нарушения. Сопутствующие тревожные и

депрессивные расстройства могут влиять на особенности клинического течения болезни и влиять на КЖ больных. Нельзя не учитывать хроническое психотравмирующее воздействие болезни на личность пациента, влияние перманентной реальной витальной угрозы на психику [Ошибка! Источник ссылки не найден., □а.24].

Таким образом, миастения ведет к ухудшению не только физического, но и психологического состояния пациента и приводит к снижению качества его жизни. Больные миастенией ограничены в выборе профессии, вождении автомобиля, зачастую имеют трудности в создании и сохранении семьи [□а.103].

В зарубежной литературе уделено большое внимание оценке КЖ у больных миастенией. В современных исследованиях показатели и динамика КЖ жизни являются важнейшими критериями эффективности различных методов терапии [□а.103, □а.63, □а.130 □а.102, □а.57].

Одним из первых исследований КЖ больных миастенией с использованием шкалы SF-36 было проведено в 2001 г. Paul RH. С соавторами. В исследовании принимали участие 27 пациентов с генерализованной миастенией, сравнение проводилось со здоровыми пациентами. Было выявлено значимое снижение качества жизни только лишь по шкале «физического функционирования PF» [□а.130]. В 2010 г. Leonardi M с соавторами опубликовали данные сравнительного анализа КЖ и инвалидности при миастении. Было показано, что КЖ снижается последовательно с тяжестью заболевания и инвалидизацией больных. Наибольшее снижение отмечалось по шкалам физического функционирования [□а.107]. Снижение КЖ у больных миастенией продемонстрировано в исследовании Basta IZ. С соавторами (2012), в исследовании принимали участие 230 больных проживающих в Белграде (Сербия). Как отмечают авторы, статистически значимыми причинами ухудшения КЖ являются большая степень тяжести заболевания по MGFA, пожилой и старческий возраст и наличие тревожно-депрессивных расстройств [□а.57].

Наиболее развернутые исследования качества жизни проведены в двух

европейских исследованиях 2010 и 2015 годов. Оценка качества жизни проводилась в национальных популяциях больных в Германии, Дании и Норвегии [□а.158, □а.63].

По данным Twork S с соавторами (2010) КЖ больных миастенией в Германии было заметно ниже в сравнение с популяционными данными. Наибольшее и статистически значимое снижение отмечается по шкалам: «физического функционирования PF» - 56.1 (\pm 30.2) у мужчин и 61.2 (\pm 29.3) у женщин, «ролевого функционирования связанного с физическими факторами RP» - 49.6 (\pm 42.6) у мужчин и 46.6 (\pm 43.4) у женщин, «ролевого функционирования связанного с эмоциональными факторами RE» - 64.0 (\pm 42.8) у мужчин и 66.0 (\pm 43.1) у женщин. Миастения заметно снижала трудовую способность больных, в 1,9% случаев, заболевание повлияло на выбор учебного заведения и в 8,1% в выборе работы. В общей сложности 28,3% пациентов были вынуждены досрочно уволиться из-за проблем с миастенией, а 8,5% пришлось сменить работу [□а.158].

Сравнительное исследование качества жизни в популяции больных миастенией Дании и Норвегии проведено Boldingh MI с соавторами (2015) [□а.63]. В целом, как и в других исследованиях, КЖ больных с активной миастенией снижено, однако у больных в ремиссии не отличается, или сравнимо с КЖ в общей популяции. Статистически значимое снижение отмечается по шкалам: «физического функционирования PF» - 62.2 (30.7) в Норвегии и 64.4 (29.8) в Дании, «ролевого функционирования связанного с физическими факторами RP» - 54.5 (44.0) в Норвегии и 51.8 (43.7) в Дании, «общее состояние здоровья GE» - 52.7 (14.0) в Норвегии и 52.4 (15.6) в Дании. Более выраженное снижение отмечается у женщин [□а.63].

В русскоязычной литературе встречаются лишь единичные исследования, посвященные КЖ больных миастенией [1, □а.29, □а.44].

В исследовании КЖ и депрессии у больных миастенией в республике Коми (2011), проведенных Л.А. Бондаренко с соавторами, отмечаются выраженное снижение показателей КЖ по шкалам «ролевого функционирования связанного с

физическими факторами RP» – 25 «ролевого функционирования связанного с эмоциональными факторами RE», при этом не было выявлено значимых депрессивных расстройств [1].

По данным А.И. Смолина, в целом, показатели КЖ у больных, подвергшихся оперативному лечению, были выше, чем у пациентов, получавших только консервативную терапию. Авторами установлено, что больные, перенесшие ТЭ, имели статистически значимо более высокие значения показателей по шкалам: «физического функционирования – PF» 72 (48/87) против 55 (25/75), «ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием – RP» 65 (45;80) против 47 (0/76) и «общего состояния здоровья – GH» 62 (51/76) против 48 (29/64) [□а.44].

Т.В. Романова (2011) в своей работе отмечает снижение КЖ у больных относительно популяционных данных. По данным исследования выявлена зависимость КЖ от тяжести заболевания и возраста больных, а также наличия бульбарных нарушений [□а.29].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика объекта исследования

Методом сплошного исследования проанализированы данные обо всех госпитализациях жителей Ленинградской области (ЛО) старше 18 лет с диагнозом миастения. Для этого были изучены стационарные и амбулаторные карты всех (84) больных с данным диагнозом, находившиеся на лечении в неврологическом отделении Ленинградской областной клинической больницы (ЛОКБ) с 2003 г. по 2012 г. Учитывая настоящий порядок организации помощи больным неврологического профиля в ЛО, все больные с подозрением на миастению оказываются в данных учреждениях для подтверждения диагноза. Следовательно, полученные данные можно использовать для объективного клинико-эпидемиологического исследования миастении в ЛО.

Критерии диагноза миастении у пациентов соответствовали характеристикам, предложенным в рекомендациях Myasthenia Gravis Foundation of America.

В основу исследования положены результаты обследования и лечения 78 больных миастенией – 191 госпитализация. Из них женщины составили 68,8%, а мужчины – 31,2%, средний возраст мужчин больных МГ составил – 47,7 лет, а женщин 50,2 года. В исследовании принимали участие жители всех городов и районов ЛО.

С целью достоверной сравнительной оценки отдаленных результатов хирургического лечения миастении, проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов оперативного лечения 146 больных миастенией, из них в ЛОКБ проходили лечения 27 больных и 119 больных в клиниках СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Проведен анализ данных с 1993 по 2013 г. Использованы

стационарные и амбулаторные карты больных и данные повторных, амбулаторных осмотров вызванных пациентов.

Проведено комплексное клиническое исследование и психологическое тестирование 34 больных, что составило 43,6% от всех (78 человек) больных миастенией, проживающих в ЛО. Исследование проведено с добровольного письменного согласия всех пациентов.

2.2. Клинические методы исследования

При клиническом обследовании больных подробно изучались и систематизировались анамнестические сведения. Проводился общий и неврологический осмотр больных, фармакологическая проба с прозеринном. В результате осмотра все больные классифицировались по шкале MGFA, а больные, перенесшие тимэктомию дополнительно по шкале Keynes.

При сборе анамнеза фиксировались возраст больных на момент осмотра и на момент дебюта заболевания, факторы, способствующие проявлению заболевания или влияющие на его течение. Учитывались ситуации, при которых впервые были обнаружены симптомы миастении, выявлялось время от дебюта первых симптомов до обращения за медицинской помощью и выставления окончательного диагноза. Уточнялось первичное медицинское учреждение, выставившее клинический диагноз. Оценивалась последовательность и динамика развития первых симптомов миастении.

Особое внимание уделялось выявлению характерных симптомов миастении: патологической мышечной утомляемости, изменчивости симптоматики во времени и склонностью к волнообразному течению заболевания в дебюте заболевания.

При неврологическом обследовании определялась локализация мышечных поражений, наличие атрофии мышц, а также регистрировался объем движений и

сила сокращений краниальных и скелетных мышц. Сила мышц оценивалась по пятибалльной системе:

- 5 – баллов – мышечная сила сохранена;
- 4 – легкая уступчивость мышц при пробах;
- 3 – сила значительно снижена, но активное сопротивление возможно, конечность может преодолеть собственный вес;
- 2 – сила мышц значительно снижена, пациент может оказать незначительное сопротивление, конечность не может преодолеть собственный вес;
- 1 – отдельные движения возможны, нет активного сопротивления;
- 0 – движения мышц отсутствуют.

В процессе неврологического осмотра, особое внимание обращали на выявление особенностей «миастенического паттерна» проявляющего в патологической мышечной утомляемости дельтовидных мышц, трехглавой мышце плеча, зубчатых, грудных, над- и подостных мышцах, разгибателях кисти и пальцев, сгибателях и наружных ротаторах бедра, тыльных сгибателях стоп. Также проводились пробы с физической нагрузкой для выявления «феномена генерализации мышечного утомления».

Для выявления синаптического дефекта и степени его выраженности проводилась прозериновая проба. Оценивалась мышечная сила до и через 30-40 минут после внутримышечного или подкожного введения прозерина в дозе 2,0 мл 0,05% раствора. Пробу оценивали следующим образом:

- Резко положительная проба – исчезновение всех миастенических симптомов (++++).
- Положительная проба – регресс большинства миастенических симптомов (+++).

- Слабо положительная проба – все миастенические симптомы сохраняются, но выраженность и степень их заметно уменьшается (++).

- Сомнительная проба – незначительный регресс лишь некоторых миастенических симптомов (+)

Для оценки тяжести состояние применялась классификация, предложенная Американским комитетом по изучению миастении(Myasthenia Gravis Foundation of America–Barohn R.J., 1998) [□а.55].

Классификация тяжести миастении по MGFA

Степень тяжести	Клинические симптомы
I	Изолированная слабость окулярных мышц любой выраженности.
IIa	Преобладание легкой слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо того и другого. Также может быть умеренное вовлечение в процесс краниобульбарных мышц.
II б	Преобладание слабости краниобульбарных и/или дыхательных мышц. Возможно умеренное вовлечение мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо того и другого.
III а	Преобладание средней степени слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо того и другого. Также может быть умеренное вовлечение в процесс краниобульбарных мышц;
III б	Преобладание средней слабости краниобульбарных и/или дыхательных мышц. Возможно умеренное вовлечение мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо того и

	другого;
IV a	Преобладание тяжелой степени слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо того и другого. Также может быть умеренное вовлечение в процесс краниобульбарных мышц;
IV b	Преобладание тяжелой степени слабости краниобульбарных и/или дыхательных мышц. Возможно умеренное вовлечение мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо того и другого
V	Кризисные состояния (интубация с или без механической вентиляции, использование зондового питания без интубации у пациентов группы Ivb).

Для оценки эффективности оперативного лечения, а также для обобщения данных, касающихся объема терапии, использована модифицированная классификация Keynes. Данная классификация широко используется для оценки эффективности отдаленных результатов тимэктомии. [□а.30, □а.46, □а.42, □а.49].

A — отличный результат — полное восстановление двигательных функций, работоспособность без медикаментозной поддержки или на небольших дозах АХЭП (до двух стандартных доз).

B — хороший — значительное улучшение состояния, практически полное восстановление двигательной функции и работоспособности при поддержке умеренных доз АХЭП без необходимости постоянного приема глюкокортикостероидов и цитостатиков.

C — удовлетворительный — улучшение состояния, компенсация основных миастенических симптомов с медикаментозной поддержкой АХЭП и постоянным или курсовым приемом поддерживающей дозы глюкокортикоидов или

цитостатиков.

D — *неудовлетворительный* – прогрессирующее ухудшение состояния, миастенический криз в течении года, обострения, требующие госпитализации, постоянный прием АХЭП, глюкокортикостероидов и/или цитостатиков.

E — *смерть больного*, вследствие расстройств, вызванных миастенией.

2.3. Инструментальные и лабораторные методы исследования

Все больные были обследованы, согласно стандартам специализированной медицинской помощи включая: клинические и биохимические исследования крови, анализы крови на общие опасные инфекции, КТ легких и переднего средостения, электронейромиографию. С целью диагностики и лечения сопутствующей патологии, по показаниям исследовались функция щитовидной железы и других эндокринных органов, гастроскопия, бронхоскопия и другие методы. К сожалению, лишь у 10,2% (8 больных) удалось провести исследование антител к АХР, у всех из них выявлено значимое повышение титра антител.

Электронейромиографическое исследование. Обязательным критерием подтверждения диагноза являлось проведение электронейромиографическое исследования. Всем пациентам выполнена электронейромиография с использованием метода непрямой ритмической стимуляции мышцы с регистрацией М-ответа. Патогномоничным для миастении является выявление декремента амплитуды М-ответа более 12% при повторной ритмической стимуляции нерва низкой (3 импульса в секунду) и высокой (50 импульса в секунду) частотой. Исследование проводилось на фоне полной отмены АХЭП не менее чем за 24 часа с использованием функциональных (постактивационное облегчение, истощение) и фармакологических проб (введение АХЭП).

Лучевые методы исследования. Всем больным с целью уточнения состояния вилочковой железы, выполнена КТ органов грудной полости и переднего

средостения. Данные, свидетельствующие о патологии тимуса были выявлены у 27 больных, из них КТ-признаки тимомы отмечались у всех больных, однако при гистологическом исследовании после тимэктомии у 11 больных выявлены тимомы, а у 14 гиперплазия тимуса, у 2 больных патологии не выявлено.

2.4 Методы исследования качества жизни и психологического статуса

Проведено психологическое тестирование 34 больных, что составило 43,6% от всех больных миастенией, проживающих в ЛО. Для оценки степени тяжести миастении использовалась международная шкала оценки тяжести миастении (MGFA). В исследование вошли пациенты со стабильной клинической картиной не менее чем в течение последних 2 месяцев.

Нами намеренно исключены больные, у которых отмечалось выраженное прогрессирование заболевания, требующее коррекции терапии, в связи с этим в исследование не вошли больные со степенью тяжести IV-b и V по MGFA. Для диагностики тревожно-депрессивных расстройств использовались шкала тревоги Спилбергера-Ханина, шкала депрессии CES-D (Center of Epidemiological studies of USA-Depression), для определения КЖ применялась шкала SF-36 (русскоязычная версия, созданная и рекомендованная МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург) [20]. Сравнение проводилось среди всех исследуемых больных, разделенных на несколько групп в зависимости от тяжести и длительности заболевания, а также с открытыми популяционными данными, полученными в исследовании при тестировании по шкале SF-36 у 2114 жителей Санкт-Петербурга. В указанной группе сравнения возраст исследуемых составлял от 15 до 85 лет, в том числе 895 мужчин и 1219 женщин, без указания сведений о состоянии здоровья.

Данные получены с информированного письменного согласия, с учетом Хельсинской декларации, работа одобрена этическим комитетом ПСПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова.

Методика оценки по шкале SF-36. Данный опросник состоит из 11 разделов и 36 вопросов, результаты представляются в виде количества баллов по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на лучшее качество жизни. Количественно оцениваются следующие показатели:

- Физический компонент здоровья – РН
- Физическое функционирование – РF
- Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием – РР
- Интенсивность боли – ВР
- Общее состояние здоровья – GН
- Психологический компонент здоровья – МН
- Жизненная активность – VT
- Социальное функционирование – SF
- Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – RE

Методика оценки тревоги по шкале Спилберга. Данный самоопросник применялся для дифференцированного измерения тревожности как состояния (ситуационная тревожность) и как личностного свойства (личностная тревожность). Опросник по исследованию тревожности состоит из двух батарей по 20 вопросов, для исследования каждого типа тревожности. Показатели, не превышающие 30 баллов, расценивали как низкий уровень, от 31 до 45 баллов – средний уровень, более 45 баллов – высокий.

Методика оценки депрессии по шкале CES-D. В качестве скринингового инструмента для выявления у пациентов депрессивного расстройства использовался опросник CES-D (Center of Epidemiological studies of USA-Depression). Данный метод включает 20 вопросов, касающихся самочувствия, активности, эмоционального состояния в течение последнего месяца. На каждый вопрос предлагаются 4 варианта ответа: крайне редко или никогда; иногда; значительную часть времени; практически всё время. Ответы оценивались в баллах от 0 до 3 соответственно, результаты получали путем простой суммации

баллов. Показатель 0-19 исключает депрессивное расстройство, 19-25 баллов соответствуют легкому депрессивному расстройству, 26 и более баллов – выраженной депрессии.

2.5 Статистическая обработка данных.

Обработка и статистический анализ информации проводилась на кафедре клинической фармакологии и доказательной медицины с использованием программы Statistica 6.0 и Excel стандартного пакета Microsoft Office 2007. Для статистической обработки данных эпидемиологического исследования применялся Хи-квардат (χ^2)-тест и точный тест Стьюдента при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$.

Для анализа динамики изменения состояния больных после тимэктомии, использовался дисперсионный анализ для зависимых выборок (ANOVA Repeated Measures) и непараметрический критерий Фридмана для проверки значимости изменений в различных периодах. Значимости парных наблюдений вычислены по ранговому критерию Вилкоксона с внесением поправок Бонферони в р-значения. Уровень значимости для всех исследований – $p \leq 0,05$

В исследовании качества жизни больных миастенией, средние значения показателей приведены со стандартными ошибками (M+m). Учитывая дизайн исследования, достоверность различий показателей оценивали с помощью критерия согласия Хи-квардат (χ^2) при уровне значимости $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИАСТЕНИИ В ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ.

За период с января 2003 по декабрь 2012 г. в неврологическом отделении ЛОКБ находилось 84 пациента с миастенией гравис (МГ), к настоящему времени на активном учете находятся 78 больных. Из 6 выпавших из наблюдения 2 больных умерли от причин, вероятно, не связанных с миастенией, 4 уехали из ЛО. Средняя длительность болезни составила 9,8 лет, а максимальная длительность заболевания – 47 лет.

С учетом численности населения Ленинградской области распространенность МГ среди жителей старше 18 лет составила 5,4 случаев на 100 000. Населения. Из них женщины составили 54 (68,8%), а мужчины – 24 (31,2%), средний возраст мужчин больных миастенией составил – 47,7 ($\pm 13,7$) лет, а женщин 50,2 ($\pm 15,6$) года. Нами был проведен сравнительный анализ распространенности миастении между мужчинами и женщинами в зависимости от возраста. Для этих целей больные были распределены на 5 возрастных групп, согласно классификации ВОЗ. Во всех группах кроме группы пожилого возраста (60-74) достоверно преобладали женщины, в среднем соотношение составляло 1:2. В группе пожилого возраста соотношение составляло 1:1, в целом в данной возрастной группе отмечается наибольшая распространенность заболевания 7,9 на 100 000 населения. Наименьшая распространенность отмечается в молодом возрасте (18-29 лет) и составляет 3,9, более подробная информация представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Распространенность миастений по полу и возрасту

Возраст	Распространенность на 100 тысяч жителей		
	Мужчины	Женщины	среднее
18-29 лет	2,3	5,3	3,6
30-44 лет	3,8	7,8	5,8
45-59 лет	3,2	7,0	5,3
60-74 лет	7,8	7,9	7,9
≥75 лет	0	5,1	5,1

Географически, по административным округам отмечается выраженная диспропорция распространенности заболевания. Больные миастенией проживают в 17 из 18 административных районов области, исключение составил Тихвинский район. Больше всего больных миастенией проживает во Всеволожском районе (11 человек), однако в виду высокой населенности района распространенность на 100 тыс. населения не превышает 4,5. Наибольшее распространение заболевания зафиксировано в Волосовском районе и составляет 14,1 на 100 000 населения, к регионам с высокой распространенности миастении можно также отнести Подпорожский район – 9,5 случаев. Наименьшая распространенность миастении отмечается в Сосновоборском городском округе и составляет 1,5 на 100 000 населения, а также в Гатчинском районе – 2,1 на 100 000 населения. Подробные данные по административным районам представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Распространенность миастении по районам Ленобласти

	Район области	Мужчин	Женщин	Всего	Распространенность На 100 000 жителей
1	Бокситогорский	0	3	3	5,6
2	Волосовский	1	6	7	14,1
3	Волховский	1	5	6	6,2
4	Всеволожский	4	7	11	4,5
5	Выборгский	6	3	9	4,9
6	Гатчинский	2	3	5	2,1
7	Кингисеппский	1	2	3	3,8
8	Киришский	2	2	4	6,2
9	Кировский	2	4	6	5,9
10	Лодейнопольский	0	3	3	6,5
11	Ломоносовский	1	1	2	2,8
12	Лужский	1	2	3	3,9
13	Подпорожский	0	3	3	9,5
14	Приозерский	1	2	3	4,8
15	Сланцевский	0	2	2	4,5
16	Сосновоборский округ	0	1	1	1,5

17	Тихвинский	0	0	0	0
18	Тосненский	3	4	7	5,6
	Всего по ЛО	24	54	78	5,4

Оценка ежегодной заболеваемости миастенией за последние 10 лет показала, что средняя заболеваемость составила 0,29 случаев на 100 тысяч жителей в год, при этом отмечалось увеличение заболеваемости в 2008 г. и 2012 г, когда данный показатель достигал максимальных значений в 0,55 и 0,46 случаев соответственно.

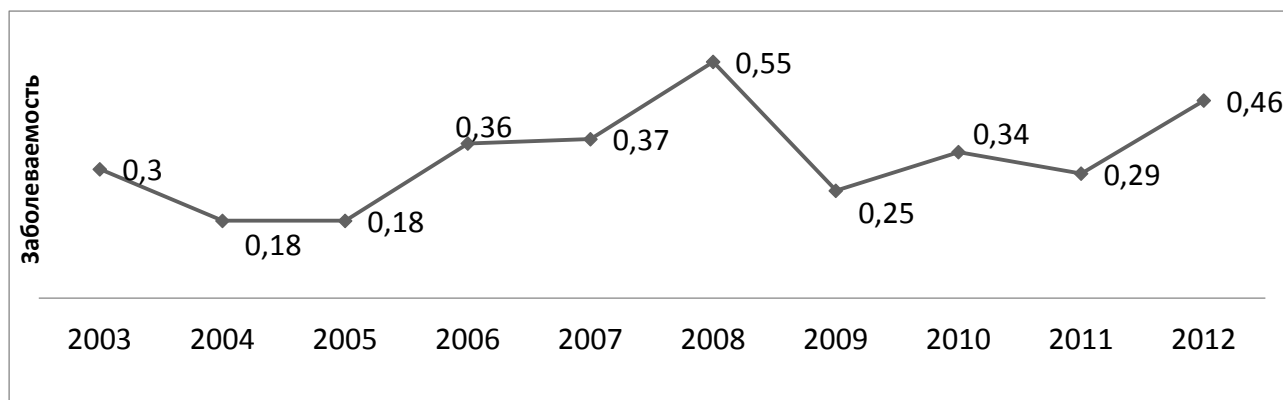


Рисунок 1 - Ежегодная заболеваемость миастенией на 100 000 жителей.

В среднем заболеваемость МГ с учетом численности населения за последние пять лет составляла 0,34 случая на 100 000 населения в год. Наибольшая заболеваемость отмечена в Подпорожском (6,3 случая) и Волховском (4,2 случая) районах. Ни одного случая заболевания миастенией не зарегистрировано за последние 5 лет в Тихвинском, Приозерском, Киришском районах и Сосновоборском городском округе. Более подробная информация представлена в таблице.

**Таблица 5 - Заболеваемость миастенией по районам Ленинградской области
2007-2012 г.**

	Район	Число заболевших	Заболеваемость на 100 000 жителей
1	Бокситогорский	1	1,8
2	Волосовский	1	2,0
3	Волховский	4	4,2
4	Всеволожский	3	1,1
5	Выборгский	5	2,5
6	Гатчинский	1	0,4
7	Кингисеппский	2	2,6
8	Киришский	-	0
9	Кировский	3	2,9
10	Лодейнопольский	1	3,2
11	Ломоносовский	1	0
12	Лужский	1	1,4
13	Подпорожский	2	6,3
14	Приозерский	-	0
15	Сланцевский	-	0
16	Сосновоборский округ	-	0

17	Тихвинский	-	0
18	Госненский	5	4,0
	Всего по Ленобласти	30	1,7

Малое количество больных не позволяет провести достоверный анализ по отдельным городским и сельским поселениям.

Среди заболевших миастенией дебют в молодом возрасте (до 29 лет) зафиксирован — у 25(32%) больных, в зрелом (30-44 года) у 19 (24,4%) больных, в среднем возрасте (45-59 лет) у 22 (28,2%) больных, в пожилом и старческом (60 лет и более) у 12 (15,4%) больных. Средний возраст дебюта для женщин составил —41,1(±17,3) лет, для мужчин — 40,5 (±14,6). Различия среднего возраста манифестации заболевания для мужчин и женщин оказались статистически не достоверны.

При оценке локализации первых симптомов миастении в дебюте заболевания, в сочетании или изолированно у 68 (87,1%) пациентов отмечались «глазные» симптомы в виде различных глазодвигательных нарушений и птоза. Для 16 (21,8%) пациентов первыми симптомами болезни стала слабость мимической мускулатуры и бульбарные симптомы в виде дисфонии и дисфагии. Мышечное утомление в скелетной мускулатуре преимущественно в руках, мышцах шеи и нижних конечностях отмечались в дебюте миастении у 8(10,2%) пациентов.

Провоцирующие факторы в дебюте заболевания отмечены у 51,3% больных. Из них лишь в 22,5% случаев, данные подтверждены первичной медицинской документацией с указанием возможной причины. Среди провоцирующих факторов в дебюте заболевания в 16 случаях (20,5%) отмечались инфекционные заболевания, в 13 случаях (16,6%) сильная психоэмоциональная

нагрузка, обострение хронических заболеваний – 4 случая (5,1%), в 3х случаях (3,8%) первые симптомы заболевания появились после оперативного лечения под общей анестезией, другие факторы – 4 случая (5,1%). Достоверных провоцирующих факторов не выявлено – у 38 больных (48,7%).

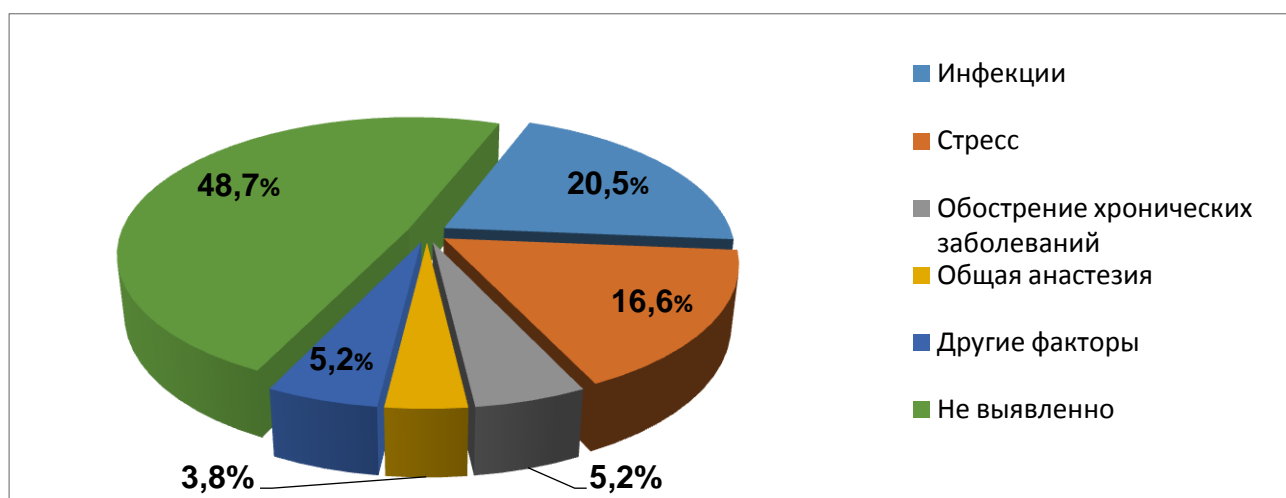


Рисунок 2 - Состояние предшествующие дебюту миастении

По скорости развития симптомов патологического мышечного утомления в дебюте заболевания преобладало подострое начало – у 50 (64,1%) больных и характеризовалось медленно нарастающими стойкими симптомами практически без признаков улучшения и длительных ремиссий. Для 17(21,7%) больных дебют протекал в хронической форме с неярко выраженными симптомами, не приводящими к нарушению повседневной активности и спонтанными ремиссиями с практически полным регрессом всех симптомов. Острое начало заболевания с быстрым развитием стойких, преимущественно глазных и бульбарных симптомов отмечалось у 11(14,1%) пациентов.

При сравнительном сопоставлении локализации и скорости развития симптомов в дебюте заболевания выявлено, что для больных с острым началом характерны в равной мере глазные и бульбарные симптомы по 45,5%. Наибольшее же количество первичных скелетно-мышечных расстройств – 17,8% отмечается у больных с хроническим дебютом миастении. Глазодвигательные

нарушения и птоз развиваются примерно с одинаковой частотой как при подостром, так и при хроническом начале заболевания. Более подробная информация представлена в таблице № 6

Таблица 6 - Первые симптомы и течение заболевания у больных миастений в ЛО.

Начало заболевания \ Первые симптомы	Глазные	Бульбарные	Скелетно- мышечные
Острое	45,5%	45,5%	9%
Подострое	74%	16%	10%
Хроническое	70,5	11,7%	17,8%

Основными причинами госпитализации больных в неврологическое отделение ЛОКБ являлись ухудшение состояния и верификация первичного диагноза. При оценке клинической картины на момент поступления, по классификации MGFA легкая степень тяжести (I класс) отмечалась у 9 (11,5%) больных, к 2a и 2b классу были отнесены 24 (30,7%) пациента. Умеренные миастенические расстройства наблюдались у 40 больных, что составляет 51,2% (37,1% - 3a класс, 14,1% - 3b класс) от всех больных. У 5 (6,4%) обследованных, были выявлены тяжелое течение миастении – 4b класс. Миастенический криз с нарушением функции дыхания требующий ИВЛ поддержки за последние 5 лет отмечались у 6 (7,5%) больных.

ГЛАВА 4. СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ МИАСТЕНИИ

Нами проведен анализ сопутствующих расстройств у больных миастенией. Критерием включения являлась наличие инструментально подтвержденной, клинически значимой сопутствующей патологии, требующей медицинской коррекции и учета при подборе терапии основного заболевания.

По нашим данным, сопутствующие заболевания отмечены у 51 больного (65,3%), из них более одной сопутствующей патологии диагностировано у 25 (49%) больных. Выявлена четкая статистически значимая зависимость между возрастом больных и наличием сопутствующих патологий. Среди пациентов с двумя и более клинически значимыми сопутствующими заболеваниями, средний возраст составил – 60,2 лет, среди пациентов с одним заболеванием 49,3 лет, без сопутствующей патологии 40,4 года. Данный факт является вполне логичным в силу естественного старения организма и развития побочных эффектов гормональной и цитостатической терапии у больных с длительным анамнезом заболевания. Более подробная информация представлена в таблице

Таблица 7 - Сопутствующие миастении заболевания в различных возрастных группах.

Возраст	Сопутствующие заболевания		
	Отсутствуют n=27	Одна патология n=26	Две и более патологии n=25
18-29	29,6%	15,4%	-
30-44	48,2%	26,9%	16%
45-59	18,5%	30,8%	24%
60-74	3,7%	26,9%	44%
≥75	-	-	16%

При сравнении по половому признаку, частота сопутствующих заболеваний, среди женщин составляет 70,3% (38 случаев) и достоверно ($p=0,014$) превышает аналогичный показатель среди мужчин 54,1% (13 случаев). Частично указанные цифры можно объяснить более высокой распространенностью миастении у женщин пожилого и старческого возраста (старше 60 лет) – 6,95 случаев на 100 тыс. населения, против 6,0 у мужчин. Наличие сопутствующих заболеваний значимо ($p = 0,00014$) коррелирует с тяжестью заболевания. Среди больных миастенией без сопутствующих расстройств чаще встречаются легких формы, А+В по MGFA составляла 66,6%, против 29,4% среди больных с сопутствующими расстройствами.

Таблица 8 - Влияние сопутствующих заболеваний на тяжесть миастении

Степень тяжести по MGFA	Сопутствующие заболевания			
	Отсутствуют n=27	Одна патология n=26	Две и более патологии n=25	Всего n=78
I	18,5%	11,6%	4%	9 (11,5%)
Ia,b	48,2%	34,6%	8%	24 (30,7%)
IIa,b	33,3%	46,2%	76%	40 (51,2%)
Iva,b	-	7,6%	12%	5 (6,4%)
V	-	-	-	-

Хотя сопутствующая патология была обусловлена как возрастными причинами, так и факторами, не связанными с основным заболеванием, ряд

заболеваний, вероятно, обусловлен побочным эффектом проводимой терапии. Выявлено статистически значимое преобладание сопутствующих заболеваний у пациентов получавших ГКС. Клинически значимые ($p=0,048$) сопутствующие заболевания выявлены у 70,8% получавших преднизолон, против 41,3% среди больных никогда не получавших ГКС-терапию.

Учитывая небольшое количество больных, сопутствующие заболевания были объединены в группы, представленные в таблице 9. Наиболее часто миастении сопутствовала гипертоническая болезнь и другие заболевания сердечнососудистой системы – 41% случаев, гормональные расстройства, в том числе заболевания щитовидной железы – 32,2% случаев. Заболевания легких у больных миастенией сопутствовали в 11,5% случаев, а заболевания желудочно-кишечного тракта 5,2%. Сахарный диабет 2 типа выявлен у 10,2% больных, при этом у всех из них гипергликемия развилась после миастении на фоне длительного приема ГКС. Остеопороз инструментально выявлен в 8,3% случаев. Другие аутоиммунные заболевания встречались в 10,2% случаев. К сожалению, в Ленинградской области, в настоящее время не проведено достаточных эпидемиологических исследований по большинству неинфекционных заболеваний. Структурами государственной статистики учитывается только ежегодная заболеваемость и ее динамика. В связи этим не представляется возможным проведение сравнительного анализа частоты встречаемости сопутствующих заболеваний в группе больных миастенией и общей популяции.

Таблица 9 - Структура сопутствующих заболеваний у больных миастенией в ЛО в сравнении с общей популяцией

Первичные сопутствующие патологии	Миастения
Сердечнососудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии, нарушения ритма сердца)	41%

Гормональные (гипер, гипотериоз, аутоиммунный тиреоидит, альдостеронизм, синдром Кушинга и др.)	расстройства	32,2%
Сахарный диабет		10,2%
Остеопороз		8,3%
Заболевания (ХОБЛ, обструктивный бронхит, саркоидоз)	легких	11,5%
Заболевание (язва пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит болезнь Крона)	ЖКТ	5,2%
Другие (бронхиальная астма, склеродермия, ревматоидный артрит)	аутоиммунные заболевания	10,2%

Из исследования преднамеренно исключены все психоэмоциональные расстройства, поскольку большинство подобных диагнозов выставлялись только по данным жалоб, анамнеза и клинического осмотра, без применения методов психофизиологического тестирования аффективных функций. Влияние психоэмоциональных факторов и пути коррекции аффективных нарушений у больных миастенией представляют большой практический интерес и им посвящен отдельный раздел исследования описанный ниже.

ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИАСТЕНИИ В ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

В настоящее время порядок оказания медицинской помощи больным неврологического профиля в целом и миастении в частности регулируется Министерством Здравоохранения Российской Федерации и Комитетом по здравоохранению правительства ЛО.

Структура системы неврологической службы характерна для большинства регионов страны и представлена районными и межрайонными поликлиниками, районными больницами, Ленинградской областной консультативной поликлиникой и отделением неврологии ЛОКБ.

Стоит отметить, что на сегодняшний день лишь в ЛОКБ в полной мере представлены диагностические возможности для окончательной постановки клинического диагноза в соответствии с современными международными стандартами диагностики.

При оценке первичной выявляемости, из всех больных миастенией ЛО в 71,1% случаев первичный диагноз установлен в отделении неврологии ЛОКБ и неврологами Ленинградской областной консультативной поликлиники. В стационарах районных больниц впервые выявленная миастения диагностирована в 10,2% случаев, такое же количество больных выявлено медицинскими учреждениями, не входящими в медицинские структуры ЛО, в районных поликлиниках выявлено 7,6% случаев. Малое количество больных не позволяет провести достоверный анализ первичной выявляемости по административным округам ЛО.

Наиболее часто ошибок дифференциальной диагностики при постановке диагноза выявлены в амбулаторно-поликлиническом звене. Наиболее часто проявления миастении принимались за проявления ОНМК – 18 случаев (23,1%),

психовегетативные расстройства в 9 случаях (11,5%), мононевропатии 8 случаев (10,2%). Более подробная информация представлена в таблице №10.

Таблица 10 - Диагноз при первичном обращении больных миастенией

Диагноз	Процентное отношение к общему количеству больных
Миастения	32%
ОНМК	23,1%
Соматоформные расстройства	15,3%
Мононевропатии в том числе эндокринные	11,5%
ДДЗП	7,6%
Воспалительные заболевания ЦНС	5,6%
Опухоли ЦНС	2,4%
Миастенический синдром	2,4%

Срок постановки первичного диагноза от момента первоначального обращения за медицинской помощью по поводу симптомов миастении в среднем составляет 7 7 ($\pm 5,4$) месяцев. При первом же обращении диагноз был выставлен лишь в 11,5% случаев, а наибольший срок постановки диагноза составил 29 месяцев.

Среди больных с длительным сроком постановки диагноза (более 6 месяцев) значительно преобладали больные пожилого и старческого возраста с подострым и хроническим началом заболевания – 88,5% и больные с сопутствующей соматической патологией, именно в данной группе больных

наиболее часто выставлялся диагноз ОНМК. Среди больных с тимомой средний срок первичной диагностики составил 5,5 ($\pm 3,7$) месяцев, из них в 2 случаях диагноз выставлен через 1 год и более, и в 4 случаях через 6 месяцев и более.

С целью купирования обострения и создания длительной ремиссии большая часть больных получала иммуносупрессивную терапию. Согласно современным представлениям о патогенезе миастении и данным клинических исследований, препаратом первой линии в большинстве случаев является преднизолон. При необходимости длительной иммуносупрессии предпочтение отдается цитостатикам, в частности, препаратом первого выбора является азотиоприн, и лишь при его неэффективности рекомендовано применение других иммунодепрессантов. ГКС-терапия потребовалась 48 (61,7%), больным, в большинстве случаев применялся преднизолон в начальной дозе 0,3 мг\кг\сут с постепенным повышением дозы до 1-1,5 мг\кг\сут, дальнейшая схема приема корректировалась в зависимости от эффективности терапии с целью максимального снижения или полной отмены ГКС. В целом, после стабилизации состояния, рекомендовалось постепенное снижение дозы до поддерживающей, составляющей 30% от исходной, в дальнейшем при положительном течении заболевания, проводилась полная отмена препарата. В постоянном приеме преднизолона на момент завершения исследования нуждались 14 пациентов (21,7%), а, суточная доза составляла от 5 мг\сут до 0,7 мг\кг\сут.

Длительная цитостатическая терапия была рекомендована 35 больным (44,8%), однако из них 18 пациентов отказались от приема препарата на амбулаторном этапе, мотивируя отсутствием возможности контролировать показатели крови и возможными осложнениями, и лишь у 2 больных прием был прекращен досрочно из-за возникших побочных эффектов.

Стоит отметить, что помощь больным с миастеническими кризами в ЛО оказывается в полном соответствии с приказом № 1538н от 24 декабря 2012г. и

соответствующим приложением «Стандарт специализированной медицинской помощи при тяжелой миастении, осложненной кризом».

Ниже приводятся два клинических случая, характеризующие уровень помощи, оказываемой в ЛОКБ больным с тяжелым кризовым течением миастении и демонстрирующие новые возможные подходы в лечении данного заболевания.

Первый случай:

Больная А. 50 лет, доставлена из центральной районной больницы (ЦРБ) в реанимационное отделение ЛОКБ с диагнозом миастенический криз.

Из анамнеза: Страдает синдромом Марфана. С детства наблюдается дисплазия стоп, пролапс митрального клапана, протрузия вертлужной впадины, подвывих хрусталика, расширение восходящей части аорты. Известно, что подобные нарушения имелись у отца и двух родных братьев больной, которые в настоящее время умерли. Синдром Марфана также диагностирован у родной племянницы больной.

С сентября 2010 г. после холицистэктомии, проведенной под общей анестезией, больная впервые почувствовала повышенную мышечную утомляемость в ногах. В течение последующих двух месяцев, слабость нарастала, появилось затруднение при глотании, одышка, двоение в глазах и птоз обоих век. 1 декабря 2010 г. обратилась в ЦРБ по месту жительства, где после фармакологической пробы с прозеринном был выставлен диагноз «аутоиммунная миастения, генерализованная форма, класс III-b по MGFA» и рекомендовано лечение, включавшее 45 мг прозерина в сутки. На фоне проводимой терапии состояние больной прогрессивно ухудшалось, и 8.01.11 у больной развился миастенический криз. Больная была доставлена в реанимационное отделение районной больницы, откуда 11.01.11 была переведена в ЛОКБ.

При поступлении в ЛОКБ состояние больной было расценено как крайне тяжелое, отмечалось отсутствие самостоятельного дыхания, значительное

ограничение движения глазных яблок во все стороны, слабость в проксимальных отделах рук до 3-4 баллов, разгибателей кистей до 4 баллов, слабость в m.iliopsoas до 2 баллов, в стопах движения отсутствовали. По классификации MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) тяжесть состояния была оценена как «класс V».

При КТ-исследовании органов переднего средостения, данных свидетельствующих о патологии тимуса выявлено не было. При ЭНМГ-исследовании от 13.01.11 выявлен декремент по амплитуде 9% и по площади 16% при стимуляции локтевого нерва. При повторном исследовании от 24.01.11 было отмечено увеличение декремента до 15% по амплитуде и до 21% по площади.

Учитывая клиническую картину, анамнез заболевания, данные инструментальных и лабораторных обследований, характер криза был определен как смешанный с преобладанием миастенического компонента.

Больной был полностью отменен прием АХЭП в течение трех дней и налажена внутривенная инфузия преднизолона в дозе 240 мг в сутки, осуществлялась респираторная поддержка аппаратом ИВЛ в принудительно-вспомогательном режиме, проводилась коррекция сердечной деятельности, электролитного баланса, уровня гликемии и гастропротективная терапия, налажено парентеральное питание. Проводилась профилактика тромботических и инфекционных осложнений и начаты сеансы обменного ПФ.

После проведения первых же сеансов обменного ПФ сила в проксимальных мышцах рук выросла до 4-х баллов, в проксимальных отделах ног до 3-х баллов. Увеличился объем движений глазных яблок, дыхательная функция осуществлялась через ИВЛ в режиме вспомогательной вентиляции. После проведения прозериновой пробы, расцененной как положительная, к лечению добавлен прозерин 5,0 в\в через инфузомат. В виду развития инфекционных

осложнений в виде присоединившейся госпитальной пневмонии, от терапии цитостатическими препаратами было решено воздержаться.

На 20 сутки со дня госпитализации, было проведено еще 5 сеансов ПФ с заменой в сумме 4020 мл плазмы, после чего состояние больной улучшилось, выросла сила в проксимальных мышцах верхних конечностей до 5 баллов, в дистальных до 4 баллов, m.iliopsoas до 3 баллов, разгибателей стоп до 4 баллов, установилось самостоятельное дыхание с периодической поддержкой ИВЛ в режиме вспомогательной вентиляции, но сохранялось ограничение движения глазных яблок. После прекращения ПФ состояние больной стало ухудшаться, вновь выросла дыхательная недостаточность и слабость скелетной мускулатуры. В связи с необходимостью продолжения вспомогательной ИВЛ была проведена операция: нижняя трахеостомия.

На 27 сутки со дня госпитализации к лечению добавлен калимин 60 мг * 4 раза в сутки и начато внутривенное введение иммуноглобулина (ВВИГ) препаратом «Гамунекс» в суммарной дозе 5 г инфузионно в течение 5 дней. После проведения курса ВВИГ состояние больной улучшилось, объем и сила движений в скелетной мускулатуре выросли до значений нормы, функция дыхания осуществлялась без поддержки ИВЛ в течение большей части дня, но сохранялось значительное ограничение движения глазных яблок.

В дальнейшие три недели проводился переход на пероральный прием преднизолона в дозе 70 мг в сутки, коррекция доз антихолинэстеразных препаратов, санация бронхов, коррекция электролитного состава крови, уровня гликемии и сердечной деятельности, гастропротективная терапия.

Несмотря на проводимое лечение, не удалось добиться устойчивого самостоятельного дыхания без необходимости вспомогательной вентиляции легких, сохранялись глагодвигательные нарушения. Учитывая данные современной зарубежной литературы, свидетельствующей об эффективности анти

В-клеточной терапии при злокачественных резистентных формах миастении и после получения информированного согласия больной, было принято решение о проведении курса терапии ритуксимабом («Мабтера») в суммарной дозе 2 г в два приема с интервалом 14 дней [5, 6].

На 44 день со дня госпитализации произведена первая внутривенная инфузия ритуксимаба 1000 мг. Уже через четыре дня состояние больной стало улучшаться, увеличилось время самостоятельного дыхания без вспомогательной вентиляции легких, увеличился объем движений глазных яблок, выросла общая активность пациентки. Спустя десять дней после первой инфузии ритуксимаба (54 день со дня госпитализации) у больной установилось стабильное самостоятельное дыхание без поддержки ИВЛ.

На 59 день со дня госпитализации произведена вторая внутривенная инфузия ритуксимаба, побочных реакций не наблюдалось. На фоне проводимой терапии отмечались стабилизация состояния больной, самостоятельное дыхание без поддержки ИВЛ, полная мышечная сила в конечностях, сохранялось небольшое ограничение движений глазных яблок вверх. Тяжесть состояния соответствовала «IV-b» классу по MGFA.

После удаления трахеостомической трубки, больная была переведена в отделение неврологии для дальнейшего лечения и реабилитации. В отделении проводилась коррекция доз антихолинэстеразных препаратов, ЛФК, начато снижение доз преднизолона. В дальнейшем дозы препаратов и схема приема подбирались индивидуально в зависимости от клинической картины заболевания и сопутствующей патологии.

На 101 день со дня госпитализации больная выписана в удовлетворительном состоянии. На момент выписки сохранялась умеренная мышечная утомляемость глоточно-лицевой и скелетной мускулатуры. По классификации MGFA тяжесть состояния оценивалась как «III-b» класс. По рекомендации продолжала принимать преднизолон по убывающей схеме,

калимин 6 доз ежедневно и препараты калия. Рекомендовано наблюдение у невролога для коррекции доз АХЭП и глюкокортикоидов.

При осмотре через 6 месяцев состояние больной было стабильным, и соответствовало III-b классу по MGFA, отмечалась значительная компенсация заболевания. Поддерживающая терапия составляла 240 мг калимина и 30 мг преднизолона в сутки. При осмотре через 12 месяцев состояние больной было стабильное, тяжесть соответствовала II-b классу по MGFA. Поддерживающая терапия составляла 120 мг калимина и 20 мг преднизолона в сутки.

Второй случай

Больной А. 39 лет. Первые симптомы заболевания отмечает с апреля 2007 г., когда впервые почувствовал к вечеру повышенную утомляемость в руках и ногах, и затруднение речи при длительном разговоре. В мае 2007 г. госпитализирован в районную клиническую больницу, где был установлен диагноз миастения. Принимал 60 мг калимина * 2 раза в сутки, после чего отметил незначительное улучшение. В августе 2007 г. госпитализирован в ЛОКБ, где после проведения КТ-исследования у больного была диагностирована гиперплазия тимуса по поводу которой была проведена тимэктомия (гистологическое заключение — гиперплазия тимуса). В послеоперационном периоде у больного развился миастенический криз (класс V по MGFA), который был успешно купирован. Выписан в сентябре 2007 с рекомендациями приема 240 мг калимина в сутки. С октября 2007 в связи с ухудшением состояния к лечению добавлен преднизолон — 80 мг в сутки с постепенным снижением дозы в течение года до полной отмены. На фоне проводимой терапии состояние больного стабилизировалось. Дозы и схема приема препаратов подбирались индивидуально с учетом клинической картины заболевания и сопутствующей патологии. Непродолжительное применение азатиоприна привело к развитию выраженных

побочных явлений в виде тошноты, болей в мышцах и суставах, что обусловило отказ пациента от дальнейшего приема цитостатических препаратов.

С ноября 2008 г. состояние вновь стало ухудшаться, выросла мышечная слабость в скелетной мускулатуре. На фоне ОРВИ, 3.12.08 развился миастенический криз с нарушением функции дыхания (класс V по MGFA). Больной был госпитализирован в ЛОКБ, где проводилась терапия преднизолоном, АХЭП, респираторная поддержка при помощи ИВЛ. Выписан 23.12.09 г. в удовлетворительном состоянии (класс IV по MGFA) с рекомендациями приема преднизолона 60 мг и 6 стандартных доз АХЭП, при попытке снижения доз отмечалось значительное ухудшение состояния. Учитывая злокачественность течения болезни, с информированного согласия больного было принято решение о проведении иммуносупрессивной терапии препаратом ритуксимаб («Мабтера»).

Больной был госпитализирован в ЛОКБ и 20.01.09 г. произведена первая внутривенная инфузия ритуксимаба 1000 мг. В течение последующих дней объективно выросла сила в скелетной мускулатуре, улучшилась фонация. Дозы поддерживающей терапии были снижены до 30 мг преднизолона и 180 мг калимина в сутки. Спустя 14 дней произведена вторая внутривенная инфузия ритуксимаба 1000 мг, после которой состояние больного улучшилось до класса III-b по классификации MGFA. Начата постепенная отмена преднизолона, поддерживающая доза калимина составила 180 мг в сутки.

В дальнейшем состояние больного стабилизировалось и при повторных осмотрах через 1, 6 и 10 месяцев оставалось стабильным — класс II-b по MGFA при постоянном приеме 180 мг калимина в сутки.

25.12.2009 г. у больного был выявлен сахарный диабет II типа, на фоне декомпенсации которого в сентябре 2011 г. состояние вновь ухудшилось (IV-b по MGFA) появилась слабость при глотании и нарушение звучности голоса. Больной

был госпитализирован в ЛОКБ, где было проведено 4 курса обменного ПФ и коррекция доз инсулинов. После проведенного лечения, степень тяжести миастении установилась на уровне класса III-b по MGFA. Больной был выписан 14.01.10 с рекомендацией приема 180 мг калимина в сутки. При повторном осмотре в октябре 2011 г. и августе 2012 г. состояние оставалось стабильным и соответствовало классу II-b по MGFA, отмечается устойчивая медикаментозная ремиссия на фоне приема 180 мг калимина в сутки.

В обоих представленных случаях отмечается выраженный положительный результат в виде уменьшения степени тяжести миастенических симптомов и снижения объема поддерживающей медикаментозной терапии. Продемонстрирована возможность применения ритуксимаба у больной с миастеническим кризом и сопутствующим синдромом Марфана, резистентной к обычной терапии. Показан положительный эффект применения ритуксимаба у больного со злокачественной формой миастении в ближайшем и отдаленном периодах.

Учитывая отсутствие в настоящее время больших рандомизированных исследований по данной тематике нельзя однозначно говорить о степени эффективности ритуксимаба при лечении больных миастенией. Однако, с учетом данных литературных источников, можно считать оправданным применение ритуксимаба для лечения больных с тяжелыми резистентными формами миастении.

ГЛАВА 6. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МИАСТЕНИИ

Одним из наиболее эффективных методов лечения миастении является тимэктомия. Выраженный положительный эффект объясняется удалением источника антигенов к АХР в миоидных клетках тимуса и устранением воздействия гормонов тимуса которые, негативно воздействуют структуры нервно-мышечного синапса.

В ЛО оперативное лечение миастении проводится в отделении торакальной хирургии ЛОКБ, при этом в зависимости от показаний используется как открытый доступ, так и современные малоинвазивные видео торокоскопические методики. Гистологическая верификация проводится всем прооперированным больным. У большинства больных в историях болезни отсутствовали данные о подтипе тимомы (согласно международным классификациям), степени инвазии и объеме хирургического лечения.

Среди больных миастенией оперативному лечению было подвергнуто 27 больных, что составило 32,9% от всех случаев миастении в ЛО. Из них у 11 больных выявлена тимома а у 14 гиперплазия тимуса, у 2 больных при гистологическом исследовании патологии не выявлено.

С целью проведения полноценного анализа отдаленных результатов оперативного лечения больных миастенией, совместно с кафедрой неврологии им. С.Н. Давиденкова СЗГМУ им. И.И. Мечникова, проведен анализ данных 146 больных миастенией проходивших лечение в ЛОКБ (27 больных) и клиниках СЗГМУ им. И.И. Мечникова(119 больных) с 1993 по 2013 г. Используются стационарные и амбулаторные карты больных и данные повторных амбулаторных осмотров.

В зависимости от наличия гиперплазии тимуса или тимомы больные были разделены на две группы. Гиперплазия тимуса была верифицирована у – 106 (72,6%) больных, опухолевые поражение вилочковой железы (все типы тимом) – у 40 (27,4%). Результаты оценивались в следующих временных периодах от тимэктомии: 1-2 года, 3-4 года, 5-6 лет, 7-9 лет, 10-15 лет и более 15 лет. Количество наблюдаемых случаев на различных сроках заболевания указано в таблице №11

Таблица 11 - Количество случаев, наблюдаемых на различных сроках от тимэктомии.

	До операции	1-2 год	3-4 год	5-6 лет	7-9 лет	10-15 лет	15 и более
Гиперплазии	64	79	79	59	44	34	29
Тимомы	26	32	26	24	19	17	12

Из общего числа больных соотношение мужчин и женщин было примерно 1:2. Мужчин было 41 (28,1%), а женщин – 105 (71,9%). Средний возраст дебюта заболевания для мужчин составил 37,1 года, а для женщин – 32,8.

Из всех больных на момент операции у 136 (93,2%) была выявлена генерализованная форма миастении, у 10 (6,8%) — локальные формы, их них глазная форма у 4 больных, кранио-бульбарная форма у 5 и скелетно-мышечная – у одного больного. У всех больных с локальными формами миастении при проведении КТ исследования переднего средостения были получены данные, характерные для тимомы, что делало показания к операции абсолютными, независимо от выраженности миастенического процесса. Большая часть пациентов с генерализованной формой миастении имела степень тяжести клинических проявлений от I_{ib} до I_{va} согласно количественной шкале MGFA, при этом наиболее тяжелые формы отмечались у больных с тимомами.

В предоперационном периоде (время от момента появления первых симптомов до оперативного лечения) ПФ проводился у 26 (17,8%) больных, среди них 11 составили больные с тимоматами. Кортикостероидные препараты или цитостатики до операции получали 38 (26,2%) больных, все больные до оперативного лечения получали от 1 до 9 доз АХЭП.

Из всех больных в раннем послеоперационном периоде кризы развились у 8 (5,4%). Для купирования кризов в 5 (3,4%) случаях было необходимо применение продленной, искусственной вентиляции легких и плазмафереза. Терапия ГКС была проведена 40 (37,7%) пациентам с гиперплазией тимуса и 19 47,5% с новообразованием тимуса. Цитостатическая терапия в раннем послеоперационном периоде проводилась значительно реже, всего 17 случаях, из них у больных с тимоматами в 9 случаях, применялся в основном азатиоприном в суточной дозе – 150-200 мг.

Оценка отдаленных результатов оперативного лечения у больных с гиперплазией тимуса по критериям Keynes показала, что статистически значимая положительная динамика ($p=0.0023$) проявляется уже на первом году от начала заболевания. Наилучшие результаты отмечаются на 5-6 году от начала заболевания, когда хорошие (B) и отличные (A) результаты в сумме составляли 64,4% от прооперированных больных, что достоверно выше ($p=0.042$) результатов после первого года тимэктомии (31,6%). В период 7-9 лет от начала заболевания отмечается статистически значимое ($p=0.026$) снижение положительных результатов и увеличение числа больных с удовлетворительными (C) и неудовлетворительными (D) результатами, после чего статистически значимой динамики процесса не наблюдается. Подробная динамика результатов лечения представлена в виде гистограммы на рисунке 3.

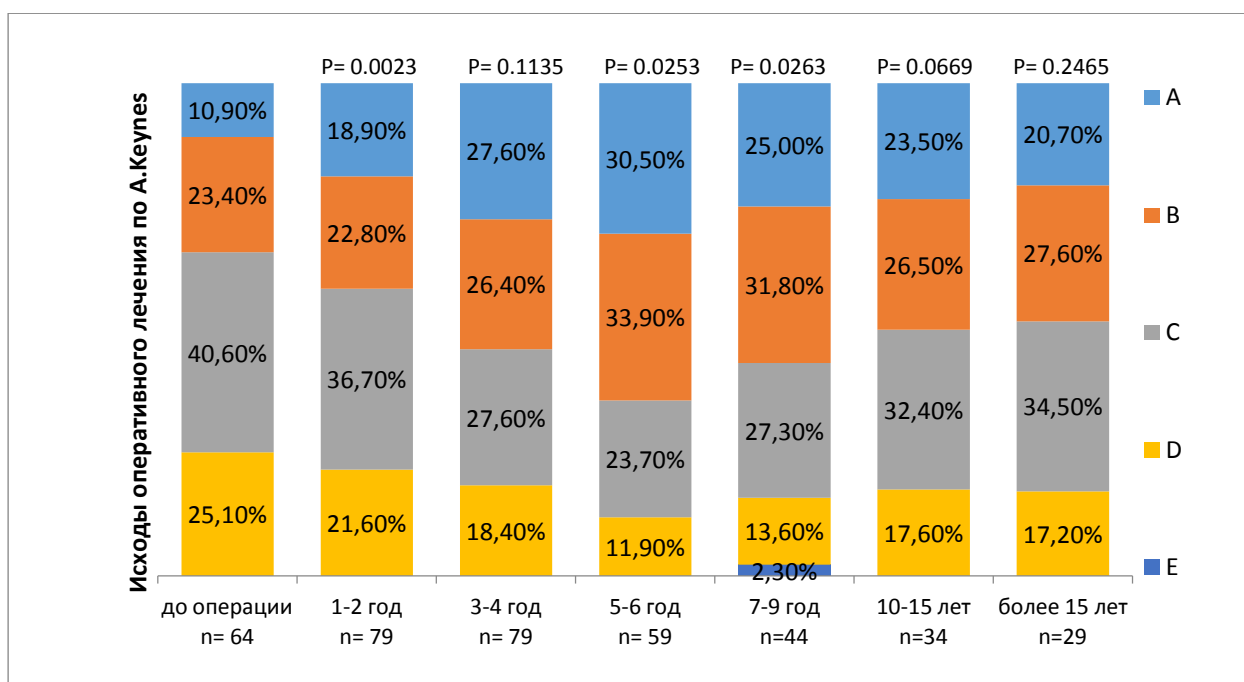


Рисунок 3 - Отдаленные результаты тимэктомии по шкале Кеупес у больных миастенией с гиперплазией тимуса.

У 9 больных с гиперплазией тимуса удалось добиться полной безмедикаментозной ремиссии миастенических симптомов в течение 7 лет. Полные медикаментозные ремиссии длительностью более 10 лет с периодическим приемом небольших дозах АХЭП (до двух стандартных доз АХЭП) и коротких курсов преднизолона, были достигнуты у 7 больных. У всех больных с длительными ремиссиями оперативное вмешательство производилось в первые 6-9 месяцев после появления симптомов миастении.

Анализ отдаленных результатов у больных миастенией с опухолевым поражением вилочковой железы показал тенденцию, схожую с пациентами с гиперплазией. Статистически значимые изменения фиксируются также на первом году от начала заболевания ($p=0.0038$) когда отличные и хорошие результаты отмечаются в 25% случаев и достигают максимума к 3-4 году ($p=0.0464$) заболевания. В более отдаленные периоды статистически значимых изменений не зафиксировано. Ни одному из больных с тимомой не удалось на длительный срок полностью отказаться от терапии АХЭП.

Сравнительный анализ положительных исходов оперативного лечения больных с тимомой и гиперплазией тимуса показал, что начиная с 3-4 года после тимэктомии, положительные результаты среди больных с гиперплазией тимуса отмечались достоверно чаще, а в периоде 15 и более лет достоверных различий не выявлено. Гистограмма на рисунке 4, отражает изменение процента больных с отличными и хорошими результатами (А+В) у больных с гиперплазией и тимомой в зависимости от времени после тимэктомии.

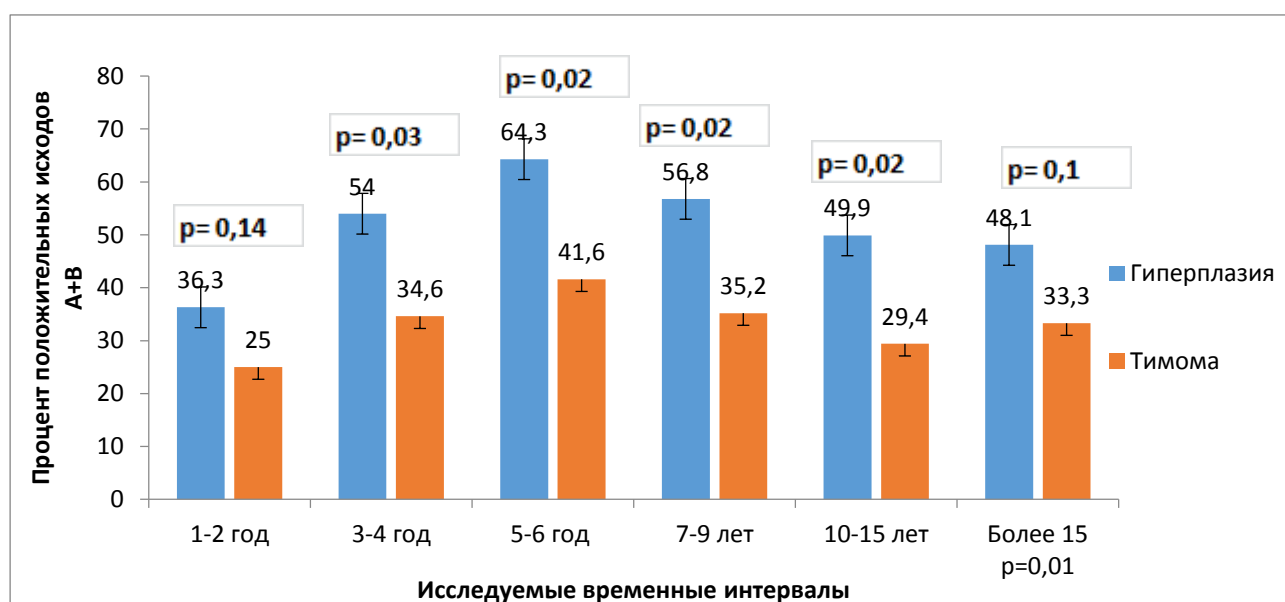


Рисунок 4 - Сравнительная характеристика положительных исходов у больных с тимомой и гиперплазией вилочковой железы (по оси х – исследуемые временные интервалы, Y – количество больных в процентном отношении ко всем исследованным)

От причин, непосредственно связанных с миастенией, умерло 2 больных. В одном случае смерть наступила у больной 55 лет с тимомой на первом году после операции на фоне развившегося не купируемого миастенического криза и присоединившейся госпитальной пневмонии. В другом случае смерть наступила у больного 66 лет с гиперплазией тимуса спустя 9 лет после тимэктомии из-за грубого нарушения больным схемы приема АХЭП и преднизолона и, как

следствие, развития миастенического криза. Особенности дизайна исследования, а также отсутствие данных аутопсий не позволяют в полной мере провести анализ летальности больных.

Был проведен анализ связи результатов хирургического лечения миастении в зависимости от длительности болезни до операции. Для этого проводилось сравнение максимальных положительных результатов зафиксированных на 5-6 году после тимэктомии. Обнаружена тенденция к снижению положительных исходов с увеличением дооперационного периода, при этом достоверное снижение ($p=0,001$) положительных исходов отмечаются у больных, прооперированных после 2х лет от дебюта заболевания. Результаты оперативного лечения в зависимости от длительности заболевания до операции представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Исход оперативного лечения в зависимости от длительности заболевания до операции (5-6 год от оперативного лечения)

Длительность заболевания до операции / степень тяжести	До 1 года n= 42	1-2 год n= 18	3 года и более n=23
A	38,1%	27,8%	4,3%
B	45,3%	8,9%	30,4%
C	9,5%	22,2%	43,5%
D	7,1%	11,1%	21,7%
E	-	-	-

Полученные данные доказывают (вне зависимости от наличия опухолевого поражения) целесообразность как можно более раннего выполнения тимэктомии с целью компенсации симптомов миастении. Наибольшую эффективность хирургический метод лечения миастении демонстрирует на первом году от

манифестации миастенических расстройств ($A+B = 83,4\%$). Несмотря на то, что частота положительных исходов снижается по мере увеличения длительности заболевания до операции, проведение тимэктомии показано даже спустя 3 и более года от дебюта, а наличие тимомы делает показания к операции абсолютными.

При оценке влияния оперативного лечения на средние поддерживающие дозы ГКС препаратов, в обеих группах, выявлено статистически достоверное снижение ($P=0,01$) доз на 2 году от ТЭ. После чего, несмотря на снижение доз в отдаленных периодах, статистически достоверных отличий не выявлено ни в одной из групп. Более подробная информация представлена на рисунке 4.

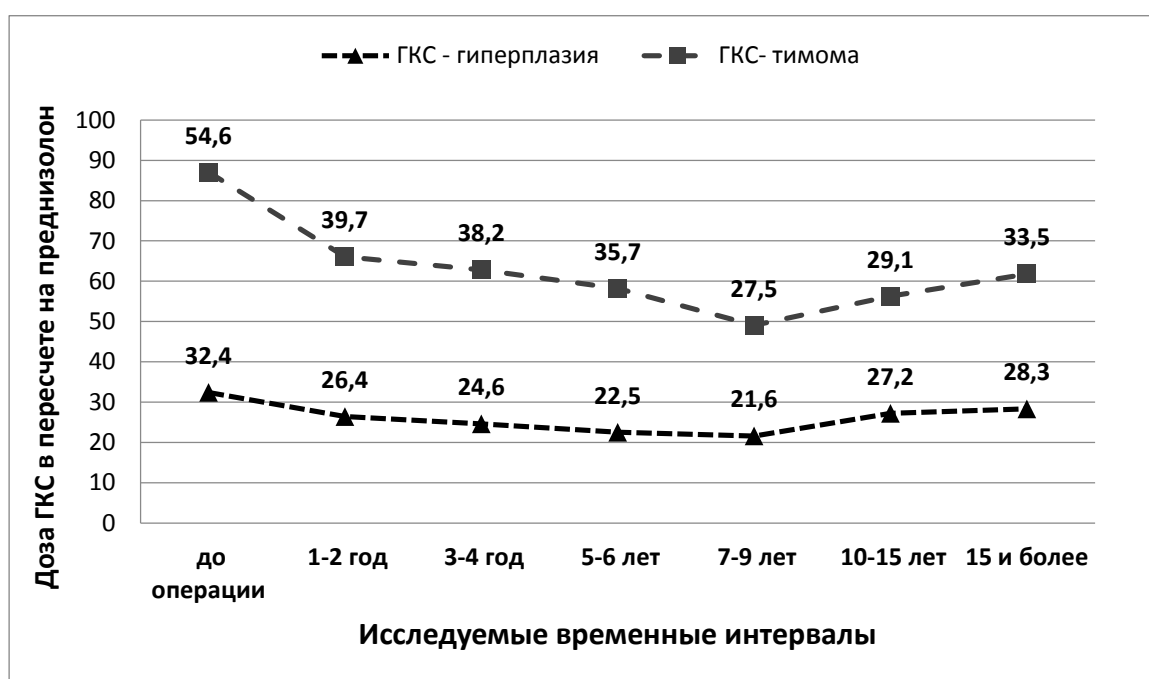


Рисунок 5 - Динамика доз ГКС после тимэктомии

Средние дозы антихолинэстеразных препаратов также одинаково снижались после оперативного лечения в обеих группах. Статистически значимое снижение доз в обеих группах зафиксированы на первом году заболевания и достигает максимума к 3-4 году от начала заболевания, после чего значимых изменений не зафиксировано. Дозы препаратов, необходимых для

медикаментозной поддержки, были значимо выше ($p = 0,0083-0,0312$) в группе больных с тимомой в первые 5 лет, после чего достоверных отличий не выявлено.

Нами не отмечено достоверного влияния пола и возраста больных на течение миастенического процесса после оперативного лечения. Нами не ставилась задача оценки результатов в зависимости от объема оперативного вмешательства и подтипа опухоли.

ГЛАВА 7. ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ В ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

С целью уточнения наличия тревожно-депрессивных расстройств у больных миастений и их влияния на тяжесть заболевания и качество жизни, проведено комплексное клиническое и нейропсихологическое тестирование 34 больных, что составило 43,6% от всех больных миастенией, проживающих в ЛО.

Среди 34 исследуемых пациентов мужчины составили 12 (35,3%), а женщины 22 (74,7%) больных. Средний возраст больных на момент исследования составлял $50,4 \pm 12,5$ лет, длительность заболевания на момент проведения нейропсихологического тестирования от 1 года до 15 лет с дебютом заболевания в возрасте от 21 до 61 года. Оперативное лечение в различные сроки от начала заболевания было проведено 14 больным (41,2%), среди которых тимома гистологически верифицирована в 9 случаях и гиперплазия тимуса в 5 случаях. Генерализованная миастения установлена у 32 больных (94,1%), а у 2 пациентов (5,9%) — локальная глазная форма. При оценке степени тяжести заболевания по международной шкале MGFA, тяжесть состояния составляла от I до IVa степени.

При оценке КЖ в общей группе пациентов с миастенией с помощью опросника SF-36, наиболее низкие показатели отмечались по шкалам «общее здоровье» GH – 56,7 баллов и «ролевое функционирование» RP – 49,5 баллов. Сравнительный анализ проводился с результатами открытого популяционного исследования 2114 жителей Санкт-Петербурга [□а.20]. Полученные значения КЖ у больных миастенией в целом ниже, чем в общей популяции, что наглядно продемонстрировано в диаграмме на рисунке 6.

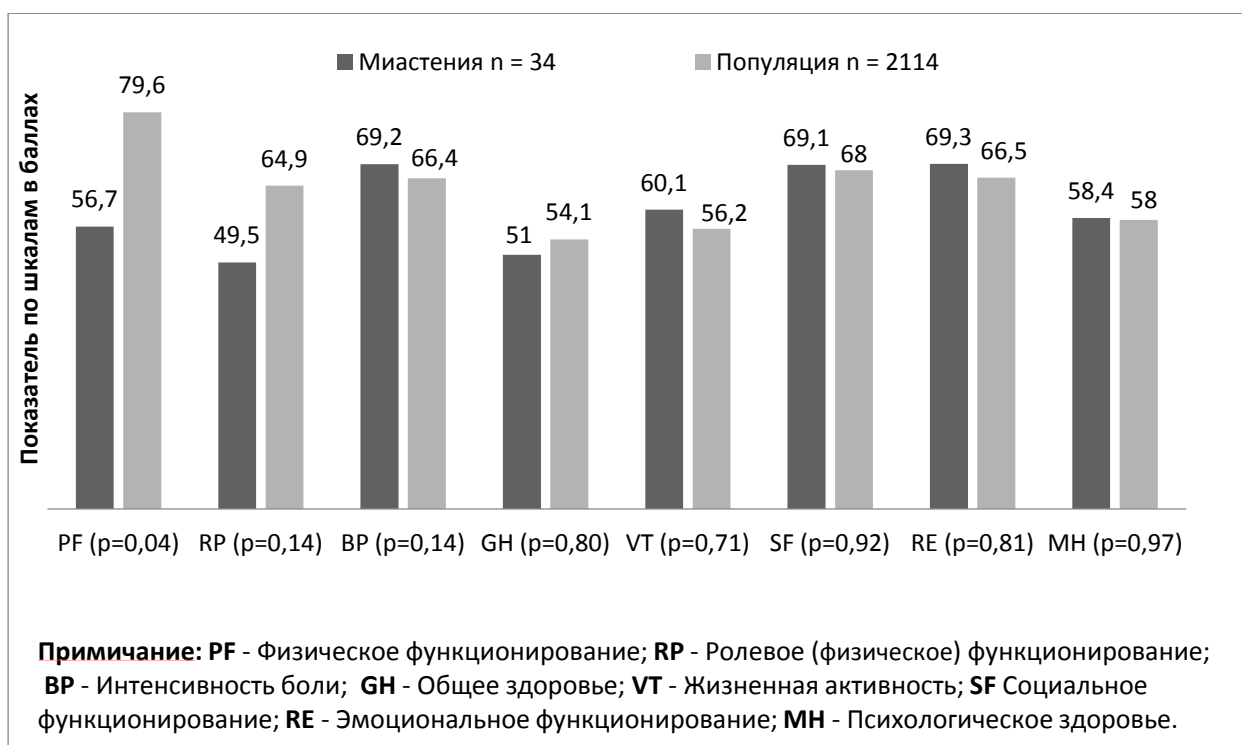


Рисунок 6 - Сравнительные показатели качества жизни больных миастенией и общей популяцией

Достоверное снижение КЖ получено только по показателям «физического здоровья» PF ($p=0,04$). По остальным показателям статистически значимых отклонений не выявлено, что указывает на хорошую психологическую и социальную адаптацию больных миастенией, находящихся в состоянии ремиссии.

Был проведен анализ зависимости КЖ от степени тяжести миастении. С этой целью, с учетом шкалы MGFA, больные были разделены на три группы – легкую (I-Ia), умеренную (Iib-IIIa), тяжелую (IIIb-Iva) (рис. 6).

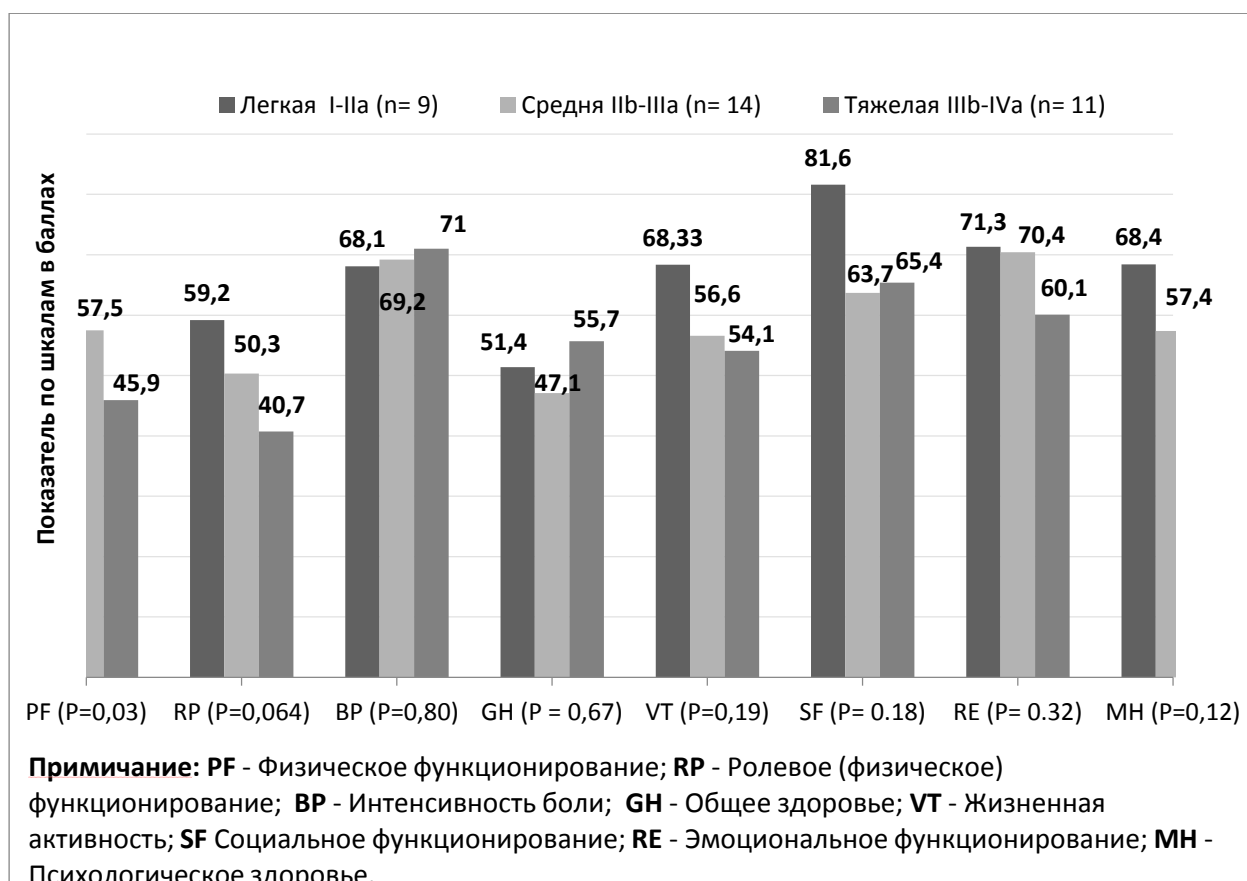


Рисунок 7 - Взаимосвязь тяжести миастении на качества жизни больных миастенией

Как видно из диаграммы, основные показатели КЖ напрямую зависят от тяжести заболевания, при этом статистически достоверное снижение ($p=0,03$) выявлено только по шкале «физического здоровья» PF.

При оценке тревожно-депрессивных нарушений с использованием шкалы тревоги Спилбергера-Ханина среднее значение составило по шкале «ситуационной тревожности» – $31,8 \pm 8,3$ балла, а по шкале «личностной тревожности» $31,5 \pm 8,1$ балла, что говорит об умеренном тревожном расстройстве, что, вероятно, связано с постоянным страхом ухудшения состояния и миастеническим кризом. У больных миастенией, находящихся в фазе ремиссии среднее значение по шкале CES-D составило $21,2 \pm 7,9$ балла, что с высокой вероятностью говорит о наличии легких депрессивных расстройств.

Выявлена взаимосвязь между длительностью заболевания и характером тревожно-депрессивных нарушений, что наглядно показано на рисунке 7. По полученным данным среди больных миастенией со сроком заболевания до 3-х лет типичными являются умеренные тревожные расстройства, депрессивные расстройства характерны для пациентов с длительным (более 3-х лет) анамнезом заболевания. Среди последних уровень депрессии по шкале CES-D составил в среднем $28,1 \pm 5,4$ Баллов, что статистически значимо выше ($p=0,03$), чем для больных на ранних этапах заболевания.

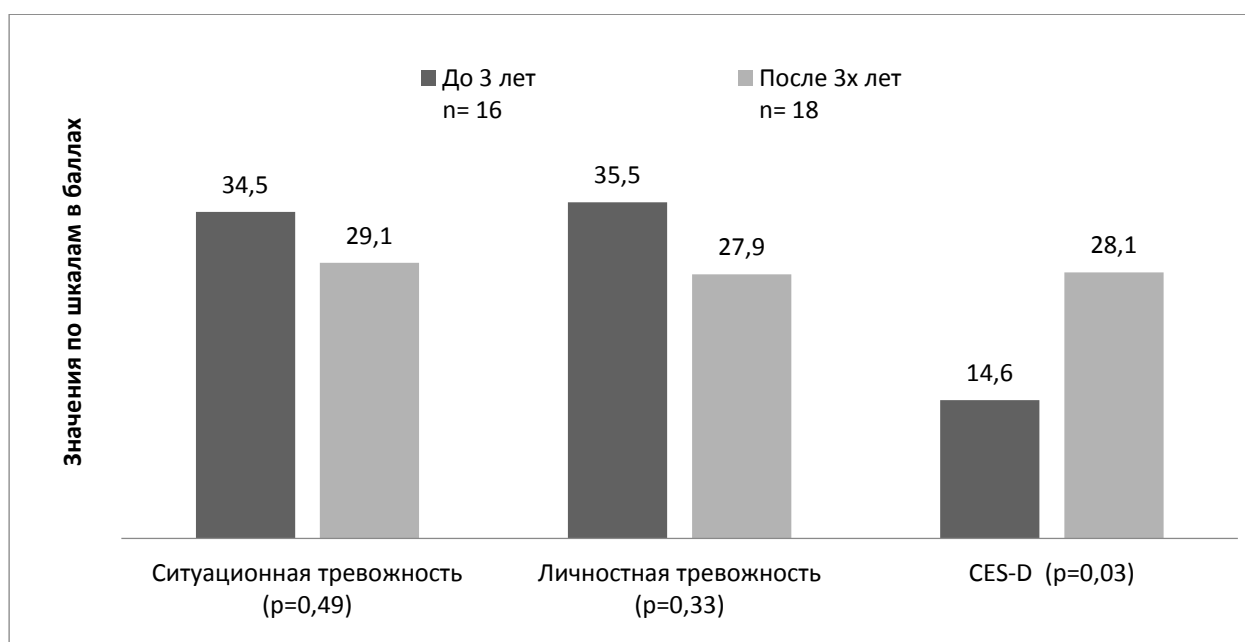


Рисунок 8 - Тревожно-депрессивные нарушения у больных миастенией в зависимости от длительности заболевания

При оценке влияния тревоги и депрессии на КЖ выявлено статистически значимое снижение по шкалам «физическое функционирование» PF ($p=0,4$) и «социальное функционирование» SF ($p=0,03$) у больных с повышенной ситуационной тревожностью (более 30 баллов по шкале Спилбергера). Достоверной зависимости КЖ от наличия депрессии не установлено.

Нами не выявлено статистически значимой взаимосвязи между расстройствами настроения и тяжестью заболевания, а также бульбарным

синдромом. Ни одному из больных не были назначены антидепрессанты, и лишь в единичных случаях больные получали помощь психотерапевтов и психологов.

У больных миастенией в ЛО отмечается снижение показателей КЖ относительно популяционных данных. Умеренные тревожные и депрессивные расстройства часто проявляются у больных миастенией, причем в первые годы характерны преимущественно тревожные расстройства, сменяющиеся с течением времени депрессивными. Учитывая противопоказания к применению при миастении транквилизаторов и антидепрессантов с м-холиноблокирующим эффектом, предпочтение в лечении тревожно-депрессивных нарушений должно отдаваться различным видам психотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Миастения – хроническое, аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением нервно-мышечной передачи в ацетилхолиновых никотиновых рецепторах поперечнополосатой мускулатуры, клинически проявляющееся патологической мышечной утомляемостью.

По данным современной литературы, заболевание встречается у представителей обоих полов, во всех возрастных группах и практически во всех этнических группах. За последние 60 лет по всему миру проведено большое количество исследований по изучению эпидемиологических показателей миастении в целом указывающих на рост распространенности и заболеваемости.

В представленном исследовании получены данные об основных эпидемиологических показателях миастении в ЛО. С учетом численности населения Ленинградской области распространенность миастении среди жителей старше 18 лет составила 5,4 случаев на 100 000 жителей. Из них женщин было 68,8%, а мужчин – 31,2%, средний возраст мужчин больных миастенией составил 47,7 ($\pm 13,7$) лет, а женщин – 50,2 ($\pm 15,6$) года.

Данные показатели в целом ниже, чем в большинстве других регионов России и мира. Так, по данным А.Т. Ишмухаметовой (2006 г.), в Республике Башкортостан распространенность составила 6,6, а заболеваемость – 0,36 на 100 тыс. жителей в год. По данным Т.В. Романовой (2012 г.) в Самарской области распространенность миастении в области составила 9,7, а заболеваемость 0,73 в год на 100 000 населения, при этом доля больных старше 60 лет составляла 35,1% от общего количества больных. В республике Коми распространенность миастении составила 5,03 на 100 тыс. населения, а в Московской области 7,79 на 100 тыс. жителей. В зарубежной литературе данные о распространенности миастении на 100 тыс. населения сильно разнятся от 0,5 в Гонконге до примерно 20,0 в штате Виржиния, США. В странах северной Европы отмечаются одни из

наиболее высоких показателей распространенности – от 13,8 в Дании до 24,8 в Швеции.

В данном исследовании выявлена высокая распространенность сопутствующих заболеваний у больных миастенией в ЛО. Подобные расстройства отмечены у 51 из 78 больных (65,3%), из них более одной патологии диагностировано у 28% больных. Данный показатель выше, чем в исследовании, проведенном Twork S. С соавторами (2010), в котором сопутствующие заболевания отмечались в 39,4% случаев, при схожей структуре нозологий. Наиболее часто миастении сопутствовала гипертоническая болезнь и другие заболевания сердечнососудистой системы – 41% случаев, гормональные расстройства, в том числе заболевания щитовидной железы – 32,2% случаев. Заболевания легких у больных миастенией сопутствовали в 11,5% случаев, а заболевания желудочно-кишечного тракта – 5,2%. Сахарный диабет 2 типа выявлен у 10,2% больных, при этом у всех из них гипергликемия развилась после миастении на фоне длительного приема ГКС. Остеопороз инструментально выявлен в 8,3% случаев. Другие аутоиммунные заболевания встречались в 10,2% случаев.

Выявлена статистически значимая зависимость между возрастом больных и наличием сопутствующих патологий, с большей ее распространенностью в пожилом и старческом возрасте. Сопутствующие заболевания, чаще встречаются у женщин ($p=0,034$), что составляет 70,3%, и у больных, получающих ГКС – 70,8%.

Отличительной особенностью миастении по сравнению с другими аутоиммунными заболеваниями нервной системы является тесная связь с вилочковой железой. С целью проведения полноценного анализа отдаленных результатов оперативного лечения больных миастенией, совместно с кафедрой неврологии им. С.Н. Давиденкова СЗГМУ им. И.И. Мечникова, проведен анализ данных 146 больных миастенией проходивших лечение в ЛОКБ (27 больных) и

клиниках СЗГМУ им. И.И. Мечникова(119 больных) с 1993 по 2013 г. Используются стационарные и амбулаторные карты больных и данные повторных, амбулаторных осмотров. В зависимости от типа поражения тимуса больные были разделены на две группы. Гиперплазия тимуса была верифицирована у – 106 (72,6%) больных, опухолевое поражение вилочковой железы (тимомы) – у 40 (27,4%). Результаты оценивались в следующих временных периодах от тимэктомии 1-2 года, 3-4 года, 5-6 лет, 7-9 лет, 10-15 лет и более 15 лет.

Из всех больных на момент операции у 136 (93,2%) была выявлена генерализованная форма миастении, у 10 (6,8%) — локальные формы, их них глазная форма у 4 больных, кранио-бульбарная форма у 5 и скелетно-мышечная — у одного больного. У всех больных с локальными формами миастении при проведении КТ исследования переднего средостения были получены данные, характерные для тимомы, что делало показания к операции абсолютными.

Проведена оценка отдаленных результатов оперативного лечения у больных с гиперплазией тимуса по критериям Keynes и показано, что статистически значимая положительная динамика ($p=0.0023$) проявляется уже на первом году от начала заболевания. Наилучшие результаты отмечаются на 5-6 году от начала заболевания, когда хорошие (B) и отличные (A) результаты в сумме составляли 64,4% от прооперированных больных, что достоверно выше ($p=0.042$) результатов после первого года тимэктомии (31,6%). В период 7-9 лет от начала заболевания отмечается статистически значимое ($p=0.026$) снижение положительных результатов и увеличение числа больных с удовлетворительными (C) и неудовлетворительными (D) результатами, после чего статистически значимой динамики процесса не наблюдается.

Проведен анализ отдаленных результатов у больных миастенией с опухолевым поражением вилочковой железы. Он показал тенденцию, схожую для пациентов с гиперплазией. Статистически значимые изменения фиксируются

также на первом году от начала заболевания ($p=0.0038$) когда отличные и хорошие результаты отмечаются в 25% случаев, и достигают максимума к 3-4 году ($p=0.0464$) заболевания. В более отдаленные периоды статистически значимых изменений не зафиксировано.

Проведен сравнительный анализ положительных исходов оперативного лечения больных с тимомой и гиперплазией тимуса, который показал, что, начиная с 3-4 года после тимэктомии, положительные результаты среди больных с гиперплазией тимуса отмечались достоверно чаще, а в периоде 15 и более лет достоверных различий не выявлено.

Был проведен анализ связи результатов хирургического лечения миастении в зависимости от длительности болезни до операции. Обнаружена тенденция к снижению положительных исходов с увеличением дооперационного периода, при этом достоверное снижение ($p=0,001$) положительных исходов отмечаются у больных, прооперированных после 2х лет от дебюта заболевания.

Проведена оценка влияния оперативного лечения на средние дозы поддерживающих препаратов. Для глюкокортикостероидных препаратов выявлено статистически достоверное снижение ($p=0,01$) доз на 2 году от тимэктомии, в отдаленных периодах статистически достоверных отличий не выявлено. Средние дозы антихолинэстеразных препаратов также снижались после оперативного лечения. Статистически значимое снижение доз у больных с тимомой и гиперплазией тимуса зафиксировано на первом году заболевания и достигало максимума к 3-4 году от тимэктомии, после чего значимых изменений не зафиксировано. Дозы препаратов, необходимых для медикаментозной поддержки были значимо выше в группе больных с тимомой в первые 5 лет, после чего, достоверных отличий не выявлено.

Данные современных литературных источников подтверждают полученные нами результаты. Большинство авторов сходятся во мнении, что наибольшая

эффективность хирургического лечения миастении отмечается при проведении операции в первые месяцы после начала заболевания. По данным С.С. Харнас с соавторами (2009), оценивавшим отдаленные результаты хирургического лечения миастении по критериям MGFA, доля больных миастенией с тимомой IIa степени спустя год увеличилась с 19,3 до 68,0%, а доля пациентов с выраженными бульбарными симптомами (степень тяжести 3b и 4b) значительно сократилась. Положительная динамика у больных с гиперплазией и тимомой достоверно нарастала до 5 лет от начала заболевания, после чего отмечалась стабилизация миастенического процесса

Выраженный положительный эффект тимэктомии отмечается в исследовании М.Б. Скворцова с соавторами (2012) при этом, наибольшему регрессу подверглись наиболее жизненно важные симптомы, чаще всего после удаления вилочковой железы ликвидируются нарушения жевания (68,8 %), дыхания (62,5 %) и глотания (54,2 %). В половине случаев ликвидируются нарушения речи, хуже восстанавливаются функции мышц верхних и нижних конечностей (33,3 %). Реже регрессируют глазодвигательные симптомы, особенно птоз (32,4 %)

К схожим выводам приходят и в большинстве зарубежных исследований в частности Klein M с соавторами (2009), отмечая ремиссию через 5 лет у 40% больных и снижения средних доз АХЭП на две трети. Согласно исследованию проведенному Park I.K. с коллегами (2006) через 5 и 10 лет после операции стабильная ремиссия достигается статистически чаще у больных без тимомы.

В современной, в основном зарубежной литературе уделено большое внимание оценке КЖ у больных миастенией. Большинство исследователей отмечает значимое снижение КЖ у больных миастенией по сравнению с популяционными данными. Показатели и динамика КЖ являются важнейшими критериями эффективности различных методов терапии. Причиной ухудшения КЖ наряду с основными проявлениями заболевания, является сопутствующая,

соматическая патология и тревожно-депрессивные расстройства. В русскоязычной литературе встречаются лишь единичные исследования, посвященные оценке КЖ больных миастенией.

В данной работе проведено комплексное клиническое и нейропсихологическое тестирование 34 больных, что составило 43,6% от всех больных миастенией, проживающих в ЛО. Среди исследуемых пациентов мужчины составили 35,3% – 12 больных, а женщины 74,7% – 22 больных. Средний возраст больных на момент исследования составлял $50,4 \pm 12,5$ лет. Для диагностики тревожно-депрессивных расстройств использовались шкала тревоги Спилбергера, шкала депрессии CES-D, для определения КЖ применялась шкала SF-36. Сравнение проводилось среди всех исследуемых больных, разделенных на несколько групп в зависимости от тяжести и длительности заболевания, а также с открытыми популяционными данными, полученными в исследовании при тестировании по шкале SF-36 у 2114 жителей Санкт-Петербурга.

При оценке КЖ в общей группе пациентов с миастенией с помощью опросника SF-36, наиболее низкие показатели отмечались по шкалам «общее здоровье» GH – 56,7 баллов и «ролевое функционирование» RP – 49,5 баллов. Указанные значения КЖ у больных миастенией в целом ниже, чем в общей популяции. Достоверное снижение КЖ получено только по показателям «физического здоровья» PF ($p=0,04$). По остальным показателям статистически значимых отклонений не выявлено. Основные показатели КЖ напрямую зависят от тяжести заболевания, при этом статистически достоверное снижение ($p=0,03$) нами выявлено только по шкале «физического здоровья» PF.

При оценке тревожно-депрессивных нарушений с использованием шкалы тревоги Спилбергера-Ханина среднее значение составило по шкале «ситуационной тревожности» – $31,8 \pm 8,3$ балла, а по шкале «личностной тревожности» $31,5 \pm 8,1$ балла, что говорит об умеренном тревожном расстройстве.

У больных миастенией, находящихся в фазе ремиссии среднее значение по шкале CES-D составило $21,2 \pm 7,9$ балла, что с высокой вероятностью говорит о наличии легких депрессивных расстройств.

По представленным данным, среди больных миастенией со сроком заболевания до 3-х лет типичными являются умеренные тревожные расстройства. Депрессивные расстройства характерны для пациентов с длительным (более 3-х лет) анамнезом заболевания. Среди них уровень депрессии по шкале CES-D составил в среднем 28,1 баллов, что статистически значимо выше ($p=0,03$), чем для больных на ранних этапах заболевания.

При оценке влияния тревожно-депрессивных нарушений на КЖ выявлено статистически значимое снижение по шкалам «физическое функционирование» PF ($p=0,4$) и «социальное функционирование» SF ($p=0,03$) у больных с повышенной ситуационной тревожностью (более 30 баллов по шкале Спилбергера). Достоверной зависимости КЖ от наличия депрессии не установлено.

Проблема тревожно-депрессивных нарушений и КЖ у больных миастенией, к сожалению, нечасто попадает в прицел научных исследований. Т.В. Романова и И.Е Повереннова (2012) в своей работе, также отмечают снижение КЖ у больных относительно популяционных данных и выявляют зависимость КЖ от тяжести заболевания, возраста больных и наличия бульбарных нарушений. В своем исследовании КЖ и депрессии у больных миастенией в республике Коми от 2011 г., Л.А. Бондаренко с соавторами отмечают более выраженное снижение показателей КЖ по сравнению с нашими данными, наиболее сниженными оказались результаты по шкале «ролевое функционирование» RP – 25 и RE – 45,1, а депрессивные расстройства ими выявлены не были.

В зарубежной литературе в основном прослеживаются аналогичные тенденции, в частности, схожие результаты получены в большом исследовании

КЖ у 1518 больных миастенией в Германии проведенным Twork S с соавторами в 2010 г. [a.158].

ВЫВОДЫ:

1. С учетом численности населения Ленинградской области распространенность МГ среди жителей старше 18 лет составила 5,4 случаев, а средняя заболеваемость за последние 5 лет составила 0,34 на 100 тыс. населения.
2. Миастении часто сопутствуют другие заболевания и осложнения медикаментозной терапии. Наличие их характерно для больных с тяжелыми формами заболевания. Частота сопутствующих заболеваний и осложнений медикаментозной терапии среди женщин составляет 70,3% (38 случаев) и достоверно ($p=0,034$) превышает аналогичный показатель для мужчин 54,1% (13 случаев).
3. Положительный эффект от тимэктомии отмечается с первого года, и достигает наибольшего эффекта у больных с гиперплазией к 5-6 году, а у больных с тимомой к 3-4 году от оперативного лечения. Проведение тимэктомии наиболее эффективно в первый год от дебюта заболевания.
4. После хирургического лечения у больных с гиперплазией тимуса отмечается значимое снижение доз ГКС, снижение средних доз АХЭП после тимэктомии характерно как для больных с гиперплазией так и для больных с тимомой.
5. Показатели качества жизни у больных миастенией ниже, чем в общей популяции. При оценке КЖ с помощью опросника SF-36, достоверное снижение КЖ отмечается по показателям «физического здоровья» PF ($p=0,04$). Определенно достоверное влияние тяжести заболевания, на качества жизни по шкале «физического здоровья» PF ($p=0,03$).

6. Для миастении в первые 3 года заболевания характерно умеренное повышение личностной (34,5 бала) и ситуационной (35,5 бала) тревожности по шкале Спилбергера, сменяющиеся умеренным депрессивным расстройством – 28,1 балл по шкале CES-D.

Рекомендации к практическому применению:

1. Данные клинико-эпидемиологических характеристик миастении в Ленинградской области, могут служить основой планирования ресурсов здравоохранения и оптимизации помощи больным.
2. Проведение оперативного лечения миастении у больных с новообразованиями тимуса, должно проводиться в кратчайшие сроки с момента дебюта заболевания. Больные с тимомами требуют динамического наблюдения на амбулаторном периоде, особенно в первые годы заболевания.
3. В лечении больных миастенией необходимо учитывать влияние сопутствующих расстройств. С целью уменьшения осложнений медикаментозной терапии, предпочтение следует отдавать цитостатическим препаратам или минимально эффективным дозам преднизолона.
4. Критерием эффективности лечения миастении наряду с клиническим регрессом неврологических симптомов должно быть улучшение качества жизни больных.
5. В стандарт исследования больных рекомендовано включить исследование тревожно-депрессивных расстройств. Для лечения коррекции тревожных и депрессивных расстройств, следует отдавать предпочтение немедикаментозным методам лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АХ – ацетилхолин

АХР – ацетилхолиновый рецептор

АХЭ – ацетилхолинэстераза

АХЭП – антихолинэстеразные препараты

ВВИГ – внутривенное введение иммуноглобулина

ГКС – глюкокортикостероиды

КЖ – качество жизни

ЛО – Ленинградская область

ЛОКБ – Ленинградская областная клиническая больница

ТЭ – тимэктомия

ЭМГ – электромиография

Ig – иммуноглобулин А, М, G

MGFA – (англ. «Myasthenia Gravis Foundation of America») –

Американская организация исследования миастении.

MuSK – мышечно-специфическая тирозинкиназа

RyR – рианодиновый рецептор

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондаренко Л.А. Эпидемиология, клиникофункциональные характеристики и качество жизни больных миастенией жителей европейского севера / Бондаренко Л.А., Пенина Г.О. // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 71-75.
2. Бондаренко Л.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика и качество жизни пациентов с нервно-мышечными заболеваниями (миастения, наследственные моторно-сенсорные полиневропатии, прогрессирующие мышечные дистрофии) в Республике Коми: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.11 / Бондаренко Любовь Анатольевна– СПб. - 2011. - 21 с.
3. Ветшев П.С. Антитела к титину у больных миастенической и немиастенической тимомой / Ветшев П.С., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Ипполитов Л.И., Животов В.А., Аблицов А.Ю. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2007. – № 6. – С. 53–56.
4. Гехт Б.М. Миастения: диагностика и лечение / Б.М. Гехт, А.Г. Санадзе // Неврологический журнал. – 2003. – Т.8. – Прил. 1. – С. 8–12.
5. Дедаев С. И. Антитела к аутоантигенным мишеням при миастении и их значение в клинической практике / Дедаев С. И. // Нервно-мышечные болезни. - 2014. - № 2. - С. 6-15
6. Дедаев С.И. Значение антител к ацетилхолиновым рецепторам в оценке эффективности лечения больных миастенией: дис. ... канд. мед. наук / С.И. Дедаев. – М., 2012. – 157 с.
7. Жулев Н.М. Миастения у детей и подростков / Н.М. Жулев, В.С. Лобзин, Л.Н. Дементьева. – СПб.: СПбМАПО, 1999. – 210 с.
8. Ишмухаметова А.Т.. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Республике Башкортостан / А.Т. Ишмухаметова, Р.Г. Мусин, И.М. Хидиятова, Р.В. Магжанов // Неврол. журн. – 2006. – №6. – С. 16–21.

9. Косачев В.Д. Оптимизация диагностики, лечения и прогнозирования миастении: дис. ... док. мед. Наук: 14.00.13 / Косачев Виктор Данилович. – СПб., 2007. – 315 с.
10. Косачев В.Д. Особенности начала миастении у лиц пожилого и старческого возраста / Косачев В.Д., Жулев Н.М., Незговорова В.В. // Российский семейный врач. – 2010. – Т. 14, № 3. – С.35 – 37.
11. Косенкова О.И. Проблема качества жизни в современной медицине / Косенкова О.И., Макарова В.И. // Экология человека. 2007. № 11. С. 29-34.
12. Котов С. В. Популяционные исследования миастении в Московской области / Котов С. В. Неретин В. Я. Агафонов Б. В. // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. –2006. – Т. 106. – № 5. – С. 52-55
13. Кузин М.И. Миастения. / Кузин М.И., Гехт Б.М. – Москва: Медицина, 1996. – 224 с.
14. Лайсек Р.П. Миастения / Пер. с англ. Лайсек Р.П., Барчи Р.Л. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
15. Ланцова В.Б. Применение метода иммуноблоттинга для дифференциальной диагностики различных форм миастении и эндокринной офтальмопатии. / Ланцова В.Б., Сепп Е.К. // Экспертная биология и медицина – 2005 Т. – 140. – №10 с. 478–80.
16. Лихачев С.А. Эпидемиология миастении в Республике Беларусь / Лихачев С.А. Куликова С.Л. Астапенко А.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2014 – № 1. – с. 54-57
17. Лобзин С.В. Миастения, диагностика и лечение / Лобзин С.В. – СПб.: Спецлит 2015. – 160 с.
18. Магазанник Л.Г. Строение и функции центральных и нервно-мышечных синапсов // из кн. Современный курс классической физиологии по ред. Ю.В. Наточина и В.А.Ткачукаю – М.: Гэотар- Медиа, 2007. – С.59-99
19. Николлс Дж. Г. От нейрона к мозгу // Пер. с англ. П.М. Балабана, А.В. Галкина, Р.А. Гиниатуллина, Р.Н. Хазипова, Л.С. Хируга. - М.: Едиториал УРСС, 2003. - 672с.

20. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова.-СПб.: Нева; М.: Олма Медиа Групп, 2007.- 320 с.
21. Одинак М.М. Концепция исследования качества жизни в неврологии / Одинак М.М., Новик А.А., Ионова Т.И., Бисага Г.Н. // Неврологический журнал. 2002, - Т. 7, № 6- с. 49-52
22. Чухловина М. Л. Особенности патогенеза, клиники и диагностики миастении в детском возрасте / М. Л. Чухловина, Н. П. Шабалов, Н. В. Цинзерлинг // Педиатрия. - 2006. - № 3. - С. 90-94.
23. Панов А.Г. Актуальные вопросы клиники миастении / А.Г. Панов, Л.В. Догель, В.С. Лобзин// Миастенические расстройства: Физиология, патофизиология, клиника- М, 1965.-С. 140-146.
24. Петрова Н.Н. Аффективные расстройства и качество жизни у больных миастенией. / Петрова Н.Н., Чухловина М.Л, Чухловин А.А. //Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева 2005;(4):12-14
25. Пищик В.Г. Новообразования средостения: принципы дифференциальной диагностики и хирургического лечения : автореф. дис. док. мед. наук 14.00.27 / Пищик Вадим Григорьевич. - СПб. - 2008. - 39 с.
26. Пономарев В.В. Миастения гравис у лиц пожилого и старческого возраста / Пономарев В.В., Синевич П.А., Пономарева Е.П., Солодовникова С.А. // Неврологический журнал 2010.-N 1.-С.19-23
27. Пономарева Е. Н. Ятрогении как фактор риска дебюта и рецидива миастении/Е. Н. Пономарева // Медицинские новости, 2005,N №:2.-С.19-21
28. Пономарева Е. Н. Миастения: Клиника, патогенез, дифференциальная диагностика, тактика ведения/Е. Н. Пономарева. -Минск: МЕТ, 2002. -175 с.
29. Романова Т.В. Исследование качества жизни больных миастенией / Романова Т.В. // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. 2011. № 3. С. 88-92.

30. Романова Т.В. Оценка эффективности тимэктомии у пациентов с миастенией / Романова Т.В., Белякова М.Ю., Пушкин С.Ю // Саратовский научно-медицинский журнал, 2009, том 5, № 2, с. 234–237.
31. Романова Т.В. Клинико-эпидемиологическое исследование миастении в Самарской области / Т.В. Романова, И.Е. Повереннова // Мед. альманах. – 2011. – №1. – С.187–191.
32. Романова Т.В. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Самарской области / Романова Т.В. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. —Т. 8. – № 1. – С. 91–95.
33. Руденко Д.И. Неотложные состояния у больных миастенией (некоторые вопросы патогенеза, диагностики и лечения острого дефицита нервно-мышечной передачи): Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Руденко Дмитрий Игоревич СПб., 1991. -22 с.
34. Санадзе А. Г. Клинические особенности миастении, связанной с наличием аутоантител к мышечной специфической тирозинкиназе (MuSK)/ Санадзе А.Г. Карганов М.Ю. Сиднев Д.В. // Журнал неврологии и психиатрии.- 2010.- №12.- С.72-76.
35. Санадзе А.Г. Титин, тимома и миастения / Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Ветшев П.С., Ипполитов Л.И. // Нейроиммунология. – 2006. – Т.5, №4. - С. 23-26.
36. Санадзе А.Г. Антитела к мышцам (антититиновые антитела) у больных с поздним началом миастении: клинические и электрофизиологические корреляции / А.Г. Санадзе, Д.В. Сиднев, Т.В. Давыдова // Неврол. журн. –2003. – №8; Прил. 1. – С. 23–26.
37. Санадзе, А. Г. Миастения // Неврология. Национальное руководство / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, В. И. Скворцова, А. Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1035 с
38. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы: руководство / А.Г. Санадзе. – М.: Литтера, 2012. - 256 с.

39. Сепп Е.К. Миастения. Клиника, диагностика, лечение и патофизиология / Е.К. Сепп, В.Б. Ланцова. – М. – 2002. – 65 с
40. Сиднев Д.В. Антитела к ацетилхолиновому рецептору у больных с различными клиническими формами миастении и миастеническим синдромом Ламберта-Итона / Сиднев Д.В., Карганов М.Ю., Щербакова Н.И. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. - 2006. - Т.106, №1. – С. 55–58.
41. Сиднев Д.В., Санадзе А.Г., Щербакова Н.И. и др. Антитела к мышцам (антититиновые антитела) в диагностике миастении, сочетающейся с тимомой. / Сиднев Д.В., Санадзе А.Г., Щербакова Н.И.// Неврологический Журнал. - 2003; №8 С. 21–23.
42. Скворцов, М.Б. Миастения. Хирургическое лечение и его эффективность / М.Б. Скворцов, А.И. Смолин // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 4. – С. 93–100.
43. Скоромец А. А. Нервные болезни // А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т.А. Скоромец. - М.: Медпресс-информ, 2005. - Гл. 24: Наследственные заболевания нервной системы. Нервно-мышечные заболевания. – С. 467-493.
44. Смолин А.И. Миастения: варианты клинического течения, дифференцированное лечение и качество жизни пациентов: автореф. дис. канд. мед. Наук 14.01.11 / Смолин Александр Иванович - Иркутск - 2015. - 22 с.
45. Фатьянова А.С. Отдаленные результаты хирургического лечения генерализованной миастении при опухолевом поражении вилочковой железы: автореф. дис. кан. мед. наук:14.00.27 / Фатьянова. - Москва. - 2009. - 26 с.
46. Харнас С.С., Ипполитов Л.И., Фатьянова А.С. Прогнозирование результатов хирургического лечения генерализованной миастении при опухолях вилочковой железы. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова., 2009, №7, С.47-54.
47. Харченко В.П. Болезни вилочковой железы / Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С., Галил-Оглы Г.А., Зайратьянц // М.: Триада-Х. 1998. -232 с.

48. Шевченко Ю.Л. Антитела к ацетилхолиновому рецептору в оценке эффективности тимэктомии у больных с генерализованной миастенией / Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Санадзе А.Г., // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 2011. –Т. 6, № 4.– с. 15-19.
49. Шевченко Ю.Л. Сорокалетний опыт хирургического лечения генерализованной миастении/ Ю.Л. Шевченко, П.С. Ветшев, Л.И. Ипполитов и др.// Хирургия. - 2004. - №5. - С.32-38.
50. Щербакова Н. И. Клинические и электромиографические особенности серонегативной миастении. / Щербакова Н. И., Санадзе А. Г., Сиднев Д. В., Рудниченко В. А. // Журнал. неврол и психиатр им. С. С. Корсакова 2007;102(1):51–3.
51. Щербакова Н.И. Патогенетические обоснования стратегии и тактики лечения миастении. - Автореф. дис. докт.мед. наук: 14.00.13 / Щербакова Наталья Ивановна – 2007. - 31 с.
52. Aarli J. A. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. / Aarli J. A., Stefansson K., Marton L. S., Wollmann R. L. // Clin. Exp. Immunol. – 1990. – Vol. -82, №2. – P. 284–288
53. Andreux F. Congenital myasthenic syndromes: phenotypic expression and pathophysiological characterization / Andreux F, Hantaï D, Eymard B. // Revue neurologique – 2004. – Vol. 160, №2. – P.163 – 176.
54. Baek W.S. Complete remission induced by rituximab in refractory, seronegative, muscle-specific, kinase-positive myasthenia gravis. / Baek W.S., Bashey A., Sheean G.L. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2007 – Vol. 77, №8. – P. 771
55. Barohn R.J. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score / R.J. Barohn, D. McIntire, L. Herbelin et al. / Ann. NY Acad. Sci. – 1998. –Vol. 841. – P. 769–772.

56. Barth D. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis / D. Barth, M.N. Nouri, E. Ng, et al. // Neurology. – 2011. – Vol.76, №23. – P. 2017–2023.
57. Basta I.Z. Assessment of health-related quality of life in patients with myasthenia gravis in Belgrade (Serbia)/ Basta I.Z, Pekmezovic T. D, Peric S. // NeurolSci. – 2012 – Vol. 33, – P.1375–1381.
58. Batocchi A.P. Therapeutic apheresis in myasthenia gravis / Batocchi A.P., Evoli A., Di Schino C, Tonali P. // Ther. Apher. – 2000 – Vol.4. – P. 275-279.
59. Bau V. Ocular involvement in MuSK antibody-positive myasthenia gravis / Bau V., Hanisch F., Hain B., Zierz S. // Klin Monatsbl Augenheilkd. – 2006 – Vol. 223. № 1. – P. 81-83.
60. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis / Benatar M // Neuromuscul. Disord. – 2006. – Vol. 16, № 7. – P. 459-467.
61. Benatar M. Efficacy of Prednisone for the Treatment of Ocular Myasthenia (EPITOME): A Randomized Controlled Trial. / Benatar M., McDermott MP., Sanders DB., Wolfe GI. et al. // J. Neurology – 2015. – Vol. 53, №3. – P.363-369.
62. Binks S. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update / Binks S., Vincent A., Palace J. et al. // J. Neurol – 2016. – Vol. 263, №4. – P.826-834.
63. Boldingh MI. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis -results from population based cohorts. / Boldingh MI., Dekker L., Maniaol AH. et al. // Health Qual Life Outcomes. – 2015. – Vol. 13. – P.115-129.
64. Boldingh MI. Geographical Distribution of Myasthenia Gravis in Northern Europe - Results from a Population-Based Study from Two Countries / Boldingh MI., Maniaol AH., Brunborg C., Dekker L., Heldal AT., et al. //Neuroepidemiology – 2015. – V.44 – P. 221-231.
65. Bonifati DM. Long-term cyclosporine treatment in a group of severe myasthenia gravis patients. / Bonifati DM, Angelini C. // J. Neurol. – 1997. – V. 244. – P. 542–547.

66. Breiner A. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. / Breiner A., Widdifield J., Katzberg HD., Barnett C., Bril V. // *Neuromuscul Disord.* – 2016. – Vol.26, №1. – P. 41-46.
67. Bril V. IVIg and PLEX in the treatment of myasthenia gravis. / Bril V., Barnett-Tapia C., Barth D., et. al// *Ann. NY Acad. Sci.* – 2012. – V.1275. – P.1-6
68. Carr A.S. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. / A.S. Carr, C.R. Cardwell, P.O. McCarron et al. // *BMC Neurol.* – 2010. – Vol.18, №10. – P. 46.
69. Cavalcante P. Etiology of myasthenia gravis: innate immunity signature in pathological thymus / Cavalcante P., Cufi P., Mantegazza R., et al. // *Autoimmun Rev.* – 2013. – V.12, №9 – P. 863-874.
70. Cavalcante P. The thymus in myasthenia gravis: Site of "innate autoimmunity"? / Cavalcante P., Le Panse R., Berrih-Aknin S. et al. // *J. Muscle nerve* – 2011. – V.44, №4. – P.467-484.
71. De Feo L.G. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis / De Feo L.G., Schottlender J., Martelli N.A., Molfino N.A. // *Muscle Nerve.* – 2002. – Vol. 26, №1. – P.31-36.
72. De la Vaissière S. Congenital myasthenic syndromes in childhood: Drug therapeutic strategies / De la Vaissière S., Toutain A., Chêne M.A., et al // *J. Arch Pédiatrie.* – 2015. – Vol.7, №7. P.724-728.
73. Drachman D.B. Myasthenia gravis / D.B. Drachman // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol.330, №25. – P. 1797 – 1810.
74. Drachman D.B. Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis / Drachman D.B., Adams R.N., Hu R., Jones R.J., Brodsky R.A. // *Ann. N.Y. Acad.Sci.* – 2008. – V1132. – P.305-314.
75. Dhaz-Manera J. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. / Dhaz-Manera J., Martínez-Hernández E., Querol L, Klooster R. et al // *J. Neurology.* – 2012. – Vol.78, №3. – P. 189-193.

76. Engel A.G. Further observation in congenital myasthenic syndromes / Engel A.G, Shen X-M., Selcen D., Sine S.M. // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2008. – Vol. 1132. – P. 104-113.
77. Evoli A. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis / Evoli A., Tonali PA., Padua L., Monaco ML., Scuderi F. et al. // J. Brain. – 2003. – V.126. – P. 2304-2311.
78. Evoli A. Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies / Evoli A., Bianchi M.R., Riso R. et al. // J. Ann NY Acad Sci – 2008. – V.1132. – P. 76 – 83.
79. Fang F. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study. / Fang F., Sveinsson O., Thormar G., Granqvist M., Askling J. // J. Intern Med. – 2015. – Vol. 277, №5. – P. 594 – 604.
80. Finnis M.F. Juvenile Myasthenia Gravis. A Paediatric Perspective. / Finnis M.F. Sandeep J. // J. Autoimmune Diseases – 2011. – V. 2011. Article ID 404101
81. Gajra A. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. / Gajra A., Vajpayee N., Grethlein S.J. // J. Am J Hematol. – 2004. – Vol .77, №2. – P.196-197.
82. Gattellari M. A national epidemiological study of Myasthenia Gravis in Australia. / Gattellari M., Goumas C., Worthington JM. // Eur. J. Neurol. – 2012. – V.19, №11. – P. 1413 – 1420.
83. Guo J. Current overview of myasthenia gravis and experience in China. / Guo J., Dang D., Li HZ., Li ZY. //J. Neuroimmunol Neuroinflammation – 2014. – V.1, №3. – P. 127 – 130.
84. Hain B., Jordan K., Deschauer M., Zierz S. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. / Hain B., Jordan K., Deschauer M., Zierz S. // Muscle Nerve. – 2006 – Vol.33, №4. – P. 575-580.
85. Heckmann J. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. / Heckmann J., Rawoot A., Bateman K., et al. // BMC Neurol – 2011. – Vol.11, №1. P1.

86. Hellmann M.A. Myasthenia gravis in the elderly. / Hellmann M.A., Mosberg-Galili R., Steiner I. // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2013. – Vol.325. – P.1–5.
87. Hoch W. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. / Hoch W., McConville J., Helms S. // *J. Nat. Med.* – 2001 – Vol.7, №3. – P.365-368.
88. Hohlfeld R. The thymus in myasthenia gravis / Hohlfeld R., Wekerle H.// *J. Neurol Clin.* – 1994. – V.12, №2. – P.331-342.
89. Illa I. Sustained response to rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive myasthenia gravis patients. / Illa I., Diaz-Manera J., Rojas-Garcia R. et al.// *Journal of Neuroimmunology*. – 2008. – Vol.202. – P. 90-94.
90. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:
91. Iorio R., Damato V., Aboini PE. et al. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. / Iorio R., Damato V., Aboini PE.// *J Neurol.* – 2015. - Vol. 262, №5. – P.1115–1119.
92. Jani-Acsadi A. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment / Jani-Acsadi A., Lisak R.P. // *J Neurol Sci.* – 2007. – Vol. 261. – P. 127-133.
93. Jayawant S. Autoimmune myasthenia gravis / Jayawant S., Parr J., Vincent A. // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2013. – Vol. 113. – P. 1465-1468.
94. Jha S. Myasthenia gravis induced in mice by immunization with the recombinant extracellular domain of rat muscle-specific kinase (MuSK). / Jha S., Xu K., Maruta T. et al.// *J Neuroimmunol* – 2006 – V.175. – P.107—117.
95. Jones D. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders / Jones D., Melms A., Verschuuren J., Horge H.W. // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – Vol.17, №7. – P. 893-902.
96. Kaminski H.J. Acetylcholine receptor subunit gene expression in thymic tissue / Kaminski H.J., Fenstermaker R.A., Abdul-Karim F.W. // *J. Muscle & Nerve.* – 1993. – V.16, №12 – P.1332-1337.

97. Kaplan A.A. Therapeutic plasma exchange: A technical and operational review / Kaplan A.A. // *J Clin Apher.* – 2013. – Vol.28, №1. – P.3-10.
98. Kerty E. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. / Kerty E., Elsaï A., Argov Z. et al. // *Eur J. Neurol.* – 2014. – Vol. 21, №5. P. 687-693.
99. Kirchner P. A. The history of surgery of the thymus gland // *Chest Surg Clin M Am.* – 2000. – Vol. 10, №1. – P. 153 – 165.
100. Klein M. Early and late results after thyectomy in myasthenia gravis: A retrospective analysis. / Klein M., Heidenreich F., Madjlessi F., et al.// *J. Thorac Cardiovasc Surg.* – 1999 – Vol.47 – P.170–173.
101. Kondo K. Thymoma and myasthenia gravis: a clinical study of 1089 patients from Japan / Kondo K., Monden Y. // *Ann Thorac Surg.* – 2005. – Vol.79, №1. – P. 219-224.
102. Kulkantrakorn K. Quality of life of myasthenia gravis patients. / Kulkantrakorn K., Jarungkiatkul W. // *J. MedAssocThai.* – 2010 – Vol.93 P.1167–1171.
103. Kulkantrakorn K. Factors correlating quality of life in patients with myasthenia gravis. / Kulkantrakorn K., Sawanyawisuth K., Tiamkao S. // *J. Neurol. Sci.* – 2010. – Vol. 31, №5. – P. 571–573.
104. Lacomis D. Myasthenic crisis / Lacomis D. // *Neurochist. Care.* – 2005. – Vol. 3, №3. – P. 189 - 194.
105. Lebrun C. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. / Lebrun C., Bourg V., Tieulie N., Thomas P.// *European J. of Neurology.* – 2009. – Vol.16, №2. – P. 246-250.
106. Lefvert A.K. Follow-up study of muscle function in children of mothers with myasthenia gravis during pregnancy. / Lefvert A.K., Osserman P.O. et al. // *J. Child. Neurol.* – 1992. – Vol. 7, № 3.—P. 264 – 269.
107. Leonardi M. The relationship between health, disability and quality of life in myasthenia gravis: results from an Italian study. / Leonardi M., Raggi A., Antozzi C. et al.// *J. Neurol.* – 2010. – Vol. 257. – P. 98–102.

108. Lindstrom J. Structure of the acetylcholine receptor and specificities of antibodies to it in myasthenia gravis. // Lindstrom J. // Ciba Found Symp. – 1982. – Vol. 80. – P. 481–495.
109. Maddison P. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. / Maddison P., McConville J., Farrugia M.E., et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2011. – Vol. 82 (6). P. 671-3.
110. Mallory L.A. Congenital myasthenic syndrome with episodic apnea . / Mallory L.A., Shaw J.G., Burgess S.L., Estrella E, Nurko S. // J.Pediatr Neurology. – 2009. – Vol. 41, №1. – P. 42-45.
111. Maruyama K. Connectin, an elastic protein from myofibrils. / Maruyama K // J. Biochem – 1976. – Vol.80, №2. – P.405–407.
112. Matthew NM. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. / Matthew NM., Sanders DB. // Lancet Neurology – 2009. – Vol.8, №5. – P. 475 – 490.
113. Montomoli C. Epidemiology and geographical variation of myasthenia gravis in the province of Pavia, Italy. / Montomoli C., Citterio A., Piccolo G., Cioccale R. et al. // Neuroepidemiology – 2012. – Vol.38, №2 – P. 100 – 105.
114. Morita Md. Myasthenia gravis in children: analysis of 18 patients / Morita Md., Gabbai A.A., Oliveira A.S., Penn A.S. // Arq. Neuropsiquiatr. – 2001. – Vol. 59, №3-B. – P. 681 – 68.
115. Motomura M. Autoantibodies in myasthenia gravis / Motomura M., Narita Masuda T. // Brain Nerve – 2013 – V.65, №4. – P.433-439.
116. Murai H. Characteristics of myasthenia according to onset-age. Japanese nationwide survey. / Murai H., Yamashita N., Watanabe M. et al. // J. Neurol Sci – 2011. – Vol. 305 (1-2). – P. 97–102.
117. Murai H. Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis: Putting into practice / Murai H. // J Clinical and Experimental Neuroimmunology – 2015. – Vol. 6, №1. – P. 21–31.
118. Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. Neurology. – 2008. – Vol.71. – P. 394–399

119. Mygland A. Anti-cardiac ryanodine receptor antibodies in thymoma-associated myasthenia gravis. / Mygland A., Tysnes O. B., Matre R. et al. // *Autoimmunity* – 1994. – Vol.17, №4. – P. 327–331.
120. Nagane Y. Two-year treatment with cyclosporine microemulsion for responder myasthenia gravis patients. / Nagane Y., Suzuki S., Suzuki N., Utsugisawa K. // *Eur Neurol.* – 2010. – V.64. – P. 186–190.
121. Niks E.H. Epidemiology of myasthenia gravis with anti-muscle specific kinase antibodies in the Netherlands / Niks E.H., Kuks J.B., Verschuuren J.J. // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2007. – Vol.78. – P.417-418.
122. Niks E.H. Epidemiology of myasthenia gravis with anti muscle specific kinase antibodies in the Netherlands / Niks E.H., Kuks J.B.M., Verschuuren J. // *J. Neurol Neurosurg Psychiat.* – 2007. – Vol.78. – P.417—418.
123. Noda M. Cloning and sequence analysis of calf cDNA and human genomic DNA encoding alpha-subunit precursor of muscle acetylcholine receptor / Noda M., Furutani Y., Takahashi H., Toyosato M., et al. // *Nature.* – 1983. – V. 305, № 5937 – P.818-823.
124. Noda M. Primary structure of alphasubunit precursor of Torpedo californica acetylcholine receptor deduced from cDNA sequence / Noda M., Takahashi H., Tanabe T., Toyosato M., et al. // *Nature.* – 1982. – V.299. – P.793-797
125. Nowak R.J. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study. / Nowak R.J., Dicapua D.B., Zebardast N., Goldstein J.M. // *Ther Adv Neurol. Disord.* – 2011. – Vol.4, №5. – P. 259-266.
126. Oh S. J. Muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis current status. / Oh S. J. // *J. Clin Neurol* – 2009. – Vol.5, №2. – P. 53–64.
127. Padua L. Quality of life in patients with myasthenia gravis. / Padua L., Evoli A., Aprile I., Caliandro P., D'Amico P., Rabini A., et al. // *Muscle Nerve.* – 2002. – Vol.25. – P. 466–467.

128. Palace J. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. / Palace J., Newsom-Davis J., Lecky B., et al. // *Neurology* – 1998. – V.50, №6 – P. 1778–1783.
129. Park I.K. Complete stable remission after extended transsternal thymectomy in myasthenia gravis / Park I.K., Choi S.S., Lee J.G., Kim D.J., Chung K.Y. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2006. – V.30, №3 – P.525-528.
130. Paul RH. Quality of life and well-being of patients with myasthenia gravis. / Paul RH., Nash JM., Cohen RA., Gilchrist JM., Goldstein JM. // *Muscle Nerve.* – 2001. – Vol.24. – P. 512–516.
131. Pedersen EG. Late-onset myasthenia not on the increase: a nationwide register study in Denmark, 1996-2009 . / Pedersen EG., Hallas J., Hansen K., Jensen PE., Gaist D. // *Eur. J. Neurol.* – 2013. – Vol.20, №2. – P. 309-314.
132. Pevzner A. Autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody negative myasthenia gravis. / Pevzner A., Schoser B., Peters K. et al. // *J. Neurol.* – 2012. – Vol.259, №3. – P. 427–435.
133. Peyer A.K. Quinine sulfate as a therapeutic option in a patient with slow channel congenital myasthenic syndrome. / Peyer A.K., Abicht A., Heinemann K., Sinnreich M., Fischer D. // *J. Neuromuscular Disorders* – 2013 – V.23, №7. – P. 571-574.
134. Phillips L.H. Epidemiologic evidence for changing natural history of myasthenia gravis. / Phillips L.H., Torner J.C. // *Neurology* – 1996. – Vol.47. – P. 1233—1238.
135. Raggi A. Concordance between severity of disease, disability and health-related quality of life in myasthenia gravis. / Raggi A., Leonardi M., Antozzi C., et al. // *NeurolSci.* – 2010. – Vpl.31. – P.41–45.
136. Rodriguez Cruz PM. Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis. / Rodriguez Cruz PM., Al-Hajjar M., Huda S. et al. // *JAMA Neurol* – 2015. – Vol.72, №6. – P. 642–649.

137. Romi F. Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment. / Romi F. // *Autoimmune Dis.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 474–512.
138. Romi F. Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features. / Romi F., Aarli J. A., Gilhus N. E. // *Eur. J Neurol* – 2007. – Vol.14, №6. – P.617–220.
139. Romi F. Myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic advances / Romi F., Gilhus N.E., Aarli J.A. // *Acta Neurol Scand.* – 2005. – Vol.111, №2 – P.134–141.
140. Sanders DB. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. / Sanders DB., Evoli A. // *Autoimmunity.* – 2010. – Vol.43, №5 – P. 428-435.
141. Sanders DB. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. / Sanders DB., Hart IK., Mantegazza R., et al.// *Neurology.* – 2008. – Vol.71. – P. 400–406
142. Seicen D. G.P. 10.02 DOK7 myasthenia: clinical spectrum, endplate electrophysiology and morphology, 12 novel DNA rearrangements, and genotypephenotype relations in a Mayo cohort of 13 patients / Seicen D., Milone M., Shen X.M. et al. // *Neuromuscul. Disord.* – 2007. – Vol.17, №9. – P. 818.
143. Sieb J.P. Myasthenia gravis: an update for the clinician. / Sieb J.P. // *Clin. Exp Immunol.* – 2014. – Vol.175, №3. – P. 408-418.
144. Silverman G.J. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. / Silverman G.J., Weisman S. // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol.48 №6. – P. 1484-1492.
145. Skeie G. O. Ryanodine receptor antibodies in myasthenia gravis: epitopemapping and effect on calcium release in vitro. / Skeie G. O., Mygland A., Treves S. et al. // *Muscle and Nerve* – 2003. – Vol.27, №1. – P. 81–89.
146. Skeie G.O. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. / Skeie G.O., Apostolski S., Evoli A., et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – Vol.17, №7. – P. 893-902.

147. Slater C.R. Pre- and post-synaptic abnormalities associated with impaired neuromuscular transmission in a group of patients with 'limb-girdle myasthenia' / Slater C.R., Fawcett P.R., Walls T.J., et al. // *Brain*. – 2006. – Vol.129, № 8. – P. 2061-2076.
148. Spillane J. Thymectomy: role in the treatment of myasthenia gravis. / Spillane J., Hayward M., Hirsch NP. et al. // *JNeurol*. – 2013. – Vol. 260, №7. – P. 1798–1801.
149. Stieglbauer K. Rituximab for myasthenia gravis: three case reports and review of the literature. / Stieglbauer K., Topakian R., Schaffer V., Aichner F.T. // *J. Neurol. Sci*. – 2009. – Vol. 280, №1. – P. 120-122.
150. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. / Stojanovich L. // *J. Autoimmun Rev*. – 2010. – Vol. 9, №5, P. 271-276.
151. Storchlic L. The synaptic muscle-specific kinase (MuSK) complex: new partners, new functions / Storchlic L., Cartaud A., Cartaud J. // *Bioessays*. – 2005. – Vol. 27, №11. – P. 1129-1135.
152. Takahashi H. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of MuSK antibody-positive seronegative myasthenia gravis. / Takahashi H., Kawaguchi N., Nemoto Y., Hattori T. // *J. Neurol Sci*. – 2006. – Vol. 24, №2. – P. 239 – 241.
153. Thakre M. Rituximab in refractory MuSK antibody myasthenia gravis. / Thakre M., Inshasi J., Marashi M. // *J. Neurology*. – 2007. – Vol. 254, №7. – P.968 – 9.
154. Thomas C. Thymoma: State of the Art . / Thomas C., Wright C., Loehrer P. J. Sr. // *Journal of Clinical Oncology*. – 1999. – Vol.17. – P. 2280-2289.
155. Tindall RS. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. / Tindall RS., Phillips JT., Rollins JA., Wells L, Hall K.// *Ann NY Acad Sci*. – 1993. – Vol.681. – P.539–551.
156. Tsiamalos P. Epidemiological and immunological profile of muscle-specific kinase myasthenia gravis in Greece. / Tsiamalos P., Kordas G., Kokla A., Poulas K., Tzartos SJ// *Eur J. Neurol* 2009;16:925-930.

157. Tsonis AI. MuSK autoantibodies in myasthenia gravis detected by cell based assay - A multinational study. / Tsonis AI. , Zisimopoulou P., Lazaridis K. et al. // *J Neuroimmunology* – 2015. – Vol. 284. – P.10-17.
158. Twork S. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. / Twork S., Wiesmeth S., Klewer J., Pohlau D., Kugler J. // *Health QualLife Outcomes*. – 2010. – Vol.8. – P.129.
159. Vincent A. Neuroimmunology of myasthenia gravis / Vincent A. // *Brain. Behav. Immun.* – 1988. – Vol. 2, №4. – P.346-351.
160. Vincent A. Molecular targets for autoimmune and genetic disorders of neuromuscular transmission. / Vincent A., Beeson D., Lang B. // *Eur. J. Biochem.* – 2000. – Vol. 267. – P. 6717-6728.
161. Wang K. Titin: major myofibrillar components of striated muscle. / Wang K., Mc. Clure J., Tu A. // *Proc Natl Acad Sci USA* – 1979. – Vol.76, №8. – P. 3698–3702.
162. Wang W. W., Hao H. J., Gao F. Detection of multiple antibodies in myasthenia gravis and its clinical significance. / Wang W. W., Hao H. J., Gao F. // *Chin Med J (Engl)* – 2010. – Vol. 123, №18. – P.2555–2558.
163. Ware J.E. Jr. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection / Ware J.E. Jr., Sherbourne C.D. // *Med Care*. – 1992. – Vol. 30, № 6 – P. 473–483.
164. Yeh J.H. MuSK antibody clearance during serial sessions of plasmapheresis for myasthenia gravis / Yeh J.H., Chen W.H., Chiu H.C., Bai C.H. // *J. Neurol. Sci.* – 2007. – Vol. 263(1-2). – P.191-193.
165. Yu S. Risk factors of myasthenic crisis after thymectomy in 178 generalized myasthenia gravis patients in a five-year follow-up study. / Yu S., Lin J., Fu X., Li J., Li Y. // *J. Neurosci.* – 2014. – Vol.124, №11. – P.792-798.
166. Yu YL. Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese: Epidemiology and adult disease. / Yu YL. Hawkins BR., Ip MS., Wong V., Woo E. // *Acta Neurol Scand.* – 1992. – Vol. 86, №2. – P.113-119

167. Zebardast N. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. / Zebardast N., Patwa H.S., Novella S.P., Goldstein J.M. // J. Muscle Nerve. 2010. Vol. 41, №3. – P. 375-378.

168. Zinman L. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. / Zinman L., Ng E., Brill V. // Neurology. – 2007. – Vol. 68, №11. – P.837-841.