

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.И.МЕЧНИКОВА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КРЮЧКОВА  
ВАЛЕНТИНА ВИКТОРОВНА

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ МИАСТЕНИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

14.01.11 – Нервные болезни

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Алексеева Татьяна Михайловна

Санкт-Петербург

2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. МИАСТЕНИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Общие эпидемиологические данные .....	14
1.2 Клинические особенности миастении .....	25
1.3 Классификация миастении .....	28
1.4 Терапия миастении.....	30
1.5 Патология вилочковой железы у пациентов с миастенией .....	32
1.6 Особенности антителообразования у пациентов с миастенией .....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	35
2.1 Характеристика клинического материала .....	35
2.2 Клинико-неврологический метод.....	40
2.3 Иммунологический метод .....	42
2.4 Электрофизиологический метод.....	42
2.5 Рентгенологический и магнитно-резонансный метод.....	42
2.6 Эпидемиологический метод.....	42
2.6 Статистический метод .....	44
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИАСТЕНИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ .....	50
3.1 Распространенность миастении.....	50
3.2 Заболеваемость миастенией в Санкт-Петербурге.....	57
3.3 Смертность среди больных миастенией в Санкт-Петербурге.....	63
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТЕРАПИЯ МИАСТЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ - ЖИТЕЛЕЙ САНКТ- ПЕТЕРБУРГА .....	68
4.1 Клинические особенности миастении .....	68

4.2 Патология вилочковой железы у пациентов с миастенией в Санкт-Петербурге.....	76
4.3 Исследование аутоантител у пациентов с миастенией в Санкт-Петербурге.....	79
4.4 Особенности медикаментозной терапии миастении в Санкт-Петербурге.....	85
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	93
5.1 Эпидемиологические характеристики миастении в Санкт-Петербурге.....	93
5.2 Клинические особенности дебюта миастении .....	97
5.3 Патология вилочковой железы у пациентов с миастенией в Санкт-Петербурге.....	100
5.4 Особенности антителообразования у пациентов с миастенией в Санкт-Петербурге.....	102
5.5 Особенности терапевтической тактики миастении в Санкт-Петербурге.....	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	107
ВЫВОДЫ .....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	114
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	115
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	133

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ – антитела

АХР – ацетилхолиновые рецепторы

АХЭ – ацетилхолинэстераза

АХЭП – ацетилхолинэстеразные препараты

ГБ – городская больница

ГБУЗ – городское бюджетное учреждение здравоохранения

ГКС – глюкокортикостероидные препараты

ДИ – доверительный интервал

ИФА – иммуноферментный анализ

МК – миастенический криз

ОШ – отношение шансов

ТЭ – тимэктомия

ЦС – цитостатики

MGFA – (англ. «Myasthenia Gravis Foundation of America») – Американский комитет по изучению миастении (Международная шкала оценки тяжести

MuSK – мышечной специфическая рецепторная тирозинкиназа  
оценки тяжести клинических проявлений миастении

## ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования

Миастения – хроническое аутоиммунное заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются слабость и патологическая утомляемость различных групп поперечнополосатых мышц. Миастения развивается в результате аутоиммунной атаки на постсинаптические ацетилхолиновые рецепторы и другие белковые структуры нервно-мышечного синапса, вследствие чего нарушается нервно-мышечная передача (Ланцова В.Б., Сепп Е.К., 2004; Vinsent A., 2012, 2014; Jakobs S. et al., 2012; Oger J., 2015). Как правило, заболевание поражает людей молодого возраста, может встречаться среди лиц средней и старшей возрастных групп, характеризуется прогрессирующим или волнообразным течением, в большинстве случаев неуклонно приводит к нарушению трудоспособности и снижению качества жизни больных, что обуславливает медицинскую и социальную значимость проблемы. Миастения неравномерно распределена в различных странах, показатели распространенности варьируют от 2,17 до 32 случаев на 100 тыс. населения (Кривопуск М.Е., 1980.; Сидорова О.П. и др., 2006.; Романова Т.В., 2012; Заславский Л.Г., Хуршилов А.Б., 2015; Пономарева Е.Н., 2002; Ишмухаметова А.Т., 2006; Phillips L. et al., 2003; Oorik M. et al., 2008; Breiner A. et al., 2015). Эпидемиологические исследования в различных регионах России демонстрируют противоречивые показатели распространенности, смертности и заболеваемости миастенией. В последние десятилетия ряд авторов отмечает тенденцию к росту заболеваемости и распространенности миастении во всех возрастных группах. Несмотря на преобладание среди заболевших лиц молодого возраста, в большинстве научных работ, посвященных проблеме эпидемиологии миастении, в последние годы отмечается увеличение количества больных старше 50 лет, рост числа больных с дебютом миастении в зрелом и пожилом возрасте. При этом количество работ, посвященных эпидемиологическим исследованиям миастении, остается немногочисленным.

численным. Точные эпидемиологические данные необходимы для определения потребности населения в специализированных видах медицинской помощи и повышения эффективности диагностики и лечения миастении.

Из-за разнообразия симптомов дебюта и их сочетания у пациентов разного возраста, пола и индивидуальных особенностей течения заболевания, диагностика миастении может вызывать затруднение. Требуется накопление информации по таким вопросам как симптомы дебюта у пациентов различных возрастных групп, частота патологии вилочковой железы, варианты течения миастении и частота неотложных состояний. На сегодняшний день уже описан ряд аутоантител, которые используются для диагностики миастении, однако высокая клиническая гетерогенность этого заболевания повышает актуальность изучения особенностей клинической картины у пациентов с различным профилем специфических антител.

#### Степень разработанности темы

В России изучение показателей эпидемиологии миастении было проведено лишь в нескольких регионах: в Краснодарском и Красноярском краях, Московской, Самарской и Ленинградской областях и некоторых других. В мире подобного рода исследования также немногочисленны и были проведены в отдельных странах ближнего и дальнего зарубежья – Беларуси, Финляндии, Греции, Дании, Норвегии, Словакии, Канаде и др. (Пономарева Е.Н., 2002; Ишмухаметова А.Т., 2006; Phillips L. et al., 2003; Oorik M. et al., 2008; Breiner A. et al., 2015). Часть авторов в своих исследованиях большое внимание уделяли возрасту пациентов на момент дебюта заболевания, и этот показатель варьировал в широких пределах – от 34 до 60,2 года (Гехт Б.М., 2003; Кривошук М. Е., 1980; Сидорова О.П. и др., 2006; Романова Т.В., 2012; Заславский Л.Г., Хуршилов А.Б., 2015). В более ранних исследованиях средний возраст дебюта миастении у женщин был значительно меньше, чем у мужчин (40 и 54 года соответственно), в более поздних исследованиях эта разница была менее выражена. Продемонстрирована более высокая заболеваемость женщин в молодом и среднем возрасте (Andersen J.V. et al., 2014). Таким образом,

несмотря на разнообразие эпидемиологических данных по проблеме миастении, в большинстве научных работ отчетливо прослеживаются следующие тенденции: рост заболеваемости миастенией в течение последних 10–15 лет и увеличение числа больных старше 50 лет, что, по мнению большинства исследователей, связано с увеличением продолжительности жизни и доступности медицинской помощи в целом, а также с улучшением диагностики и лечения миастении, в частности.

Клиническая картина миастении разнообразна и может включать в себя глазодвигательные, бульбарные нарушения, слабость жевательных, экстраокулярных, мимических, дыхательных мышц, слабость мышц шеи, туловища и конечностей. Вариабельная вовлеченность в патологический процесс различных групп мышц в ряде случаев приводит к запоздалой диагностике миастении, что приводит к декомпенсации состояния и длительной отсрочки назначения патогенетической терапии. В связи с чем актуально изучение симптомов дебюта и особенностей клинической картины в различных возрастных группах.

Клинические проявления миастении обусловлены нарушением нервно-мышечной передачи вследствие образования аутоантител к различным антигенным мишеням нервно-мышечного синапса. Повышенный уровень аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам является одним из основных критериев диагностики заболевания (Санадзе А. Г., 2019), при этом открытым остается вопрос о связи уровня антител с тяжестью заболевания, возрастом дебюта, а также имеет ли значение динамика данного показателя для оценки эффективности патогенетической терапии.

### Цель исследования

Анализ клинико-эпидемиологических и иммунологических характеристик миастении в Санкт-Петербурге для повышения эффективности диагностики и лечения.

### Задачи исследования

1. Изучить основные эпидемиологические характеристики миастении в Санкт-Петербурге за период с 2008 по 2017гг.
2. Изучить клинические особенности миастении в Санкт-Петербурге в зависимости от пола, возраста дебюта заболевания и клинической формы.
3. Оценить частоту патологии вилочковой железы у больных миастенией и особенности течения болезни при ее наличии.
4. Оценить прогностическую значимость титра антител к ацетилхолиновым рецепторам и скелетной мускулатуре на основе клинико-серологических характеристик и особенностей иммунного ответа в зависимости от возраста дебюта миастении.
5. Проанализировать стратегию и тактику терапии миастении в зависимости от тяжести течения и возраста пациентов.

### Научная новизна исследования

Впервые в Санкт-Петербурге проведено эпидемиологическое исследование миастении, позволяющее оценить показатели распространенности, заболеваемости миастенией, а также смертности пациентов с миастенией за последнее десятилетие.

Показано, что средний возраст дебюта миастении в Санкт-Петербурге является наиболее высоким по сравнению с данными других отечественных исследований и составляет 58 лет.

Впервые исследованы клинические характеристики всей популяции больных миастенией в Санкт-Петербурге, уточнены особенности манифестации и течения заболевания в зависимости от пола, возраста, формы заболевания и наличия патологии вилочковой железы.



Уточнены особенности иммунного ответа (титр антител к ацетилхолиновым рецепторам и скелетной мускулатуре) при различных формах миастении, показаны клинико-серологические характеристики заболевания.

Проведен анализ различных терапевтических схем, используемых в комплексном лечении больных миастенией в Санкт-Петербурге, в результате которого установлено, что в Санкт-Петербурге только 67,8 % пациентов с миастенией получали патогенетическую терапию, включая глюкокортикостероидные (29%) и цитостатические препараты (8,5%), а также их совместное использование (30,3 %).

#### Теоретическая и практическая значимость исследования

Впервые в Санкт-Петербурге проведено эпидемиологическое исследование миастении, которое продемонстрировало, что показатели распространенности и заболеваемости миастенией соответствуют таковым по России и ниже, чем данные исследований в других странах мира.

Полученные основные эпидемиологические показатели миастении в Санкт-Петербурге свидетельствуют об увеличении распространенности миастении за период с 2008 по 2017 годы с 3,17 до 6,38 человек на 100 тыс. населения и увеличении количества пациентов с миастенией пожилого возраста. Изменение возрастного состава больных миастенией в исследуемой популяции может указывать не только на улучшение диагностики, но и на повышение эффективности терапии этого заболевания в Санкт-Петербурге.

Полученные систематизированные клинико-эпидемиологические данные могут быть использованы для научного обоснования планирования специализированной медицинской и социальной помощи больным миастенией, являться основой оптимизации лечебно-диагностической и диспансерной работы неврологов Санкт-Петербурга с этой категорией пациентов.

В ходе исследования создана и зарегистрирована база данных «Миастения: клинико-иммунологические особенности, коморбидность и терапевтические

аспекты» (№ 2022620527 от 15.03.2022), которая может служить основой для создания регистра пациентов с миастенией.

Полученные научные данные по клиническим и иммунологическим особенностям миастении в Санкт-Петербурге позволяют улучшить раннюю диагностику заболевания и оптимизировать терапевтическую тактику для компенсации симптомов заболевания, снижения угрозы летального исхода и увеличения продолжительности жизни пациентов.

### Методология и методы исследования

Методология научного исследования основана на анализе отечественных и зарубежных публикаций, посвященных проблеме эпидемиологии миастении.

Для решения поставленных в диссертационном исследовании задач проведено клинико-неврологическое, электронейромиографическое, иммунологическое исследование пациентов, компьютерная и магнитно-резонансная томография органов переднего средостения. Полученные в ходе исследования результаты были подвергнуты статистической обработке.

Объект исследования – пациенты с верифицированной миастенией, проживающие в Санкт-Петербурге, и архивные данные.

Предмет исследования – клинический статус пациентов с различными формами миастении, анамнестические данные о симптомах и возрасте дебюта заболевания, сроках его верификации, данные серологического исследования (уровень антител к АХР и титину), КТ и МРТ переднего средостения, особенности течения заболевания, проводимая терапия.

### Основные положения, выносимые на защиту

1. Рост распространенности миастении в Санкт-Петербурге на протяжении последнего десятилетия с 2008 по 2017 гг. с 3,17 до 6,38 случаев на 100 тыс. населения обусловлен увеличением числа пациентов старше 60 лет. Показатели

заболеваемости миастенией в Санкт-Петербурге за этот же период времени соответствуют общемировым – 0,17 - 0,65 пациентов на 100 тыс. человек в год, превалируя среди лиц женского пола (2,1:1) ( $p=0,032$ ). Средний возраст дебюта миастении в Санкт-Петербурге наиболее высокий по сравнению с данными других отечественных исследований и составляет 58 лет. Миастения не уменьшает продолжительность жизни пациентов и в большинстве случаев (94,2%) не является причиной смерти. Смертность среди пациентов с миастенией не отличается от таковой в популяции и составляет от 0,02 до 0,15 на 100 тыс. человек в год.

2. Клиническая картина миастении в Санкт-Петербурге характеризуется гетерогенностью: преобладает генерализованная форма (88 %), отмечается рост числа пациентов с дебютом в возрасте старше 60 лет (45,6 %), заболевание манифестирует у женщин чаще со слабости конечностей ( $p=0,002$ ) и дисфагии ( $p=0,037$ ), у мужчин – со слабости жевательной мускулатуры ( $p=0,019$ ). У пациентов молодого возраста миастения чаще сопровождается патологией тимуса ( $p<0,001$ ) и осложняется кризовым течением ( $p=0,017$ ).

3. Уровни титров антител к АХР и скелетной мускулатуре не коррелируют со степенью тяжестью течения заболевания ( $p=0,07$ ), что определяет использование данного параметра в качестве критерия диагностики, но не критерия эффективности терапии и прогноза.

#### Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четко поставленной целью и задачами, использованием современных методов статистического анализа.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных, национальных конгрессах, ежегодных научно-практических конференциях: на XIX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Давиденковские чтения" (Санкт-Петербург, 2017 г.), на конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения» (Санкт

Петербург, 2018 г.), XI Всероссийском съезде неврологов (Санкт-Петербург, 2019 г.), на конгрессе с международным участием XXII "Давиденковские чтения" (Санкт-Петербург, 2020 г.), на международной научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2021г.), на конгрессе с международным участием XXIII "Давиденковские чтения" (Санкт-Петербург, 2021г.), на I Всероссийской НПК "Амбулаторная неврология" (Москва, 2021г.).

### Личный вклад автора в исследование

Автором сформулированы цели и задачи исследования, проведен обзор современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования. Лично автором проведен отбор пациентов для исследования, сбор архивного материала, неврологический осмотр, определение ключевых оцениваемых параметров, создание первичной документации и персонализированной электронной базы данных, а также статистический анализ и обобщение, сформулированы выводы и практические рекомендации, написан текст диссертации и автореферата.

### Научные публикации

По результатам исследования опубликовано 8 научных работ, включая 3 статьи в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ, из них 2 статьи – в журнале, индексируемых в международной базе Scopus, зарегистрирована 1 база данных.

### Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования, имеющие научно-практическое значение, внедрены в образовательный процесс кафедры неврологии им. акад. С.Н.

Давиденкова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры неврологии и психиатрии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, используются в лекциях и практических занятиях для врачей слушателей циклов дополнительного профессионального образования «Актуальные вопросы неврологии» и «Нервно-мышечные заболевания», для клинических ординаторов и аспирантов в рамках темы: «Нервно-мышечные заболевания. Миастения». Результаты диссертационной работы используются в лечебном процессе отделения неврологии № 1 лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

#### Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 139 листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, приложений, списка литературы, включающего 169 источников, из них 34 отечественных и 135 зарубежных. Работа содержит 57 таблиц и иллюстрирована 19 рисунками.

# ГЛАВА 1. МИАСТЕНИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Общие эпидемиологические данные

Миастения является одним из наиболее распространенных и клинически хорошо изученных аутоиммунных нервно-мышечных заболеваний, развитие которого тесно связано с патологией вилочковой железы (Гехт Б.М., 2003).

Исследования аутоиммунных болезней, в том числе миастении, продолжаются в течение десятков лет. Внимание ученых привлекают различные аспекты проблемы: эпидемиологические, серологические, иммунологические, генетические особенности заболевания (Berrih-Aknin S., Frenkian-Cuvelier M., 2014; Garcia Estevez D., Lopez Diaz L., 2020).

Аутоиммунная миастения является одним из распространенных нервно-мышечных заболеваний. Несмотря на повсеместную распространенность (Carr A.S. et al., 2010; Salari N., Fatahi B. et al., 2021), эпидемиология миастении и особенности клинического течения заболевания остаются недостаточно изученными ввиду немногочисленности эпидемиологических исследований в мире и особенно в Российской Федерации, разнообразия клинических симптомов и вариантов течения заболевания (Berrih-Aknin S., Le Panse R., 2016; Salari N., Fatahi B. et al., 2021). Немногочисленные эпидемиологические исследования миастении в крупных городах и регионах России демонстрируют противоречивые показатели распространенности и заболеваемости миастенией. В целях повышения эффективности диагностики и лечения этого тяжелого нервно-мышечного заболевания необходимы точные эпидемиологические данные для определения потребности населения в специализированных видах медицинской помощи.

Эпидемиология, исторически возникшая, как наука о распространении инфекционных заболеваний, к настоящему времени вышла далеко за пределы этого узкого понятия, представляя собой фундаментальную науку о том, как часто и

почему заболевания возникают в различных группах населения и в различных географических регионах, какие факторы (биологические, факторы окружающей среды, способы лечения и оказания медицинской помощи) и в какой степени влияют на состояние здоровья (Poulas K. et al., 2001).

Эпидемиология как общемедицинская наука изучает причины, условия и механизмы формирования заболеваемости населения путем анализа ее распространения на определенной территории, среди различных групп населения, в различные периоды времени с целью разработки методов профилактики, улучшения диагностики и оптимизации лечения этих заболеваний (Романова Т.В., 2012). Предметом эпидемиологии неинфекционных заболеваний является заболеваемость как процесс распространения патологических состояний среди населения (Заславский Л.Г., Хуршилов А.Б., 2015).

Задачами эпидемиологии являются определение причин заболевания и факторов, увеличивающих риск развития болезни, с целью разработки научной основы для превентивных вмешательств по снижению заболеваемости, распространенности и смертности, изучение естественного течения и прогноза заболевания, оценка эффективности профилактических, диагностических, а также лечебных мероприятий, изучение их модулирующего влияния на течение болезни.

В России эпидемиологические исследования миастении проводились лишь в нескольких регионах: в Красноярском крае (Гасымлы Э.Д. и др., 2017), в республике Башкортостан (Ишмухаметова, А.Т., 2006), в Краснодарском крае (Хатхе Ю.А. и др., 2018), в Московской (Сидорова О.П. и др., 2006), Самарской (Романова Т.В., 2012) и Ленинградской областях (Заславский Л.Г., Хуршилов А.Б., 2015), в республике Коми (Бондаренко Л.А., Пенина Г.О., 2009).

Популяционное исследование миастении в Самарской области, выполненное Т.В. Романовой в 2012 г. (Романова Т.В., 2012) выявило распространенность миастении – 9,7 на 100 тыс. населения, а заболеваемость – 0,73 на 100 тыс. населения в год, что сопоставимо с аналогичными общемировыми эпидемиологическими характеристиками болезни, данные о которых будут представлены ниже. Однако в сравнении с результатами других отечественных эпидемиологических

исследований эти показатели оказались существенно выше, чем в других регионах, в частности, в Республике Башкортостан (Ишмухаметова, А.Т., 2006) и в Краснодарском крае (Хатхе Ю.А. и др., 2018), где распространённость миастении составила 6,6 и 3,1 соответственно на 100 тыс. населения, а заболеваемость - 0,36 на 100 тыс. населения.

Т.В. Романова в своем исследовании отметила ряд гендерных и возрастных особенностей. Так среди больных в Самарской области преобладали женщины (71%), и в возрасте до 60 лет соотношение больных женского и мужского пола составило 3:1. Однако, среди пациентов старше 60 лет этот показатель практически сравнялся до 1,3:1 соответственно. Средний возраст манифестации заболевания у женщин был достоверно меньше, чем у мужчин, и составил  $38,1 \pm 1,91$  лет для женщин и  $46,6 \pm 1,95$  лет для мужчин. Т.В. Романова отмечает, что её данные согласуются с результатами большинства исследований миастении (Гасымлы Э.Д. и др., 2017; Сидорова О.П., 2006).

Как показывает исследование, проведенное Л.Г. Заславским и А.Б. Хуршиловым, распространённость миастении в Ленинградской области ниже, чем в большинстве других регионов России - 5,4 случая на 100 тыс. Из них женщины составили 68,8 %, а мужчины – 31,2 %. Среди больных преобладали женщины в возрастной группе 45–59 лет. Средний возраст дебюта для женщин составил – 41,1 года, для мужчин – 40,5 лет. Анализ заболеваемости миастенией в Ленинградской области показал, что за последние 10 лет данный показатель составил 0,29 случая на 100 тыс. населения в год, при этом отмечалось увеличение заболеваемости в 2008 г. и 2012 г., когда она достигала максимальных значений и составляла 0,55 и 0,46 случая соответственно, однако статистически достоверных отличий в отдельные годы не выявлено. В среднем заболеваемость миастенией (с учетом численности населения за последние пять лет) составляла лишь 0,34 случая на 1 млн. населения в год (Hokkanen E., 1969). Такие низкие показатели распространённости и заболеваемости миастенией в Ленинградской области и их отличие от таковых в других регионах Российской Федерации и других странах



могут свидетельствовать о недостаточной диагностике и выявляемости миастении в этом регионе.

Анализ эпидемиологических и демографических характеристик миастении проводился в Республике Коми (Бондаренко Л.А., Пенина Г.О., 2009). Были проанализированы все случаи миастении за 10-летний период с 1998 по 2007 гг. Уровень распространенности заболевания в республике на 31 декабря 2006 г. составил 5,03 на 100 тыс. населения. Было выявлено, что большая часть пациентов с миастенией — это женщины, соотношение мужчин (18,2 %) и женщин (81,8 %) составляло 1: 4,5.

Одна из стран ближнего зарубежья, в которой проводилось исследование эпидемиологии миастении – Республика Беларусь, где по данным республиканского миастенического центра были изучены случаи миастении с 2008 по 2012 г. (Лихачев С.А. и др., 2012). С.А. Лихачев с соавт. выявили, что распространенность миастении на 1 января 2013 г в республике Беларусь составила 10,78 случаев на 100 тыс. населения. Этот показатель в 1997 г. составлял 5,27 (Park S.Y. et al., 2016), а в 2001 г. — 7,72. Средняя ежегодная заболеваемость миастенией в Республике Беларусь в период 2008-2012 гг. составила  $0,54 \pm 0,06$  на 100 тыс. населения, что практически не отличалось от среднего мирового показателя. Однако при этом в Минске заболеваемость значительно превышала среднее республиканское значение –  $1,06 \pm 0,14$  на 100 тыс. человек. Отмечалось увеличение заболеваемости в Республике Беларусь по сравнению с периодами 1987-1995 и 1996-2001 гг., когда показатели составляли  $0,38 \pm 0,02$  и  $0,6 \pm 0,03$  на 100 тыс. человек соответственно. Увеличение заболеваемости наблюдалось и в столичном регионе: от  $0,35 \pm 0,06$  в 1980-1986 гг. до  $1,14 \pm 0,11$  в 1996-2001 гг.

Приведенные данные указывают на рост заболеваемости миастенией в республике Беларусь (Лихачев С.А. и др., 2012), что, по-видимому, связано с улучшением качества диагностики и оказания медицинской помощи, а также могут быть обусловлены большей доступностью специализированной медицинской помощи. Средний возраст пациентов к периоду манифестации миастении составлял  $44,8 \pm 18,1$  года. Для женщин данный показатель оказался достоверно

ниже ( $43,2 \pm 19,1$  года), чем у мужчин ( $49,0 \pm 17,9$  года), что соотносится с данными исследования, проведенного в Самарской области (Романова Т.В., 2012).

Информация об эпидемиологических исследованиях миастении в странах дальнего зарубежья представлена в литературе в большем объеме. Наиболее ранние эпидемиологические исследования миастении в мире были проведены в 1954-1966 гг. в Финляндии (Hokkanen E., 1969). Были изучены показатели распространенности миастении на всей территории Финляндии и отдельно в центральном районе города Хельсинки. Годовая заболеваемость миастенией во всей Финляндии составила 0,22 на 100 тыс. человек, а в центральном районе Хельсинки 0,35 на 100 тыс. человек, показатель распространенности – 2,5 и 4,2 на 100 тыс. человек соответственно.

С 1983 г. по 1997 г. в Греции (Poulas K. et al., 2001) проводилось исследование серопозитивной миастении, и были изучены основные эпидемиологические показатели. Среднегодовая заболеваемость за период с 1992 по 1997 год составила 0,74 на 100 тыс. человек (для женщин этот показатель равнялся 0,71 на 100 тыс. человек, для мужчин 0,76 на 100 тыс. человек). Показатель общей распространенности составил 7,06 на 100 тыс. человек, для женщин - 8,15 на 100 тыс. и для мужчин – 5,93 на 100 тыс. Средняя общая годовая смертность среди пациентов с миастенией составила 0,06 на 100 тыс. человек. Отмечалось, что средний возраст начала заболевания был 46,5 лет (для женщины 40,16 лет и для мужчин 54,46 лет). Соотношение заболевших женщин и мужчин составило 1: 1,04.

Эпидемиологию миастении в Эстонии изучали Õörík M. с соавт. с 1970 г. по 1996 г. Среднегодовая заболеваемость в данный период составила 0,4 на 100 тыс. человек в год (для женщин показатель равнялся – 0,52 на 100 тыс., для мужчин – 0,26 на 100 тыс. человек). Было показано, что заболеваемость миастенией увеличивается с возрастом: так в младшей возрастной группе (возраст менее 50 лет) составила 0,34 на 100 тыс. человек (0,48 и 0,19 на 100 тыс. человек для женщин и мужчин соответственно) и в старшей возрастной группе (от 50 лет и старше) – 0,55 на 100 тыс. человек (0,59 и 0,49 на 100 тыс. человек для женщин и мужчин соответственно). Распространенность миастении в Эстонии на 1 января 1997 года

составила 9,9 на 100 тыс. человек что, по мнению авторов, согласуется с показателями распространенности миастении в странах Прибалтики (Martinka I. et al., 2011).

В большинстве эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, в том числе и России, для идентификации случаев миастении использовались данные электронных регистров больных миастенией и клинические базы данных. В некоторых зарубежных исследованиях для отбора случаев миастении использовали электронные базы данных рецептов, выписанных на пиридостигмин.

Подобный подход к эпидемиологическому исследованию миастении использовался в Северной Португалии в 2013г. По данным авторов E. Santos с соавт. пиридостигмин в Португалии используется практически у всех пациентов с клинически активным заболеванием и является препаратом первой линии для лечения миастении. Пациенты, получавшие пиридостигмин для других состояний (например, врожденный миастенический синдром, миопатии и другие неврологические расстройства), были исключены из исследования. Выявленная при таком способе отбора пациентов распространенность миастении была значительно выше и составила 11,17 пациентов на 100 тыс. населения, а заболеваемость миастенией - 0,63 случая на 100 тыс. человек в год (Santos E. et al., 2016).

Данный способ идентификации пациентов с миастенией также использовался в крупном общенациональном исследовании, проведенном в Дании в 1996–2009 гг., которое охватило около 5 миллионов человек. E.G. Pedersen с соавторами изучили заболеваемость миастенией в различных возрастных группах (от 0 до 90 лет) на протяжении 14-летнего периода. Средние показатели заболеваемости раннего (возраст менее 50 лет на момент постановки диагноза) и позднего (возраст 50 лет или более на момент постановки диагноза) начала миастении составили 0,42 и 1,89 на 100 тыс. человек в год соответственно и не изменялись с течением времени в исследуемый период. Авторы также сравнили показатели заболеваемости по возрастным и гендерным признакам в течение двух 7-летних периодов (1996-2002 гг. и 2003-2009 гг.) и не обнаружили статистически значимого увеличения

показателей заболеваемости во всех сравниваемых группах, за исключением мужчин в возрасте 60 - 69 лет (2,77 на 100 тыс. человек) (Pedersen E.G. et al., 2013). Вероятно, причина большей заболеваемости миастенией в этом возрасте связана с улучшенной диагностикой миастении, в том числе появлением анализа на определение антител к ацетилхолиновым рецепторам, большей осведомленностью врачей о данном заболевании, что позволило установить случаи миастении, которые не были выявлены ранее. Также в данном исследовании показано преобладание женщин среди молодых пациентов с миастенией (от 0 до 50 лет) и преобладание мужчин в возрасте старше 60 лет, в отличие от других подобных исследований, где сообщалось о более частых случаях миастении у молодых женщин и примерно равной заболеваемости у мужчин и женщин в возрасте старше 40 лет (Martinka I. et al., 2011).

Эпидемиологическое исследование миастении, проведенное в Австралии в 2009 г. (Gattellari M. et al., 2012) охватывало одну из самых больших групп населения (около 22 млн. человек), которые когда-либо изучались. Были использованы национальные базы данных по назначению пиридостигмина, для которого миастения является единственным утвержденным показанием в Австралии. Были получены цифры распространенности миастении равной 11,71 на 100 тыс. населения и общей заболеваемости – 2,49 на 100 тыс. человек в год. Заболеваемость среди женщин и мужчин составила 2,79 и 2,19 на 100 тыс. человек соответственно. Причем у женщин заболеваемость была выше, чем мужчин в возрасте от 15 до 64 лет и составила 1,25 -3,6 на 100 тыс. в год в то время, как у мужчин 0,64 -1,6 на 100 тыс. населения в год. В возрастной категории старше 65 лет более высокая заболеваемость отмечалась у мужчин (8,28–10,29 на 100.тыс. населения в год против 7,18 - 8,48 на 100 тыс. у женщин). Подобная закономерность гендерного распределения больных миастенией в различных возрастных группах соотносится с данными, полученными в Дании (Pedersen E.G. et al., 2013).

Большое внимание изучению эпидемиологических аспектов миастении уделяется в Норвегии. Так, J.B. Andersen отмечал, что цифры распространенности и заболеваемости миастенией по данным разных авторов колеблются в широких

пределах. В своём исследовании для идентификации случаев миастении он использовал две различные норвежские общенациональные базы данных. Первая база включала всех больных миастенией, у которых был выявлен повышенный титр антител к ацетилхолиновым рецепторам в период с 1983 г. по 2007 г. Вторая база данных содержала информацию обо всех пациентах, которым назначался пиридостигмин в 2004–2007 гг. Распространенность миастении в Норвегии оказалась достаточно высока и составила 13,1 на 100 тыс. населения при исследовании первой базы пациентов и 14,5 на 100 тыс. населения при изучении второй базы данных. Как видно, существенной разницы между двумя способами исследования не было выявлено. Показатели заболеваемости в этих двух базах данных составили 0,88 и 1,60 на 100 тыс. населения в год соответственно. Расхождения в показателях заболеваемости могут быть объяснены различными методами выявления случаев заболевания и, как ожидается, будут уменьшаться по мере увеличения срока использования базы данных рецептов пиридостигмина (Andersen J.V. et al., 2016). В Норвегии пиридостигмин назначается регулярно только для миастении. Положительный тест на антитела к ацетилхолиновым рецепторам чувствителен и 100% специфичен для серопозитивной миастении. Специфичность рецептов на пиридостигмин и положительный тест антител к ацетилхолиновым рецепторам для диагностики миастении делают эти две базы данных подходящими для эпидемиологических исследований, обеспечивая достоверные расчеты распространенности и заболеваемости миастении (Martinka I. et al., 2011).

Ряд исследований, посвященных эпидемиологии миастении, проводился в нескольких азиатских странах. В Республике Корея было проведено масштабное общенациональное исследование миастении с помощью корейской Национальной медицинской страховой базы с 2010 по 2013 год (Park S.Y. et al., 2016). По состоянию на 2011 год в ней насчитывалось 50 908 646 человек. Показатель распространенности миастении определяли за 2 года (2010 и 2011 годы), а заболеваемость рассчитывали лишь за 2011 год, что было связано с особенностями идентификации больных миастенией в данном исследовании. Отмечено, что

стандартизованные показатели распространенности были 9,67 и 10,66 на 100 тыс. населения в 2010 и 2011 годах соответственно. В 2011 году стандартизованный показатель заболеваемости составил 2,44 на 100 тыс. человек (2,85 и 2,20 на 100 тыс. человек для женщин и мужчин соответственно). Показатели заболеваемости достигали максимума у людей в возрасте от 60 до 69 лет для обоих полов (4,55 на 100 тыс. человек у мужчин и 5,55 на 100 тыс. человек у женщин). Было показано, что заболеваемость миастенией увеличивается с возрастом у обоих полов, достигая пика у пожилых людей.

Об аналогичных исследованиях в Республике Корея сообщают Hyung S. L. с соавт., которые изучили эпидемиологию миастении за период с 2010 по 2014 год. Распространенность миастении составила 10,42 случая на 100 тыс. человек в 2010 году и увеличивалась с каждым годом до 12,99 случаев на 100 тыс. человек в 2014 году. Средняя заболеваемость миастенией составила 0,69 случаев на 100 тыс. человек в год. Как и в предыдущем исследовании, было продемонстрировано, что распространенность и заболеваемость были выше в старшей возрастной группе (старше 50 лет) (Hyung S. L. et al., 2016).

Распространенность миастении среди населения старше 18 лет изучалась в Таиланде в 2009 – 2010 гг. (Tiamkao S. et al., 2014). Исследование было основано на ретроспективном анализе. Были собраны данные о госпитализированных пациентах с миастенией, зарегистрированных Национальным управлением здравоохранения Таиланда. Показатель распространенности миастении оказался значительно ниже, чем в других исследованиях, проведенных в азиатских странах, и составил 2,17 на 100 тыс. населения. Это связано с особенностями выбранного метода и включением в исследование только госпитализированных пациентов с миастенией. Средний возраст пациентов составил 44,93 года. Особенности гендерного распределения продемонстрировали превалирование женщин – 71,6 %, в то время как количество мужчин составило – 28,4%.

Эпидемиологическое исследование миастении в Тайване было проведено в 2000–2007 гг. Случаи миастении были выявлены с помощью Национальной базы данных по исследованиям в области медицинского страхования (NHI) с

соответствующими кодами Международной классификации болезней. Данное исследование представляло собой не только первое демографическое исследование миастении в Тайване, но также и одно из крупнейших эпидемиологических исследований миастении в мире (Lai C.H., Tseng H.F., 2010). Численность населения Тайваня в 2000–2007 годах составляла от 22,28 до 22,96 млн. человек. Коэффициент охвата населения НИИ был 96,1% в 2000 году и неуклонно увеличивался до 98,6% в 2007 году. Общий годовой показатель заболеваемости в 2001–2007 годах составил 2,1 на 100 тыс. населения. Годовая заболеваемость для женщин и мужчин варьировала от 2,4 до 2,7 и от 1,5 до 1,8 на 100 тыс. соответственно. Заболеваемость была значительно выше у женщин, чем у мужчин в возрастной группе от 15 до 54 лет. Распространенность миастении неуклонно возрастала с 8,4 на 100 тыс. в 2000 году до 14,0 на 100 тыс. человек в 2007 году.

В 2002 – 2012 гг. с помощью ретроспективного анализа было проведено исследование эпидемиологических показателей у пациентов с миастенией старшего возраста в префектуре Нагано, Япония (Yuka O. et al., 2017). Несколько более ранние исследования в США и странах Европы показали, что частота позднего дебюта миастении (в возрасте старше 50 лет) постепенно возрастает. Исследование охватило 2,13 миллиона жителей. Процентное соотношение пациентов с миастенией, не достигших пожилого возраста в возрасте от 15 до 64 лет, и лиц пожилого возраста 65 лет и старше в 2002-2012 годах составляло 63,6% и 36,4% соответственно. У всех пациентов были определены антитела к ацетилхолиновым рецепторам, и положительные результаты были обнаружены у 84,6% обследуемых. Соотношение наличия или отсутствия антител не были заметно различны между двумя группами в данном исследовании: 83,1% в группе, не достигших пожилого возраста, и 87,2% в группе пожилых людей. В обеих группах не было достоверного различия в процентном соотношении мужчин и женщин – 53% и 47%, вероятно, из-за исключения пациентов с миастенией раннего возраста (0-14 лет) и включения большего числа пациентов с манифестацией заболевания в среднем и старшем возрастах.

На рост распространенности миастении в Австрии с 1992 по 2009 гг. указали в своей публикации Н. Cetin с соавт. Были использованы сведения о пациентах с миастенией, находившихся на стационарном лечении. Полученная распространенность миастении в этом исследовании составила 8,0 на 100 тыс. населения. Было отмечено, что временная и географическая изменчивость распространенности миастении коррелирует с доступностью неврологической помощи. Более чем 2-х кратное увеличение распространенности заболевания в период между 1992 и 2009 гг. было обусловлено, главным образом, ростом числа пожилых пациентов (старше 50 лет). Отчасти это объясняется старением населения в целом и ростом количества госпитализированных пожилых пациентов. Отчасти - увеличением заболеваемости миастенией среди пожилых людей (Cetin H. et al., 2012). Результаты этого исследования подтверждают ранее выявленную тенденцию роста распространенности миастении с течением времени, что указывает на необходимость совершенствования специализированной неврологической помощи для диагностики этого заболевания (Martinka I. et al., 2011).

А. Breiner с соавт. были изучены тенденции заболеваемости и распространенности миастении за 1996–2013 годы в провинции Онтарио, Канада (население 13,5 млн.). Было установлено, что средний возраст при установке диагноза миастения -  $60,2 \pm 17,1$  года (Breiner A. et al., 2016). Показатель распространенности составил 32,0 на 100 тыс. населения, что значительно выше, чем в подобных исследованиях, например в Норвегии (Storm-Mathisen A., 1984) в 2007 (13,1 на 100 тыс.) и Австралии (Gattellari M. et al., 2012) в 2009 г (11,71 на 100 тыс.). Авторы отмечают, что это может быть связано с лучшим выявлением случаев миастении на местном уровне в текущем исследовании.

Было выявлено, что показатели распространенности постоянно возрастали с 16,3 на 100 тыс. человек в 1996 году до 32,0 на 100 тыс. человек в 2013 году. При этом относительные показатели заболеваемости оставались стабильными за весь период наблюдения с 1996 (2,7 на 100 тыс. человек в год) по 2013 г. (2,3 на 100 тыс. человек в год). Стабильный уровень заболеваемости в течение 17 лет с существенным увеличением распространенности заболевания, даже при стандартизации по



возрасту и полу, является одним из наиболее интересных наблюдений в текущем исследовании. Это может быть частично обусловлено повышением выживаемости пациентов с миастенией в результате повышения эффективности лечения и использования патогенетической терапии, улучшения качества медицинской помощи, а также общего старения фоновой популяции или длительного времени установления диагноза, выявляющие латентные случаи миастении.

Несмотря на то, что раньше уровень смертности при миастении был высоким, в результате чего болезнь получила свое название миастения гравис, текущий уровень смертности при миастении составляет от 0,06 до 0,89 случаев на 1 миллион человек (Carr A.S. et al., 2010). Показатели смертности от миастении за последние десятилетия резко снизилась. Между 1940 и 1957 гг. уровень смертности составлял 31%, тогда как между 1966 и 1985 гг. уровень смертности уже составил 7% (Grob D. et al., 2008). Двумя основными причинами этого снижения уровня смертности являются: улучшение респираторной поддержки при ведении пациентов с миастеническими кризами и введением в терапию иммуносупрессантов.

Данные эпидемиологических исследований миастении в России, так же, как и в других странах, во многом противоречивы. Имеется недостаточное количество эпидемиологических исследований в крупных городах с населением более 1 миллиона человек. Полноценные крупномасштабные исследования эпидемиологии миастении имеют большое медицинское и социальное значение, так как могут быть использованы для улучшения оказания специализированной медицинской помощи, повышения качества диагностики, эффективности лечения и реабилитации пациентов с миастенией.

## 1.2 Клинические особенности миастении

Клиническая картина миастении характеризуется значительной гетерогенностью (Suh J. et al., 2013; Wang L. et al., 2017; Rousseff R.T., 2021). В 1879 г. W. Erb представил детальную характеристику клинической картины миастении. Им было отмечено отсутствие мышечных атрофий и расстройств чувствительности. S.

Goldlamm в 1893г. кроме выраженной мышечной утомляемости отметил склонность к ремиссиям у пациентов с миастенией. В последующие годы рядом исследователей описывались и другие симптомы миастении, в том числе парестезии в конечностях, языке, гиперсаливация (Khodos Kh.G., 1961), изменение вкуса, полей зрения (А.П. Кожевников, Г.И. Маркелов), зрачковых реакций, усиливающиеся при повторных раздражениях (М.Я. Явчуновский), изменения слуха в виде слуховой утомляемости (Г.И. Маркелов, И.И. Русецкий) (Markelov G.I., 1910; Khodos Kh.G., 1961). Несмотря на многообразие симптомов, описанных в течение длительного периода изучения миастении, к настоящему времени сформировано представление о четко очерченной клинической симптоматике этого заболевания. Главным клиническим проявлением миастении является патологическая мышечная утомляемость и слабость определенных групп мышц, которая усиливается после физической нагрузки и уменьшается после отдыха и после приема антихолинэстеразных препаратов (Лобзин В.С., 1960; Панов А.Г. и соавт., 1965; Гехт Б.М., 1969; Пономарева Е.Н., 2002; Osserman K., 1958; Oosterhuis H., 1997; Truth A. et al., 2012; Rousseff R.T., 2021).

Для миастении характерна определенная формула двигательных расстройств, то есть отдельные мышцы или группы мышц страдают чаще и в большей степени, чем другие мышечные группы. У большинства пациентов (около 65 %) в дебюте заболевания наблюдается слабость и утомляемость глазодвигательных мышц, возникает диплопия и птоз (Grob D. et al., 1987; Rousseff R.T., 2021), который зачастую бывает асимметричным и непостоянным. Возникновение слабости проксимальных отделов конечностей может приводить к невозможности пациента поднимать руки, подниматься по лестнице. Слабость дыхательных мышц возникает приблизительно у 40% пациентов, что приводит к одышке при физической нагрузке или в покое (Grob D. et al., 1987).

Глазная форма миастении, по данным различных авторов, встречается примерно в 20% случаев, а в остальных случаях миастения представлена генерализованной формой (Grob D. et al., 2008; Grob D. et al., 1987; Akan O., 2021).

Приблизительно у 75% пациентов развивается генерализованная мышечная слабость в течение первых 2-3 лет от дебюта заболевания (Grob D. et al., 2008; ; Mittal M.K. et al. 2011). В процессе генерализации мышечной слабости у пациентов с миастенией в патологический процесс могут вовлекаться бульбарная и аксиальная мускулатура, в тяжелых случаях – дыхательная мускулатура и диафрагма (Grob D. et al.,1987; Gwathmey K.G., Burns T.M., 2015; Gilhus N.E.,2016). Приблизительно от 10% до 15% пациентов имеют бульбарные нарушения (Grob D. et al.,1987; Dresser L. et al., 2021). У пациентов при этом нарушается глотание, возникают дизартрия и дисфония. Характерно развитие слабости передней группы мышц шеи (Juel V.C., Massey J.M., 2007; Uludag I.F. et al., 2011; Dhand U.K., 2021).

У большого количества пациентов наблюдается как минимум одно ухудшение состояния на протяжении всей болезни. Это ухудшение может быть спровоцировано инфекцией (обычно инфекцией верхних дыхательных путей), снижением дозы лекарственных средств, используемых для лечения миастении, использованием высоких доз глюкокортикостероидов (в течение первых 10–14 дней) при тяжелой или бульбарной форме миастении, приемом лекарственных средств, ухудшающих нервно-мышечную передачу, повышением температуры окружающей среды или эмоциональным стрессом. По данным различных авторов, миастенический криз возникает примерно у 15-20% пациентов и чаще на ранней стадии заболевания, обычно в течение первых 3 лет после постановки диагноза (Jani-Acsadi A., Lisak R.P., 2007; Evoli A., Padua L., 2013; Neumann B. et al., 2020 ).

Миастенический криз проявляется дыхательной недостаточностью, требующей либо неинвазивной вентиляции легких, либо искусственной вентиляции легких до наступления клинического улучшения (Jani-Acsadi A., Lisak R.P., 2007; Neumann B. et al., 2020). Слабость дыхательных мышц часто связана с одновременной слабостью бульбарных и шейных мышц (Elsheikh B. et al., 2016). Лечение миастенического криза направлено, в первую очередь, на защиту дыхательных путей, использование искусственной вентиляции легких, плазмафереза или внутривенного иммуноглобулина (Sanders D.B. et al., 2016; Gajdos P. et al., 1997; Barth D. et al. 2011; Misra U.K. et al., 2020). Летальность при

миастеническом кризе составляет менее 5% и обычно связана с осложнениями, возникшими во время госпитализации (Carr A.S. et al., 2014).

### 1.3 Классификация миастении

Существуют различные подходы к классификации миастении, они основываются на клинических проявлениях (глазная или генерализованная миастения), тяжести заболевания, антителообразования к различным антигенным мишеням и типом патологии тимуса (Gwathmey K.G., Burns T.M., 2015).

Классификация по Оссерману 1958г.: В этой классификации выделяют следующие формы миастении:

- Генерализованная миастения.
- Миастения новорожденных.
- Врожденная миастения.
- доброкачественная форма с офтальмопарезом;
- семейная детская форма.

Ювенильная миастения.

Генерализованная миастения взрослых.

- легкой степени;
- тяжелой степени;
- острая молниеносная форма
- поздняя тяжелая форма;
- миастения с мышечными атрофиями.

2. Глазная миастения.

- ювенильный вариант;
- взрослый вариант.

В 1965 году В.С. Лобзиным совместно с А.Г. Пановым, Л.В. Догелем была предложена классификация миастении:

Генерализованная форма

- А) без висцеральных расстройств;

Б) с нарушением дыхания и сердечной деятельности.

## 2. Локальные формы

А) лицевые (глазная, глоточно-лицевая);

Б) скелетно-мышечная (без нарушения дыхания, с нарушением дыхания).

В 2001 г. Миастеническим фондом Америки (Myasthenia Gravis Foundation of America) была предложена клиническая классификация миастении, разработанная Varohn R.J. и соавторами в 1998 году (MGFA):

Класс 1 – изолированная слабость только окулярных мышц, во всех других мышцах сила нормальная.

Класс 2 – легкая мышечная слабость любых мышц, кроме глазных. Может присутствовать слабость окулярных мышц любой степени тяжести:

2А – преобладание слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того, и другого, также может быть менее выраженное вовлечение в процесс орофарингеальных мышц;

2В – преобладание слабости орофарингеальных мышц или дыхательных мышц, либо и того, и другого, также может быть вовлечение мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того, и другого.

Класс 3 – умеренная мышечная слабость любых мышц, кроме глазных. Может присутствовать слабость окулярных мышц любой степени тяжести:

3А – преобладание слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того, и другого, также может быть менее выраженное вовлечение в процесс орофарингеальных мышц;

3В – преобладание слабости орофарингеальных или дыхательных мышц, либо и того, и другого, также может быть вовлечение мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того, и другого.

Класс 4 – выраженная мышечная слабость любых мышц, кроме глазных. Может присутствовать слабость окулярных мышц любой степени тяжести:

4А – преобладание слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того, и другого, также может быть менее выраженное вовлечение в процесс орофарингеальных мышц;

4В – преобладание слабости орофарингеальных или дыхательных мышц, либо и того, и другого, также может быть вовлечение мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо и того, и другого.

Класс 5 – интубация с или без механической вентиляции, кроме случаев обычных послеоперационных вмешательств. Использование зонда для питания без интубации у пациентов группы 4В.

QMGS – шкала количественной оценки тяжести миастении. Данная шкала была разработана Besinger и соавторами в 1983 году и позволяет оценить важный и патогномичный для миастении симптом – патологическую мышечную утомляемость. Использование шкалы QMGS в оценке двигательных расстройств дает объективную информацию о генерализованности, выраженности и обратимости двигательных нарушений на фоне разных методов патогенетической терапии (Burns, T. M., 2010; Dalakas, M. C., 2013).

#### 1.4 Терапия миастении

Эффективное лечение миастении включает в себя средства симптоматической (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, препараты калия) и патогенетической терапии (иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидными и цитостатическими препаратами, методы экстракорпоральной гемокоррекции, внутривенные иммуноглобулины, тимэктомия), а также ряд новых фармакологических препаратов (Farmakidis C., 2018; Lascano A.M., Lalive P.H., 2021).

В то время как большинству пациентов с генерализованной формой миастении требуется лечение иммуносупрессивными препаратами, пациенты с глазной формой часто нуждаются в лечении только ингибиторами ацетилхолинэстеразы (Juel V.C., Massey J.M., 2007; Gwathmey K.G., Burns T.M., 2015; Bhanushali M.J. et al., 2008). Но в случае стойкого характера дисфункции глазных мышц и не достаточной эффективности монотерапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы при глазной форме может потребоваться иммуносупрессивная терапия (Benatar M. et al. 2016; Cornblath W.T., 2018). В качестве средств длительной

иммунотерапии наиболее часто используют глюкокортикостероидные препараты, являющиеся первыми иммуносупрессивными средствами, использовавшимися в лечении миастении. Данные различных исследований кортикостероидной терапии при генерализованной форме миастении свидетельствуют об эффективности (улучшение или ремиссии) у 73% (Sengupta M. et al., 2014; Imai T., et al. 2015). Назначение ГКС (преднизолона, метилпреднизолона) целесообразно при прогрессирующих формах миастении, а также при стационарном течении глазной формы миастении, не поддающейся терапии АХЭП (Mantegazza R., Cavalcante P., 2019). При наличии противопоказаний к назначению ГКС, при их неэффективности, развитии побочных эффектов возможно введение в терапевтическую схему цитостатиков. Рекомендованная продолжительность лечения с использованием цитостатиков после клинического улучшения составляет от нескольких месяцев до 2 лет.

Несмотря на то, что у большинства пациентов на фоне индивидуально подобранной терапии базисными и патогенетическими препаратами наступает компенсация миастенических симптомов, и многие пациенты ведут активную жизнь с незначительными симптомами или вообще без них, у небольшой части больных миастенией не удастся получить достаточного ответа на проводимое на лечение. Это так называемая рефрактерная группа пациентов с агрессивным и трудно поддающимся контролю течением болезни (Silvestri N.J., Wolfe G.I., 2014).

В международных руководствах от 2016 г. рефрактерная миастения определяется как течение заболевания, которое не изменилось или ухудшилось после лечения кортикостероидами и как минимум двумя другими иммунодепрессантами, используемое в адекватных дозах в течение адекватного периода времени с сохранением симптомов или развитием побочных эффектов, ограничивающих жизнедеятельность, по мнению пациента и врача (Sanders D.B. et al. 2016; Bannani H.N. et al., 2021).

Распространенность рефрактерной миастении неизвестна, но, по оценкам различных авторов, она встречается примерно у 10% пациентов с серопозитивной миастенией к ацетилхолиновым рецепторам (Zebardast N. et al. 2010).

Несмотря на отсутствие официальных руководств, основанных на проведенных исследованиях, такие препараты, как ритуксимаб и, в последнее время, экулизимаб, могут быть альтернативой в лечении этих пациентов (Silvestri N.J., Wolfe G.I., 2014, 2017; Bennani H.N. et al., 2021; Di Stefano V. et al., 2020; Brauner S. et al. 2020). По данным некоторых авторов, при своевременно начатом лечении тяжесть заболевания имеет тенденцию к уменьшению в течение первых пяти лет болезни (Grob D. et al., 2008).

### 1.5 Патология вилочковой железы у пациентов с миастенией

Всем пациентам с диагнозом миастения необходимо выполнение визуализации органов грудной клетки (компьютерная томография или МРТ) для оценки состояния вилочковой железы и выявления возможных патологических изменений. Тимома обнаруживается у 10–15% пациентов после постановки диагноза миастении, большинство из них имеют антитела к антихолинэстеразным рецепторам и генерализованную форму течения заболевания (Grob D. et al., 2008; Alvarez-Velasco R., 2021). И наоборот, у 30% пациентов с первоначально выявленной тимомой в дальнейшем развивается миастения (Marx A. et al., 1997).

Миастения, ассоциированная с тимомой имеет тенденцию к более тяжелому течению. Данным пациентам показана тимэктомия (Gwathmey K.G., Burns T.M., 2015; Evoli A., Meacci E., 2019; Дзидзава И.И. и соавт., 2020). Гиперплазия тимуса чаще встречается у более молодых пациентов (Gilhus N.E., 2016). Одно рандомизированное исследование продемонстрировало клиническое улучшение после тимэктомии у пациентов с серопозитивной миастенией к антителам к ацетилхолиновым рецепторам без тимомы.

Исследование состояния вилочковой железы является важным фактором, определяющим прогноз и терапевтическую тактику, в связи с чем требуется его тщательное изучение у больных с миастенией. Также требуется накопление информации по таким вопросам, как частота патологии вилочковой железы,



характер поражения в разных возрастных группах. Анализ полученных данных в больших популяциях имеет важное значение.

### 1.6 Особенности антителообразования у пациентов с миастенией

Миастения – это классическое аутоиммунное заболевание, при котором объектом аутоиммунного поражения в большинстве случаев являются периферические ацетилхолиновые рецепторы постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса. Также известен ряд других антигенных мишеней при миастении: мышечная специфическая тирозинкиназа, анти-липопротеид-связанный белок 4 (LRP4), рианодиновые рецепторы, титин и другие антигены нервно-мышечного синапса и скелетной мускулатуры. Тип антител, связанных с миастенией, также имеет значение для лечения и прогноза (Бардаков С.Н., 2016; Gilhus N.E., 2016; Evoli A., 2018; Lazaridis K., Tzartos S.J., 2020).

Чаще всего антитела к ацетилхолиновым рецепторам выявляются в 85% случаев генерализованной миастении и в 30 – 50% случаев глазной формы миастении (Gilhus N.E., 2016; Grob D. et al., 2008). Титры антител к АХР обычно не коррелируют с тяжестью заболевания (Sanders D.B. et al. 2014). Антитела к MuSK встречаются примерно в 7% случаев генерализованной формы заболевания и почти никогда не встречаются при глазной форме. (Pasnoor M. et al. 2010). Антитела против MuSK связаны с ранним вовлечением бульбарных мышц, мышц-разгибателей шеи и дыхательной мускулатуры (Pasnoor M. et al. 2010; Guptill J.T. et al., 2011).

MuSK-ассоциированная миастения развивается в большинстве случаев у женщин моложе 35 лет (DeChiara T.M. et al., 2006), при этом уровень антител коррелирует с тяжестью заболевания. Клиническая картина характеризуется преимущественным вовлечением мимических, жевательных, глоточных и шейных мышц с возможным развитием в них атрофии (Bartoccioni E. et al. 2006), относительно редким поражением экстраокулярных (50 %) и туловищных мышц

(31 %) и мышц конечностей (Apel E.D. et al., 1997; Evoli A., 2018). Для данных пациентов характерны более частые миастенические кризы, обусловленные низкой эффективностью препаратов антихолинэстеразного действия (около 60 %), глюкокортикостероидной терапии и тимэктомии.

Около 90 % среди антител к скелетной мускулатуре занимают антитела к титину – гигантскому белку размером 3000 кДа. Антигенные детерминанты титина экспрессируются в клетках тимомы (Kawanami S. et al., 2000), что определяет большую встречаемость антител к титину при наличии тимом. Антитела к титину не являются маркером собственно тимомы, а отражают особенность аутоиммунного процесса при миастении, сочетающейся с тимомой, поскольку наблюдаются случаи отсутствия антител к титину при тимомах без миастении. Взаимосвязей между гистологическим типом тимомы и титром антител к титину не выявлено. Диагностическое значение имеет повышение антител к титину у пациентов с ранним началом миастении, что может отражать наличие или рецидив тимомы.

Течение миастении сопровождается выраженной лабильностью клиники, нередко с нарушением витальных функций, в связи чем важным является детальное изучение симптомов дебюта миастении, своевременная диагностика заболевания в соответствии с критериями диагноза для последующего правильного подбора терапии. В связи с гетерогенностью клинических проявлений миастении и трудностями постановки диагноза на этапе манифестации заболевания и необходимостью своевременного определения подхода к терапии, актуален вопрос о клинических особенностях дебюта миастении, изучение использования различных схем терапии в РФ. Также требует дальнейшего изучения роль антител в гетерогенности клинических проявлений миастении у пациентов различного пола и возраста, зависимости степени тяжести заболевания от уровня антителообразования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика клинического материала

Материал данного ретро- и проспективного описательного популяционного эпидемиологического исследования включает информацию о 376 пациентах с приобретенной аутоиммунной миастенией, проживающих в Санкт-Петербурге. Пациенты проходили первичное диагностическое обследование в различных стационарах города – в ГБУЗ «Городская Покровская больница», ГБУЗ «Николаевская больница», ФГБУ "СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова, ГБУЗ «Городская Мариинская больница», больница им. Петра Великого, ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», ГБУЗ «Елизаветинская больница», ГБУЗ ГБ № 26, ГБУЗ ГБ № 20, ГБУЗ ГБ № 15, ГБУЗ ГБ Святого Великомученика Георгия, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, ВМА им. С.М. Кирова, ГБУЗ «Александровская больница». С учетом сложившейся в Санкт-Петербурге практики маршрутизации пациентов с нервно-мышечной патологией, дальнейшее наблюдение и лечение по поводу миастении пациенты получали в специализированных отделениях: отделении нервно-мышечной патологии городской многопрофильной больницы № 2 и клинике неврологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова (ранее Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования), архивные материалы которых (319 пациентов), а также данные пациентов, наблюдаемых во время госпитализации (57 пациентов), были включены в настоящее клинико-эпидемиологическое исследование. Это позволило свести возможность неучтенных случаев заболевания в Санкт-Петербурге к минимуму.

Таким образом, в исследование были включены все случаи миастении, диагностированной в Санкт-Петербурге за период с 2008 по 2017 г. – 267 пациентов, а также 109 случаев миастении, диагностированной до 2008 г. и регулярно наблюдаемые с 1961 г., всего 376 пациентов.

Все пациенты в исследовании соответствовали диагностическим клиническим критериям миастении согласно клинической классификации NE Gilhus, S Berrih Aknin, J Verschuuren et al. (2015), а также, по меньшей мере, двум из следующих трех критериев: повышение уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам (или антигенам скелетной мускулатуры), положительный декремент-тест по данным электронейромиографии, положительная реакция на ингибиторы антихолинэстеразы (неостигмина метилсульфат). Тяжесть проявлений миастении определяли по шкале Международной классификации тяжести клинических проявлений миастении MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America, 1997).

Критерии включения в исследование: пациенты обоего пола, возраст пациентов от 18 лет и старше, постоянно проживающие на территории Санкт-Петербурга с верифицированным диагнозом, миастения.

Критерии невключения в исследование:

- отсутствие в анамнезе миастении;
- пациенты, не имеющие постоянного места жительства на территории Санкт-Петербурга.

Из 376 пациентов мужчин было 33,2 % (n = 125), женщин – 66,8 % (n = 251). Соотношение мужчин и женщин составило 1:2, что соответствует общемировым данным о преобладании среди пациентов с миастенией лиц женского пола.

Медиана возраста всех пациентов на момент госпитализации составила 61 год (Q1-Q3:47-73 года), среди них у мужчин - 61 год (Q1-Q3: 53-74 года), у женщин – 62 года (Q1-Q3: 39-73 года) (Таблица 1). При этом возраст начала заболевания у женщин был несколько моложе, чем у мужчин: 57 лет (Q1-Q3: 34-70 лет) и 60 лет (Q1-Q3: 41-70 лет) соответственно.

Таблица 1 – Сравнение возраста госпитализации и начала заболевания в зависимости от пола

Параметры	Пациенты			
	Мужчины (N=125)		Женщины (N=251)	
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>
Возраст начала заболевания, годы	60	41-70	57	34-70
Возраст на момент госпитализации, годы	61	53-74	62	39-73

По возрасту начала заболевания все пациенты были разделены на четыре подгруппы: 0–17 лет, 18–39 лет, 40–59 лет, 60 лет и старше. При сравнении структуры пациентов по полу в зависимости от принадлежности к одной из подгрупп не было выявлено существенных различий ( $p=0,568$ ). Как видно из таблицы 2, чуть более половины всех исследуемых было представлено пациентами в возрасте моложе 60 лет – 197 из 376 человек (52,4%), и значительную часть составили больные с дебютом миастении в возрасте 60 лет и старше – 179 из 376 человек (47,6%).

Таблица 2 – Распределение пациентов возрасту дебюта миастении и полу

Возраст дебюта, лет	Пол				Всего (N=376)		p
	Мужчины (N=125)		Женщины (N=251)				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
0-17	1	0,8	5	2	6	1,6	0,568
18-39	30	24	65	25,9	95	25,3	
40-59	29	23,2	67	26,7	96	25,5	
60 и старше	65	52	114	47,4	179	47,6	

Несмотря на имеющиеся незначительные и недостоверные различия, процентный состав возрастных групп, как среди мужчин, так и среди женщин был практически одинаков у обследованных пациентов (Рисунок 1).

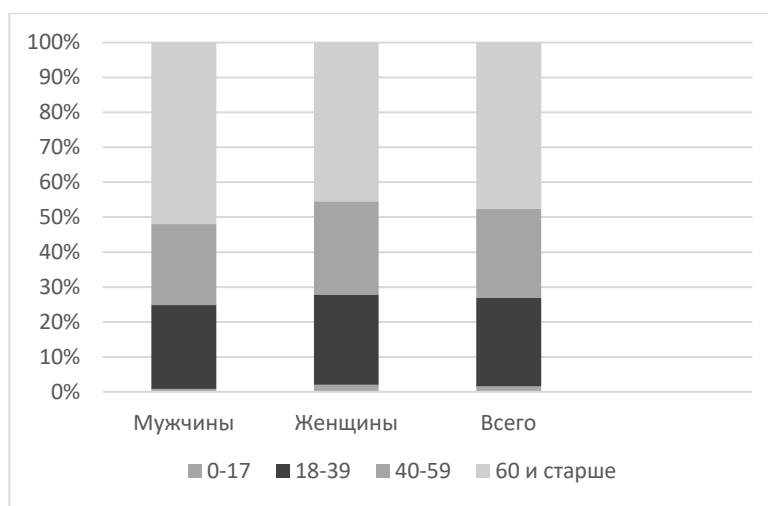


Рисунок 1 – Распределение пациентов возрасту дебюта и полу

Как следует из анализа данных, представленных в таблице 3, среди всех исследуемых преобладали пациенты с генерализованной формой миастении – 88,1% (331 человек из 379), соответственно, пациентов с глазной формой было значительно меньше – 11,9 % (45 человек из 379), (Рисунок 2). Преобладание пациентов с генерализованной формой миастении было как среди мужчин, так и среди женщин.

Таблица 3 – Распределение пациентов по формам заболевания и полу

Форма миастении	Пол				Всего		P
	Мужчины		Женщины		Абс.	%	
	Абс.	%	Абс.	%			
Глазная	20	16	25	10	45	11,9	0,089
Генерализованная	105	84	226	90	331	88,1	
Общее количество пациентов	125	100	251	100	376	100	

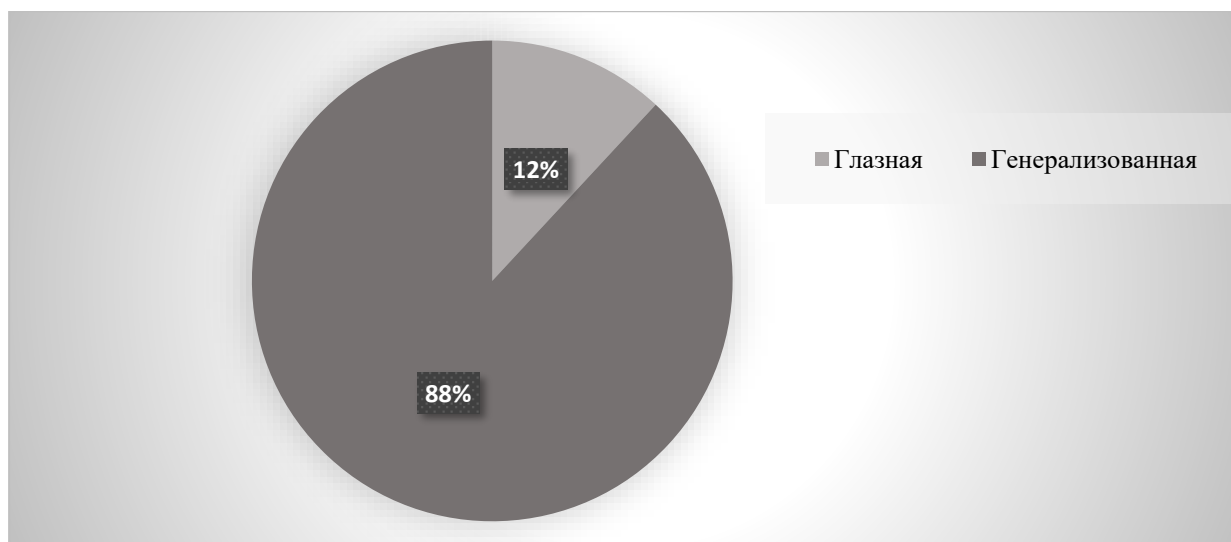


Рисунок 2 – Структура миастении по форме заболевания

В исследуемой выборке преобладали пациенты с тяжестью 2А по шкале MGFA – 35,1% (132 чел.), примерно равное число больных имели тяжесть 2В, 3А, 3В – 14,1%, 16,8% и 17,6 % (53, 63 и 66 чел., соответственно), тяжелые формы течения заболевания (4А,4В, V по MGFA) встречались редко – 0,5%, 4,3% и 0,3% (2, 16 и 1 чел., соответственно) (Таблица 4). Достоверных различий по тяжести миастении среди мужчин и женщин выявлено не было.

Таблица 4 – Распределение пациентов по тяжести заболевания (по шкале MGFA) и полу

Тяжесть заболевания, MGFA	Пол				Общее количество (N=376)		p
	Мужчины (N=125)		Женщины (N=251)				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
I	19	15,2	24	9,6	43	11,4	0,232
2А	44	35,2	88	35,1	132	35,1	
2В	18	14,4	35	13,9	53	14,1	
3А	14	11,2	49	19,5	63	16,8	
3В	22	17,6	44	17,5	66	17,6	
4А	0	0	2	0,8	2	0,5	
4В	8	6,4	8	3,2	16	4,3	
V	0	0	1	0,4	1	0,3	

Примечание: различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

## 2.2 Клинико-неврологический метод

При изучении жалоб и анамнеза заболевания уточняли первые симптомы болезни, возраст дебюта миастении, динамику и скорость прогрессирования симптомов, наличие кризов, особенности предшествующей терапии. При неврологическом исследовании мышечную силу до и после нагрузки оценивали по 6 балльной шкале, предложенной А. Szobor (1976):

0 баллов – отсутствие произвольных движений;

1 балл - минимальные произвольные движения, вес конечности пациентом не удерживается;

2 балла – произвольные движения более активны, отмечается способность удерживать конечность, однако, сопротивление, оказываемое исследователю минимально;

3 балла - пациент оказывает сопротивление усилиям изменить положение конечности, но оно незначительно;

4 балла - пациент хорошо сопротивляется усилиям изменить положение конечности, но имеется некоторое снижение силы;

5 баллов - сила мышцы соответствует возрастной и конституциональной норме обследуемого.

Кроме того, проводили клиническую оценку бульбарных нарушений (дизартрии, дисфагии, дисфонии).

В результате полученных клинических данных оценивали тяжесть течения миастении по классификации MGFA (Jaretzki et al., 2000):

I – окулярная форма, изолированная слабость смыкания век, сила других мышц сохранна

II- слабость окулярных мышц любой степени в сочетании с легкой слабостью других мышц:

IIA – преимущественное вовлечение мышц конечностей и/или аксиальной мускулатуры (возможно менее выраженное вовлечение орофарингеальной мускулатуры)



IIВ – преимущественное вовлечение орофарингеальной и/или дыхательной мускулатуры (при менее выраженном или равном вовлечении аксиальной мускулатуры и/или мышц конечностей)

III – слабость окулярных мышц любой степени в сочетании с умеренной слабостью других мышц:

IIIA – преимущественное вовлечение мышц конечностей и/или аксиальной мускулатуры (возможно менее выраженное вовлечение орофарингеальной мускулатуры)

IIIB – преимущественное вовлечение орофарингеальной и/или дыхательной мускулатуры (при менее выраженном или равном вовлечении мышц конечностей и/или аксиальной мускулатуры)

IV – выраженная слабость любых мышц туловища в сочетании со слабостью окулярных мышц любой степени

IVA – преимущественное вовлечение мышц конечностей и/или аксиальной мускулатуры (при менее выраженном вовлечении орофарингеальной мускулатуры)

IVB – преимущественное вовлечение орофарингеальной и/или дыхательной мускулатуры (при менее выраженном или равном вовлечении мышц конечностей и/или аксиальной мускулатуры)

V – интубация (с механической вентиляцией или без таковой), кроме случаев обычных послеоперационных вмешательств.

Всем пациентам проводили прозериновую пробу с введением 2 мл 0,05% р-ра прозерина (неостигмина метилсульфат) внутримышечно. Результат оценивали через 40 минут, с последующим наблюдением за динамикой в течение 1,5 часов. Пробу расценивали как положительную в случае полной или хорошей компенсации симптомов, сомнительную при незначительном уменьшении степени выраженности симптомов и отрицательную при отсутствии эффекта от введения прозерина.

### 2.3 Иммунологический метод

Методом ИФА проводили исследование сыворотки на предмет выявления антител к ацетилхолиновым рецепторам (референсные значения  $<0.45$  нмоль/л), а также антител к скелетной мускулатуре (титину) методом реакции непрямой иммунофлуоресценции (референсные значения  $<1:20$ ). Исследования выполняли в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета.

### 2.4 Электрофизиологический метод

Нервно-мышечную передачу тестировали на аппаратах VikingNicolet EDX (Nicolet Biomedical, США) и Viking Select (Nicolet Biomedical, США) стандартной частотой 3Гц. Для выявления декремента М-ответа проводили ритмическую стимуляцию локтевого (m.abductor digiti minimi), лицевого (m.nasalis, m.orbicularis oculi), и добавочного нервов (m. trapezius). Диагностически значимым считали выявление декремента амплитуды М-ответа более 10%.

### 2.5 Рентгенологический и магнитно-резонансный метод

В исследуемых группах всем пациентам проводили компьютерную (Siemens Somaton emotion 16 (Германия); Toshiba Aquilion 64 (Япония); Siemens Somatom Definition AS (Германия) или магнитно-резонансную томографию органов грудной клетки (Magnetom Espree (Siemens) 1,5Т (Германия); GE Signa Excite HD 1,5Т (США)) с целью выявления патологии вилочковой железы.

### 2.6 Эпидемиологический метод

Эпидемиологический метод позволил выявить закономерности распределения заболеваний во времени, по территории и среди различных групп населения.

Были собраны демографические данные по всем пациентам и рассчитаны общие и скорректированные по возрасту такие показатели, как заболеваемость и распространенность, а также смертность среди пациентов с миастенией. Был проведен анализ показателей распространенности и заболеваемости миастенией, а также смертности среди больных миастенией в Санкт-Петербурге за период 2008-2017 гг. Проводили сравнение данных показателей за 2018 г. со стандартизованными значениями на европейской популяции (Waterhouse J., 1976).

Показатели заболеваемости, распространенности и смертности рассчитывали по формуле расчета эпидемиологических показателей (Рисунок 3). Так, заболеваемость исчисляли как соотношение числа впервые выявленных случаев миастении к среднегодовой численности населения, умноженное на 100 000. Распространенность — соотношение всех больных миастенией в текущем году к среднегодовой численности населения, умноженное на 100000. Смертность рассчитывали, как соотношение между количеством умерших пациентов к общей численности населения в изучаемый период времени.

Заболеваемость

$$= \frac{\text{общее количество впервые зарегистрированных случаев миастении} * 100000}{\text{средняя годовая численность населения}}$$

Распространенность

$$= \frac{\text{общее количество зарегистрированных случаев миастении} * 100000}{\text{средняя годовая численность населения}}$$

$$\text{Смертность} = \frac{\text{количество больных, умерших вследствие миастении} * 100000}{\text{средняя годовая численность населения}}$$

Рисунок 3 – Формулы расчета эпидемиологических показателей

Для анализа эпидемиологических показателей применяли метод стандартизации по возрасту и полу на европейской популяции (Waterhaus J. et al., 1976). Данные о половом и возрастном составе населения Санкт-Петербурга за 2008-2017 год были получены по запросу о предоставлении официальной статистической

информации в Управлении Федеральной службы государственной статистики по Санкт-Петербургу и Ленинградской области.

## 2.6 Статистический метод

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик - IBM Corporation).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединяли в вариационные ряды, в которых проводили расчет средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы ( $Me$ ) и квартилей - нижнего и верхнего ( $Q1-Q3$ ).

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывали  $t$ -критерий Стьюдента по следующей формуле (1):

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \quad (1)$$

где

$M_1$  и  $M_2$  – сравниваемые средние величины,

$m_1$  и  $m_2$  – стандартные ошибки средних величин, соответственно.

Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивали путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовали U-критерий Манна-Уитни. Для этого составляли единый ранжированный ряд из обеих сопоставляемых выборок, расставив их элементы по степени нарастания признака и приписав меньшему значению меньший ранг. Затем разделяли единый ранжированный ряд на два, состоящие соответственно из единиц первой и второй выборок, в каждом из которых отдельно подсчитывали сумму рангов. После этого рассчитывали значение U-критерия по следующей формуле (3):

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x \quad (3)$$

где

$n_1$  – количество элементов в первой выборке,

$n_2$  – количество элементов во второй выборке,

$n_x$  – количество элементов в большей выборке,

$T_x$  – сумма рангов в большей выборке.

Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивали с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

Статистическая значимость различий количественных показателей, имеющих нормальное распределение, между группами оценивали при помощи

однофакторного дисперсионного анализа путем расчета критерия F Фишера по следующей формуле (4):

$$F = \frac{MS_1}{MS_2} \quad (4)$$

где

$MS_1$  – факторная дисперсия,

$MS_2$  – остаточная дисперсия.

В том случае, если расчетное значение критерия Фишера F было меньше критического, делали вывод об отсутствии статистически значимого влияния изучаемого фактора на разброс средних значений признака. В противном случае признавали существенное влияние независимого фактора на разброс средних значений при определенном уровне статистической значимости.

В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводили сравнение совокупностей попарно при помощи апостериорного критерия Шеффе.

При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Критерий Краскела-Уоллиса вычисляли после ранжирования всех элементов анализируемых совокупностей по следующей формуле (5):

$$H = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1) \quad (5)$$

где

H – критерий Краскела-Уоллиса,

n – общее число исследуемых,

$R_i$  – сумма рангов исследуемых, относящихся к определенной выборке,  
 $k$  – число сопоставляемых выборок.

В том случае, если рассчитанное значение критерия Краскела-Уоллиса превышало критическое, различия показателей считались статистически значимыми. В противном случае признавали верной нулевую гипотезу.

В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводили парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна.

Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Вначале рассчитывали ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножали суммы рядов и столбцов (маргинальных итогов) с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений. Затем рассчитывали значение критерия  $\chi^2$  по формуле (6):

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (6)$$

где

$i$  – номер строки (от 1 до  $r$ ),

$j$  – номер столбца (от 1 до  $c$ ),

$O_{ij}$  – фактическое количество наблюдений в ячейке  $ij$ ,  $E_{ij}$  – ожидаемое число наблюдений в ячейке  $ij$ .

Значение критерия  $\chi^2$  сравнивали с критическими значениями для  $(r - 1) \times (c - 1)$  числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия  $\chi^2$  превышало критическое, делали вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

Необходимое число исследуемых для проведения сравнения титра антител к ацетилхолиновым рецепторам и титин-белку было определено по формуле Лера для средних величин (при заданной мощности исследования 90%). Подставляя в формулу значение минимальной клинически значимой разности титра антител, определенной по данным пилотного исследования с участием 10 человек, был рассчитан минимальный объем каждой из сравниваемых совокупностей. Он составил 55 человек.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения - с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности



выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10).

## ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИАСТЕНИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

### 3.1 Распространенность миастении

Мы проанализировали общую распространенность миастении в Санкт-Петербурге за период с 2008 по 2017 гг., а также рассчитали распространенность заболевания в зависимости от пола.

Исследование распространенности миастении в Санкт-Петербурге показало непрерывное увеличение этого показателя за весь период наблюдения с 3,17 в 2007 г. до 6,41 в 2017 г. на 100 тыс. населения (Таблица 5).

Таблица 5 – Распространенность миастении в Санкт-Петербурге с 2008 по 2017 гг., на 100 тыс. человек

Годы	Численность населения			Распространенность миастении		
	Муж.	Жен.	Всего	Муж.	Жен.	Общая
2008	2131422	2633442	4764864	2,1	3,9	3,17
2009	2148163	2650550	4798713	2,37	4,9	3,77
2010	2165890	2666869	4832759	2,95	5,44	4,32
2011	2198174	2701170	4899344	3,28	5,92	4,73
2012	2226067	2727152	4953219	3,5	6,49	5,15
2013	2268689	2759311	5028000	3,83	6,85	5,49
2014	2327507	2804435	5131942	4,17	7,38	5,92
2015	2356023	2835667	5191690	4,24	7,79	6,18
2016	2361468	2864222	5225690	4,49	7,99	6,41
2017	2386814	2894765	5281579	4,52	7,91	6,38

При исследовании распространенности миастении среди мужчин и женщин, жителей Санкт-Петербурга, выявили в 2016 году самую высокую общую распространенность этого заболевания для обоих полов – 6,41 на 100 тыс. населения, тогда как в 2008 г. этот показатель составил лишь 3,17 на 100 тыс. населения (Рисунок 4). Наибольшая распространенность миастении среди мужчин

пришлась на 2017 г. и составила 4,52 на 100 тыс., среди женщин - на 2016г. и составила 7,99 на 100 тыс. населения (Таблица 5). Средняя распространенность миастении в Санкт-Петербурге на конец 2017 г. составила  $5,15 \pm 1,13$  на 100 000 населения.

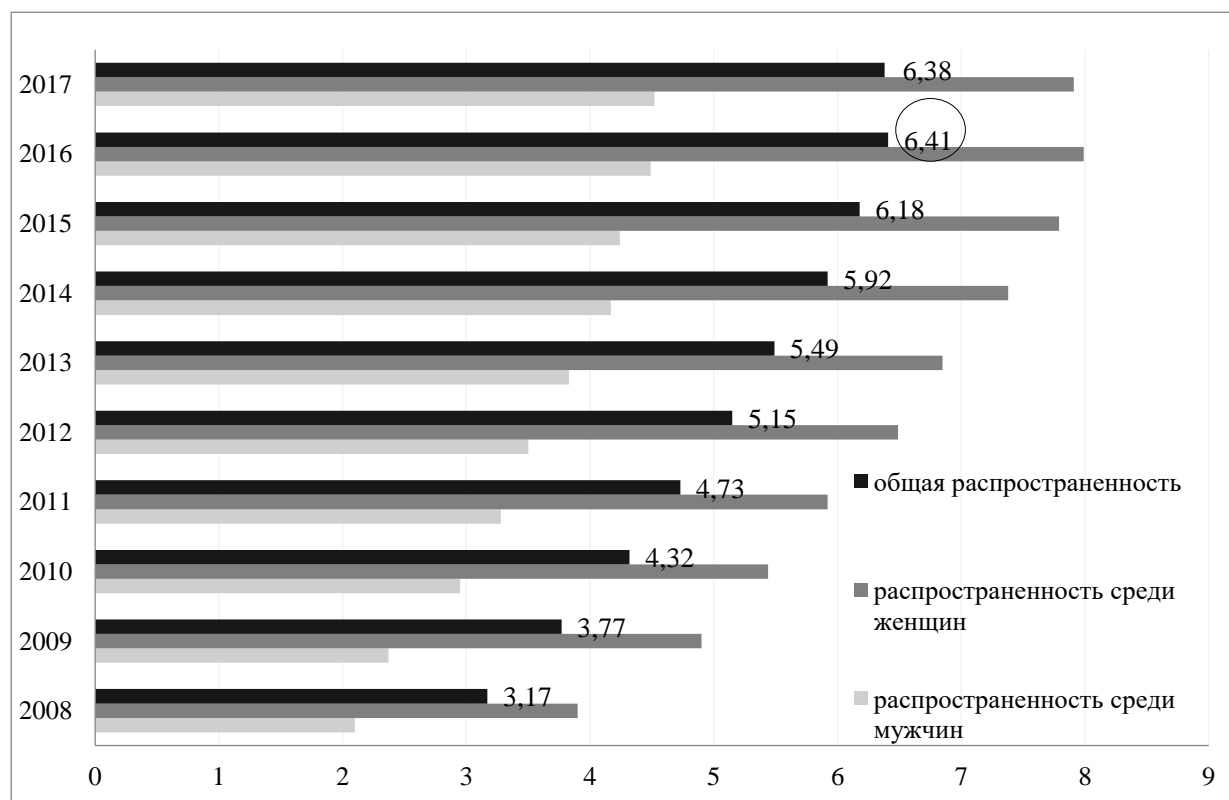


Рисунок 4 – Распространенность миастении в Санкт-Петербурге с 2008 по 2017 гг., на 100 тыс. населения

Для изучения гендерных и возрастных особенностей миастении в Санкт-Петербурге были рассчитаны показатели распространенности миастении в зависимости от пола и возраста пациентов ежегодно за период с 2008 по 2017 гг. (Таблицы 6–15).

Исследование динамики распространенности миастении по годам среди мужчин и женщин различных возрастных групп позволило выявить ряд особенностей. В 2008 г. во всех возрастных группах распространённость среди женщин была выше, чем среди мужчин. При анализе общей распространенности выявили, что в 2008 г. в возрастных группах от 40 до 59 лет и в старше 60 лет

заболеваемость была примерно одинаковой и выше, чем у лиц молодого возраста - до 39 лет (Таблица 6).

Таблица 6 – Распространенность миастении в Санкт-Петербурге по возрастным группам в 2008г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Распространенность		
	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	824585	825299	1649884	4	29	33	0,19	1,1	0,69
40-59	628208	815275	1443483	18	34	52	0,8	1,29	1,09
От 60	317459	655001	972460	24	41	65	1,13	1,56	1,36

В 2009 г. также отмечена более высокая распространенность миастении среди женщин по сравнению с распространенностью миастении среди мужчин. Общая распространенность была наиболее высокой в группе пациентов от 60 лет (Таблица 7).

Таблица 7 – Распространенность миастении в Санкт-Петербурге по возрастным группам в 2009 г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Распространенность		
	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	843712	841761	1685473	5	39	44	0,23	1,47	0,92
40-59	627351	810394	1437745	19	40	59	0,88	1,51	1,23
От 60	324131	665711	989842	27	50	77	1,25	1,89	1,6

В 2010 г. во всех возрастных группах показатели распространенности среди женщин выше, чем среди мужчин. Наиболее высокие показатели общей распространенности в группе от 60 лет и старше (Таблица 8).

Таблица 8 – Распространенность миастении в Санкт-Петербурге по возрастным группам в 2010г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Распространенность		
	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	856439	854101	1710540	4	45	49	0,18	1,69	1,01
40-59	626368	802704	1429072	18	42	60	0,83	1,57	1,24
От 60	333728	679668	1013396	42	58	100	1,94	2,18	2,07

За 2011 и 2012 гг. показатели распространенности в группе пациентов от 18 до 39 лет практически не изменился (1,1 и 1,11 на 100 тыс. человек соответственно). В возрастных группах от 40 до 59 лет и от 60 лет за 2012г. распространенность выросла по сравнению с 2011г. Распространённость среди женщин также была выше, как и в предыдущие годы во всех возрастных группах (Таблицы 9-10).

Таблица 9 – Распространенность миастении в Санкт-Петербурге по возрастным группам в 2011г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Распространенность		
	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	874186	874335	1748521	5	49	54	0,23	1,81	1,1
40-59	633118	803253	1436371	21	45	66	0,96	1,67	1,35
От 60	343374	695619	1038993	45	66	111	2,05	2,44	2,27

Таблица 10 – Распространенность миастении в Санкт-Петербурге по возрастным группам в 2012г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Распространенность		
	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	882274	885077	1767351	7	48	55	0,31	1,76	1,11
40-59	637458	799778	1437236	23	48	71	1,03	1,76	1,43
От 60	350903	707668	1058571	47	81	128	2,17	2,98	2,58

За 2013-2014 гг. распространённость среди всех возрастных групп увеличилась по сравнению с предыдущими годами наблюдения. Распространённость миастении среди женщин также была выше, чем среди мужчин аналогично предыдущим годам (Таблицы 11-12).

Таблица 11 – Распространённость миастении в Санкт-Петербурге по возрастным группам в 2013г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Распространённость		
	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	895388	893094	1788482	8	51	59	0,35	1,85	1,17
40-59	645945	798400	1444345	26	46	72	1,15	1,67	1,43
От 60	359125	720685	1079810	53	92	145	2,34	3,33	2,88

Таблица 12 – Распространённость миастении в Санкт-Петербурге по возрастным группам в 2014г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Распространённость		
	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	917499	908172	1825671	6	49	55	0,26	1,78	1,07
40-59	658637	799414	1458051	28	51	79	1,20	1,89	1,54
От 60	367510	734600	1102110	63	107	170	2,7	3,82	3,3

В 2015 г. наиболее высокие показатели распространённости (общей, среди женщин и среди мужчин) были получены в возрастной группе от 60 лет, также во всех возрастных группах распространённость увеличилась по сравнению с предыдущими годами (Таблица 13).

Таблица 13 – Распространенность миастении в Санкт-Петербурге по возрастным группам в 2015г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Распространенность		
	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	912166	908035	1820201	5	48	53	0,21	1,69	1,02
40-59	663137	795893	1459030	30	48	78	1,27	1,69	1,5
От 60	378799	752225	1131024	65	125	190	2,76	4,41	3,66

В 2016г. в возрастных группах пациентов от 18 до 39 лет и от 40 до 59 лет отмечилось уменьшение распространенности по сравнению с 2015г. при увеличившейся распространенности в старшей возрастной группе (от 60 лет и старше) (Таблица 14). Та же тенденция отмечается и в 2017г. – рост распространенности отмечен только в группе от 60 лет по сравнению с предыдущим годом наблюдения (Таблица 15).

Таблица 14 – Распространенность миастении в Санкт-Петербурге по возрастным группам в 2016г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Распространенность		
	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	887566	903370	1790936	4	48	52	0,17	1,68	0,99
40-59	660758	791678	1452436	26	48	74	1,1	1,68	1,42
От 60	390616	769723	1160339	76	133	209	3,22	4,64	3,99

Таблица 15 – Распространенность миастении в Санкт-Петербурге по возрастным группам в 2017г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Распространенность		
	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	877498	898597	1776095	4	44	48	0,17	1,52	0,91
40-59	664149	790025	1454174	22	44	66	0,92	1,52	1,25
От 60	401461	786457	1187918	82	141	223	3,44	4,87	4,22

Как видно из приведенных выше таблиц 6-15, распространенность миастении в Санкт-Петербурге среди женщин была выше, чем среди мужчин во всех возрастных группах на протяжении 10 лет наблюдения с 2008 по 2017 гг. При этом с течением времени распространенность миастении непрерывно росла как среди женщин, так и среди мужчин, преимущественно за счет возрастной группы старше 60 лет. Увеличение общей распространенности миастении в Санкт-Петербурге с 2008 г. по 2017 г., произошедшее за счет старшей возрастной группы, отражено на рисунке 5.

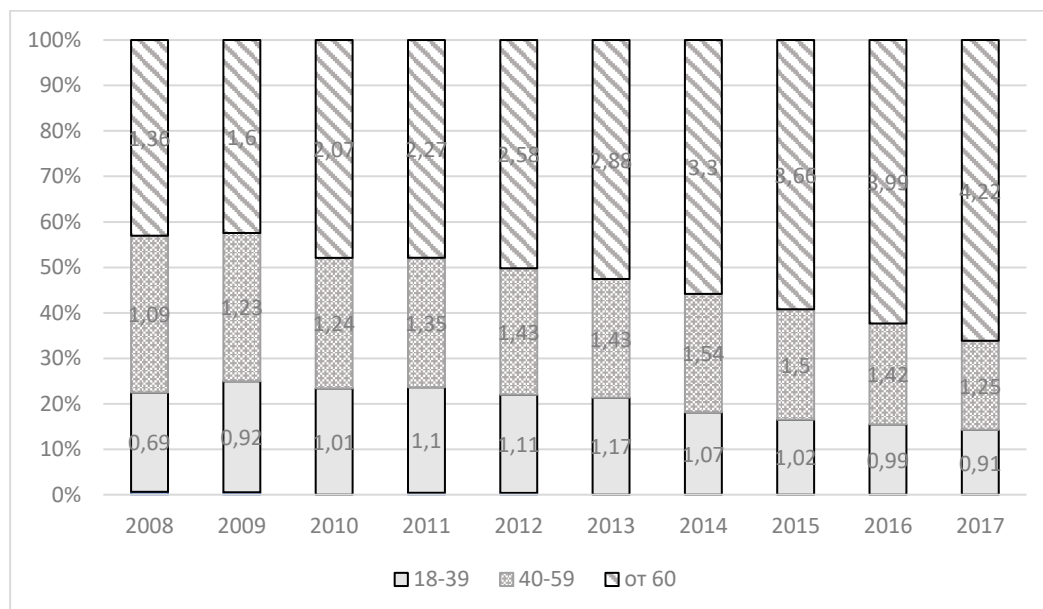


Рисунок 5 – Распространенность миастении в различных возрастных группах за период с 2008 по 2017 гг., на 100 тыс. человек в год.



### 3.2 Заболеваемость миастенией в Санкт-Петербурге

При исследовании заболеваемости миастенией в Санкт-Петербурге за период с 2008 по 2017 гг. были получены данные, стандартизованные по полу и возрасту, разброс которых составил от 0,17 до 0,65 пациентов на 100 тыс. населения в год. При сравнении заболеваемости миастенией в Санкт-Петербурге на протяжении изучаемого периода времени в 10 лет однозначного увеличения этого показателя с течением времени нами не получено. С 2008 по 2015 гг. данный показатель колебался в пределах от 0,52 до 0,65 человек на 100 тыс. населения в год. В 2016 и 2017 гг. было зарегистрировано небольшое снижение среднего показателя заболеваемости (Таблица 16).

Таблица 16 – Заболеваемость миастенией в Санкт-Петербурге за период с 2008 по 2017 гг., на 100 тыс. человек в год

Год	Численность населения			Заболеваемость			p
	Муж.	Жен.	Всего	Муж.	Жен.	Общая	
2008	2131422	2633442	4764864	0,52	0,57	0,54	p=0,032*
2009	2148163	2650550	4798713	0,26	0,94	0,65	
2010	2165890	2666869	4832759	0,65	0,56	0,6	
2011	2198174	2701170	4899344	0,4	0,62	0,53	
2012	2226067	2727152	4953219	0,36	0,66	0,52	
2013	2268689	2759311	5028000	0,58	0,5	0,53	
2014	2327507	2804435	5131942	0,47	0,68	0,58	
2015	2356023	2835667	5191690	0,25	0,74	0,52	
2016	2361468	2864222	5225690	0,34	0,38	0,36	
2017	2386814	2894765	5281579	0,13	0,2	0,17	

Изучены гендерные особенности заболеваемости миастенией в Санкт-Петербурге, которые продемонстрировали значительное преобладание женщин среди заболевших миастенией по сравнению с мужчинами (p=0,032). Эта

закономерность прослеживалась практически во все годы наблюдения, кроме 2010 и 2013 гг., когда заболеваемость среди мужчин незначительно превысила таковую у женщин (Рисунок 6).

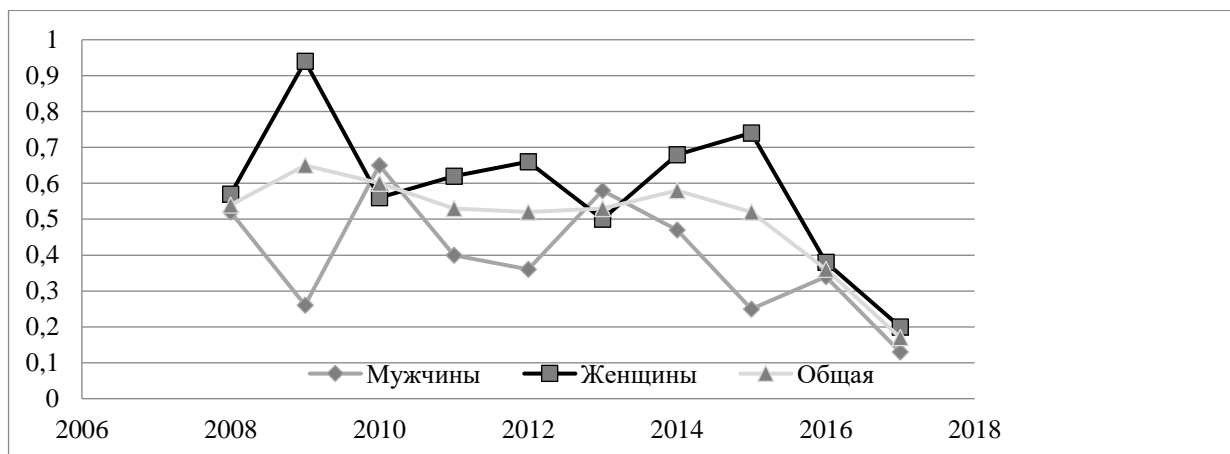


Рисунок 6 – Заболеваемость миастенией в Санкт-Петербурге с 2008 по 2017гг, на 100 тыс. человек.

Исследование динамики заболеваемости миастенией по годам среди мужчин и женщин различных возрастных групп позволило вывить ряд особенностей. Так, в 2008 г. в возрастных группах от 18 до 39 лет и старше 60 лет заболеваемость миастенией среди женщин была выше, чем среди мужчин, в то время как в возрастной группе от 40 до 59 лет заболеваемость мужчин была выше, чем женщин. При анализе общей заболеваемости выявили, что в 2008 г. в возрастных группах от 40 до 59 лет и в старше 60 лет заболеваемость была примерно одинаковой и выше, чем у лиц молодого возраста - до 39 лет (Таблица 17).

Таблица 17 – Заболеваемость миастенией в Санкт-Петербурге по возрастным группам в 2008 г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Заболеваемость		
	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	824585	825299	1649884	1	2	3	0,05	0,07	0,06
40-59	628208	815275	1443483	7	4	11	0,33	0,15	0,23
старше 60	317459	655001	972460	3	9	12	0,14	0,34	0,25

При сравнении показателей заболеваемости в 2009 г. выявили превышение заболеваемости миастенией среди женщин во всех возрастных группах. Наибольший показатель женской заболеваемости наблюдали в возрастной группе от 18 до 39 лет. При анализе общей заболеваемости в 2009г. установили ее рост у лиц молодого возраста - от 18 до 39 лет и пожилых по сравнению с группой лиц среднего возраста 40 до 59 лет (Таблица 18).

Таблица 18 – Заболеваемость миастенией в Санкт-Петербурге по возрастным группам в 2009г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Заболеваемость		
	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	843712	841761	1685473	1	11	12	0,05	0,42	0,25
40-59	627351	810394	1437745	2	6	8	0,09	0,23	0,17
От 60	324131	665711	989842	3	8	11	0,14	0,3	0,23

Анализ показателей заболеваемости миастенией в Санкт-Петербурге в 2010г. показал преобладание женщин среди заболевших миастенией во всех возрастных группах до 60 лет. Тогда как в старшей возрастной группе заболеваемость мужчин превысила таковую у женщин практически в 2 раза. При анализе общей заболеваемости в 2010 г выявили ее рост в старшей возрастной группе (от 60 лет) по сравнению с остальными возрастными группами (Таблица 19).

Таблица 19 – Заболеваемость миастенией в Санкт-Петербурге по возрастным группам в 2010г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Заболеваемость		
	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	856439	854101	1710540	0	5	5	0	0,19	0,1
40-59	626368	802704	1429072	3	4	7	0,14	0,15	0,15
От 60	333728	679668	1013396	11	6	17	0,51	0,23	0,35

При сравнении показателей заболеваемости в 2011 г. установили, что заболеваемость миастенией среди женщин была выше, чем среди мужчин во всех возрастных группах. Анализ общей заболеваемости за 2011 г. позволил установить рост заболеваемости в старшей возрастной группе (от 60 лет) (Таблица 20).

Таблица 20 – Заболеваемость миастенией в Санкт-Петербурге по возрастным группам в 2011г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Заболеваемость		
	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	874186	874335	1748521	1	6	7	0,05	0,22	0,14
40-59	633118	803253	1436371	3	4	7	0,14	0,15	0,14
От 60	343374	695619	1038993	4	7	11	0,18	0,26	0,22

Анализ заболеваемости по полу и по возрастным группам в 2012 г показал, что в 2012 г. сохранялись те же тенденции, что и в предыдущем 2011 г. Во всех возрастных группах заболеваемость миастенией среди женщин была выше, чем среди мужчин. И также отмечали наиболее высокую заболеваемость в старшей возрастной группе (от 60 лет и старше) (Таблица 21).

Таблица 21 – Заболеваемость миастенией в Санкт-Петербурге по возрастным группам в 2012г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Заболеваемость		
	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	882274	885077	1767351	1	2	3	0,04	0,07	0,06
40-59	637458	799778	1437236	3	4	7	0,13	0,15	0,14
От 60	350903	707668	1058571	3	12	15	0,14	0,44	0,3

В 2013 г. заболеваемость миастенией у мужчин незначительно превышала заболеваемость женщин в группе пациентов от 60 лет и старше, а также была выше

в группе от 40 до 59 лет. Как и в предыдущие 2 года, общая заболеваемость была выше в старшей возрастной группе (от 60 лет) (Таблица 22).

Таблица 22 – Заболеваемость миастенией по возрастным группам в 2013г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Заболеваемость		
	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	895388	893094	1788482	1	5	6	0,04	0,18	0,12
40-59	645945	798400	1444345	4	0	4	0,18	0	0,08
От 60	359125	720685	1079810	8	9	17	0,35	0,33	0,34

При изучении заболеваемости миастенией в Санкт-Петербурге в последующие 4 года (с 2014 по 2017 гг.) отчетливо прослеживались прежние эпидемиологические закономерности: преобладание заболеваемости миастенией у женщин во всех возрастных группах, а также тенденция к увеличению общей заболеваемости в группе пациентов пожилого возраста - от 60 лет и старше (Таблицы 23, 24, 25,26).

Таблица 23 – Заболеваемость миастенией по возрастным группам в 2014г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Заболеваемость		
	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	917499	908172	1825671	1	1	2	0,04	0,04	0,04
40-59	658637	799414	1458051	4	5	9	0,17	0,18	0,18
От 60	367510	734600	1102110	6	13	19	0,26	0,46	0,37

Таблица 24 – Заболеваемость миастенией по возрастным группам в 2015г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Заболеваемость		
	Муж.	Жен.	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	912166	908035	1820201	0	2	2	0	0,07	0,04
40-59	663137	795893	1459030	4	4	8	0,17	0,14	0,15
От 60	378799	752225	1131024	2	15	17	0,08	0,53	0,33

Таблица 25 – Заболеваемость миастенией по возрастным группам в 2016г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Заболеваемость		
	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	887566	903370	1790936	0	3	3	0	0,11	0,06
40-59	660758	791678	1452436	1	1	2	0,04	0,04	0,04
От 60	390616	769723	1160339	7	7	14	0,3	0,24	0,27

Таблица 26 – Заболеваемость миастенией по возрастным группам в 2017г., на 100 тыс. человек

Возрастные группы	Численность населения			Количество случаев			Заболеваемость		
	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее	Муж	Жен	Общее
18-39	877498	898597	1776095	0	0	0	0	0	0
40-59	664149	790025	1454174	0	0	0	0	0	0
От 60	401461	786457	1187918	3	6	9	0,13	0,21	0,17

В 2017 г. все 9 пациентов с диагностированной миастенией являлись людьми пожилого возраста, возраст дебюта данных пациентов был от 60 лет и старше.

Таким образом, анализ показателей заболеваемости миастенией в Санкт-Петербурге не выявил отчетливого увеличения заболеваемости за период наблюдения, при этом было выявлено преобладание женщин среди заболевших миастенией практически во все годы наблюдения ( $p=0,032$ ), кроме 2010 и 2013 гг.,

когда мужская заболеваемость превышала женскую. Также прослеживается отчётливое увеличение заболеваемости среди пациентов возраста от 60 лет и старше.

На рисунке 7 приведены сводные данные по заболеваемости в различных возрастных группах за период с 2008 по 2017 гг. и наглядно продемонстрировано увеличение заболеваемости миастенией у пациентов пожилого возраста.

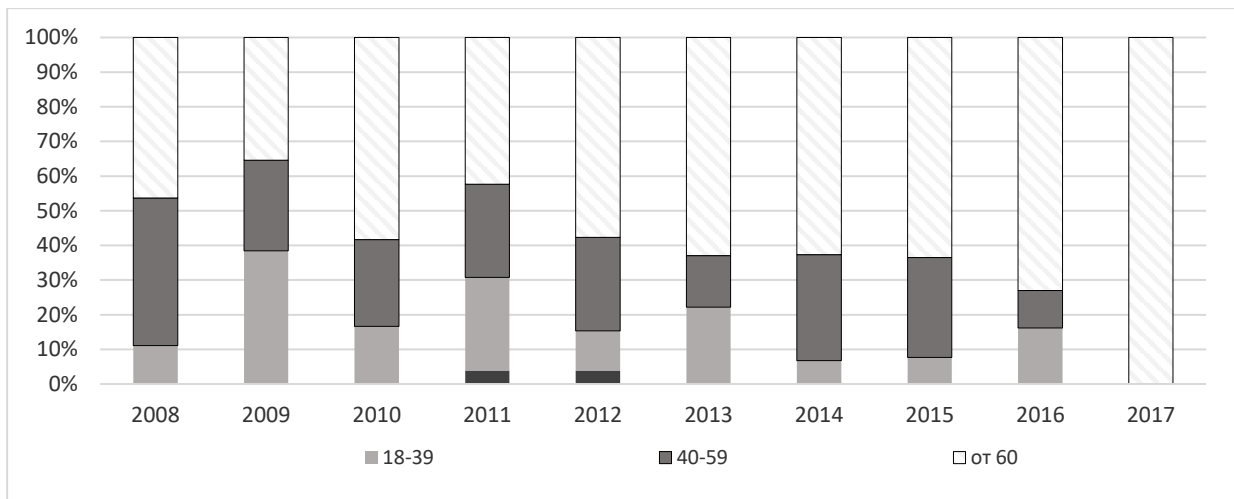


Рисунок 7 – Заболеваемость миастенией в Санкт-Петербурге по возрастным группам 2008-2017гг., на 100 тыс. человек

### 3.3. Смертность среди больных миастенией в Санкт-Петербурге

Из 376 пациентов, включенных в исследование, к окончанию 2017 г. умерло 52 человека (13,83%), из них 26 мужчин (50 %), 26 женщин (50%). Показатель смертности варьировал в широких пределах: от 0,02 на 100 тысяч населения в 2008 году до 0,19 на 100 тысяч населения в 2015 году (Таблица 27, Рисунок 8).

Таблица 27 – Смертность среди пациентов с миастенией в Санкт-Петербурге с 2008 по 2017 гг., на 100 тыс. человек

Годы	Численность населения			Смертность			p
	Муж.	Жен.	Всего	Муж.	Жен.	Общая	
2008	2131422	2633442	4764864	0,047	0	0,02	p=0,97
2009	2148163	2650550	4798713	0,046	0	0,02	
2010	2165890	2666869	4832759	0,09	0	0,04	
2011	2198174	2701170	4899344	0	0,07	0,04	
2012	2226067	2727152	4953219	0,09	0,07	0,1	
2013	2268689	2759311	5028000	0,18	0,07	0,12	
2014	2327507	2804435	5131942	0	0,07	0,04	
2015	2356023	2835667	5191690	0,13	0,25	0,19	
2016	2361468	2864222	5225690	0,042	0,12	0,08	
2017	2386814	2894765	5281579	0,084	0,21	0,15	



Рисунок 8 – Смертность среди пациентов с миастенией в Санкт-Петербурге с 2008 по 2017 гг., на 100 тыс. человек

Соотношение мужчин и женщин среди умерших было равным. Медиана продолжительности жизни всех умерших пациентов составила 80 лет (Q1-Q3:73-82 года), среди них у мужчин – 79,5 года (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 73-81 г), у женщин – 80 лет (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 74-83 г). Длительность заболевания у пациентов составляла от 1 года до 30 лет. Медиана длительности заболевания у мужчин составила 7 лет (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 4-10 лет), у женщин – 7,5 лет (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 3-13 лет) (Таблица 28). Показатели смертности у мужчин и женщин за исследуемый период достоверно не различались (p=0,97).



Таблица 28 – Сравнение возраста дебюта, возраста госпитализации, продолжительности жизни и заболевания умерших пациентов в зависимости от пола

Показатели	Пол				p
	Мужчины		Женщины		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Возраст дебюта, годы	52	27-65	57,5	36-68	0,608
Возраст на момент госпитализации, годы	76,5	70-79	75,5	69-79	0,978
Длительность заболевания, годы	7	4-10	7,5	3-13	0,225
Продолжительность жизни, годы	79,5	73-81	80	74-83	0,713

Были изучены сроки наступления летальных исходов от момента дебюта миастении. Наибольшее число летальных исходов наблюдалось в группе пациентов от 60 лет и старше (90,4%), остальные – в группе от 40 до 59 лет. Установлено, что большая часть летальных исходов (30 случаев - 57,7%) развилась в течение первых 5 лет от момента дебюта заболевания.

Нами был проведен анализ выживаемости Каплана-Мейера. Несмотря на то, что большая часть летальных исходов развилась в первые пять лет от дебюта заболевания, медиана развития летального исхода составила  $30,87 \pm 2,4$  года (95% ДИ: 26,2–35,2) (Таблица 29). Необходимо учитывать, что медиана при проведении анализа выживаемости означает точку на временной оси, в которой кумулятивная функция выживания равна 0,5. Исходя из этого, можно заключить, что спустя 30 лет от момента верификации диагноза миастении у 50 % пациентов разовьется летальный исход.

Нами установлено, что пациенты, у которых летальный исход развился в течение первых 5 лет от момента постановки диагноза, принадлежали к группе пациентов с поздним дебютом миастении (после 60 лет).

Таблица 29 – Накопленная выживаемость и количество летальных исходов в зависимости от длительности течения миастении

Длительность течения заболевания, года	Накопленная выживаемость, %	Случаи летального исхода, абс.
0	88,5 ±2,0	30
5	75,8±3,7	13
10	71,0±4,4	3
15	64,1±5,5	3
20	57,5±6,6	2
25	52,5±7,7	1
30	52,5±7,7	0
M±SE (95% ДИ)	30,87±2,4 (26,2-35,2)	

При анализе выживаемости пациентов с миастенией была получена следующая кривая Каплана-Мейера (Рисунок 9).

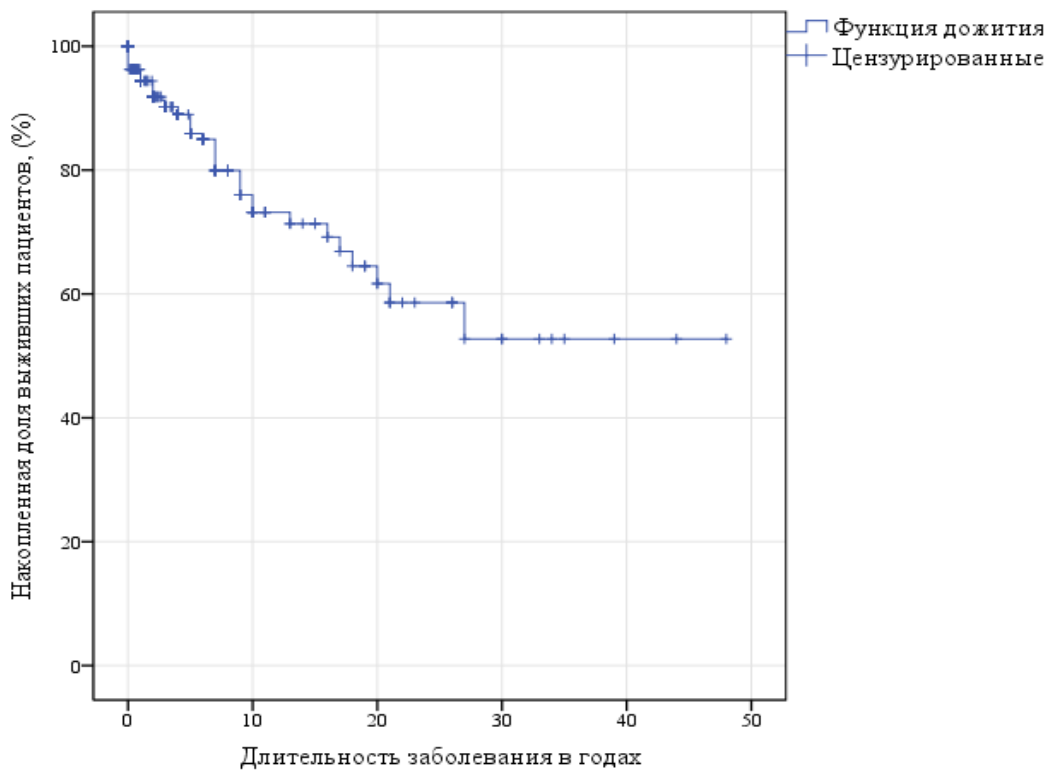


Рисунок 9 – Кривая Каплана-Мейера, характеризующая выживаемость пациентов при различных сроках наблюдения

Были проанализированы причины смерти больных миастенией, включенных в исследование. Оказалось, что лишь 3 пациента из 52 умерших и 376 включенных в исследование (5,8% от числа умерших, 0,8% от общего числа пациентов) умерли от осложнений, связанных с миастенией на фоне миастенического криза. Смерть остальных пациентов не была связана с миастенией и произошла в связи с декомпенсацией жизненно важных функций на фоне сопутствующих заболеваний – в первую очередь была связана с патологией сердечно-сосудистой системы. Детальный анализ причин летальности был затруднен в связи с отсутствием проведения у ряда пациентов результатов патологоанатомического исследования.

## ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТЕРАПИЯ МИАСТЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ - ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

### 4.1 Клинические особенности миастении

Мы проанализировали основные клинические характеристики пациентов с миастенией, проживающих в Санкт-Петербурге: особенности дебюта заболевания, степень вовлечения в патологических процесс краниальной, бульбарной, дыхательной и скелетной мускулатуры, оценили тяжесть заболевания, наличие кризов в анамнезе и форму миастении. Для изучения клинических особенностей миастении были обследованы все 376 пациентов. Медиана возраста дебюта заболевания составила 53 года ( $Q_1$ - $Q_3$ : 35,5–70 лет). При сравнении возраста начала заболевания исследуемых в зависимости от пола были получены следующие данные: у мужчин медиана показателя составила 60 лет ( $Q_1$ - $Q_3$ : 41–70 лет), у женщин – 57 лет ( $Q_1$ - $Q_3$ : 34-70). У 197 (52,4%) человек миастения дебютировала в возрасте до 59 лет включительно, у 179 (45,6 %) - в возрасте старше 60 лет. В группе пациентов с дебютом до 59 лет, медиана возраста манифестации у женщин составила – 36 лет ( $Q_1$ - $Q_3$ : 23-51 год), у мужчин – 38,5 лет ( $Q_1$ - $Q_3$ : 27-53 года). В группе начала заболевания старше 60 лет медианы дебюта составили 70,5 ( $Q_1$ - $Q_3$ : 65-75 лет) и 70 лет ( $Q_1$ - $Q_3$ : 66-74 года) у женщин и мужчин соответственно (Таблица 30).

Таблица 30 – Возраст начала заболевания в зависимости от пола

Показатели	Пациенты			
	Мужчины		Женщины	
	Me	$Q_1$ - $Q_3$	Me	$Q_1$ - $Q_3$
1	2	3	4	5
Все пациенты	60 (N=125)	41-70	57 (N=251)	34-70
Группа пациентов с дебютом миастении до 59 лет	38,5 (N=60)	27-53	36 (N=137)	23-51

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5
Группа пациентов с дебютом миастении от 60 лет и старше	70 (N=65)	66-74	70,5 (N=114)	65-75

Доступная для анализа информация о времени, прошедшем от начала заболевания до момента установления диагноза миастении, а также о первично установленном диагнозе присутствовала у 324 пациентов.

Симптомы дебюта миастении во многом определяют ее дальнейшее течение. Для оценки особенностей дебюта миастении у пациентов разных возрастных групп провели анализ неврологических симптомов, с которых манифестировало заболевание (Таблица 31).

Таблица 31 – Частота симптомов дебюта миастении среди возрастных групп (в абс. числах и % от числа больных в каждой возрастной группе)

Симптомы	Возрастные группы								Всего	P
	От 0 до 17 лет (N=6)		От 18 до 39 (N=95)		От 40 до 59 лет (N=96)		От 60 лет и старше (N=179)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Птоз	2	33,3	53	55,8	51	53,7	115	64,2	221	0,16
Диплопия	2	33,3	40	42,1	38	40,0	74	41,1	154	0,97
Слабость рук/ног	2	33,3	34	35,8	30	31,6	52	29,1	118	0,72
Дизартрия	3	50	22	23,2	22	23,2	39	21,8	86	0,45
Дисфагия	3	50	30	31,6	20	21,1	39	21,8	92	0,11
Слабость жевательной мускулатуры	2	33,3	14	14,7	9	9,5	21	11,7	46	0,29
Слабость шеи	0	0	5	5,3	10	10,5	21	11,7	36	0,29
Дисфония	1	16,7	17	17,9	8	8,4	19	10,6	45	0,19
Изолированный бульбарный синдром	1	16,7	5	5,3	12	12,5	14	7,8	32	0,27
Одышка	0	0	6	6,3	5	5,3	13	7,3	24	0,84

Продолжение таблицы 31

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Слабость мимической мускулатуры	1	16,7	6	6,3	4	4,2	7	3,9	18	0,44
Изолированный глазной синдром	2	33,3	32	37,6	39	44,3	64	42,1	137	0,8

При этом среди большого разнообразия первичных проявлений миастении и отсутствия специфичных симптомов дебюта, все же можно выделить наиболее часто встречающиеся во всех возрастных группах симптомы дебюта заболевания, такие, как птоз, диплопия и изолированный глазной синдром, а также слабость проксимальных отделов рук и ног. Реже дебют заболевания проявлялся бульбарными расстройствами в виде дисфагии и дизартрии. Наиболее редко в начале заболевания развивались такие симптомы, как дисфония, одышка, слабость мимической мускулатуры и передней группы мышц шеи.

Также мы изучали возможные различия в возрасте манифестации миастении для каждого симптома дебюта заболевания. Была рассчитана медиана возраста дебюта для всех наиболее часто встречающихся симптомов: глазодвигательные нарушения (птоз, диплопия), бульбарный симптомокомплекс (дисфония, дизартрия, дисфагия), мышечная слабость различной локализации (слабость мимической/жевательной мускулатуры, слабость мышц шеи и конечностей), а также слабость дыхательной мускулатуры, которая проявлялась затруднением дыхания (одышкой). При оценке результатов было выявлено, что для абсолютного большинства симптомов не получено статистически значимой зависимости от возраста дебюта миастении, и только у пациентов с птозом медиана возраста дебюта была выше, чем среди пациентов без данного симптома в дебюте (Таблица 32). Таким образом, установлено, что птоз в дебюте миастении встречается чаще у пациентов с более поздней манифестацией заболевания ( $p=0,027$ ) (Рисунок 10).

Таблица 32 – Сравнение возраста дебюта пациентов с миастенией в зависимости от симптомов в начале заболевания

Симптомы	Возраст на момент начала заболевания, лет				p
	При наличии симптома		При отсутствии симптома		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Птоз	60	40-71	55	32-68	0,027*
Диплопия	57,5	36-71	58	35-70	0,785
Слабость рук/ног	54	28-63	58	36-70	0,075
Дизартрия	56	35-71	58	36-70	0,946
Дисфагия	53,5	27-70	59	41-70	0,085
Слабость жевательной мускулатуры	53	27-70	58	37-70	0,524
Слабость шеи	63	48-74	57	34,5-70	0,069
Дисфония	53	27-70	58	38-70	0,303
Изолированный бульбарный синдром	57	47-73	58	35-70	0,429
Одышка	60	38-75	58	35,5-70	0,311
Слабость мимической мускулатуры	54	28-63	58	36-70	0,145
Изолированный глазной синдром	57	34-70	59	40-70	0,456

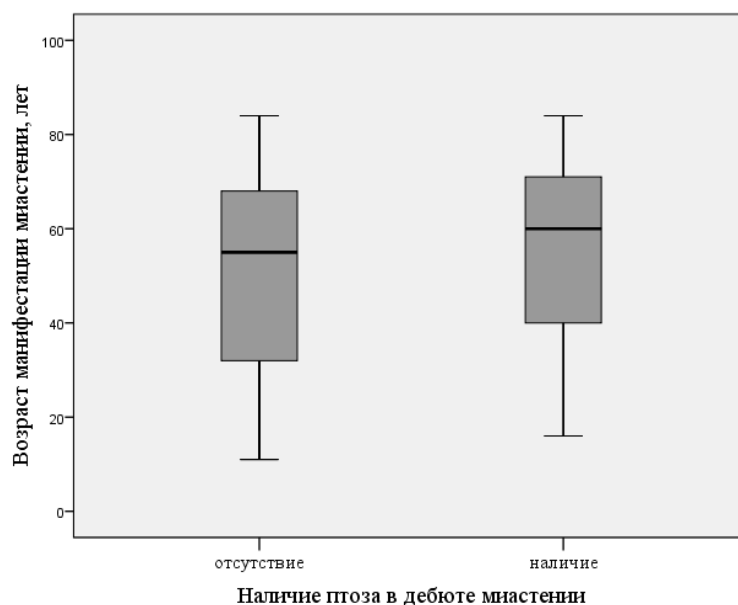


Рисунок 10 – Возраст манифестации миастении при наличии птоза в дебюте заболевания

При изучении симптомов манифестации миастении у пациентов в зависимости от пола нами было установлено, что такие симптомы, как слабость конечностей и дисфагия в дебюте заболевания достоверно чаще встречались у женщин, в то время как слабость жевательной мускулатуры достоверно чаще выявлялась у мужчин. Остальные симптомы дебюта миастении одинаково часто возникали как у мужчин, так и у женщин (Таблица 33).

Таблица 33 – Сравнение симптомов дебюта миастении в зависимости от пола (в абс. числах и % от числа больных в каждой возрастной группе)

Симптомы	Пациенты				Общее количество (N=376)		P
	Мужчины (N=125)		Женщины (N=251)		Абс.	%	
	Абс.	%	Абс.	%			
1	2	3	4	5	6	7	8
Птоз	73	58,9	59	148	221	58,9	0,537
Диплопия	53	42,7	101	40,2	154	41,1	0,657
Слабость рук/ног	26	21	99	36,5	118	31,5	0,002*
Дизартрия	25	20,2	61	24,3	86	22,9	0,223



Продолжение таблицы 33

1	2	3	4	5	6	7	8
Дисфагия	23	18,5	69	27,5	92	24,5	0,037*
Слабость жевательной мускулатуры	22	17,7	24	9,6	46	12,3	0,019*
Слабость шеи	13	10,4	19	7,6	32	8,5	0,23
Дисфония	14	11,3	31	12,4	45	12,0	0,455
Изолированный бульбарный синдром	13	10,4	19	7,6	32	8,5	0,23
Одышка	5	4	19	7,6	24	6,4	0,136
Слабость мимической мускулатуры	3	2,4	15	6,0	18	4,8	0,1
Изолированный глазной синдром	65	52	112	44,6	177	47,1	0,107

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При изучении возможного преобладания пациентов одной возрастной группы дебюта заболевания отдельно среди мужчин и женщин не было выявлено значимых различий (Таблица 34).

Таблица 34 – Распределение пациентов по полу в зависимости от возраста начала заболевания (в абс. числах и % от числа больных среди мужчин и женщин)

Возрастные группы, лет	Пациенты				Общее количество		p
	Мужчины		Женщины		Абс.	%	
	Абс.	%	Абс.	%			
0-17	1	0,8	52	2,0	6	1,6	0,568
18-39	30	24	65	25,9	95	25,3	
40-59	29	23,2	65	26,7	96	25,5	
60 и старше	65	52	114	45,4	179	47,6	
Общее количество	125	100	251	100	376	100	

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Нами был проанализирован возраст дебюта миастении у пациентов с глазной и генерализованной формами заболевания. Было установлено, что возраст дебюта среди пациентов с глазной формой был выше, чем среди пациентов с генерализованной формой (медианы составили 57 и 65 лет, соответственно) ( $p=0,046$ ) (Рисунок 11).

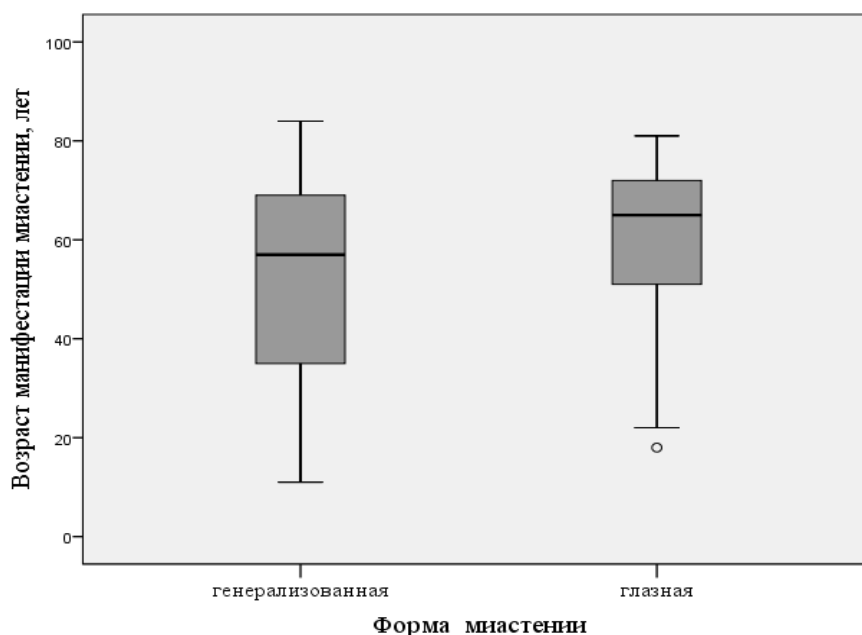


Рисунок 11 – Возраст манифестации миастении у пациентов с глазной и генерализованной формами заболевания

Среди обследованных нами больных миастенией – преобладали пациенты с умеренной степенью выраженности слабости мышц конечностей и туловища, с умеренной степенью вовлечения в процесс бульбарной мускулатуры, что соответствовало умеренной степени тяжести заболевания, классу 2А по шкале MGFA – 132 пациента (35,1%). Примерно равное число больных имели умеренную степень слабости бульбарной и дыхательной мускулатуры в сочетании с умеренной слабостью мышц конечностей и туловища или среднюю степень слабости мышц туловища и конечностей, что соответствовало степени тяжести 2В (53 пациента - 14,1%) и 3А (63 пациента- 16,8%), а также среднюю степень слабости бульбарной и дыхательной мускулатуры, соответствующую степени тяжести миастении 3В (66 пациентов- 17,6%). Тяжелые формы течения заболевания,

сопровождающиеся тяжелой степенью слабости мышц конечностей и туловища, бульбарной и дыхательной мускулатуры (4А, 4В, V) встречались редко (2 пациента - 0,5%; 16 пациентов- 4,3%; 1 пациент- 0,5% соответственно). Нами не было выявлено достоверных различий по тяжести течения миастении среди мужчин и женщин ( $p=0,23$ ) (Рисунок 12).

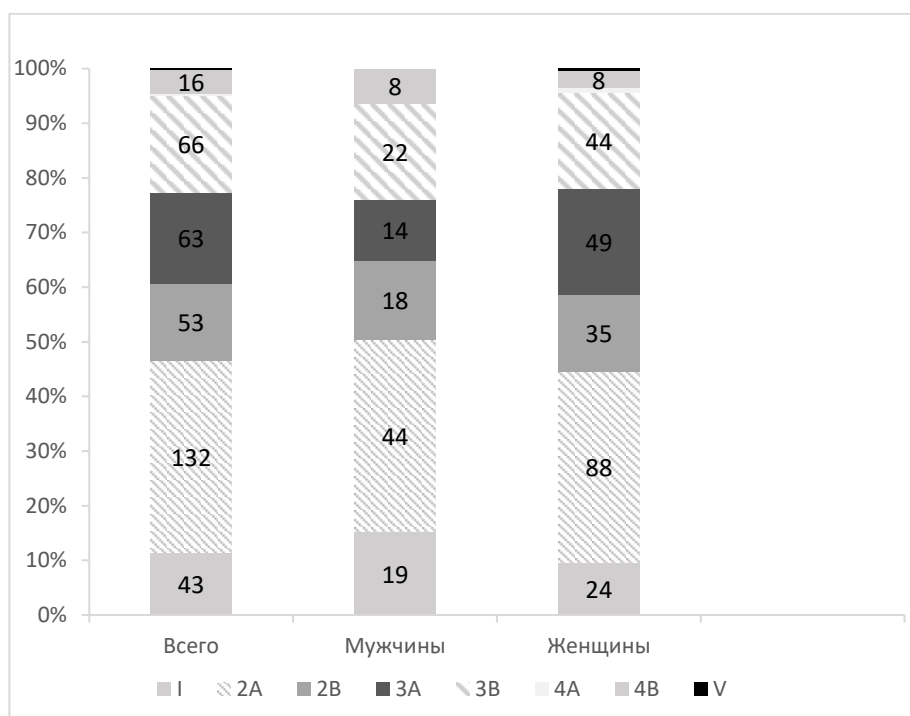


Рисунок 12 – Структура пациентов по тяжести заболевания и полу

Одним из грозных осложнений течения миастении является криз. Общая доля пациентов с наличием миастенического криза в анамнезе составила 9% (34 пациента). Медиана возраста у пациентов с наличием кризов в анамнезе составила 52,5 года, у пациентов без данного осложнения – 63,0 года. Таким образом, нами установлено, что в Санкт-Петербурге кризы осложняли течение миастении более часто у пациентов молодого и среднего возраста (41,2%–15 пациентов и 32,3%–11 пациентов соответственно) ( $p=0,04$ ) (Рисунок 13).

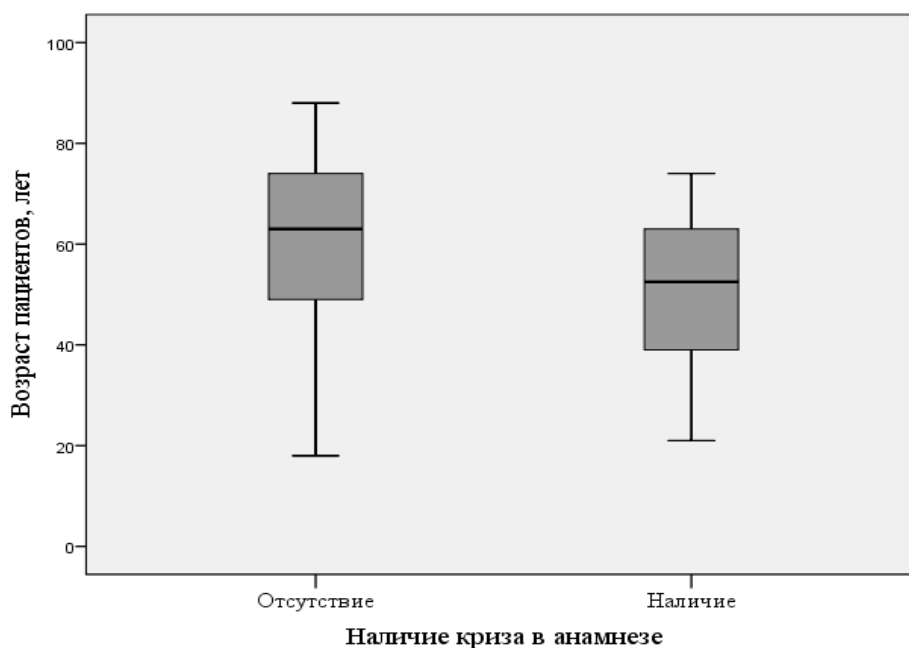


Рисунок 13 – Возраст пациентов в зависимости от наличия криза в анамнезе

#### 4.2 Патология вилочковой железы у пациентов с миастенией в Санкт-Петербурге

Всем пациентам с миастенией с целью исключения патологии вилочковой железы проводилась компьютерная или магнитно-резонансная томография органов грудной клетки. Патология тимуса, ассоциированная с миастенией, была выявлена у 125 пациентов (33 %), в том числе у 29 мужчин, 98 женщин. Из них у 62 человек (49,6%) наблюдалась тимома, у 41 (32,8%) - гиперплазия тимуса, у 22 (17,6%) - задержка инволюции тимуса. Миастения без морфологических изменений вилочковой железы наблюдалась у 249 пациентов (67 %), в том числе у 95 мужчин и 153 женщин.

При сравнении возраста дебюта заболевания в зависимости от наличия или отсутствия патологии вилочковой железы нами были получены следующие данные: у пациентов без патологии тимуса медиана возраста составила 61 год ( $Q_1$ - $Q_3$ : 46–72 года), тогда как у пациентов с патологией тимуса – 49 лет ( $Q_1$ - $Q_3$ : 24–63 года). Таким образом, нами установлено, что более молодой возраст дебюта миастении у пациентов – жителей Санкт-Петербурга ассоциируется с патологическими изменениями вилочковой железы, тогда как более старший возраст дебюта

заболевания, напротив, не сопровождается патологией тимуса ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 14).

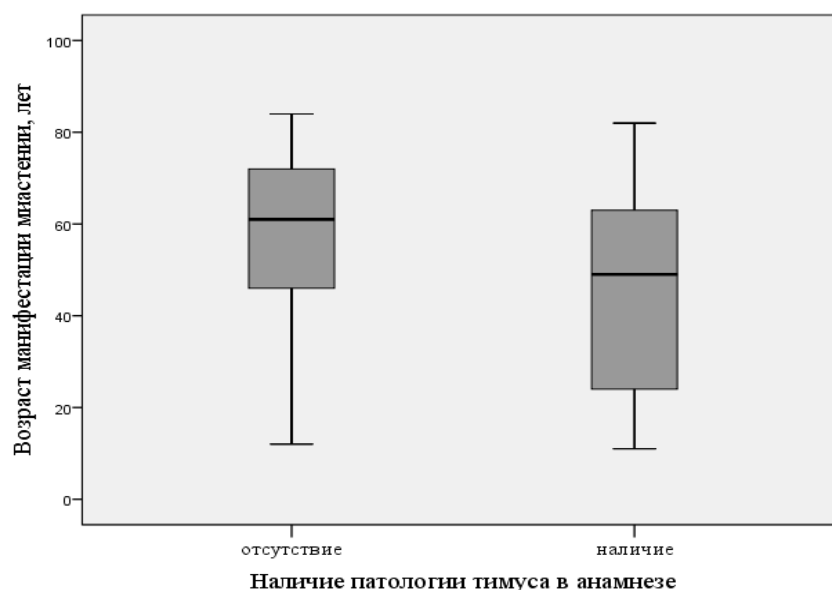


Рисунок 14 – Возраст манифестации миастении в зависимости от наличия патологии вилочковой железы

Также мы провели анализ зависимости характера патологии вилочковой железы от возраста дебюта миастении. Апостериорные сравнения показали, что более старший возраст дебюта миастении ассоциируется с гиперплазией тимуса ( $p=0,01$ ), тогда как развитию тимомы подвержены пациенты с дебютом миастении в более молодом возрасте ( $p < 0,001$ ) (Таблица 35, Рисунок 15).

Таблица 35 – Сравнение возраста дебюта миастении в зависимости от патологии тимуса

Патология тимуса	Возраст дебюта миастении, полных лет		p
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
1. Патология отсутствует	61	46-72	$<0,001^*$ $p_{1-2}=0,001^*$ $p_{1-3}=0,01^*$
2. Тимома	48,5	24-63	
3. Гиперплазия тимуса	49,5	24-64	
4. Задержка инволюции тимуса	52	24,5-61,5	

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

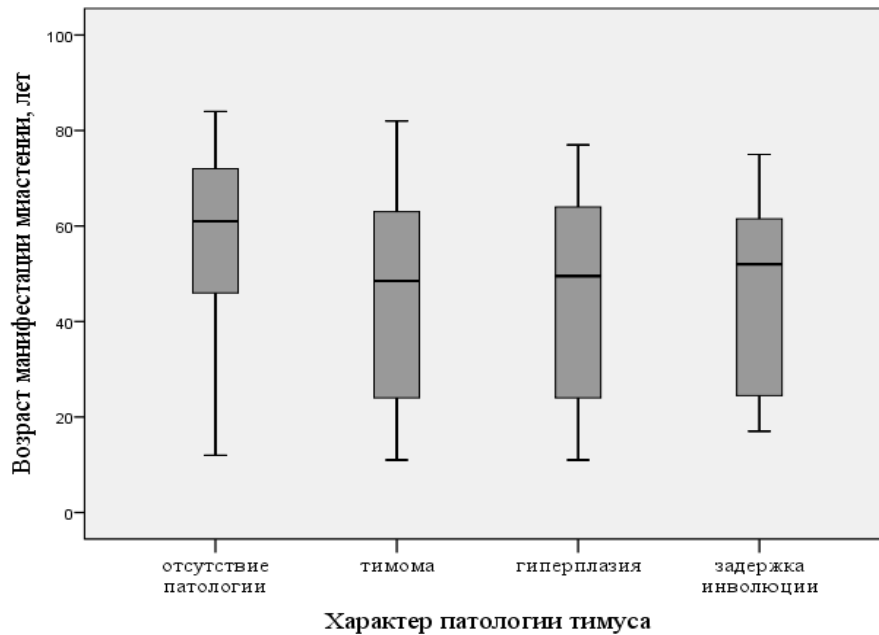


Рисунок 15 – Характер патологии вилочковой железы у пациентов с разным возрастом дебюта миастении

Мы исследовали частоту патологии вилочковой железы у пациентов с миастенией разного пола и выявили, что среди женщин патологические изменения вилочковой железы встречаются чаще, чем у мужчин – в 39% и 23,4% случаев соответственно ( $p=0,003$ ) (Таблица 36).

Таблица 36 – Сравнение частоты патологии тимуса в зависимости от пола (в абс. числах и % от числа больных среди мужчин и женщин)

Пол	Патология тимуса				p	ОШ; 95% ДИ
	Имеется		Отсутствует			
	Абс.	%	Абс.	%		
Мужчины	29	23,4	95	76,6	0,003*	2,01; 1,23-3,41
Женщины	98	39	153	61		

При анализе типа патологии вилочковой железы у пациентов с миастенией разного пола нами было установлено, что, у женщин патология тимуса развивается значительно чаще, чем у мужчин ( $p=0,015$ ) (Таблица 37). Наиболее часто у женщин встречалась тимомы, реже гиперплазия тимуса и задержка инволюции (Рисунок 16). Рецидив тимомы наблюдали у 9 пациентов: у 7 женщин и у 2 мужчин.

Таблица 37 – Распределение пациентов по полу в зависимости от типа патологии тимуса (в абс. числах и % от числа больных среди мужчин и женщин)

Патология тимуса	Пациенты				P
	Мужчины (N=125)		Женщины (N=251)		
	Абс.	%	Абс.	%	
1. Патология отсутствует	95	38,3	153	61,7	0,015*
2. Тимома	18	27,3	48	72,7	
3. Гиперплазия тимуса	7	16,7	35	81,3	
4. Задержка инволюции тимуса	4	33,1	15	66,9	

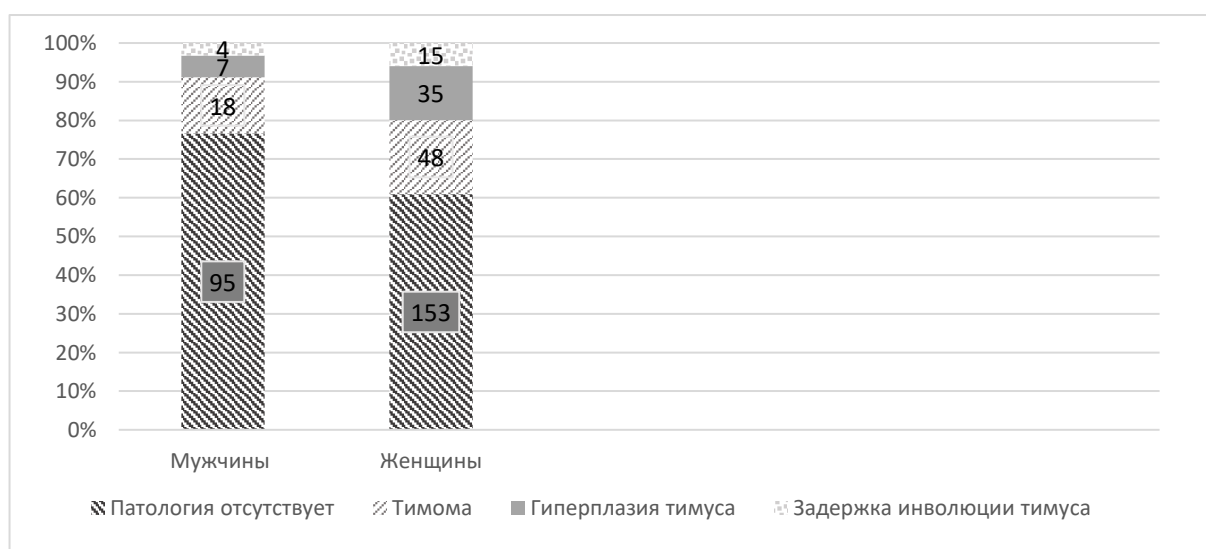


Рисунок 16 – Сравнение пациентов по полу в зависимости от типа патологии тимуса

#### 4.3 Исследование аутоантител у пациентов с миастенией в Санкт-Петербурге

Определение сывороточных аутоантител к различным мишеням нервно-мышечного синапса при миастении, прежде всего к АХР важный диагностический инструмент в клинической практике невролога. Нами был проведен анализ антителообразования у пациентов с различными формами и возрастом дебюта миастении. Антитела к ацетилхолиновым рецепторам исследовали у 164 пациентов, среди них 12 пациентов были серонегативными, антитела к титину

исследовали у 131 пациента, среди них 46 пациентов были серонегативными. Достоверных статистических различий у мужчин и женщин с миастенией по уровню антител к ацетилхолиновым рецепторам и к титину получено не было ( $p=0,405$  и  $p=0,422$  соответственно) (Таблица 38).

Таблица 38 – Сравнение уровня антител к АХР и титров антител к титину у пациентов с миастенией разного пола

Показатели	Пол				p
	Мужчины		Женщины		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Уровень антител к АХР (нмоль/л)	11,83	7,13–15,51	11,52	6,18–14,7	0,405
Титр антител к титину	1:80	1:20–1:320	1:60	1:20–1:280	0,422

Был проведен анализ уровня антител к АХР у пациентов с различными формами миастении, в результате которого не удалось выявить статистически значимой зависимости ( $p=0,084$ ) (Таблица 39).

Таблица 39 – Сравнение уровня антител к АХР в зависимости от формы миастении

Показатели	Форма миастении				p
	Глазная		Генерализованная		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Уровень антител к АХР	8,72	1,01-12,46	11,85	6,54-15,27	0,084

При изучении титров антител к титину у пациентов с разными формами заболевания также не удалось выявить значимых различий ( $p = 0,622$ ) (Таблица 40).



Таблица 40 – Сравнение титров антител к титину в зависимости от формы миастении

Показатели	Форма миастении				p
	Глазная		Генерализованная		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Титр антител к титину	1:80	1:20-1:320	1:80	1:20-1:160	0,622

Наши исследования также показали, что степень тяжести заболевания не влияет на уровни антител к АХР и к титину ( $p=0,07$  и  $p=0,466$  соответственно).

Кроме того, нами был проведен анализ серопозитивности к титину у пациентов с разным возрастом дебюта заболевания (Таблица 41).

Таблица 41 – Показатель серопозитивности к титину в зависимости от возраста дебюта миастении (в абс. числах и % от числа больных в каждой возрастной группе)

Группа дебюта заболевания	Серонегативные		Серопозитивные		P
	Абс.	%	Абс.	%	
0-17 (N=1)	5	83,33	1	16,67	$p_{18-39 - 40-59} = 0,02^*$ $p_{18-39 - от 60} < 0,001^*$
18-39 (N=13)	82	86,32	13	13,68	
40-59 (N=31)	65	67,71	31	32,29	
от 60 и старше (N = 86)	93	51,96	86	48,04	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Исходя из полученных значений при оценке данного показателя в группах с разным возрастом дебюта миастении, было показано, что у пациентов с дебютом заболевания в среднем возрасте от 40 до 59 лет и в старшей возрастной группе (старше 60 лет) достоверно чаще выявляются аутоантитела к титину, в отличие от пациентов с дебютом миастении в молодом возрасте ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 17).

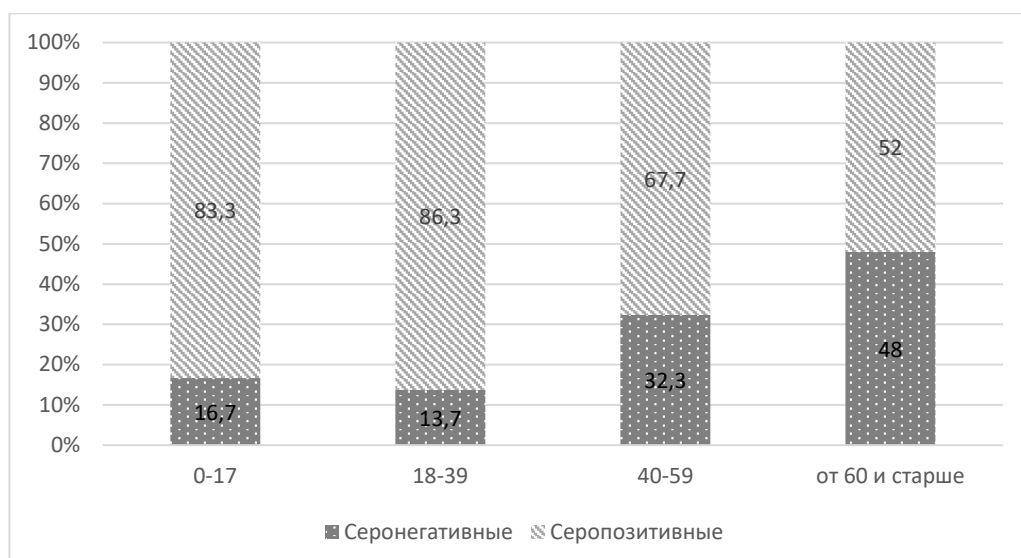


Рисунок 17 – Показатель серопозитивности к титину в зависимости от возраста дебюта заболевания

Анализ уровня антител к АХР в разных возрастных группах пациентов на момент исследования показал, что уровень антител к АХР не зависит от возраста пациентов с миастенией ( $p=0,386$ ) (Таблица 42).

Таблица 42 – Концентрация антител к АХР (нмоль/л) у пациентов разных возрастных групп

Показатель	Категории	Уровень антител к АХР, нмоль/л		P
		Me	Q1- Q3	
Возрастные группы	18-39 (N=17)	10,1	7,42 – 15,01	0,386
	40-59 (N=28)	11,25	6,22 – 14,13	
	60 и старше (N=118)	12,75	7,08 – 15,1	

Также были изучены уровни антител к титину у пациентов разных возрастных групп. При этом были получены следующие закономерности: титры антител к титину был достоверно выше у пациентов старшей возрастной группы (от 60 лет и старше), чем у пациентов от 40 до 59 лет ( $p=0,003$ ) и от 18 до 39 лет ( $p<0,001$ ) (Таблица 43).

Таблица 43 – Титры антител к титину в зависимости от возрастных групп

Показатель	Категории	Титр антител к титину		P
		Me	Q1-Q3	
Возрастные группы	18-39 (N=13)	1:20	1:20 – 1:20	< 0,001*  p <sub>40-59 - 18-39</sub> = 0,011*  p <sub>60 и старше - 18-39</sub> <0,001*  p <sub>60 и старше - 40-59</sub> = 0,003*
	40-59 (N=31)	1:40	1:20 – 1:80	
	60 и старше (N=86)	1:160	1:40 – 1:320	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Нами был проведен анализ титров антител к титину в зависимости от тяжести заболевания (Таблица 44).

Таблица 44 – Титры антител к титину в зависимости от тяжести заболевания

Показатель	Категории	Титр антител к титину		P
		Me	Q1- Q3	
Тяжесть заболевания	I (N=12)	1:100	1:20 - 1:160	0,466
	2A (N=44)	1:80	1:20 - 1:320	
	2B (N=14)	1:80	1:20 - 1:160	
	3A (N=27)	1:20	1:20 - 1:160	
	3B (N=27)	1:80	1:20 - 1:320	
	4B (N=7)	1:80	1:30 - 1:160	

У исследуемых пациентов с разной степенью тяжести миастении титры антител к титину значимо не отличался ( $p = 0,466$ ). Также не было получено достоверной корреляции развития миастенических кризов в анамнезе с уровнем антител к титину ( $p=0,967$ ) (Таблица 45).

Таблица 45 – Концентрация антител к титину в зависимости от наличия криза в анамнезе

Показатель	Титры антител к титину				P
	Наличие		Отсутствие		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Миастенический криз	1:80	1:20-1:320	1:80	1:40-80	0,967

Проведенный анализ уровня антител к АХР у пациентов с разной степенью тяжести заболевания показал отсутствие зависимости тяжести заболевания от концентрации антител к АХР у пациентов различной степени тяжести миастении (Таблица 46).

Таблица 46 – Концентрация антител к АХР (нмоль/л) в зависимости от тяжести заболевания

Показатель	Категории	Уровень антител к АХР, нмоль/л		P
		Me	Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub>	
Тяжесть заболевания	I	8,39	0,95 – 11,63	0,07
	2А	11,94	6,96 – 15,58	
	2В	9,07	2,07 – 13,74	
	3А	10,47	6,72 – 13,6	
	3В	14,13	9,79 – 15,58	
	4В	11,41	7,11 – 16,21	

Были изучены титры антител к титину у 2-х групп пациентов: с наличием патологии вилочковой железы и без таковой. Установлено, что развитие патологии вилочковой железы не сопровождалось повышением титров антител к титину. Напротив, уровни антител к титину были существенно выше у пациентов без патологических изменений вилочковой железы ( $p=0,002$ ) (Таблица 47).

Таблица 47 – Титры антител к титину и концентрация антител к АХР (нмоль/л) у пациентов с наличием и отсутствием патологии тимуса

Показатели	Патология тимуса				P
	Наличие		Отсутствие		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Титр антител к титину	1:30	1:20-1:80	1:160	1:20-1:320	0,002*
Уровень антител к АХР, нмоль/л	12,72	7,47-14,98	11,19	5,6-15,275	0,398

При этом уровень антител к АХР у пациентов с миастенией не зависел от наличия или отсутствия патологических изменений в вилочковой железе ( $p=0,398$ ).

Таким образом, наши исследования миастении в Санкт-Петербурге выявили, что повышенные титры аутоантител к титину наиболее часто выявляется у пациентов в возрасте старше 60 лет и у пациентов без патологии вилочковой железы.

#### 4.4 Особенности медикаментозной терапии миастении в Санкт-Петербурге

Пациенты с миастенией разных возрастных групп получали базисную терапию ингибиторами ацетилхолинэстеразы (АХЭП) – пиридостигмином и неостигмином, и патогенетическую терапию глюкокортикостероидами (ГКС) и цитостатическими препаратами (ЦС) – азатиоприном, циклофосфамидом, метатрексатом. Мы провели анализ проводимой терапии миастении в Санкт-Петербурге и изучили частоту назначения лекарственных препаратов у пациентов разных возрастных групп (Таблица 48).

Таблица 48 – Частота назначения лекарственных средств пациентам разных возрастных групп (в абс. числах и % от числа больных в каждой возрастной группе)

Препараты	Пациенты								Р	
	От 0 до 17 лет		От 18 до 39		От 40 до 59 лет		От 60 лет и старше			Всего
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Пиридостигмин	5	83,3	90	94,7	84	87,5	168	93,9	347	0,159
Неостигмин	2	33,3	27	28,4	24	25	26	14,5	79	0,027*
ГКС	5	50	49	51,6	51	53,1	118	65,9	221	0,064
Азатиоприн	1	16,7	21	22,1	29	30,2	69	38,5	120	0,035*
Циклофосфамид	0	0	2	2,1	3	3,1	2	1,1	7	0,676
Метотрексат	0	0	3	3,2	7	7,3	2	1,1	12	0,048*

Из приведенной таблицы видно, что пиридостигмин, глюкокортикоидные препараты, циклофосфамид принимали одинаково часто пациенты всех возрастных групп. Назначение неостигмина в группе старше 60 лет происходило реже, чем других возрастных группах ( $p=0,027$ ), в то время как азатиоприн достоверно чаще получали пациенты старшей возрастной группы ( $p=0,035$ ). Помимо азатиоприна часть пациентов получала терапию метотрексатом, это были преимущественно больные среднего возраста – от 40 до 59 лет ( $p=0,048$ ).

Мы провели оценку суточных терапевтических доз используемых фармакологических препаратов, что отображено в таблице 49 (медианы доз с межквартильными интервалами).

Таблица 49 – Суточные дозы лекарственных средств у пациентов разных возрастных групп (в абс. числах и % от числа больных в каждой возрастной группе)

Препараты, мг	Пациенты								Р
	От 0 до 17 лет		От 18 до 39		От 40 до 59 лет		От 60 лет и старше		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Пиридостигмин	180	180-240	240	180-240	180	180-240	180	180-240	0,083
Неостигмин	-	-	45	45-60	45	30-45	45	30-45	0,149
ГКС в пересчете на преднизолон	60	42,5-62,5	40	17,5-60	40	20-55	42,5	40-60	0,102
Азатиоприн	-	-	150	100-150	150	150-150	100	100-150	0,104
Циклофосфамид	-	-	150	100-200	150	125-150	125	100-150	0,882
Метотрексат	-	-	15	11,25-15	15	7,5-15	-	-	0,321

Как видно из таблицы 49, пациенты с миастенией не зависимо от возраста дебюта заболевания получали сравнимые среднесуточные дозы вышеуказанных препаратов.

Нами был проведен анализ назначения различных терапевтических схем в разных возрастных группах (Таблица 50). Пациенты с миастенией разных возрастных групп получали базисную терапию ингибиторами ацетилхолинэстеразы, патогенетическую терапию глюкокортикостероидными и цитостатическими препаратами. Наше исследование выявило, что пациенты молодого возраста (18-39 лет) чаще получали базисную терапию АХЭП (32,2%) без использования патогенетической терапии. Пациенты с миастенией среднего возраста (40-59 лет) чаще (42,9 %) получали изолированную патогенетическую терапию без АХЭП. У пациентов старших возрастных групп преимущественно использовалась двух или трехкомпонентная терапевтическая схема: АХЭП в

сочетании с ГКС и/или ЦС ( $p=0,039$ ). Также было выявлено, что в Санкт-Петербурге только 67,8 % пациентов с миастенией получали патогенетическую терапию ГКС и ЦС: АХЭП и ГКС в 29% случаев, АХЭП и ЦС в 8,5% случаев, совместное применение ГКС и ЦС в 30,3 % случаев, тогда как 32,2 % больных независимо от возраста и формы заболевания получали изолированную симптоматическую терапию ингибиторами АХЭ (Таблица 50).

Таблица 50 – Частота назначения схем медикаментозной терапии у пациентов разных возрастных групп (в абс. числах и % от числа больных в каждой возрастной группе)

Терапия	Пациенты										P
	От 0 до 17 лет		От 18 до 39		От 40 до 59 лет		От 60 лет и старше		Всего		
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Ингибиторы АХЭ	3	2,5	39	32,2	34	28,1	45	37,2	121	32,2	0,039*
Ингибиторы АХЭ + ГКС	0	0	26	23,9	23	21,1	60	55	109	29	
Ингибиторы АХЭ + ГКС+цитостатики	2	1,9	23	21,5	26	24,3	56	52,3	107	28,5	
Ингибиторы АХЭ + цитостатики	0	0	7	21,9	10	31,3	15	46,9	32	8,5	
Иммуносупрессанты без ингибиторов АХЭ	1	14,3	0	0	4	42,9	2	24,9	7	1,8	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Были проанализированы схемы терапии у пациентов с различной тяжестью заболевания. В результате анализа было показано, что степень тяжести миастении определяет объем и вид терапевтического вмешательства, назначение различных терапевтических схем: либо использование изолированной базисной терапии АХЭП, либо сочетанной базисной и патогенетической терапии (АХЭП+ГКС), либо



использование базисной и патогенетической терапии ГКС и ЦС, либо сочетание базисной и ЦС терапии, а в некоторых случаях изолированной патогенетической терапии без АХЭП ( $p < 0,001$ ) (Таблица 51).

Таблица 51 – Частота назначения терапевтических схем в зависимости от тяжести заболевания (в абс. числах и % от числа больных)

Показатель	Тяжесть миастении	Терапевтические схемы					P
		АХЭП	АХЭП + ГКС	АХЭП+ГКС+ЦС	АХЭП+ЦС	без АХЭП	
Количество пациентов, абс. (%)	I	24 (55,81)	14 (32,56)	–	3 (6,98)	2 (4,65)	< 0,001*
	2А	54 (40,91)	31 (23,48)	32 (24,24)	14 (10,61)	1 (0,76)	
	2В	22 (41,51)	11 (20,75)	10 (18,87)	9 (16,98)	1 (1,89)	
	3А	8 (12,7)	21 (33,33)	28 (44,44)	4 (6,35)	2 (3,17)	
	3В	11 (16,67)	25 (37,88)	28 (42,42)	2 (3,03)	–	
	4А	1 (50)	1 (50)	–	–	–	
	4В	1 (6,25)	6 (37,5)	9 (56,25)	–	–	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

На основании проведенного анализа выявили, что пациенты с легкой степенью тяжести (MGFA I) наиболее часто получали только АХЭП, пациенты с умеренной степенью тяжести (MGFA 2А и 2) одинаково часто получали либо изолированно АХЭП, либо АХЭП в сочетании с ГКС. При средней степени тяжести миастении (MGFA 3А и 3В) было обоснованным использовать трехкомпонентную

схему лечения (АХЭП, ГКС, ЦС). При тяжелом течении миастении (MGFA 4А и 4В) пациенты получали АХЭП и ГКС или трехкомпонентную терапию. Таким образом, трехкомпонентную терапию, включающую АХЭП, ГКС и ЦС, получали преимущественно пациенты с тяжелым течением миастении с развитием бульбарных и дыхательных нарушений (стадии 3В и 4В) (Рисунок 18).

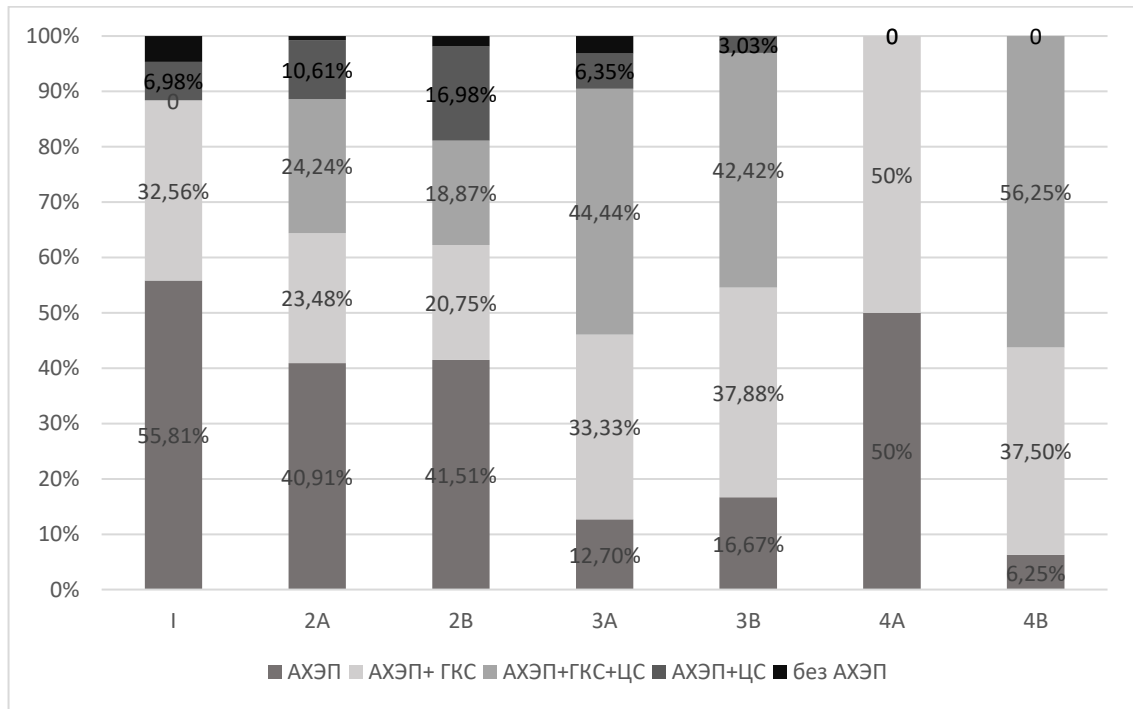


Рисунок 18 – Терапевтические схемы в зависимости от тяжести заболевания

В соответствии с современными клиническими рекомендациями выполнение плазмафереза показано в случае возникновения следующих состояний у пациентов с миастенией: миастенический криз, в предоперационном периоде, при недостаточной эффективности проводимой терапии, а также до назначения ГКС, при возможности предотвращения или минимизации обострения, ассоциированного с началом их применения (Sanders D.V. et al., 2016). В нашем исследовании плазмаферез был проведен 94 пациентам (25 %) в случае развития миастенического криза и в качестве предоперационной подготовки, из них 44 пациентам с дебютом миастении в возрасте 60 лет и старше, 20 пациентам с дебютом в возрасте от 40 до 59 лет, 28 пациентам с дебютом в возрасте от 18 до 39 лет, и 2 пациентам с дебютом

до 18 лет. Частота использования данного метода лечения среди пациентов с дебютом в разных возрастных группах была сопоставима ( $p = 0,543$ ).

Проведенный анализ случаев назначения плазмафереза у пациентов с различной степенью тяжести течения миастении в Санкт-Петербурге показал, что чаще всего плазмаферез как метод лечения использовали у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести миастении – 3А, 4А, 4В ( $p < 0,001$ ) (Таблица 52, Рисунок 19).

Таблица 52 – Частота проведения плазмафереза в зависимости от тяжести заболевания (в абс. Числах и % от числа больных)

Показатель	Тяжесть миастении	Плазмаферез		p
		не проводился	проводился	
Частота проведения, абс. (%)	I	43 (100)	–	< 0,001*
	2А	119 (90,15)	13 (9,85)	
	2В	35 (66,04)	18 (33,96)	
	3А	42 (66,67)	21 (33,33)	
	3В	37 (56,06)	29 (43,94)	
	4А	1 (50)	1 (50)	
	4В	4 (25)	12 (75)	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

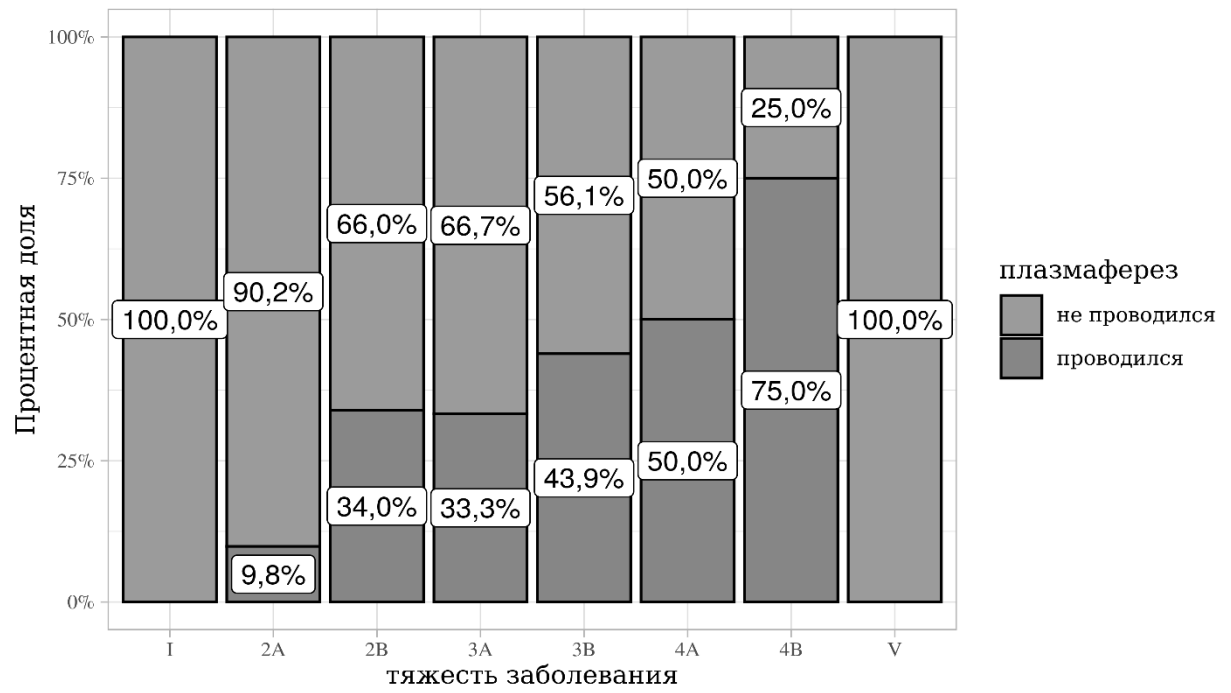


Рисунок 19 – Частота проведения плазмафереза в зависимости от тяжести заболевания

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 5.1 Эпидемиологические характеристики миастении в Санкт-Петербурге

Основные эпидемиологические показатели миастении в Санкт-Петербурге, полученные нами в ходе исследования, согласуются с общемировыми и отечественными данными. По данным отечественных исследований одни из самых высоких показателей распространенности миастении были отмечены в Амурской области - 10,85 на 100 000 населения, Красноярском крае - 10,98 на 100 000 тысяч населения, Самарской области - 9,7 на 100 000 населения и Краснодарском крае - 8,1 на 100 тысяч населения, тогда как в Санкт-Петербурге максимальное значение этого показателя составило 6,41 на 100 тысяч населения. Полученные нами данные были сопоставимы с такими регионами, как Республика Башкортостан (Ишмухаметова, А.Т, 2006), Республика Коми (Бондаренко Л.О., 2009), Ленинградская (Заславский Л.Г., 2015) и Московская области (Сидорова О.П., 2006) (6,6; 6,7; 5,4; 7,8 на 100 тысяч населения соответственно). Расхождения полученных нами данных и результатов уже проведенных отечественных исследований объясняется, прежде всего, тем, что исследования проводились в разные периоды времени и охватывали разные временные промежутки. Кроме того, для учета эпидемиологических показателей исследователи других стран и регионов Российской Федерации использовали различные способы отбора данных. Например, для идентификации случаев миастении в некоторых исследованиях использовались данные электронных регистров больных миастенией, в других - клинические базы данных и архивные истории болезни. В нашем исследовании были проанализированы архивные данные и клинические базы больных миастенией, проходивших стационарное лечение в городских стационарах Санкт-Петербурга за достаточно большой промежуток времени - с 2008 по 2017 г. Было получено, что с 2008 по 2017 гг. распространенность миастении увеличилась с 3,17 до 6,38 случаев на 100 тысяч населения среди обоих полов, рост распространенности отмечался за счет увеличения числа пациентов с миастенией старше 60 лет

(4,54 случая на 100 тыс. человек). Полученные данные могут быть связаны с улучшением диагностики заболевания, увеличением продолжительности жизни за счет улучшения терапии, снижением летальности больных с миастенией, а также с учащением частоты дебюта миастении в пожилом возрасте.

В нашем исследовании было выявлено преобладание женщин среди пациентов в соотношении 2:1 во всех возрастных группах. Преобладание женщин среди пациентов с миастенией отмечено во многих работах, посвященных исследованию эпидемиологических аспектов миастении (Кузин М.И., Гехт Б.М., 1996; Romi F. Et al. 2005; Berrih-Aknin S. et al., 2014 ; Лайсек Р.П., Барчи Р.Л., 1984; Osserman K., 1958; Oosterhuis H., 1997). В некоторых эпидемиологических исследованиях отмечается исчезновение гендерных различий среди пациентов по мере увеличения возраста дебюта миастении, тогда как часть работ демонстрируют преобладание мужчин в возрастной группе пациентов старше 50-60 лет (Пономарева Е.Н., 2002; Oosterhuis H., 1997; Poulas K. et al., 2001; Romi F. et al., 2005). Однако, в нашем исследовании этой закономерности отмечено не было, и во всех возрастных группах женщины преобладали.

Среднее значение заболеваемости миастенией в Санкт-Петербурге составило 0,53 на 100 000 населения, что сопоставимо с уровнем заболеваемости в Краснодарском крае - 0,52 на 100 000 населения (Хатхе, Ю. А., 2018), а также с мировыми показателями, описанными в мета-анализе (McGrogan, A. et al., 2010), включавшем в себя данные о заболеваемости миастенией в разных странах мира: Японии (префектура Ногано) (Matsuda M. et al., 2005), Дании (Somnier F.E., Engel P.J.H., 2002), Норвегии (Storm-Mathisen A., 1984), Нидерландах (Oosterhuis H.J., 1989), Греции (Poulas K. et al., 2001), Испании (Aragones J.M. et al., 2003; Garcia Estevez D.A. et al., 2021), Эстонии (Oopik M. A. et al., 2003) и отдельных регионах Италии (Ferrari G., Lovaste M.G., 1992; Angelini C. et al. 1991, Guidetti D. et al. 1998, Casetta I. et al., 2004, Aiello I. et al., 1997, Giagheddu M. et al., 1989). Согласно результатам вышеупомянутого мета-анализа, показатели заболеваемости составляли от 0,3 до 3 на 100 тыс. населения в год. Самый высокий показатель заболеваемости среди отечественных исследований был отмечен в Красноярском крае

(Гасымлы Э. Д., 2017) и составил 1,08 на 100 000 населения, тогда как минимальный - в Ленинградской области (Заславский Л.Г., 2015) - 0,29 на 100 000 населения. Наше исследование не показало отчетливого увеличения заболеваемости за период наблюдения, при этом было выявлено преобладание женщин среди заболевших миастенией практически во все годы наблюдения, кроме 2010 и 2013 гг., когда мужская заболеваемость незначительно превышала женскую. Также прослеживалось отчетливое увеличение заболеваемости среди пациентов в возрасте от 60 лет и старше. Данную тенденцию, увеличения заболеваемости миастенией среди пожилых людей, отмечают также исследователи в других странах: Тайваня, Канады, Кореи, Словакии, Великобритании (Lai C.H et al., 2010; Pakzad Z. et al., 2011; Park S.Y. et al., 2016; Zieda A. et al., 2017; Martinka I. et al., 2018; Vijayan J. et al., 2021), что может быть связано с общей тенденцией старения населения, которая прослеживается во всем мире в последние десятилетия.

Данные о смертности среди пациентов с миастенией, а также сведения о продолжительности заболевания с момента манифестации до наступления летального исхода и о сроках риска летального исхода при миастении недостаточно представлены как в мировой, так и в отечественной литературе. По результатам нашего исследования, наибольшее количество летальных исходов было зафиксировано в течение первых пяти лет от момента начала заболевания. Эти данные согласуются с результатами исследований датских ученых (Somnier F.E., Engel P.J.H., 2002). В то же время есть работы, например, китайских исследователей, в которых наибольший риск летального исхода был выявлен в период от 5 до 10 лет с момента дебюта миастенией (Jingshan C. et al., 2020). Данные различия в оценке риска летального исхода у пациентов с миастенией могут объясняться, прежде всего, возрастным составом пациентов в популяции, не полным учетом причин летального исхода и недостаточной оценкой вклада сопутствующих заболеваний, которые наиболее часто приводящих к летальному исходу у больных миастенией.

Показатель смертности пациентов с миастенией, полученный в ходе нашего исследования, соответствующий 0,08 на 100 000 населения, не отличается от

результатов мета-анализа, согласно которому уровень смертности больных миастений в мире колеблется в диапазоне от 0,006 до 0,089 на 100 000 населения (McGrogan A. et al., 2010). Проведение сравнительной оценки с данными отечественных исследований затруднительно, так как не во всех работах проводилось вычисление этого параметра из расчета на 100 000 населения. В исследовании Романовой Т.В. (2011) у 39 пациентов (11,2%) развился летальный исход, в нашем исследовании – у 52 больных (13,83%). Число смертельных случаев, представленных в других отечественных исследованиях, минимально: 2 летальных случая в исследовании по Краснодарскому краю (Хатхе, Ю. А. и др., 2018) и 2 по Ленинградской области (Заславский Л.Г., Хуршилов А.Б., 2015). В расчеты показателя смертности среди пациентов с миастенией включались все пациенты с подтверждённым диагнозом «миастения» независимо от причин, приведших к летальному исходу.

Наиболее частыми причинами смерти, связанными непосредственно с миастенией, были тяжелые респираторные нарушения, осложнившие тяжелое течение болезни (миастенический или холинергический криз), а также декомпенсация жизненно важных функций в результате несвоевременного распознавания болезни (Somnier F.E., 1994; Grob D. et al., 2008).

Мы проанализировали причины летального исхода у больных миастенией в Санкт-Петербурге и установили, что лишь у 3 пациентов из 52 (5,8% от числа умерших) летальный исход развился от осложнений, связанных с миастенией на фоне миастенического криза. Смерть остальных пациентов не была связана с миастенией и произошла в связи с декомпенсацией жизненно важных функций вследствие сопутствующих заболеваний, и в первую очередь была связана с патологией сердечно-сосудистой системы. По данным мировых исследований осложнения миастении, в том числе миастенический криз, редко становятся непосредственной причиной летального исхода у больных миастенией. Так, по данным J.M. Aragones et al. (2014) из 10 случаев летального исхода у больных миастенией 9 были сопряжены с коморбидной патологией и только 1 непосредственно с миастеническим кризом. В исследованиях из Сербии (Lavrnic D.



et al., 2018) и Испании (Morales B. et al., 1991) представлена такая же тенденция: авторы указывают на непосредственную связь летального исхода непосредственно с миастенией только у 2% и 2,6% пациентов соответственно.

В нашем исследовании получено, что пациенты, у которых развился летальный исход в первые пять лет от постановки диагноза принадлежали к группе пациентов с поздним дебютом миастении (после 60 лет), в связи с чем необходимо уделять особое внимание при оказании амбулаторной и стационарной медицинской помощи пациентам с началом миастении в возрасте от 60 лет и старше. Медиана возраста, включенных в исследование больных составила 61 год, что еще раз подчеркивает значимость оказания особого внимания терапии пациентам пожилого возраста.

## 5.2 Клинические особенности дебюта миастении

При изучении возраста дебюта миастении в Санкт-Петербурге мы показали, что пациенты с дебютом миастении в молодом (от 18 до 39 лет) и среднем возрасте (40 до 59 лет) составили в совокупности практически половину всех исследуемых – 50,8% (25,3% и 25,5% соответственно). Значительную часть исследуемых составили пациенты с манифестацией миастении в возрасте старше 60 лет (47,6%). Таким образом, наше исследование показало, что в половине случаев дебют миастении в Санкт-Петербурге приходится на молодой и средний возраст (50,8%), и в значительной части случаев (47,6%) миастения дебютирует в возрасте 60 лет и старше. Это демонстрирует тенденцию к увеличению возраста дебюта миастении, которая прослеживается в течение последних десятилетий и, согласно данным ряда исследований, отмечена также и в других странах (Aisling S. Carr, 2010; Vijayan J. et al., 2021). При этом важным отличием полученных нами результатов от данных других отечественных авторов является средний возраст дебюта, который составил 58 лет. Это самый высокий показатель возраста дебюта миастении среди всех опубликованных на сегодняшний день в отечественных работах, посвященных эпидемиологии миастении, где данный показатель не превышал 50 лет. При этом

наши данные сопоставимы с результатами исследований из Великобритании (Maddison P., 2019), Испании (Morales B., 1991), Австралии (Gattellari M., 2012), где средний возраст дебюта также превышал 50-летнюю границу: 63 года, 57,9 лет, 58,2 года. Данный аспект отражает общую тенденцию «старения населения» в целом, связанную с увеличением продолжительности жизни, которая в Санкт-Петербурге по данным Росстата составляет 76 лет, в то время как в других регионах Российской Федерации данный показатель ниже: в Ленинградской области 73 года, в Самаре 70,5 лет, в Краснодаре 73,5 года, в Красноярске 71,16 лет. Более высокая продолжительность жизни в Санкт-Петербурге может быть обусловлена качеством и доступностью медицинской помощи, так как именно в мегаполисах сконцентрированы федеральные медицинские центры с современным и высокотехнологичным оборудованием, также повышению продолжительности жизни способствуют улучшение профилактики, раннее выявление и лечение хронических заболеваний, которые накапливаются с возрастом.

Клиническая картина миастении описана во многих литературных источниках, наиболее ранние описания симптомов миастении были представлены S. Wilks (1877), W. Erb (1879), H. Oppenheim (1887) – главным клиническим критерием диагностики является наличие феномена патологической мышечной утомляемости, особенностью патологической утомляемости является быстрое восстановление исходной силы после отдыха, наблюдается лабильность симптоматики во времени: нарастание ее во второй половине дня, усиление при нагрузке. Также многими авторами был описан феномен генерализации мышечной слабости, который заключается в нарастании слабости в одних мышцах при выполнении нагрузки другими мышечными группами (Кузин М.И., Гехт Б.М., 1996, Пономарева Е.Н., 2002, Гехт Б.М., и соавт., 2003, Неретин В.Я., и соавт., 2009; Сидорова О.П., 2013; Косачев В.Д., и соавт., 2016, Марина И.В. и соавт., 2016, Gilhus N.E., 2016; Rousseff R.T., 2021). При этом симптомы дебюта миастении на этапе первичной диагностики, представляют особый интерес, так как именно на этапе первичных симптомов диагностика миастении представляет затруднения.

Исследования симптомов дебюта миастении немногочисленны в мировой литературе и представлены, в основном, описаниями отдельных клинических случаев (Manuel Montero-Odasso M.D., 2005; Chandra A., Pant B., 2019; Алексеева Т.М. и соавт., 2021) и др. Мы провели исследование не только частоты появления различных симптомов дебюта миастении, таких, как глазодвигательные нарушения, птоз, мимические, бульбарные симптомы, слабость и утомляемость скелетных мышц, но и оценили частоту различных симптомов дебюта у пациентов-жителей Санкт-Петербурга в зависимости от возраста начала миастении. Такие симптомы в дебюте миастении, как бульбарный и окулярный синдром, в особенности у пожилых людей наиболее часто затрудняют раннюю диагностику, что приводит не только к постановке неверного диагноза, но и к назначению препаратов, ухудшающих нервно-мышечную передачу (Халмурзина А.Н., 2020). Несмотря на представленные в литературе данные о преобладании тех или иных симптомов в дебюте миастении при разном возрасте начала заболевания – дисфония (Chandra A., Pant B., 2019), бульбарные нарушения (Sharp H.R., 2001; Slesak G. et al. 2019), в ходе проведенного нами исследования, для абсолютного большинства симптомов мы не получили зависимости от возраста дебюта миастении, и только что птоз в дебюте миастении встречается чаще у пациентов с более поздней манифестацией заболевания. Нельзя исключить в качестве возможной причины полученной нами равномерной частоты различных симптомов дебюта у пациентов разного возраста особенности возрастного состава выборки. При этом среди большого разнообразия первичных проявлений миастении и отсутствия специфичных симптомов дебюта, мы выделили наиболее часто встречающиеся во всех возрастных группах симптомы дебюта заболевания, такие, как диплопия и изолированный глазной синдром, а также слабость проксимальных отделов рук и ног. Таким образом, наше исследование продемонстрировало большое разнообразие симптомов дебюта миастении и отсутствие специфичных проявлений при разном возрасте начала заболевания, за исключением птоза у пациентов старшей возрастной группы. Все это затрудняет верификацию миастении на этапе первичного обращения и требует выполнения дополнительных

лабораторных и инструментальных исследований, а также проведения тщательного диагностического поиска. При изучении клинических особенностей заболевания в зависимости от пола получены следующие данные: у мужчин в клинической картине дебюта чаще встречалась слабость жевательных мышц, в то время как у женщин чаще в дебюте заболевания встречалась слабость конечностей и дисфагия, данный факт требует дальнейшего изучения.

### 5.3 Патология вилочковой железы у пациентов с миастенией в Санкт-Петербурге

Механизмы развития миастении тесно связаны с патологическими изменениями вилочковой железы, что отличает её от других аутоиммунных болезней человека (Шевченко Ю.Л. и соавт., 2011; Харченко В.П. и соавт., 1998; Сепп В.К. и соавт., 2002; Vincent A. et al., 1983; Romi F. et al., 2003; Quddus M. et al., 2009; Romi F., 2011; Marx A. et al., 2013). В комплексном обследовании больных миастенией существенное значение имеет оценка состояния тимуса. В нашем исследовании патология тимуса у пациентов с миастенией была выявлена только у трети пациентов (33%–125 человек). При этом по данным различных авторов патология тимуса была обнаружена у значительно большего количества пациентов с миастенией – до 70–90% (Лайсек Р.П., Барчи Р.Л., 1984; Кузин М.И., Гехт Б.М., 1996; Oosterhuis H., 1997; Marx A. et al., 2013). Изучая гистологическую структуру вилочковой железы, мы обнаружили, в Санкт-Петербурге среди пациентов с миастенией наиболее часто выявлялась тимомма – 49,6 %, чуть реже гиперплазия вилочковой железы – 32,8 %, задержка инволюции тимуса была выявлена у 17,6 % пациентов. При этом показатели распространенности той или иной патологии тимуса у больных миастенией по данным литературы весьма разноречивы: частота выявления гиперплазии тимуса колеблется от 37% до 70%, а тимомом – от 5% до 40% (Гаджиев С.А. и соавт., 1971; Лайсек Р.П. и соавт., 1984; Кузин М.И., Гехт Б.М., 1996; Харченко В.П. и соавт., 1998; Пономарева Е.Н., 2002; Ветшев П.С. и соавт., 2003; Oosterhuis H., 1997; Muller-Hermelink H. et al., 1994; Kondo K. et al., 2005; Marx A. et al., 2013). В публикациях последних лет отмечена тенденция к

увеличению частоты выявления тимомы у больных миастенией (Ветшев П.С. и соавт., 2007). В немногочисленных эпидемиологических исследованиях, где изучался вопрос характера изменений вилочковой железы у больных миастенией, была отмечена достаточно высокая частота встречаемости тимомы: в эпидемиологическом исследовании миастении в Грузии приводятся данные о встречаемости тимомы в 33,3% случаев (Квирквелия Н.Б., 2002), в исследовании в Индии отмечается преобладание тимомы (31,69%) над гиперплазией вилочковой железы (28,41%) (Sighal V. et al., 2008). Увеличение частоты выявляемости патологических изменений тимуса, в том числе тимомы, наиболее вероятно связано с большим внедрением в практику и большей доступностью современных методов обследования, таких как магнитно-резонансная и компьютерная томографии.

В литературе широко представлены обсуждения вариантов изменений тимуса среди пациентов различных возрастных групп. Тимома может встречаться в широком возрастном диапазоне – от 3 до 70 лет (Гладышев С.С. и соавт., 1986; Кузин М.И. и соавт., 1996; Косачев В.Д. и соавт., 2010; Oosterhuis H., 1997; Aarli J. et al., 2003). В нашем исследовании также изучались особенности патологии вилочковой железы с целью установления возможной зависимости между возрастом дебюта и характером изменений тимуса. Нами было установлено, что у пациентов Санкт-Петербурга с дебютом миастении в более молодом возрасте чаще выявляются патологические изменения вилочковой железы, чем у пациентов с манифестацией заболевания в более позднем возрасте. Некоторые авторы отмечают, что гиперплазия тимуса чаще обнаруживается у молодых женщин (Marx A. et al., 2013; Akaishi T. et al., 2014), частота выявления тимомы у больных миастенией по данным некоторых отечественных и зарубежных исследователей составляет до 32% в возрасте до 40 лет и до 68% в возрасте старше 40 лет (Гладышев С.С. и соавт., 1986; Кузин М.И. и соавт., 1996; Oosterhuis H., 1997; Aarli J. et al., 2003), это прослеживается в первую очередь в более ранних исследованиях, что отличается от полученных нами данных.

#### 5.4 Особенности антителообразования у пациентов с миастенией в Санкт-Петербурге

На современном этапе развития лабораторной диагностики во многих центрах, занимающихся изучением нервно-мышечной патологии, определение иммунологического статуса при миастении, определение концентрации сывороточных аутоантител к ряду антигенных структур является важным критерием постановки диагноза. В Санкт-Петербурге определение уровня антител к АХР определяется с 90-х годов прошлого столетия, и в настоящее время является рутинным методом. Несмотря на то, что в настоящее время при миастении выявляется целый спектр аутоантител, и помимо аутоантител к АХР и скелетной мускулатуре обнаруживаются аутоантитела к мышечной специфической тирозинкиназе (MuSK), белку LRP 4, рианодиновым рецепторам и другим антигенным мишеням нейромышечного аппарата, в годы проведения нашего исследования в лабораториях Санкт-Петербурга анализ вышеуказанных аутоантител не проводился.

В нашем исследовании мы пытались оценить значимость уровня антител (к АХР, титину) для прогноза и тяжести течения миастении. Часть исследователей в своих работах отмечают, что уровень антител к титину связан со степенью тяжести миастении (Lennon V.A. et al., 2003; Oda K. 1993), однако, в работах других авторов данная закономерность не прослеживается (Санадзе А.Г. и соавт., 2004; Сиднев В.Д. и соавт., 2010; Бардаков С.Н., 2016; Vincent A. et al., 1983; Oger J. et al., 2015).

Наше исследование миастении в Санкт-Петербурге продемонстрировало важную диагностическую значимость повышенного титра антител к АХР и титину у пациентов с миастенией у пациентов разных возрастных групп. Нами было показано отсутствие зависимости уровня антител к АХР и скелетной мускулатуре с тяжестью течения заболевания, с частотой развития миастенических кризов. Это оправдывает использование данных параметров в качестве критерия диагностики, но не для оценки прогноза и выбора тактики терапии. Наши результаты соответствуют данным большинства литературных источников (Санадзе А.Г. и

соавт., 2003; Сиднев В.Д. и соавт., 2010; Бардаков С.Н. и соавт., 2016; Vincent A. et al., 1983; Oger J., Frykman H., 2015).

Хорошо изученную в настоящее время взаимосвязь возраста больных миастенией, патологии вилочковой железы и уровня антител к титину можно сформулировать следующим образом: «Антитела к титину чаще выявляются у пациентов старшего возраста без патологии тимуса и у молодых пациентов с патологией вилочковой железы» (Санадзе А.Г. и соавт., 2003; Сиднев Д.В. и соавт., 2003; Дедаев С.И., 2014; Yamamoto A.M. et al., 2001; Romi F. Et al., 2005). В нашем исследовании данное утверждение нашло отражение лишь отчасти: титр антител к титину был существенно выше у пациентов с миастенией пожилого возраста без патологических изменений вилочковой железы. Несмотря на то, что антитела к титину имеют тенденцию к более высоким значениям в группе пожилых пациентов без патологии тимуса и в группе молодых пациентов с патологией тимуса, вряд ли можно рассматривать этот факт, как объединяющий, так как генез такого профиля аутоагрессии различен: у молодых пациентов происходит увеличение антигенпрезентирующих клеток на фоне патологии вилочковой железы, у пожилых пациентов – снижение ауто толерантности. Это подчеркивает патогенетическую и клиническую гетерогенность миастении, а продукцию антител как универсальный механизм реагирования на различные стимулы. Также полученные данные можно объяснить значительным количеством пожилых пациентов в нашей выборке, для которых патология вилочковой железы не характерна.

При исследовании уровня антител к АХР и титину у мужчин и женщин, больных миастенией, не было выявлено зависимости их уровня с полом, что согласуется с исследованиями, проведенными другими авторами (Санадзе А.Г. и соавт., 2003; Сиднев Д.В. и соавт., 2006; Vinsent A., 2012).

## 5.5 Особенности терапевтической тактики миастении в Санкт-Петербурге

Схемы лечения миастении включает несколько аспектов, которые основаны на современных представлениях о патогенезе заболевания и направлены на

коррекцию различных его звеньев, а также на купирование симптомов миастении. Рядом авторов было показано, что уменьшение числа активных холинорецепторов в некоторой степени компенсируется увеличением концентрации ацетилхолина в результате подавления холинэстеразы (Лайсек Р.П. и соавт., 1984; Кузин М.И. и соавт., 1996; Kumar V., 2011; Mehndiratta M. et al., 2011; Díaz-Manera J. et al., 2009). До настоящего времени АХЭП занимают важное место в лечении миастении, они позволяют достичь улучшения состояния пациента и создают основу для проведения патогенетической терапии (Katz N.K., Barohn R.J., 2021).

В настоящее время наиболее широко в качестве базисной терапии применяется калимин. К сожалению, далеко не у всех пациентов возможно достигнуть хорошей компенсации состояния только на фоне приема АХЭП, а передозировка этих лекарственных средств приводит к серьезным побочным эффектам – усилению мышечной слабости и даже к холинэргическим кризам (Mehndiratta M. et al., 2011). У значительной части больных достижение ремиссии не может быть достигнуто без назначения иммуносупрессивной терапии (Sathasivam S., 2008; Díaz-Manera J. et al., 2009; Kim J. et al., 2011). Большинство исследователей считает, что данный вид терапии необходимо начинать с применения глюкокортикостероидных препаратов (Kawaguchi N., 2011; Kumar V., Kaminski H., 2011; Díaz-Manera J. et al., 2012). Однако длительное применение преднизолона ограничено частотой развития серьезных побочных явлений (Schneider-Gold C. et al., 2005; Rozsa C. et al., 2006), в связи с чем у больных миастенией широко применяются цитостатические средства.

Наше исследование включало в себя изучение особенностей лечения пациентов с миастенией в Санкт-Петербурге, сравнения применения терапевтических схем в различных возрастных группах. Лечение пациентов с миастенией включало в себя контроль симптомов за счет изолированного применения АХЭП, добавление к АХЭП иммуносупрессивных препаратов, назначение только иммуносупрессивной терапии. В нашем исследовании на фоне проводимой терапии компенсация состояния только за счет АХЭП была достигнута у 32,2% пациентов. Назначение пиридостигмина происходило одинаково часто у пациентов всех



возрастных групп, назначение неостигмина происходило реже в группе старше 60 лет, чем других возрастных группах. Пациенты с миастенией не зависимо от возраста дебюта заболевания получали сравнимые среднесуточные дозы вышеуказанных препаратов.

У пациентов, включенных в наше исследование, в 67,8 % случаев для достижения компенсации состояния использовалось сочетанное применение АХЭП и иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидными и/или цитостатическими препаратами. Терапию глюкокортикостероидными гормонами получали 29 % больных миастенией, цитостатическую терапию – 8,5 % больных, полученные результаты согласуются с данными отечественных исследователей (Романова Т.В., 2016). Комбинированная терапия, включавшая АХЭП, ГКС и ЦС, использовалась в 30,3 % случаев. В результате анализа используемых для лечения больных миастенией терапевтических схем было установлено, что степень тяжести миастении определяет объем и вид терапевтического вмешательства, назначение различных терапевтических схем: пациенты с легкой степенью тяжести наиболее часто получали только АХЭП, пациенты с умеренной степенью тяжести одинаково часто получали либо изолированно АХЭП, либо АХЭП в сочетании с ГКС, при тяжелом течении миастении пациенты получали комбинированную терапию: АХЭП в сочетании с ГКС или АХЭП совместно с иммуносупрессивными препаратами (ГКС и ЦС). Нами были изучены особенности медикаментозной терапии миастении у пациентов различных возрастных групп, выявлено, что у пациентов в возрасте старше 60 лет чаще в схеме лечения использовались ЦС, чем у пациентов молодого и среднего возраста, что сопоставимо с результатами работ других авторов (А. Evoli et al., 2000; E. Cort'es-Vicente et al., 2020).

Эффективность плазмафереза для купирования тяжелого состояния при миастении была доказана многочисленными исследованиями (Лайсек Р.П., Барчи Р.Л., 1984; Лобзин В.С. и соавт., 1986; Кузин М.И., Гехт Б.М., 1996; Mandawat A. et al., 2011; Cortese I. et al., 2011; Ebadi H. et al., 2013; Alabdali M. et al., 2014; Kumar R. et al., 2015). Большинство авторов считает, что плазмаферез целесообразно использовать для лечения пациентам с тяжелой, прогрессирующей формой

миастении, для купирования кризовых состояний (Руденко Д.И., 1991; Гехт Б.М., Санадзе А.Г., 2003; Skeie G. et al., 2010; Ching J. et al., 2021).

В нашем исследовании мы показали, что 25 % всех пациентов с миастенией как минимум один раз в течение болезни получали курс плазмафереза, который проводился в случаях тяжелого миастенического криза, в период обострения заболевания, в ходе предоперационной подготовки и в послеоперационном периоде после тимэктомии. Частота использования данного метода лечения среди пациентов с дебютом в разных возрастных группах была одинакова. Применение плазмафереза при кризовых состояниях у пациентов разных возрастных групп приводит к снижению смертности пациентов с миастенией (Лобзин В.С. и соавт., 1990; Alshekhlee A.N. et al., 2009; Suljic E. et al., 2010; Kumar V. et al., 2011; Ching J. et al., 2021), что было также продемонстрировано в нашем наблюдении: от осложнений миастении умерли лишь 3 пациента из 376 (0,8% от общего числа пациентов).

Таким образом, проведенное нами исследование миастении в Санкт-Петербурге позволило выявить эпидемиологические особенности, клинические характеристики, иммунологические проявления и используемую терапевтическую тактику при лечении больных миастенией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миастения является одним из самых распространенных нервно-мышечных заболеваний, при этом данные о частоте встречаемости миастении в различных регионах мира и России противоречивы, что обуславливает актуальность проблемы эпидемиологических исследований. В настоящем исследовании мы проводили эпидемиологическое, клинико-неврологическое и иммунологическое исследование миастении, а также анализ терапевтической тактики, используемой для лечения больных миастенией в Санкт-Петербурге.

Мы изучили и рассчитали основные эпидемиологические характеристики миастении в Санкт-Петербурге. Так, заболеваемость миастенией в Санкт-Петербурге с 2008 по 2017 гг. составила от 0,17 до 0,65 пациентов на 100 тыс. населения в год; за этот же период времени распространенность болезни увеличилась с 3,17 до 6,38 случаев на 100 тыс. населения, что произошло как за счет увеличения числа пациентов с дебютом миастении в возрасте старше 60 лет, так и за счет увеличения продолжительности жизни больных миастенией. Показатели смертности среди больных миастенией за этот же временной период колебались от 0,02 до 0,15 на 100 тыс. человек в год. При этом показано, что только у 5,8% от числа умерших причиной летального исхода были осложнения на фоне миастенического криза. Эти результаты соответствуют мировым данным о том, что осложнения миастении редко становятся непосредственной причиной летального исхода. Полученные в ходе нашего исследования эпидемиологические данные свидетельствуют как об увеличении числа больных миастенией старшего возраста, так и о сопоставимой продолжительности жизни пациентов с миастенией в сравнении с общей популяцией, в том числе заболевших в молодом и среднем возрасте. Результаты нашего исследования подтверждают мнение большинства исследователей о том, что миастения является курабельным заболеванием и не уменьшает продолжительность жизни пациентов.

Наше исследование показало, что лишь половина случаев дебюта миастении приходится на молодой и средний возраст (50,8%), тогда как в остальных случаях

(47,6%) миастения дебютирует в возрасте 60 лет и старше. Это демонстрирует тенденцию к увеличению возраста дебюта миастении, которая прослеживается в течение последних десятилетий в Санкт-Петербурге и также отмечена в других странах мира.

Также наше исследование продемонстрировало типичные общемировые эпидемиологические тенденции и показало определенные особенности и отличия от данных исследований в других регионах мира России.

Для повышения эффективности ранней диагностики миастении, уменьшения частоты ошибочного диагноза, для исключения назначения препаратов, ухудшающих нервно-мышечную передачу необходимо изучение симптомов дебюта миастении в зависимости от возраста и пола. Нами были получены данные о клинических паттернах заболевания в зависимости от пола. Так у мужчин в клинической картине дебюта чаще встречалась слабость жевательных мышц, в то время как у женщин чаще в дебюте заболевания встречалась слабость конечностей и дисфагия. При изучении частоты того или иного симптома миастении в дебюте заболевания у пациентов разных возрастных групп показано, что только один симптом, прозоптоз, встречался чаще у пациентов пожилого возраста – 60 лет и старше. Остальные симптомы дебюта встречались с одинаковой частотой среди всех возрастных групп. Исследования симптомов дебюта миастении в мировой литературе немногочисленны, что обуславливает особую важность изучения симптомов манифестации заболевания в зависимости от гендерно-возрастных характеристик с целью установления верного диагноза на ранних сроках развития заболевания и своевременного начала лечения.

В связи с тем, что патогенез миастении тесно связан с изменениями вилочковой железы, нами была исследована взаимосвязь возраста дебюта миастении и патологических изменений тимуса. Наши исследования показали, что такие изменения тимуса, как тимомы и гиперплазия, обнаруживались преимущественно у пациентов молодого и среднего возраста.

Для пациентов с миастенией важным инструментом диагностики является исследование уровня антител к АХР и титра антител к скелетной мускулатуре

(титину). Нами была проанализирована возможная зависимость тяжести течения миастении, наличия патологии тимуса, возраста дебюта заболевания с уровнем аутоантител. Несмотря на попытки определить лабораторные предикторы тяжести миастении, прямой зависимости между тяжестью заболевания и уровнем АТ к АХР и титину не получено, что соответствует данным большинства литературных источников. Выявили, что повышенный титр аутоантител к титину наиболее часто выявляется у пациентов с дебютом миастении в возрасте старше 60 лет и у пациентов без патологии вилочковой железы, что согласуется с мировыми данными. Данный факт объясняется значительным количеством пожилых пациентов в нашей выборке, для которого наличие патологии вилочковой железы не характерно.

Своевременное начало патогенетической терапии необходимо для более быстрого наступления ремиссии, лучшего контроля над заболеванием и снижением возможных осложнений миастении. Нами было показано, что в Санкт-Петербурге только 67,8 % пациентов с миастенией получали патогенетическую терапию, в том числе 29% ГКС, 8,5% ЦС и 30,3 % пациентов их совместное использование, при этом 32,2 % больных независимо от возраста и формы заболевания получали изолированную симптоматическую терапию ингибиторами АХЭ. Пациенты молодого возраста (18-39 лет) чаще получали базисную терапию АХЭП (32,2%), пациенты с миастенией среднего возраста (40-59 лет) – чаще (42,9 %) изолированную патогенетическую терапию без АХЭП, в то время как пациенты старших возрастных групп преимущественно получали комбинированную терапевтическую схему: АХЭП в сочетании с ГКС и/или цитостатиками. Эфферентную терапию (курс плазмафереза) получали 25 % всех пациентов, включенных в исследование, при миастенических кризах или декомпенсации симптомов заболевания. Причем частота использования данного метода лечения среди пациентов с разным возрастом дебюта была одинакова.

Таким образом, проведенное исследование миастении в Санкт-Петербурге позволило получить систематизированные научные данные об основных эпидемиологических характеристиках, клинических особенностях и

терапевтических аспектах миастении, которые могут быть использованы для научного обоснования планирования специализированной медицинской и социальной помощи больным миастенией, послужить основой для создания регистра больных миастенией, а также могут быть использованы в практическом здравоохранении для повышения эффективности диагностики, лечения и оптимизации диспансерных мероприятий этой категории больных.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что при стабильном показателе заболеваемости миастенией в Санкт-Петербурге с 2008 по 2017 гг. от 0,17 до 0,65 пациентов на 100 тыс. населения в год распространенность миастении за этот же период времени увеличилась с 3,17 до 6,38 случаев на 100 тыс. населения среди обоих полов, за счет увеличения числа пациентов с миастенией старше 60 лет (4,54 случая на 100 тыс. человек). Показатели смертности среди больных миастенией колебались от 0,02 до 0,15 на 100 тыс. человек в год за период 2008-2017 гг.; в 5,8 % случаев причиной смерти явились осложнения миастении, в 94,2% — декомпенсация жизненно важных функций на фоне сопутствующих заболеваний.

2. Расширены представления о клинических особенностях миастении у жителей Санкт-Петербурга: преобладает генерализованная форма (88%) со средним возрастом дебюта 57 лет ( $p=0,046$ ), у женщин миастения чаще дебютирует со слабости конечностей ( $p=0,002$ ) и дисфагии ( $p=0,037$ ), у мужчин – со слабости жевательной мускулатуры ( $p=0,019$ ), у пациентов старше 60 лет – с птоза ( $p=0,027$ ). Течение миастении у пациентов молодого возраста – жителей Санкт-Петербурга чаще осложняется кризами ( $p=0,017$ ), с увеличением возраста дебюта миастении частота кризовых состояний снижается ( $p=0,002$ ).

3. Патология тимуса (тимома, гиперплазия) более характерна для женщин больных миастенией ( $p=0,015$ ) и для пациентов с дебютом миастении в молодом возрасте ( $p < 0,001$ ), что определяет важность ранней диагностики миастении для планирования и своевременного проведения тимэктомии.

4. Серологическое исследование миастении в Санкт-Петербурге проводилось лишь 43,6 % пациентам, титры антител к ацетилхолиновым рецепторам и скелетной мускулатуре не коррелировали с тяжестью течения заболевания ( $p=0,07$ ), что оправдывает использование данного параметра в качестве критерия диагностики, но не для прогноза и выбора тактики терапии; гиперпродукция аутоантител к титину наиболее часто выявляется у пациентов с дебютом миастении в возрасте старше 60 лет и у пациентов без патологии вилочковой железы ( $p=0,033$ ).

5. Установлено, что в Санкт-Петербурге только 67,8 % пациентов с миастенией получали патогенетическую терапию глюкокортикостероидными (29%), цитостатическими препаратами (8,5%) и их совместным использованием (30,3 %). Изолированную терапию антихолинэстеразными препаратами чаще получали пациенты молодого возраста 18–39 лет (32,2%) ( $p=0,04$ ) и при легкой и умеренной степени тяжести миастении ( $p<0,001$ ); изолированную патогенетическую терапию – пациенты среднего возраста 40–59 лет (42,9%) ( $p=0,04$ ) вне зависимости от степени тяжести заболевания; комбинированную терапию антихолинэстеразными препаратами в сочетании с глюкокортикостероидными и/или цитостатическими препаратами использовали пациенты старше 60 лет (52,3%) ( $p=0,04$ ) и при тяжелом течении миастении ( $p<0,001$ ).



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется учитывать полученные клинико-эпидемиологические данные при планировании объема лечебно-диагностической помощи пациентам с миастенией и расчете экономических затрат в регионе.

2. С целью улучшения ранней диагностики миастении врачам-неврологам при выявлении у пациентов глазодвигательных и бульбарных нарушений, слабости в различных мышечных группах и патологической мышечной утомляемости необходимо проводить обследование на предмет исключения миастении, включая проведение прозеринового пробы, электронейромиографии и определение уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам и скелетной мускулатуре.

3. Врачам-неврологам необходимо проявлять особую настороженность в отношении возможности развития миастенических кризов у пациентов с дебютом миастении в молодом возрасте и при наличии тимомы с целью своевременного решения вопроса о тимэктомии и назначения патогенетической терапии.

4. Терапевтическую тактику при ведении больных с миастенией необходимо определять с учетом возраста пациентов, степени тяжести миастении, своевременно решать вопросы о назначении патогенетической терапии глюкокортикостероидными препаратами, а при их неэффективности или развитии побочных эффектов рассматривать возможность использования цитостатических препаратов.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением будущих исследований является продолжение эпидемиологических исследований в Санкт-Петербурге и других регионах, изучение занятости пациентов с миастенией, качества их жизни, а также оценка экономических затрат на лечение таких больных, что можно более эффективно проводить с помощью электронных баз данных. Перспективным является создание регистра больных миастенией, создание миастенических центров и центров нервно-мышечной патологии в Санкт-Петербурге и в Северо-Западном регионе Российской Федерации, что позволит повысить эффективность диагностики и терапии миастении, доступность специализированной медицинской помощи.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антитела к мышцам (антититиновые антитела) в диагностике миастении, сочетающейся с тимомой / Д.В. Сиднев, А.Г. Санадзе, Н.И. Щербакова [и др.] // Неврологический журнал. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 21–23.
2. Антитела к мышцам (антититиновые антитела) у больных с поздним началом миастении: клинические и электрофизиологические корреляции / А.Г. Санадзе, Д.В. Сиднев, Т.В. Давыдова [и др.] // Неврологический журнал. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 23–26.
3. Антитела к титину при миастении у лиц пожилого возраста и миастении, сочетающейся с тимомой / А.Г. Санадзе, Д.В. Сиднев, Ю.А. Капитонова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, №1. – С. 198–200.
4. Бардаков, С.Н. Лечение миастении с использованием методов экстракорпоральной гемокоррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Н. Бардаков. – СПб., 2016. – 27 с.
5. Бардаков, С.Н. Иммунологическая и клиническая гетерогенность миастении / С.Н. Бардаков, С.А. Живолупов, Н.А. Рашидов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – Т. 53, №1. – С. 154–164.
6. Бондаренко, Л.А. Эпидемиология, клинико-функциональные характеристики и качество жизни больных миастенией-жителей европейского севера / Л.А. Бондаренко, Г.О. Пенина // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 71–75.
7. Ветшев, П.С. Возможности компьютерной томографии при поражении вилочковой железы у больных генерализованной миастенией / П.С. Ветшев, С.А. Кондрашин, О.В. Абдалова // Анналы хирургии. – 2007. – № 6. – С. 25–29.

8. Гаджиев, С.А. Диагностика и хирургическое лечение миастении /С.А. Гаджиев, Л.В. Догель, В.Л. Ваневский. –Л.: Медицина, 1971. –255с.
9. Гасымлы, Э.Д. Эпидемиологические и клинические особенности миастении на территории Красноярского края / Э. Д. Гасымлы, Н. В. Исаева, С. В. Прокопенко, Ю. Н. Андон // Нервно-мышечные болезни. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 33–38.
10. Гехт, Б.М. Миастения: диагностика и лечение / Б.М. Гехт, А.Г. Санадзе // Неврологический журнал. – 2003. – № 6, № 1. – С. 8–12.
11. Гладышев, С.С. Особенности клиники, течения и лечения миастении у лиц пожилого и старческого возраста /С.С. Гладышев, Б.М. Гехт, Е.А. Коломенская // Журн. невропатол. и психиат. – 1986. – № 11. – С. 1633–1638.
12. Дебют генерализованной миастении после перенесенной новой коронавирусной инфекции (сovid-19) / Т.М. Алексеева, П.Ш. Исабекова, Н.В. Скрипченко [и др.] / Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 4. – С.127-132.
13. Дедаев, С.И. Антитела к аутоантигенным мишеням при миастении и их значение в клинической практике / С.И. Дедаев // Нервно-мышечные болезни. – 2014. – № 2. – С. 6–15.
14. Эндовидеохирургическое удаление эктопированной тимомы / И.И. Дзидзава, И.В. Дмитроченко, Е.Е. Фуфаев [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – Т.69, №1.– С. 23–27.
15. Заславский, Л.Г. Основные клинико-эпидемиологические показатели миастении в Ленинградской области / Л.Г. Заславский, А.Б. Хуршилов // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2015. – Т. 22, № 4. – С. 40–43.
16. Ишмухаметова, А.Т. Клинико-эпидемиологическое и молекулярногенетическое исследование миастении в Республике

Башкортостан: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ишмухаметова А.Т. – Уфа, 2006. – 22 с.

17. Квирквелия, Н. Миастения и миастенические синдромы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Квирквелия Н. – М., 2002. – 88 с.

18. Косачев, В.Д. Метод ранней диагностики локальных форм миастении / В.Д. Косачев, Н.М. Жулев, А.В. Лоев // Российский семейный врач. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 25–27.

19. Кривопуск, М.Е. Об эпидемиологии миастении в Краснодарском крае / М.Е. Кривопуск, А.С. Михалева // Журн. невропатол. и психиатр. – 1980. – № 11. – С. 1620–1623.

20. Кузин, М.И. Миастения / М.И. Кузин, Б.М. Гехт. – М.: Медицина, 1996. – 224 с.

21. Лайсек, Р.П. Миастения / Р.П. Лайсек, Р.Л. Барчи. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.

22. Ланцова, В.Б. Антигенные мишени при миастении / В.Б. Ланцова, Е.К. Сепп // Журнал Иммунология и аллергии. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 196–198.

23. Лихачев, С.А. Современный подход к лечению миастении гравис / С.А. Лихачев, А.В. Астапенко, С.Л. Куликова // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. – 2012. – № 1. – С. 4–11.

24. Лобзин, В.С. Миастенические кризы / В.С. Лобзин, В.Д. Косачев, Д.И. Руденко // Журн. невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1990. – Т. 9, № 90. – С. 3–5.

25. Марина, И.В. Миастения. Основные подходы к диагностике и лечению / И.В. Марина, В.А. Куташов, А.С. Шульга // Центральный научный вестник. – 2016. – Т. 1, № 13. – С. 20–23.

26. Отдалённые результаты хирургического лечения тимом у больных генерализованной миастенией / Ю.Л. Шевченко, П.С. Ветшев, А.Г. Санадзе [и др.] // Хирургия. – 2007. – № 10. – С. 36–43.

27. Пономарева, Е.Н. Миастения: Клиника, патогенез, дифференциальная диагностика, тактика ведения / Е.Н. Пономарева. – Минск: МЕТ, 2002. – 175 с.
28. Романова, Т.В. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Самарской области / Т.В. Романова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 91–95.
29. Руденко, Д.И. Неотложные состояния у больных миастенией (некоторые вопросы патогенеза, диагностики и лечения острого дефицита нервно-мышечной передачи): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Руденко Д.И. – СПб., 1991. – 22 с.
30. Сепп, Е.К. Миастения. Клиника, диагностика, лечение и патофизиология / Е.К. Сепп, В.Б. Ланцова. – М., 2002. – 65 с.
31. Сидорова, О.П. Клинико-популяционный анализ миастении у взрослых в Московской области / О.П. Сидорова, В.Я. Неретин, Б.В. Агафонов, И.Л. Андреева // Альманах клинической медицины. – 2006. – С. 109–113.
32. Халмурзина, А.Н. Клинико–диагностические и терапевтические аспекты миастении с дебютом в пожилом возрасте: Дис. ... канд. мед. наук / Халмурзина А.Н. – Санкт-Петербург, 2020. – 112 с.
33. Харченко, В.П. Болезни вилочковой железы / В.П. Харченко, Д.С. Саркисов, П.С. Ветшев [и др.]. – М.: Триада-Х, 1998. – 231 с.
34. Хатхе, Ю. А. Эпидемиологические и популяционные аспекты миастении в Краснодарском крае / Ю. А. Хатхе, Н. В. Заболотских, С. А. Терпелец // Нервно-мышечные болезни. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 28–33.
35. 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. 10. – P. 46.
36. Acute neuromuscular respiratory failure: a population-based study of aetiology and outcome in Northern Ireland / A.S. Carr, A.I. Hoeritzauer, R. Kee [et al.] // Postgrad Med J. – 2014. – Vol. 90. – P. 201 – 204.

37. Akan, O. Ophthalmologic manifestations in myasthenia gravis: presentation and prognosis / O. Akan, L. Baysal-Kirac // *Acta Neurol Belg.* – 2021. – Vol. 121, № 5. – P. 1131-1140.
38. Alshekhlee, A. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals / A. Alshekhlee, J.D. Miles, B. Katirji // *Neurology.* – 2009. – Vol. 72, № 18. – P. 1548–1554.
39. Andersen, J.B. Factors affecting outcome in myasthenia gravis / J.B. Andersen, N.E. Gilhus, D.B. Sanders // *Muscle Nerve.* – 2016. – Vol. 54. – P. 1041–1049.
40. Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: tight association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients / A.M. Yamamoto, P. Gajdos, B. Eymard [et al.] // *Arch Neurol.* – 2001. – Vol. 58, № 6. – P. 885 – 890.
41. Autoimmunity against the ryanodine receptor in myasthenia gravis / G.O. Skeie, P.R. Lundep, E.R. Sejer [et al.] // *Acta Physiol. Scand.* – 2001. – Vol. 171. – P. 379–384.
42. Berrih-Aknin, S. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis / S. Berrih-Aknin, M. Frenkian-Cuvelier, B. Eymard // *Journal of Autoimmunity.* – 2014. – Vol. 48/49. – P. 143–148.
43. Berrih-Aknin, S. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms / S. Berrih-Aknin, R. Le Panse // *Journal of Autoimmunity.* – 2014. – Vol. 52. – P. 90–100.
44. Bhanushali, MJ. Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis / M.J. Bhanushali, J. Wu, M. Benatar // *Neurology.* – 2008. – Vol. 71. – P. 1335 – 1341.
45. Burns, T. M. History of outcome measures for myasthenia gravis / T. M. Burns // *Muscle Nerve.* – 2010. – Vol. 42, № 1. – P. 5–13.
46. Canadian administrative health data can identify patients with myasthenia gravis / A. Breiner, J. Young, D. Green [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2015. – Vol. 44, № 2. – P. 108–113.

47. Chandra, A. Hypophonia as only presenting symptom in myasthenia gravis - a diagnostic dilemma in poor countries: a case report. / A. Chandra, B. Pant // *J Med Case Rep.* – 2019. – Vol. 13, № 1. P. 48.
48. Ching, J. Myasthenia gravis exacerbation in association with antibody overshoot following plasmapheresis / J. Ching, D. Richards, R.A. Lewis, Y. Li // *Muscle Nerve.* – 2021. – Vol. 64, № 4. – P. 483-487.
49. Clinical characteristics and outcomes of thymoma-associated myasthenia gravis / R. Álvarez-Velasco, G. Gutiérrez-Gutiérrez, J.C. Trujillo [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2021. – Vol. 28, № 6. – P. 2083-2091.
50. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience / M. Pasnoor, G.I. Wolfe, S. Nations [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2010. – Vol. 41. – P. 370–374.
51. Clinical profile and impact of comorbidities in patients with very-late-onset myasthenia gravis / J. Vijayan, D. Menon, C. Barnett // *Muscle Nerve.* – 2021. – Vol. 64, № 4. – P. 462-466.
52. Clinical trial of plasma exchange and highdose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia gravis clinical study group / P. Gajdos, S. Chevret, B. Clair [et al.] // *Ann Neurol.* – 1997. – Vol. 41. – P. 789 – 796.
53. Comparison Between Rituximab Treatment for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis and Refractory Generalized Myasthenia Gravis / S. Brauner, A. Eriksson-Dufva, M.A. Hietala [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2020. – Vol. 77, № 8. – P. 974-981.
54. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis / D. Barth, M. Nabavi Nouri, E. Ng [et al.] // *Neurology.* – 2011. – Vol. 76. – P. 2017–2023.
55. Cornblath, W.T. Treatment of Ocular Myasthenia Gravis / W.T. Cornblath // *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* – 2018. – Vol. 7, № 4. – P. 257-259.



56. Correlation of single-breath count test and neck flexor muscle strength with spirometry in myasthenia gravis / B. Elsheikh B, W.D. Arnold, S. Gharibshahi [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2016. – Vol. 53. – P. 134 – 136.

57. Dalakas, M. C. Novel future therapeutic options in Myasthenia Gravis / M. C. Dalakas // *Autoimmunity Reviews*. – 2013. – Vol. 12, № 9. – P. 936–941.

58. Dhand, U.K. New Daily Persistent Headache-like Presentation Triggered by a Sudden Head Drop in a Patient with Myasthenia Gravis / U.K. Dhand // *Neurol Clin Pract*. – 2021. – Vol. 11, № 5. – P. 773-774.

59. Díaz-Manera, J. Treatment strategies for myasthenia gravis / J. Díaz-Manera, R. Rojas García, I. Illa // *Expert Opin Pharmacother*. – 2009. – Vol. 10(8). – P. 1329–1342.

60. Does change in acetylcholine receptor antibody level correlate with clinical change in myasthenia gravis? / D.B. Sanders, T.M. Burns, G.R. Cutter [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2014. – Vol. 49. – P. 483–486.

61. Dresser, L. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations / L. Dresser, R. Wlodarski, K. Rezanian, B. Soliven // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 2235.

62. Ebadi, H. Safety of plasma exchange therapy in patients with myasthenia gravis / H. Ebadi, D. Barth, V. Bril // *Muscle Nerve*. – 2013. – Vol. 47, № 4. – P. 510–514.

63. Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): a randomized, controlled trial / M. Benatar, M.P. McDermott, D.B. DB Sanders [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2016. – Vol. 53. – P. 363 – 369.

64. Epidemiological study of adult-onset myasthenia gravis in the area of Belgrade (Serbia) in the period 1979-2008. / D Lavrnjic, D. Basta, I. Rakocevic-Stojanovic [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2013. – Vol. 40, №3. – P. 190–194.

65. Epidemiological study of myasthenia gravis in Sardinia, Italy (1958–1986) / M. Giagheddu, G. Puggioni, G. Sanna [et al.] // *Acta Neurol Scand*. – 1989. – Vol. 79. – P. 326 – 333.

66. Epidemiological study of myasthenia gravis in the province of Reggio Emilia, Italy / D. Guidetti, R. Sabadini, M. Bondavalli [et al.] // *Eur J Epidemiology*. – 1998. – Vol. 14. – P. 381 – 387.
67. Epidemiology of myasthenia gravis in a north-east area of Italy / C. Angelini, G.F. Micaglio, V. Sartori [et al.] // *J Autoimmun*. – 1991. – Vol. 4, № 6. – P. 831 – 945.
68. Epidemiology of myasthenia gravis in Austria: rising prevalence in an ageing society / H. Cetin, G. Fülöp, H. Zach [et al.] // *Wien Klin Wochenschr*. – 2012. – Vol. 124, № 21. – P. 763–768.
69. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases / E. Santos, E. Coutinho, I. Moreira, A. M. Silva [et al.] // *Muscle & Nerve*. – 2016. - Vol. 54, № 3 – P. 413–421.
70. Epidemiology of myasthenia gravis in northwestern Sardinia / I. Aiello, M. Pastorino, S. Sotgiu [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 1997. – Vol. 16. – P. 199 – 206.
71. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada / A. Breiner, J. Widdifield, H.D. Katzberg [et al.] // *Neuromuscular disorders: NMD*. – 2016. – T. 26, № 1. – C. 41–46.
72. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Slovakia in the Years 1977–2015/ I. Martinka, M. Fulova, M. Spalekova [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2018. – Vol.50, №3 – P.153–159.
73. Epidemiology of myasthenia gravis in the province of Ourense (Galicia, Spain) / D.A. García Estévez, L.M. López Díaz, M. Pardo Parrado [et al.] // *Neurologia (Engl Ed)*. – 2020. – Vol. 20, № 5. – P. 1 – 7.
74. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people/A. Vincent, L. Clover, C. Buckley [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2003. – Vol.74, №8. – P.1105–1108.

75. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology / I. Cortese, V. Chaudhry, Y.T. So [et al.] // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76, №3. – P. 294–300.
76. Evoli, A. An update on thymectomy in myasthenia gravis / A. Evoli, E. Meacci // *Expert Rev Neurother*. – 2019. – Vol. 19, № 9. – P. 823-833.
77. Evoli, A. Diagnosis and therapy of myasthenia gravis with antibodies to muscle-specific kinase / A. Evoli, L. Padua // *Autoimmun Rev*. – 2013. – Vol. 12. – P. 931 – 935.
78. Farmakidis, C. Treatment of Myasthenia Gravis / C. Farmakidis, M. Pasnoor, M. Dimachkie, R.J. Barohn // *Neurol Clin*. – 2018. – Vol. 36, № 2. – P. 311-337.
79. Ferrari, G. Epidemiology of myasthenia gravis in the province of Trento (northern Italy) / G. Ferrari, V.G. Lovaste // *Neuroepidemiology*. – 1992. – Vol. 11. – P. 135 – 142.
80. Gattellari, M. A national epidemiological study of Myasthenia Gravis in Australia / M. Gattellari, C. Goumas, J. M. Worthington // *European Journal of Neurology*. – 2012. – Vol. 19, № 11. – P. 1413–1420.
81. Gilhus, N.E. Myasthenia gravis / N.E. Gilhus // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 375. – P. 2570 – 2581.
82. Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis / N. Salari, B. Fatahi, Y. Bartina [et al.] // *J Transl Med*. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 516 – 538.
83. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders / G.O. Skeie, S. Apostolski, A. Evoli [et al.] // *Eur. J. Neurol*. – 2010. – Vol. 17, № 7. – P. 893–902.

84. Guptill, J.T. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts / J.T. Guptill, D.B. Sanders, A. Evoli // *Muscle Nerve*. – 2011. – Vol. 44. – P. 36 – 40.
85. Gwathmey, K.G. Myasthenia gravis / K.G. Gwathmey, T.M. Burns // *Semin Neurol*. – 2015. – Vol. 35. – P. 327 – 339.
86. Hokkanen, E. Epidemiology of myasthenia gravis in Finland / E. Hokkanen // *J. Neurol. Sci.* – 1969. – Vol. 9. – P. 463–478.
87. Incidence of myasthenia gravis in the province of Ferrara: a communitybased study / I. Casetta, E. Fallica, V. Govoni [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2004. – Vol. 23. – P. 281 – 284.
88. Incidence, mortality, and economic burden of myasthenia gravis in China: A nationwide population-based study / C. Jingshan, T. De-Cai, Z. Chao [et al.] // *The Lancet Regional Health - Western Pacific*. – 2020. – Vol. 5. – P. 100063.
89. Increase in incidence of elderly-onset patients with myasthenia gravis in Nagano Prefecture, Japan / M. Matsuda, N. Dohi-Iijima, A. Nakamura [et al.] // *Intern Med*. – 2005. – Vol. 44. – P. 572–577.
90. Insights into the classification of myasthenia gravis / T. Akaishi, T. Yamaguchi, Y. Suzuki [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 9. – P. 1–5.
91. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary / D.B. Sanders, G.I. Wolfe, M. Benatar [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87. – P. 419–425.
92. Intravenous immunoglobulin as treatment for myasthenia gravis: current evidence and outcomes / M. Alabdali, C. Barnett, H. Katzberg [et al.] // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 10, № 12. – P. 1659–1665.
93. Jani-Acsadi, A. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment / A. Jani-Acsadi, R.P. Lisak // *J Neurol Sci.* – 2007. – Vol. 261. P. 127–133.
94. Juel, V.C. Myasthenia gravis / V.C. Juel, J.M. Massey // *Orphanet J Rare Dis*. – 2007. – Vol. 2. – P. 44.

95. Katz, N.K. The history of acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of myasthenia gravis / N.K. Katz, R.J. Barohn // *Neuropharmacology*. – 2021. – Vol. 182. – P. 108303.
96. Kawaguchi, N. Immunosuppressive/immunomodulating therapies in myasthenia gravis-at present and in the near future / N. Kawaguchi // *Brain Nerve*. –2011. – Vol. 63, № 7. – P. 737–743.
97. Khodos, Kh.G. On myasthenia and its treatment with roentgen irradiation of thymus / Kh.G. Khodos // *Infectious and toxic diseases of neural system*. – 1961. – P. 250-271.
98. Kim, J.Y. Treatment of Myasthenia Gravis Based on Its Immunopathogenesis / J.Y. Kim, K.D. Park, D.P. Richman // *J. Clin. Neurol*. – 2011. – Vol. 7, № 4. – P.173–183.
99. Kondo, K. Myasthenia gravis appearing after thymectomyfor thymoma / K. Kondo, Y. Monden // *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. – 2005. – Vol. 28. – P. 22–25.
100. Kondo, K. Tumor-Node Metastasis Staging System for Thymic Epithelial Tumors / K. Kondo // *J Thorac Oncol*. – 2010. – Vol. 5. – P. 352–356.
101. Kumar, V. Treatment of myasthenia gravis /V. Kumar, H.J. Kaminski // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. –2011. – Vol. 11, №1. – P. 89–96.
102. Lai, C.H. Nationwide population-based epidemiological study of myasthenia gravis in Taiwan / C.H. Lai, H.F. Tseng // *Neuroepidemiology*. – 2010. – Vol. 35, № 1. – P. 66-71.
103. Lascano, A.M. Update in immunosuppressive therapy of myasthenia gravis / A.M. Lascano, P.H. Lalive // *Autoimmun Rev*. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 102712.
104. Late-onset myasthenia gravis. Follow-up of 113 patients diagnosed after age 60 / G. Slesak, A. Melms, F. Gerneth [et al.] // *Ann N Y Acad Sci*. – 1998. – Vol. 841. – P. 777–780.

105. Late-onset myasthenia not on the increase: a nationwide register study in Denmark, 1996–2009 / E.G. Pedersen, J. Hallas, K. Hansen [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2013. – Vol.20, №2. – P.309–314.
106. Lazaridis, K. Autoantibody Specificities in Myasthenia Gravis; Implications for Improved Diagnostics and Therapeutics / K. Lazaridis, S.J. Tzartos // *Front Immunol.* –2020. – Vol. 14, № 11. – P. 212.
107. Lennon, V.A. Immunization with neuronal nicotinic acetylcholine receptor induces neurological autoimmune disease / V.A. Lennon, L.G. Ermilov, J.H. Szurszewski, S. Vernino // *J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 111. – P. 907 – 913.
108. Lifetime course of myasthenia gravis / D. Grob, N. Brunner, T. Namba [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2008. – Vol. 37. – P. 141 – 149.
109. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia /J. Díaz-Manera, E. Martínez-Hernández, L. Querol [et al.] // *Neurology.* – 2012. – Vol. 78, № 3. – P. 189–193.
110. Maddison, P. A Prospective Study of the Incidence of Myasthenia Gravis in the East Midlands of England / P. Maddison, P.A. Ambrose, G. Sadalage, A. Vincent // *Neuroepidemiology.* – 2019. – Vol. 53, № 1. – P. 93–99.
111. Mantegazza R, Cavalcante P. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Curr Opin Rheumatol.*– 2019. – Vol. 31, № 6. – P. 623-633.
112. Markelov G.I. About myotrophy and changes in electroexcitability in myasthenia // *Revue of Psychiatry, Neurology and Experimental Psychology.* – 1910. – № 7. – P. 385–401.
113. Mc Grogan, A. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review /A. Mc Grogan, S. Sneddon, C.S. de Vries // *Neuroepidemiology.* – 2010. –Vol. 34. – P. 171–183.
114. Montero-Odasso, M. Dysphonia as first symptom of late-onset myasthenia gravis / M. Montero-Odasso // *J Gen Intern Med.*– 2006. – Vol.21, №6 – P.4–6.

115. Morales, B. First description of myasthenia gravis in Spain / B. Morales, B. Maestre, J.F. Ruiz, P.J. Garcia // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 1991. – Vol.54, №8 – P.846.
116. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries / J.B. Andersen, A.T. Heldal, A. Engeland [et al.] // *Acta Neurol. Scand.*– 2014. – Vol. 198. – P. 26–31.
117. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update / A. Evoli, P.E. Alboini, V. Damato [et al.] // *Ann N Y Acad Sci*. – 2018. – Vol. 1412, № 1. – P. 82-89.
118. Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly / J.M. Aragonés, I. Bolibar, X. Bonfill [et al.] // *Neurology*. – 2003. – Vol. 60. – P. 1024–1026.
119. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America / A. Jaretzki, R.J. Barohn, R.M. Ernstoff [et al.] // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55, №1.– P.16–23.
120. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases / B. Neumann, K. Angstwurm, P. Mergenthaler [et al.] // *Neurology*. – 2020. – Vol. 94, № 3. – P. 299-313.
121. Noninvasive Ventilation in Myasthenia Gravis / U.K. Misra, S. Kumar, V.K. Singh [et al.] // *Neurol India*. – 2020. – Vol. 68, № 3. – P. 648-651.
122. Ocular myasthenia gravis in an academic neuro-ophthalmology clinic: clinical features and therapeutic response / M.K. Mittal, R.J. Barohn, M. Pasnoor [et al.] *J Clin Neuromuscul Dis.*– 2011. – Vol.13, №1 – P.46–52.
123. Oda, K. Differences in acetylcholine receptor – antibody interaction between extraocular and extremity muscle fibers. In: *Myasthenia gravis and related disorders. Experimental and clinical aspects* / K. Oda // *Ann. N.Y. Acad., Sci.*– 1993. – Vol. 681. – P. 238–255.

124. Oda, K. Myasthenia gravis: antibodies to acetylcholine receptor in ocular myasthenia gravis / K. Oda, Y. Ito // *J Neurol.* – 1981. – Vol.225, №4 – P.251–258.
125. Oger, J. An update on laboratory diagnosis in myasthenia gravis / J. Oger, H. Frykman // *Clin. Chim. Acta.* –2015. – Vol. 444. – P. 126–131.
126. Oopik, M. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia / M. Oopik, A.E. Kaasik, J. Jakobsen // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 74. – P. 1638–1643.
127. Oosterhuis, H. Myasthenia gravis / H. Oosterhuis. – Groningen. : Groningen neurological press, 1997. – 364 p.
128. Oosterhuis, H.J. The natural course of myasthenia gravis: a long-term follow-up study / H.J. Oosterhuis // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1989. – Vol. 52. – P. 1121–1127.
129. Oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis / T. Imai, S. Suzuki, E. Tsuda [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2015. – Vol.51, №5.– P. 692–696.
130. Osserman, K.E. Myasthenia gravis /K.E. Osserman. –N.Y.: Grunea. Stratton, 1958.– 280 p.
131. Outcome of plasmapheresis in myasthenia gravis: delayed therapy is not favorable / A. Mandawat, H.J. Kaminski [et al.] // *Muscle Nerve.* –2011. – Vol. 43, № 4. – P. 578–584.
132. Park, S.Y. Incidence and Prevalence of Myasthenia Gravis in Korea: A Population-Based Study Using the National Health Insurance Claims Database / S.Y. Park, J.Y. Lee, N. G. Lim, Y.H. Hong // *J Clin Neurol.* –2016. – Vol. 12, № 3. – P. 340–344.
133. Pathogenesis of myasthenia gravis / A. Marx, A. Wilisch, A. Schultz [et al.] // *Virchows Arch.* – 1997. – Vol. 430. – P. 355–364.
134. Phillips, L.H. Epidemiology of Myasthenia Gravis / L.H. Phillips // *Ann. N.Y. Acad., Sci.*– 2003. – Vol. 9, № 98. – P. 407–412.



135. Poulas, K. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece / K. Poulas, E. Tsibri, A. Kokla // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 71, № 3. – P. 352–356.
136. Presence and pathogenic relevance of antibodies to clustered acetylcholine receptor in ocular and generalized myasthenia gravis / S. Jacob, S. Viegas, M.I. Leite [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2012. – Vol. 69, №8. – P. 994–1001.
137. Rituximab in AChR subtype of myasthenia gravis: systematic review / V. Di Stefano, A. Lupica, M.G. Rispoli [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2020. – Vol. 91, № 4. – P. 392-395.
138. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis / N. Zebardast, H.S. Patwa, S.P. Novella [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2010. – Vol. 41. – P. 375–378.
139. Romi, F. Myasthenia gravis: clinical, immunological and therapeutic advances / F. Romi, N.E. Gilhus, J.A. Aarli // *Acta Neurol. Scand.* – 2005. – Vol. 111, № 2. – P. 134–141.
140. Romi, F. Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance / F. Romi, G.O. Skeie, N.E. Gilhus, J.A. Aarli // *Arch. Neurol.* – 2005. – Vol. 62, №3. – P. 442–446.
141. Romi, F. Thymoma in Myasthenia Gravis: From Diagnosis to Treatment [Electronic resource] // *Autoimmune Diseases*. – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 474512. – 5 p. – Access mode: <http://www.hindawi.com/journals/ad>.
142. Rouseff, R.T. Diagnosis of Myasthenia Gravis / R.T. Rouseff // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10, № 8. – P. 1736.
143. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study / J.F. Howard, K. Utsugisawa, M. Benatar [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2017. – Vol. 16, № 12. – P. 976–986.

144. Sathasivam, S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis / S. Sathasivam // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* –2008. – Vol. 4, № 6. – P.317–327.
145. Schneider-Gold, C. Corticosteroids for myasthenia gravis / C. Schneider-Gold, P. Gajdos, K.V. Toyka // *Cochrane Database Syst Rev.* –2005. – Vol. 2. – P. 1–28.
146. Serum metabolomic response of myasthenia gravis patients to chronic prednisone treatment / M. Sengupta, A. Cheema, H.J. Kaminski [et al.] // *PLoS One.*– 2014. – Vol.9, №7. – e102635.
147. Sharp, H.R. Bulbar presentations of myasthenia gravis in the elderly patient / H.R. Sharp, A. Degrip, D.B. Mitchell, A. Heller // *J Laryngol Otol.* – 2001. – Vol. 115, № 1. – P. 1–3.
148. Silvestri, N.J. Rituximab in treatment-refractory myasthenia gravis / N.J. Silvestri, G.I. Wolfe // *JAMA Neurol.* – 2017. – Vol. 74. – P. 21–23.
149. Silvestri, N.J. Treatment-refractory myasthenia gravis / N.J. Silvestri, G.I. Wolfe // *J Clin Neuromuscul Dis.* – 2014. – Vol. 15. – P. 167–178.
150. Somnier, F.E. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark. A longitudinal and comprehensive population survey / F.E. Somnier, N. Keiding, O.B. Paulson // *Archives of neurology.* – 1991. – Vol. 48, № 7. – P. 733–739.
151. Somnier, F.E. The occurrence of anti-titin antibodies and thymomas: a population survey of myasthenia gravis, 1970– 1999 / F.E. Somnier, P.J.H. Engel // *Neurology.* – 2002. – Vol. 59. – P. 92–98.
152. Storm-Mathisen, A. Epidemiology of myasthenia gravis in Norway / A. Storm-Mathisen // *Acta Neurol. Scand.* – 1984. – Vol. 70. – P. 274–284.
153. Study Using the National Health Insurance Claims Database / S. Y. Park, J. Y. Lee, N.G. Lim [et al.] // *Journal of Clinical Neurology.* – 2016. – Vol. 12, № 3. – P. 340–344.

154. Suh, J. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients / J. Suh, J. M. Goldstein, R. J. Nowak // *The Yale Journal of Biology and Medicine*. – 2013. – Vol. 86, № 2. – P. 255–260.
155. Suljic, E. How the application of human immunoglobulin in the treatment of myasthenia crisis changed the outcome of the disease / E. Suljic, A. Kavazovic, N. Loncarevic // *Med. Arh.* –2010. – Vol. 64, № 1. – P. 7–10.
156. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome / D. Grob, E.L. Arsura, N.G. Brunner [et al.] // *Ann New York Acad Sci.* – 1987. – Vol. 505. – P. 472 – 499.
157. The Different Roles of the Thymus in the Pathogenesis of the various Myasthenia Gravis Subtypes /A. Marx, F. Pfister, B. Schalke [et al.] // *Autoimmun Rev.* –2013. – Vol. 12, № 9. – P. 875–884.
158. The Epidemiology of Myasthenia Gravis in Korea / S.L. Hyung, S.L. Hye, Y. Ha [et al.] // *Yonsei Med J.* – 2016. – Vol. 57, № 2. – P. 419–425.
159. The pathological basis of thymoma-associated myasthenia gravis / H. Muller-Hermelink, A. Marx, K. Geuder [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* –1994.– Vol. 681.–P. 56–65.
160. Thymectomy and antimuscle antibodies in nonthymomatous myasthenia gravis / F. Romi, N.E. Gilhus, J.E. Varhaug [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* –2003.– Vol. 998.– P. 481–490.
161. Tiamkao, S. Prevalence of factors associated with poor outcomes of hospitalized myasthenia gravis patients in Thailand. / S. Tiamkao, S. Pranboon, K. Thepsuthammarat, K. Sawanyawisuth // *Neurosciences.* – 2014. – Vol. 19, №4. – P. 286.
162. Treatment of myasthenia gravis: a surgical profile / M.A. Quddus, M.M. Rahman, Z.I. Ali [et al.] // *Mymensingh Med. J.* –2009. – Vol. 18, № 2. – P. 203–207.
163. Treatment of refractory myasthenia gravis by double-filtration plasmapheresis and rituximab: A case series of nine patients and literature review /

H.N. Bennani, E. Lagrange, J. Noble [et al.] // *J Clin Apher.* – 2021. – Vol. 36, № 3. – P. 348-363.

164. Vincent, A. Autoantibodies at the neuromuscular junction - link to the central nervous system / A. Vincent // *Re. Neurol. (Paris).* –2014. –Vol.170, № 10. – P. 584–586.

165. Vincent, A. Impact commentaries. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays / A. Vincent // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* –2012. – Vol. 83, № 3. – P. 237–238.

166. Vincent, A. In vitrosynthesis of antiacetylcholine receptor antibodies by thymic lymphocytes in myasthenia gravis /A. Vincent, G.K. Scadding, C. Clarke et al. // *Lanset.* – 1978.– Vol. 1. – P.305–307.

167. Wang, L. Clinical predictors for the prognosis of myasthenia gravis / L. Wang, Y. Zhang, M. He // *BMC Neurology.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 77.

168. Yuka, O. Survey of epidemiology, clinical picture and current treatments for elderly-onset ( $\geq 65$  years) patients with myasthenia gravis in Nagano Prefecture, Japan / O. Yuka, N. Michitaka, Y. Takuhiro [et al.] // *Neurology and Clinical Neuroscience.* – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 107–112.

169. Zhu, M. Double seropositivity for AChR and MuSK autoantibodies in myasthenia gravis / M. Zhu, V.A. Lennon // *Neuromuscul Disord.* – 2020. – Vol. 30, № 7. – P. 533.

## Список пациентов

№	ФИО	№ истории
1.	А.Г. К-ва	3569
2.	Т.А. К-ва	20421
3.	Л.Б. Б-ва	15191
4.	Л.Н. В-ва	3015
5.	Н.М. Н-ко	27592
6.	Т.Н. О-ва	3776
7.	Е.И. Д-ва	2161
8.	В.А. К-ин	13326/5
9.	Л.Н. Б-на	2485/1
10.	О.В. Ч-ко	14182/5
11.	А.Е. М-ов	1887
12.	В.Г. С-на	2729/1
13.	Г.А. Н-ва	4390
14.	Л.К. Ш-на	37928
15.	В.В. В-ин	6721
16.	М.В. К-ва	4140
17.	М.Ю. К-ий	4369
18.	О.н. Г-кая	31058
19.	Н.П. А-кая	3959
20.	Е.В. М-ко	113
21.	С.Г. С-ва	42543
22.	В.С. Л-ин	22180
23.	Г.И. Л-на	947
24.	Л.А. Б-на	44067
25.	А.Г. Г-ва	33286
26.	Л.Ю. А-ва	49837

27.	М.Е. Г-ва	46566
28.	Г.Х. А-ва	43156
29.	Т.М. С-на	41370
30.	В.В. М-ва	2915/1
31.	Ю.С. С-ва	3195
32.	И.Н. М-ев	35267
33.	В.И. С-ва	12899
34.	К.А. К-ва	794
35.	А.А. Н-ов	2244
36.	Э.Р. К-ва	5079
37.	В.В. Е-ва	3002
38.	Д.Д. Х-ва	5979
39.	Е.в. К-на	35302
40.	Ю.В. Ш-ва	25509
41.	Е.Н. М-ва	1945
42.	К.Э. К-ян	166
43.	Н.В. Ч-ва	13919
44.	Н.Т. Б-ак	1555
45.	Н.Б. Л-ва	40445
46.	А.И. Ор-ов	35179
47.	В.И. П-чук	19680
48.	И.П. Ш-лер	16799
49.	В.Л. Ш-на	3263
50.	Л.Т. К-ва	39087
51.	И.К. Ш-ко	15814
52.	В.А. А-ин	1929
53.	Ю.Б. О-ев	5043

54.	А.А. Д-к	2280/1
55.	В.В. Ц-ва	3628
56.	М.Н. З-на	2887
57.	А.А. Е-ов	37001
58.	Н.В. В-ва	1437
59.	Р.В. К-ва	21294
60.	А.А. Ш-ва	8179
61.	А.А. Ш-ка	7063/1
62.	Т.А. В-ва	4135
63.	Е.В. П-на	21573
64.	Н.И. К-юк	6090
65.	Е.Б. М-ва	28214
66.	И.И. З-на	3910
67.	А.И. У-ов	4129
68.	Э.П. Б-ан	37624
69.	А.С. Ш-ва	3441
70.	Л.С. О-ва	3511
71.	И.М. Т-ов	4695/1
72.	И.И. Л-он	30643
73.	Г.П. Г-на	38279
74.	Б.М. С-ев	715
75.	В.С. П-ов	32567
76.	Г.Н. П-ва	3759
77.	В.С. П-ва	17872
78.	Л.А. С-ва	23834
79.	Ю.С. Б-ва	4093
80.	Н.А. Г-ур	2340
81.	Н.А. К-ва	21978
82.	Н.М. А-ва	1508

83.	М.С. Д-на	889/1
84.	Г.А. Ж-на	38137
85.	Л.С. К-ва	4827/1
86.	В.М. К-ий	21263
87.	Т.В. А-ва	4657
88.	А.И. А-ва	12377
89.	Р.И. Гл-их	813/1
90.	В.Б. Д-ер	1588/1
91.	Н.Е. Д-ва	2211
92.	А.М. Д-ва	4205
93.	С.В. Е-ов	25440
94.	Е.М. З-ая	2429/1
95.	В.А. К-ов	48749
96.	А.Л. М-ва	37261
97.	Л.Е. М-ев	3040
98.	Г.Г. М-ва	114
99.	О.Л. Н-ва	4152
100.	Б.В. П-ов	3389
101.	В.К. Р-ов	2938/1
102.	Л.Р. Р-ва	28821
103.	Л.Л. Р-ев	3118
104.	Н.С. С-на	1966
105.	Р.И. Т-ва	4195
106.	Т.Ф. Т-ва	13904
107.	Д.А. И-ов	641
108.	А.Ю. Ш-ов	29010
109.	Е.А. П-ва	2772
110.	Т.К. Б-ва	743
111.	И.В. Б-ва	39768

112.	В.В. В-ин	2354
113.	М.А. Г-на	474/1
114.	А.Г. К-ов	2564
115.	Ю.П. К-ва	32977
116.	В.А. К-ьев	2801
117.	В.В. К-на	15003/5
118.	С.Ю. К-ко	3660
119.	М.О. Л-ва	3973
120.	Б.И. Л-ов	4137
121.	Р.Д. С-ов	3323/1
122.	Л.А. Т-ина	32487
123.	Т.В. Х-ва	9332
124.	А.Е. Ц-ов	11998
125.	З.В. Д-ва	2392
126.	Л.Ф. М-ев	6461
127.	Г.М. Б-ов	155/1
128.	Н.В. В-ва	30045
129.	С.И. В-ев	873/1
130.	В.И. В-ва	5233/1
131.	К.И. Д-ов	41227
132.	А.П. Ж-ко	17717
133.	А.А. За-ов	33760
134.	Т.С. К-на	24241
135.	Т.А. К-ва	13533
136.	Е.С. К-ва	2662/1
137.	С.Н. Л-ин	22672
138.	Е.М. Л-ий	868
139.	А.Е. М-ва	22929
140.	Т.М. П-ич	8976

141.	Л.А. П-ва	6106/1
142.	Е.В. П-ов	5970/1
143.	В.М. С-ин	48188
144.	Ю.А. С-на	16589
145.	Н.О. С-ов	3852
146.	В.И. Ф-ва	37092
147.	Т.В. Ф-ва	30862
148.	В.И. Ф-ко	3021
149.	Е.В. Х-ко	10481
150.	Т.О. К-ва	18772
151.	Е.М. Ш-ко	11213
152.	В.В. К-ва	42407
153.	Н.А. А-ая	4674
154.	Л.И. А-ва	4863/1
155.	О.Т. Б-ко	15268
156.	Е.Ю. Б-на	29643
157.	М.Г. В-ва	13237
158.	Ю.В. Г-янц	82278
159.	В.М. Г-ер	693
160.	Л.А. Г-на	4277/1
161.	Т.Б. Ерема	4255
162.	А.Н. З-ая	283
163.	Т.И. К-ва	644/1
164.	Л.А. К-ва	3960
165.	А.П. К-ва	3950
166.	Е.С. К-ва	19681
167.	С.Ю. Л-ев	35963
168.	Г.Е. Ле-ва	351
169.	А.В. М-ов	3889/1

170.	В.А. М-ин	37175
171.	О.А. О-ел	10409
172.	Е.В. П-ва	25856
173.	Л.М. П-ин	2378
174.	Е.А. Р-ва	7023
175.	Е.Р. С-ва	858
176.	Н.В. С-ва	3269
177.	Н.А. Х-ва	27565
178.	Е.С. Х-л	32221
179.	В.В. Ч-ва	1101/1
180.	Г.Я. Ю-н	9808
181.	Н.С. Ф-ва	35656
182.	Е.А. Ф-ва	4417
183.	Г.А. П-ва	2636/1
184.	И.А. Б-ов	7166
185.	А.Н. Б-ов	11327
186.	В.И. В-ов	31719
187.	В.Б. Д-ев	6277
188.	В.Н. Ж-ов	15170
189.	И.В. К-ев	19807
190.	Л.Н. Кна	17063/5
191.	Т.К. Кна	909/1
192.	В.В. Л-ин	8840
193.	М.Б. Л-иц	28771
194.	В.А. Л-ис	36001
195.	Л.Н. Л-на	5343/1
196.	Е.М. М-ва	31539
197.	К.А. М-ва	12418
198.	В.Н. М-ко	3403

199.	Ю.В. О-ов	38235
200.	Р.Б. П-ва	11177
201.	С.Ю. П-ва	21499
202.	Н.А. П-ез	11337
203.	В.П. Р-ан	17720
204.	Б.А. С-ов	3758/1
205.	А.В. С-ин	20038
206.	Е.Е. Т-ва	1152
207.	И.В. Т-их	16822
208.	И.М. Т-ко	4280/5
209.	М.А. Т-ва	33256
210.	А.А. Ха-ва	7510
211.	Н.А. Ц-ва	32555
212.	Б.Ф. Ш-ий	1243/1
213.	Я.К. Б-на	16406
214.	С.Н. В-ва	39854/2
215.	Л.П. В-ва	37896
216.	Л.В. Д-га	358
217.	Т.Б. Д-ва	32428
218.	А.Н. Е-ев	19125
219.	В.Б. Ж-ов	1106
220.	Е.Д. З-ва	28307
221.	И.С. З-ва	17875
222.	С.А. И-ов	25042
223.	Д.С. И-ая	19405
224.	А.А. Л-ий	9472
225.	В.Г. Н-ев	14866
226.	Т.В. П-ва	4264/1
227.	В.В. Р-ва	26134



228.	Г.И. С-ов	36884
229.	Ю.Д. С-ко	27765
230.	Н.Н. С-ев	3495/1
231.	Т.М. С-та	30894
232.	С.В. С-ва	31392
233.	Н.Н. А-ва	2702/1
234.	М.А. Г-ев	573/1
235.	А.А. К-ко	4512/1
236.	Н.Н. Р-ва	5210/1
237.	И.А. Е-ко	40599
238.	О.В. Ч-ва	9515
239.	Т.А. А-ва	27392
240.	А.Е. Б-ва	746
241.	Н.С. Б-ев	21806
242.	А.А. В-ов	27541
243.	В.Н. Г-ий	5364/1
244.	Т.И. Г-юк	27760
245.	О.В. Г-ва	27279
246.	Г.Г. Д-на	45952
247.	В.Я. К-на	5691/1
248.	В.П. К-ко	18765
249.	З.Г. К-ва	213/1
250.	Н.А. К-на	31888
251.	Н.А. Н-ва	5330/1
252.	Н.В. П-ва	39792
253.	Е.А. П-ко	30898
254.	А.С. Р-ас	35501
255.	Е.В. С-ий	916
256.	В.Ф. С-ва	30001

257.	В.А. С-ин	42379
258.	В.А. С-ва	13699
259.	Р.В. Ф-ук	4703/5
260.	Л.А. Ф-ва	11547/5
261.	Т.А. Ф-ва	28200
262.	В.Н. Я-ва	26984
263.	И.Н. Б-на	31670
264.	А.А. В-ий	3937
265.	Г.А. А-ов	8652
266.	Г.А. А-ва	16229/5
267.	Г.В. Б-ая	6466/
268.	А.Н. Г-на	31656
269.	С.П. И-ов	19099
270.	А.И. К-ов	19528
271.	А.Д. К-он	33224
272.	Л.М. К-ва	35630
273.	В.И. К-ин	6910/1
274.	В.Е. К-на	381/5
275.	Л.Б. Ку-йн	20908
276.	В.М. Л-ва	35221
277.	Л.А. М-юк	39591
278.	Н.И. М-ко	9515
279.	И.А. Н-ий	7856/1
280.	И.И. Р-ко	8064/5
281.	Н.М. Р-ов	5371/1
282.	В.А. Р-ов	4364/1
283.	С.Д. С-ов	29324
284.	Г.В. С-на	3517
285.	С.А. Ч-на	29740

286.	С.В. А-ин	4957/1
287.	Е.В. З-ва	2628/1
288.	Н.А. А-ва	28763
289.	В.К. Г-ло	7280/1
290.	Е.В. П-ва	11485
291.	Г.И. С-ев	15058/5
292.	Е.С. А-ва	15859
293.	Т.И. Б-ва	9904
294.	Т.Л. Б-ва	626/5
295.	В.Н. Б-ва	32417
296.	Т.И. Б-ва	29714
297.	А.В. Ва-ев	22320
298.	Л.А. В-ва	23311
299.	С.В. В-ев	736/5
300.	А.И. И-ов	3183/1
301.	Н.Н. К-ва	13265/5
302.	Э.С. К-ко	40950
303.	С.Н. К-ов	7997/5
304.	О.В. К-ая	4879/5
305.	В.Д. К-нд	19226
306.	А.А. Н-на	17456
307.	В.А. П-ха	5265/5
308.	С.С. Р-ая	10573
309.	С.Н. С-ов	44381
310.	М.А. Т-ая	20387
311.	Н.И. Т-ва	31149
312.	С.А. У-ва	8028
313.	Р.А. Ц-ан	50522
314.	А.М. Ш-ва	25655

315.	Е.В. Ш-ед	6020/5
316.	Р.Р. А-де	4464
317.	В.А. К-ва	38912
318.	М.Я. С-на	5914
319.	В.А. С-ин	750
320.	И.А. С-ых	30818
321.	О.Б. К-ов	1351/1
322.	Л.А. Б-ва	9766
323.	О.Л. Б-ва	41818
324.	Г.В. В-ва	46585
325.	Н.А. В-ов	39299
326.	В.А. Г-ов	26675
327.	Н.И. Д-на	16868/5
328.	Г.В. Дь-ва	10169/5
329.	А.А. Е-нс	21726
330.	И.В. З-ая	30604
331.	Н.П. З-ва	40410
332.	Л.Ф. И-на	11239/5
333.	К.Ю. К-ев	28487
334.	В.А. К-ва	3136
335.	Ю.В. К-ов	4269/5
336.	Н.А. К-ва	31541
337.	Р.Н. М-ва	34759
338.	А.А. Н-на	30655
339.	Г.А. П-ва	21240
340.	Л.П. П-ва	31805
341.	В.П. П-ва	23743
342.	Ф.А. Р-ин	8239/5
343.	Е.А. С-ва	10427

344.	И.И. Тва	33040
345.	Л.Н. Ш-на	31730
346.	В.Н. Я-в	48460
347.	Е.Г. В-ва	42909
348.	Е.М. Г-ко	37783
349.	Я.М. А-гов	35309
350.	С.Н. Б-ий	34201
351.	Р.И. Д-на	13725
352.	Н.В. Д-на	1713/5
353.	А.И. З-ев	26535
354.	В.В. И-ов	29079
355.	В.К. И-ко	35899
356.	Е.О. И-на	9517
357.	А.В. К-ов	14112/5
358.	Ю.А. К-ва	12094
359.	Л.Ю. К-ва	8837
360.	В.В. П-гин	45362

361.	А.А. П-ла	14196/5
362.	Е.П. С-на	9085
363.	Н.Н. С-ва	40497
364.	С.Н. Ф-ан	19156/5
365.	Т.Б. Ш-их	о 4526
366.	И.П. А-на	29079
367.	В.К. И-ко	34089
368.	Л.Ф. Б-ва	46174
369.	А.Ф. Д-ов	43871
370.	А.С. П-ар	42400
371.	Е.П. Р-ва	33951
372.	В.И. С-ва	33546
373.	В.Ф. С-нг	38169
374.	В.Д. Ф-юк	50459
375.	Р.С. Б-ая	50063
376.	И.Ю. П-ев	3569