

На правах рукописи

НАЛЬКИН
СЕРГЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

КОМПЛЕКСНАЯ КЛИНИКО-НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: Лобзин Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Григорьева Вера Наумовна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ

Михайлов Владимир Алексеевич
доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения интегративной терапии больных психоневрологического профиля ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ

Защита состоится «___» _____ 2022 г. в _____ час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Миастения – хроническое аутоиммунное неврологическое заболевание, обусловленное выработкой специфических антител к различным регионам нервно-мышечного синапа (Narayanawami P. et al., 2021). Миастения может дебютировать в любом периоде жизни, однако в большинстве случаев первые клинические проявления заболевания возникают у пациентов молодого и среднего возраста (Dresser L. et al., 2021). Ежегодно в США на лечение одного пациента с миастенией выделяется около 25 000 долларов. Затраты на медикаментозное лечение больных составляют 9,4 млн долларов в год, большая часть из которых приходится на внутривенное введение иммуноглобулинов (Stojanov A. et al., 2019). Миастения может иметь прогрессирующее течение, приводить к потере трудоспособности и значительному снижению качества жизни больного (Boscoe A.N. et al., 2019). Ранее миастения считалась относительно редко встречающимся заболеванием, однако в течение последних пятидесяти лет, благодаря внедрению современных методов диагностики и увеличению средней продолжительности жизни, имеет место рост удельного веса больных во всех возрастных группах (Хатхе Ю.А. и соавт., 2018; Treves T.A. et al., 2019). Показатель распространенности миастении в мире составляет от 2 до 32 на 100 тыс. В России частота встречаемости миастении варьирует между регионами, составляя в среднем около 10–16 больных на 100 тыс. населения (Алексеева Т.М. и соавт., 2018).

В течение последних 20 лет в международной литературе активно обсуждаются вопросы, посвященные оценке когнитивных процессов у больных миастенией. По данным проведенных ранее исследований, обнаружена высокая распространенность субъективных жалоб на снижение концентрации внимания, ухудшение памяти и других когнитивных функций (Ayres. A. et al., 2020). В исследовании М.В. Eizaguirre et al. (2017), была подтверждена высокая распространенность нарушений внимания (37,5%), вербальной памяти (33,3%) и лобных функций (29,2%) среди больных миастенией.

В настоящее время нет единого взгляда на патогенез когнитивных нарушений при миастении. В качестве основной причины формирования когнитивных расстройств большинство авторов рассматривают дисфункцию базальной холинергической системы, развивающуюся в результате перекрестного взаимодействия антител к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) с холинерги-

ческими нейронами различных регионов головного мозга (Jordan B. et al., 2017; Sabre L. et al., 2019). В тоже время ряд авторов придерживается мнения, что антитела к ацетилхолиновым рецепторам не способны проникать в достаточном количестве через гематоэнцефалический барьер и оказывать существенного отрицательного влияния на когнитивную сферу (Eizaguirre M.B. et al., 2017; Rüter A.M. et al., 2020). Таким образом, в настоящее время не существует четких представлений о патогенезе, характере и степени выраженности когнитивных расстройств у пациентов с миастенией. Это определяет актуальность изучения когнитивной сферы для оптимизации лечения миастении.

Степень разработанности темы

Нарушения когнитивных функций у пациентов с миастенией отмечены многими учеными, однако данные о частоте их встречаемости и степени выраженности носят противоречивый характер, и трактуются по-разному (Jordan B. et al., 2017; Eizaguirre M.B. et al., 2017; Ayres A., 2020). Легкие и умеренные когнитивные расстройства не всегда корректно диагностируются и могут оставаться не выявленными при использовании недостаточно чувствительных нейропсихологических методик.

В настоящее время является актуальным изучение концентрации мозгового нейротрофического фактора при различных заболеваниях, сопровождающихся нарушениями когнитивных функций. Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют, что уменьшение выработки мозгового нейротрофического фактора является важным звеном в патогенезе когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера, Гентингтона, депрессии и сосудистых заболеваниях головного мозга (Nguyen K.Q. et al., 2016; Trombetta I. C. et al. 2020; Zhang E. et al., 2020). Однако в доступной литературе отсутствуют исследования, посвященные сопоставлению результатов нейропсихологического обследования больных миастенией с уровнем нейротрофинов.

Цель исследования

Оценить когнитивные функции у больных миастенией на основании комплексного клиничко-нейропсихологического и лабораторного исследования.

Задачи исследования

1. Выполнить комплексное нейропсихологическое обследование больных миастенией, сопоставить полученные результаты с данными клиничко-неврологического обследования.

2. Изучить когнитивные функции у больных миастенией с тимомой, до и после проведения операции тимэктомии.

3. Оценить влияние уровня тревоги на показатели когнитивных функций больных миастенией.

4. Изучить количественное содержание мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови и оценить его взаимосвязь с показателями когнитивных функций больных миастенией.

5. Оценить концентрацию антител к ацетилхолиновым рецепторам в сыворотке крови больных миастенией и провести ее сопоставление с результатами нейропсихологического тестирования.

Научная новизна исследования

Обнаружены и проанализированы связи между клинико-неврологическими проявлениями миастении и показателями когнитивных функций, что позволило выделить особенности когнитивных процессов в зависимости от длительности, тяжести заболевания, а также от наличия тимомы.

Выполнено сопоставление результатов нейропсихологического тестирования с уровнем концентрации мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови больных миастенией. Полученные в исследовании данные позволили уточнить патогенетические особенности развития интеллектуально-мнестических нарушений при миастении.

Определена отрицательная корреляционная связь между уровнем антител к ацетилхолиновым рецепторам в сыворотке крови и выраженностью лобной дисфункции у больных миастенией.

Изучена выраженность тревоги у больных миастенией, проанализирована ее связь с показателями нейропсихологических методов обследования.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Определена высокая частота встречаемости когнитивных нарушений у пациентов с миастенией, которая коррелирует с тяжестью и продолжительностью заболевания.

Установлено, что у больных миастенией с тимомой, до удаления вилочковой железы, наблюдаются более выраженные когнитивные нарушения в сравнении с пациентами после тимэктомии.

Выявлено, что у больных миастенией мозговой нейротрофический фактор имеет более низкие значения в сыворотке крови в сравнении с контрольной

группой. Уровни мозгового нейротрофического фактора коррелируют с выраженностью когнитивных нарушений, формой миастении и продолжительностью заболевания.

Использование комплексного нейропсихологического обследования необходимо для дифференциальной диагностики и выявления коморбидных когнитивных и тревожных расстройств, что должно способствовать оптимизации терапии и улучшению качества жизни пациентов с миастенией.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование состояло из нескольких этапов:

- на первом этапе изучены данные российской и зарубежной литературы, посвященные тематике когнитивных нарушений у пациентов с миастенией, всего 216 источников, из них 82 работ отечественных и 134 зарубежных авторов.

- на втором этапе выполнено комплексное клиническо-неврологическое, нейропсихологическое и лабораторное обследование 93 пациентов с миастенией, получавших стационарное лечение на базе неврологических отделений больницы им. Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» в период с 2015 по 2019 год, а также 46 лиц контрольной группы.

- полученные результаты были сопоставлены с учетом клинической формы миастении, наличия тимомы и сопутствующих соматических заболеваний с выполнением сравнительного статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявленные у пациентов с миастенией нейропсихологические особенности в сопоставлении с результатами клинических и лабораторных методов обследования свидетельствуют об отрицательном влиянии длительно текущего аутоиммунного процесса на состояние когнитивных функций.

2. Больные миастенией с тимомой имеют повышенный риск развития когнитивных нарушений в сравнении с пациентами без опухолей тимуса. Выраженность когнитивных расстройств уменьшается спустя 6 месяцев после операции тимэктомии.

3. Пациенты с миастенией имеют пониженный уровень мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови, значения которого коррелируют с выраженностью когнитивных нарушений.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов завершённой научно-исследовательской работы основана на репрезентативном объёме выборки, проведении большого количества измерений и подтверждена соответствующими методиками статистической обработки полученных данных с использованием лицензионных программ STATISTICA 8.0 и Microsoft Excel 2016. Сформулированные в диссертационном исследовании положения, клинические рекомендации и выводы аргументированы и логически связаны с результатами наблюдений.

Основные материалы диссертационного исследования были представлены на юбилейном конгрессе с международным участием «XX Давиденковские чтения» в рамках доклада «Апробация нейропсихологических методик для определения наличия и степени выраженности когнитивных нарушений у больных миастенией» (Санкт-Петербург, 2018) и на юбилейной конференции «Преемственность поколений – залог успешного развития медицины» в рамках доклада «Комплексная клиничко-нейропсихологическая оценка когнитивных функций у больных миастенией» (Санкт-Петербург, 2019).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно сформулированы цели и задачи исследования, разработан индивидуальный план научных исследований. Автором лично выполнено клиничко-неврологическое и нейропсихологическое обследование всех пациентов, включённых в исследование. Совместно с врачами лабораторной и функциональной диагностики осуществлялись выполнение и оценка нейрофизиологических и лабораторных методов обследования. Автором самостоятельно выполнен анализ результатов научного исследования, сформулированы и изложены основные положения, выводы, а также практические рекомендации. Текст диссертации и автореферата написан лично автором. Личное участие подтверждено актом проверки первичной документации и актами внедрения.

Публикации

По материалам диссертационного исследования было опубликовано 12 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, состоит из введения, описания материалов и методов исследования, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка литературы, который включает 216 источников, из них 82 работ отечественных и 134 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 25 рисунками и 14 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование выполнено на базе неврологических отделений больницы им. Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» в период с 2015 по 2019 год.

Основная группа включала 93 пациента с миастенией в возрастном диапазоне от 18 до 69 лет (средний возраст $48,4 \pm 15,4$ лет). Из исследуемой группы исключались больные, имеющие в анамнезе неврологические или соматические заболевания в стадии декомпенсации, сопровождающиеся развитием когнитивных нарушений; больные, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, тяжелую черепно-мозговую травму; пациенты, принимающие медикаменты, негативно влияющие на показатели когнитивных функций.

В группу контроля были включены 46 добровольцев в возрастном диапазоне от 24 до 69 лет (средний возраст $47,2 \pm 13,5$ лет), прошедшие комплексное обследование в рамках диспансеризации, у которых не установлены тяжелые соматические, неврологические или психические заболевания и не имеющие жалоб на нарушение функции памяти или внимания. Статистически значимых различий по половому составу и возрасту между обследованными группами не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1 - Возрастной и половой состав основной и контрольной группы

Группы пациентов	Средний возраст, лет	Пол	Число пациентов	
			Абс. число (%)	Всего
Больные миастенией	$48,4 \pm 15,4$	м	38 (40,9%)	93
		ж	55 (59,1%)	
Контрольная группа	$47,2 \pm 13,5$	м	16 (34,7%)	46
		ж	30 (65,3%)	

Согласно данным анамнеза, среди пациентов с миастенией и контрольной группы преобладали лица, имеющие средне-специальное и высшее образование. (таблица 2).

Таблица 2 – Уровень образования обследованных групп

Образование	Основная группа (n=93)		Контрольная группа (n=46)		P
	n	%	n	%	
Высшее	34	36,6%	15	32,6%	>0,05
Средне-специальное	51	54,8%	28	60,9%	>0,05
Среднее общее (11 классов)	5	5,4%	2	4,3%	>0,05
Основное общее (9 классов)	3	3,2%	1	2,2%	>0,05

Клинико-неврологическое обследование. Диагностика миастении осуществлялась на основании комплексного обследования. Сбор анамнеза начинался с выявления характерных жалоб на наличие слабости, быстрой мышечной утомляемости, диплопии, гнусавости голоса и поперхивания при приеме пищи. При сборе анамнестических данных учитывался возраст дебюта миастении, ее продолжительность, наличие и степень компенсации сопутствующих соматических заболеваний.

Неврологический осмотр пациента выполнялся по общепринятой методике (Триумфов, А.В., 1974; Скоромец А.А. и соавт., 2009).

Фармакологические методы диагностики (прозерина проба). Выполнение прозерина пробы осуществлялось с использованием 0,05% раствора неостигмина метилсульфа. Доза вводимого препарата определялась индивидуально, с учетом массы тела (от 50 до 60 кг – 1,5 мл; от 60 до 80 кг – 2,0 мл; от 80 до 100 кг – 2,5 мл). Оценка пробы выполнялась спустя 30 минут после подкожной инъекции лекарственного средства.

Нейрофизиологические методы исследования. Для верификации заболевания и проведения дифференциальной диагностики, всем больным была выполнена стимуляционная и игольчатая электронейромиография. В исследовании применялся метод непрямой ритмической стимуляции супрамаксимальными импульсами наиболее сильно пораженной мышцы.

Лучевые методы исследования. С целью выявления опухолей тимуса пациентам с миастенией выполнялась компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) органов грудной клетки. КТ грудной клетки была выполнена 62 (66,7%) больным миастенией с помощью аппарата «Siemens Somatom Definition AS» с напряжением на трубке в диапазоне от 70 до 150 кВ и шагом 1 мм. МРТ органов грудной клетки была проведена 19 (20,4%) пациентам с миастенией с использованием томографа «Signa Excite HD» 1,5 Тл.

Лабораторные методы диагностики. Уровень антител к ацетилхолиновым рецепторам в сыворотке крови был определен у 30 (32,3%) пациентов с миастенией и 30 (65,2%) контрольной группы. Для исследования использовался иммуноферментный набор Medizym anti-AChR, согласно инструкции фирмы «Medipan GmbH». Тест оценивался как положительный при концентрации антител к АХР более 0,5 нмоль/л.

Концентрация мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови была изучена у 30 (32,3%) больных миастенией и у 20 (43,5%) добровольцев группы контроля. Исследование выполнялось иммуноферментным методом при помощи наборов фирмы «R&D» Systems ELISA в полном соответствии с приложенными инструкциями от производителя. Порог определения мозгового нейротрофического фактора составил 20 пг/мл.

Методики оценки когнитивных функций. Оценка когнитивных процессов проводилась с использованием комплексного нейропсихологического обследования, включающего методики для оценки мышления, устойчивости внимания, долговременной и кратковременной памяти. Обследование включало краткую шкалу оценки психического статуса (англ. «Mini-Mental State Examination» - MMSE), батарею лобной дисфункции (англ. «Frontal Assessment Battery» - FAB), тест рисования часов, методику «Заучивание 10 слов по А.Р. Лурия», методику «таблицы Шульте».

Оценка уровня эмоциональной напряженности. Для изучения уровня тревоги использовалась шкала Спилбергера Ч.Д. в адаптации Ханина Ю.Л.

Методы статистической обработки полученных результатов. Для выполнения поставленных в данной диссертационной работе целей и задач, все результаты нейропсихологической диагностики были проверены методами статистической обработки данных при помощи лицензионного программного обеспечения Microsoft Excel 2016 и STATISTICA 8.0 (StatSoft®, Inc., USA). Были

рассчитаны показатели стандартного отклонения и средней арифметической величины. Определение значимости различий между независимыми группами при нормальном распределении выполняли при помощи t-критерия Стьюдента, а в случае ненормального распределения при помощи непараметрического теста Манна—Уитни. Оценку корреляции в случае нормального распределения данных выполняли с использованием коэффициента Пирсона, а при ненормальном распределении при помощи коэффициента Спирмена. Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Общая клинико-неврологическая характеристика обследованных больных.

Среди обследованных пациентов с миастенией глазная форма заболевания была диагностирована в 27 (29,0%), генерализованная – в 66 (71,0%) случаях.

Определение тяжести клинических симптомов миастении осуществлялось на фоне предварительной отмены АХЭП при помощи шкалы QMGS (англ. «Quantitative Myasthenia Gravis Score») (Barohn R.J. et al., 1998). Легкая степень тяжести миастении была выявлена у 27 (29,0%), средняя – у 57 (61,3%), тяжелая – у 9 (9,7%) больных.

Средний возраст начала клинических проявлений миастении составил $41,2 \pm 17,3$ года (минимум – 7, максимум – 68 лет). Отмечено наличие двух возрастных пиков заболевания: от 21 до 30 лет и от 51 до 60 лет. Данные по возрасту дебюта заболевания представлены на рисунке 1.

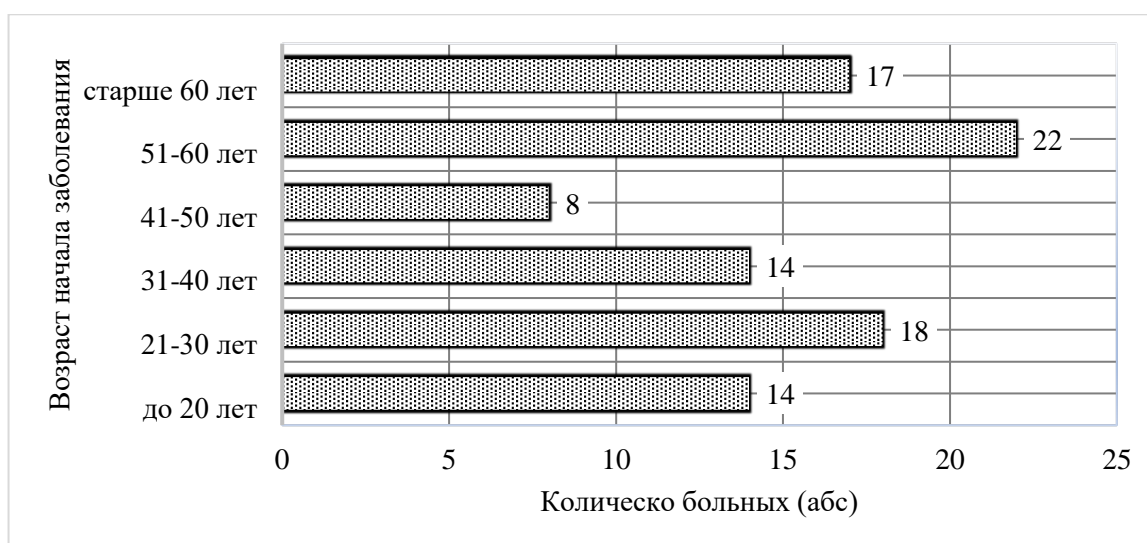


Рисунок 1 - Распределение больных миастенией по возрасту дебюта заболевания

Продолжительность миастении варьировала от 3 месяцев до 41 года, составляя в среднем $7,2 \pm 8,6$ лет. Средняя длительность заболевания у пациентов с глазной формой миастении составила – $3,8 \pm 3,8$ лет, с генерализованной формой – $8,7 \pm 9,7$ лет.

По данным КТ или МРТ органов грудной клетки, опухоли тимуса были диагностированы у 27 (29%) больных. Среди них, тимэктомия, на момент проведения обследования, выполнена в 17 случаях.

Всем пациентам выполнено клинико-неврологическое обследование с подробным изучением глазодвигательных функций, речи, а также силы различных мышечных групп по пятибалльной шкале. Частота встречаемости основных клинических симптомов представлена на рисунке 2.

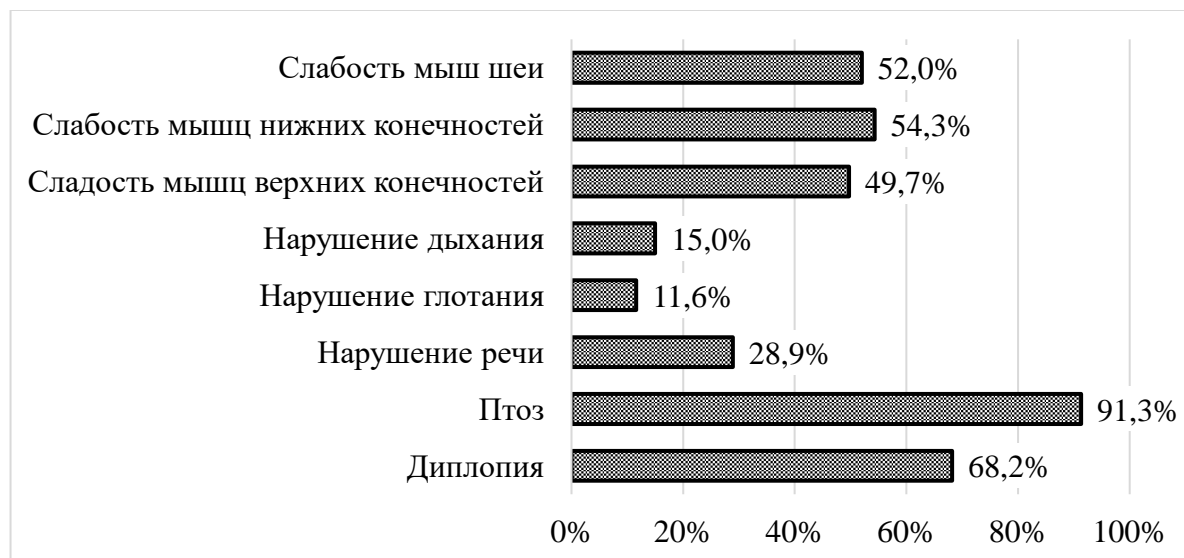


Рисунок 2 – Частота встречаемости основных клинических симптомов у пациентов с миастенией

Общая характеристика когнитивных функций по данным нейропсихологического обследования.

В диссертационном исследовании использовалась отечественная классификация когнитивных расстройств, предложенная Яхно Н.Н. (2005), согласно которой выделяют легкие, умеренные когнитивные нарушения и деменцию.

Легкие когнитивные расстройства выявлялись у 30 (31,2%) больных миастенией и 5 (10,8%) лиц группы сравнения ($p < 0,05$). Умеренные когнитивные нарушения были диагностированы у 15 (16,1%) больных основной группы и у 1

(2,2%) пациента группы контроля ($p<0,05$). Случаев деменции среди обследованных больных выявлено не было.

В группе больных миастенией нарушения памяти были выявлены у 44 (47,3%), внимания – у 31 (33,3%), мышления – у 40 (43,0%) пациентов. В группе контроля нарушения функции памяти и внимания встречались у 5 (10,9%), а мышления у 7 (15,2%) обследованных ($p<0,05$) (рисунок 3).

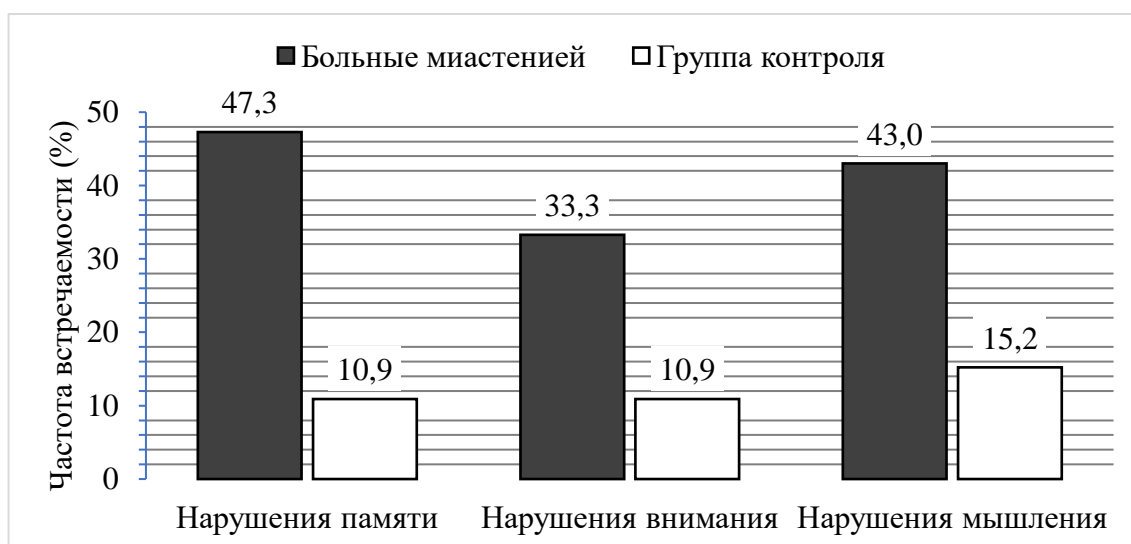


Рисунок 3 – Характеристика когнитивных функций в группе больных миастенией и контроля ($p<0,05$)

Оценивая отдельные нейропсихологические тесты, было установлено, что средний балл по шкале MMSE в основной группе составил $27,4\pm 1,3$, в контрольной – $28,8\pm 1,2$ ($p<0,05$).

Согласно результатам тестирования лобных функций по шкале FAB, в группе пациентов с миастенией общее количество баллов ($16,2\pm 2,0$) было ниже, чем в контрольной группе ($17,4\pm 1,0$, $p<0,05$). Признаки умеренной лобной дисфункции выявлены у 33 (35,5%) пациентов с миастенией и у 2 (4,3%) обследованных группы контроля ($p<0,05$). Выраженные нарушения лобных функций установлены у 1 пациента основной группы (1,1%) и у 2 обследованных группы сравнения (4,3%) ($p>0,05$).

Согласно результатам обследования по методике рисования часов среднее количество баллов в основной группе составило $8,7\pm 1,2$, в группе контроля – $9,0\pm 1,3$ ($p>0,05$). Успешно справились с заданием 51 (54,8%) пациент с миастенией и 34 (73,9%) испытуемых контрольной группы, набрав 9 или 10 баллов. Ошибки в расположении стрелок более чем на 1 час были отмечены у 24 (25,8%) пациентов с

миастенией и у 6 (13,0%) контроля. Грубые нарушения в обозначении времени наблюдались у 18 (19,4%) пациентов с миастенией и у 6 (13,0%) контрольной группы ($p < 0,05$)

Особенности функционирования процессов памяти. Согласно результатам методики на заучивание 10 слов по А.Р. Лурия, нарушения слухоречевой памяти после четвертого прочтения были выявлены у 59 (63,4%) больных миастенией и 15 (32,6%) контрольной группы ($p < 0,05$). У 22,5% пациентов основной группы встречались литеральные и вербальные парафазии, у 9,7% – инертные повторы. Нормальный уровень слухоречевой памяти после четвертого прочтения продемонстрировали 34 (36,6%) больных миастенией и 31 (67,4%) контрольной группы, воспроизведя 9 или 10 слов ($p < 0,05$). Среднее количество воспроизведенных слов спустя 1 час в основной группе составило $6,6 \pm 1,8$, в группе сравнения – $8,2 \pm 1,3$ ($p < 0,01$). Результаты обследования представлены на рисунках 4-5.

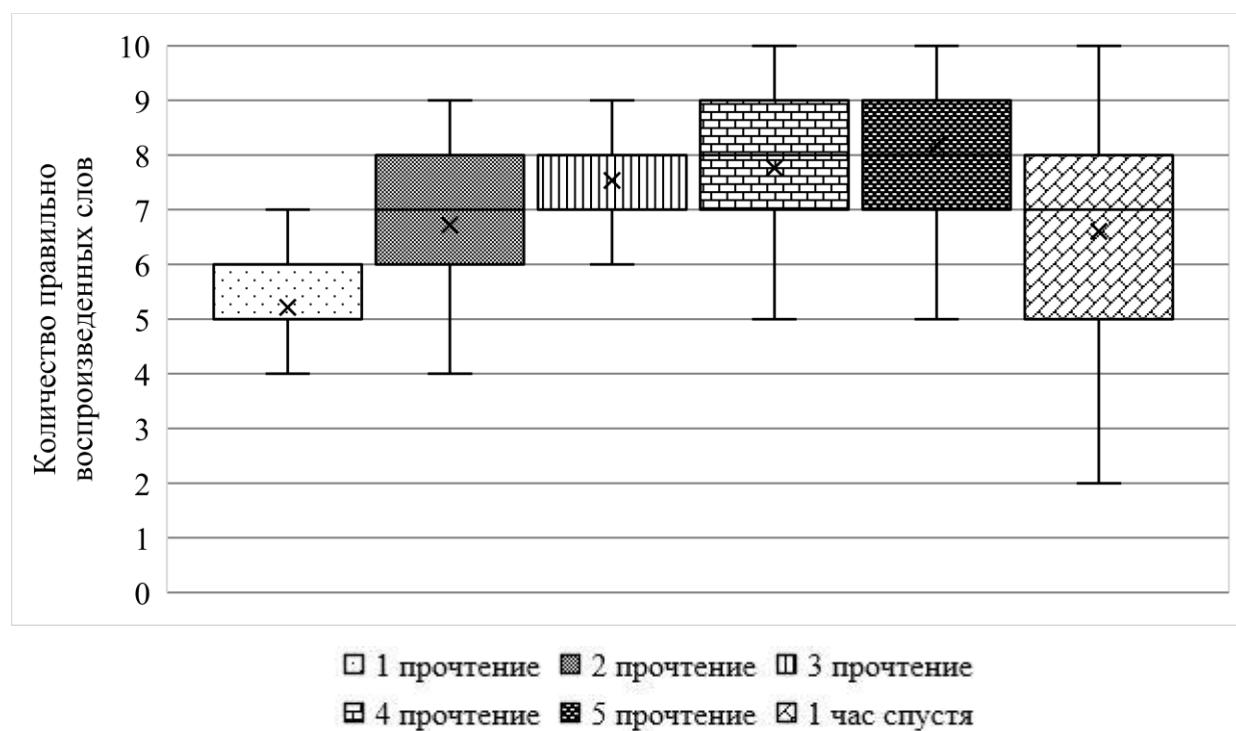


Рисунок 4 – Показатели слухоречевой памяти больных миастенией

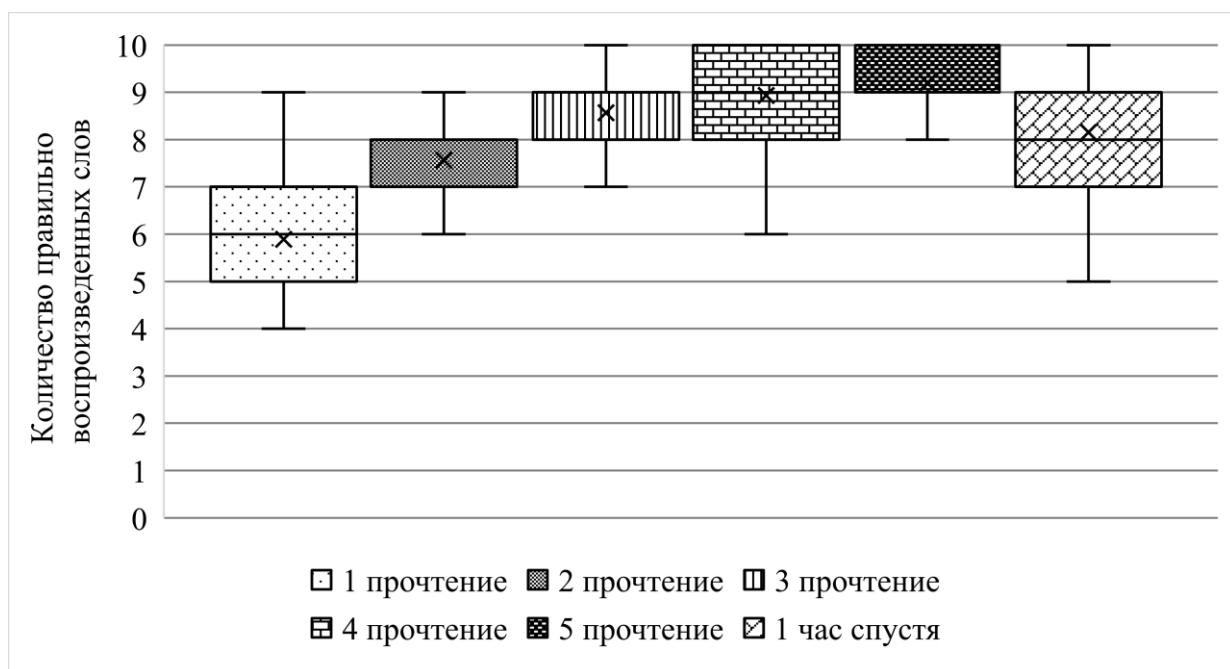


Рисунок 5 – Показатель слухоречевой памяти группы контроля

Характеристика процессов внимания. Согласно данным пробы Шульте средняя продолжительность работы над одной таблицей в группе больных миастенией составила $46,6 \pm 13,4$, в контрольной группе – $38,2 \pm 8,0$ секунд ($p < 0,01$). Установлено, что пациентам основной группы требовалось больше времени на работу с каждой таблицей по сравнению с контрольной группой (рисунок 6).

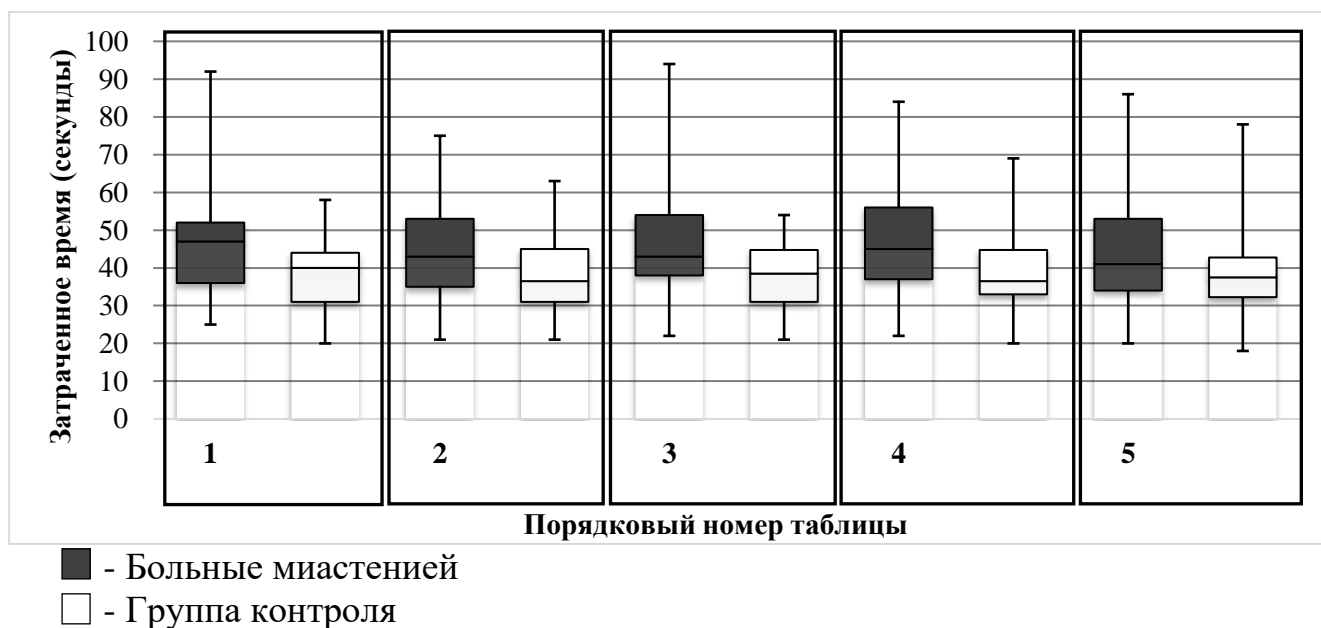


Рисунок 6 – Показатели уровня внимания больных миастенией и группы контроля по данным пробы Шульте ($p < 0,05$)

Оценка уровня психологической напряженности. По данным шкалы Ч.Д. Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина установлено, что в группе пациентов с миастенией чаще выявлялся высокий уровень ситуативной тревоги (40,9%) в сравнении с группой контроля (9,0%; $p < 0,01$). Умеренная выраженность ситуативной тревоги встречалась у 50,5% больных миастенией и у 71,7% испытуемых группы контроля. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели ситуативной и личностной тревоги у пациентов с миастенией и контрольной группы

Шкала Спилбергера Ч.Д. в адаптации Ханина Ю.Л.		Больные миастенией (n=93)	Контрольная группа (n=46)	P
Ситуативная тревожность	Легкая	8 (8,6%)	4 (8,7%)	>0,05
	Умеренная	47 (50,5%)	33 (71,7%)	<0,05
	Высокая	38 (40,9%)	9 (9,0%)	<0,05
Личностная тревожность	Легкая	1 (1,1%)	1 (2,2%)	>0,05
	Умеренная	43 (46,2%)	19 (41,3%)	>0,05
	Высокая	49 (52,7%)	26 (56,5%)	>0,05

В подгруппе пациентов с миастенией, имеющих высокий уровень ситуативной тревоги, было отмечено достоверно более низкое количество баллов по шкале лобной дисфункции ($15,0 \pm 1,7$) в сравнении с больными с низким и умеренным уровнем тревоги ($16,5 \pm 1,4$; $p < 0,05$). Умеренная степень лобной дисфункции была выявлена у 23,0% больных с высоким уровнем ситуативной тревоги. Больные миастенией, имеющие высокий уровень ситуативной тревоги, более часто испытывали затруднения при исследовании концептуализации и словарного запаса ($p < 0,05$).

Влияние клинических проявлений миастении на показатели когнитивных функций. Для изучения связи между особенностями клинических проявлений миастении и уровнем когнитивных функций, выполнен анализ результатов нейропсихологической диагностики в зависимости от формы миастении, степени тяжести, длительности и наличия в анамнезе тимомы.

При анализе показателей когнитивных функций установлено, что у больных генерализованной миастенией наблюдались более выраженные нарушения внимания и зрительно-пространственных функций, в сравнении с больными глазной формой. Среднее количество баллов по тесту рисования часов у пациентов генерализованной формой миастенией ($8,5 \pm 1,3$) было ниже, в сравнении с больными глазной формой заболевания ($9,1 \pm 1,0$; $p < 0,05$). Показатель эффективности работы над таблицами Шульте в группе больных генерализованной формой составил $48,6 \pm 14,2$, глазной – $41,8 \pm 10,3$ ($p < 0,05$).

При оценке сенсо-моторных реакций в пробе Шульте установлено, что по мере нарастания тяжести клинических проявлений миастенией увеличивалось среднее время затрачиваемое на работу с каждой таблицей ($p < 0,05$). Пациентам с легкой формой миастенией требовалось достоверно меньшее количество времени ($42,2 \pm 10,4$) на работу с одной таблице пробы Шульте в сравнении с больными тяжелой формой заболевания ($54,2 \pm 19,1$, $p < 0,05$) (рисунок 7).

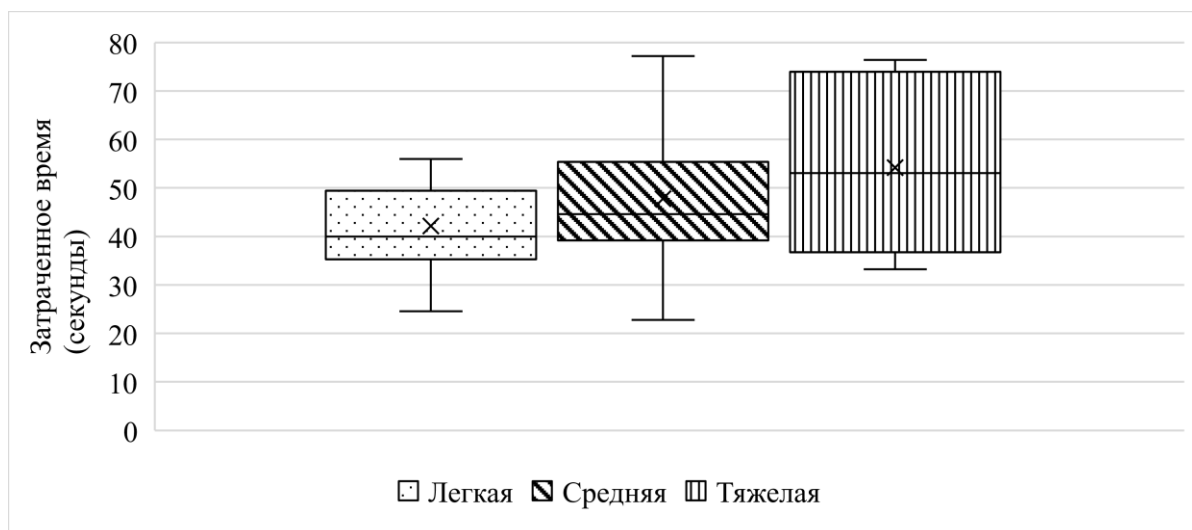


Рисунок 7 – Показатели сенсомоторных реакций больных миастенией в зависимости от степени тяжести заболевания ($p < 0,05$)

Все больные миастенией были разделены на 3 подгруппы в зависимости от продолжительности заболевания: до 5 лет, от 5 до 10 лет и более 10 лет. Анализ нейропсихологического тестирования выявил, что у пациентов с длительностью заболевания более 10 лет наблюдалось более выраженное нарушение концентрации внимания по данным пробы Шульте ($p < 0,05$). При этом отмечено, что средний возраст в группе болеющих миастенией более 10 лет ($45,4 \pm 15,3$) был сопоставим с двумя другими ($48,4 \pm 15,4$; $p > 0,05$).

Нами выполнен анализ показателей когнитивных функций у пациентов, имеющих в анамнезе опухоли вилочковой железы и больных без тимомы. Выявлено, что у пациентов с тимомой имелись более низкие показатели по шкале MMSE, тесту рисования часов и методики на заучивание 10 слов по А.Р. Лурия ($p < 0,05$) (таблица 4).

Таблица 4 - Характеристика показателей нейропсихологического обследования у больных миастенией в зависимости от наличия тимомы в анамнезе.

Шкала		Пациенты с миастенией		P
		С тимомой в анамнезе (n = 27)	Без тимомы (n = 66)	
Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)		26,6±1,3	27,3±1,1	<0,05
Тест рисования часов		8,1±1,0	9,0±1,2	<0,05
«Заучивание 10 слов по А.Р. Лурия»	1 прочтение	5,0±0,8	5,3±1,1	<0,05
	2 прочтение	6,3±1,2	6,9±1,2	<0,05
	3 прочтение	6,8±1,2	7,8±1,2	<0,05
	4 прочтение	6,9±1,3	8,1±1,4	<0,05
	5 прочтение	7,6±1,3	8,4±1,4	<0,05
	1 час спустя	6,1±1,6	6,8±1,8	>0,05

Для уточнения характера когнитивных расстройств нами был выполнен анализ показателей тестирования у 12 больных миастенией с тимомой до удаления вилочковой железы и спустя 6 месяцев после операции. Установлено, что в группе больных до проведения тимэктомии среднее количество баллов по шкале MMSE составило 25,7±1,3, а в группе больных после тимэктомии – 27,1±1,0 ($p < 0,05$).

Концентрация мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови больных миастенией и контрольной группы. Согласно результатам иммуноферментного анализа было установлено, что больные миастенией имели более низкую концентрацию МНТФ в сыворотке крови (17253±3763 пг/мл) по сравнению с группой контроля (21878,01±5470,2 пг/мл; $p < 0,05$). Концентрация МНТФ у испытуемых контрольной группы варьировала в диапазоне от 12611,1 пг/мл до 40920,3 пг/мл, в то время как у пациентов с миастенией от 10657,5 пг/мл до 24475,4 пг/мл (рисунок 8).

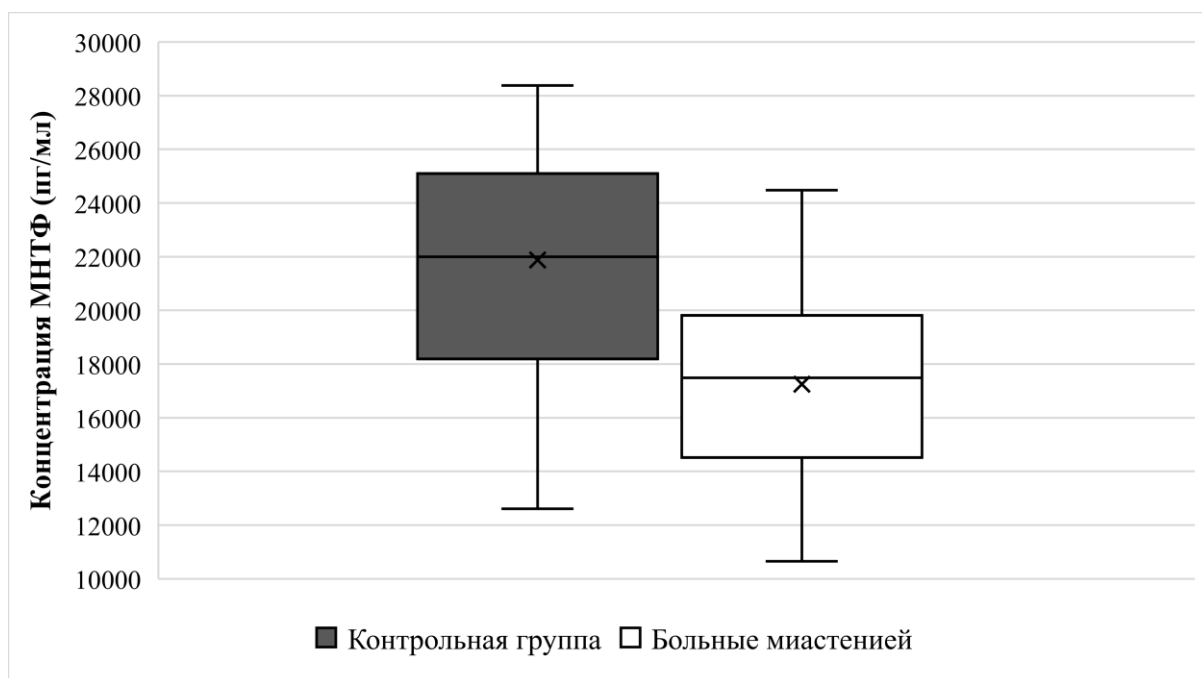


Рисунок 8 – Концентрация МНТФ в сыворотке крови у пациентов с миастенией и группы контроля ($p < 0,05$)

Установлено, что концентрация МНТФ зависела от формы заболевания. У пациентов с глазной формой миастении уровень МНТФ был достоверно выше ($18302,0 \pm 4065,2$ пг/мл), чем у больных генерализованной формой ($15608,3 \pm 2306,5$ пг/мл; $p < 0,05$).

В группе больных миастенией уровень МНТФ зависел от наличия когнитивных расстройств. У пациентов с когнитивными нарушениями концентрация МНТФ была статистически значимо ниже ($15750,1 \pm 4201,4$ пг/мл), чем у пациентов без интеллектуально-мнестических расстройств ($18569,6 \pm 2852,0$ пг/мл; $p < 0,05$).

Выявлена отрицательная корреляционная связь между наличием когнитивных расстройств и уровнем МНТФ в сыворотке крови у пациентов с миастенией ($r = -0,38$, $p < 0,05$). Больные миастенией, набравшие низкое количество баллов по результатам нейропсихологического тестирования, имели сниженную концентрацию МНТФ по сравнению с больными, набравшими более высокое количество баллов.

В подгруппе больных миастенией, с признаками лобной дисфункции по данным шкалы FAB, средняя концентрация МНТФ составила $16767,7 \pm 4380,1$ пг/мл, в подгруппе без лобных нарушений – $17578,0 \pm 3387,5$ пг/мл ($p > 0,05$).

Согласно результатам методики на запоминание 10 слов по А.Р. Лурия, была выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией МНТФ,

числом правильно названных слов после четвертого прочтения ($r=0,34$; $p>0,05$) и через 1 час ($r=0,37$; $p<0,05$).

Концентрация антител к ацетилхолиновым рецепторам в сыворотке крови больных миастенией и контрольной группы. Анализ результатов иммуноферментного анализа сыворотки крови показал, что концентрация антител к АХР в сыворотке крови больных миастенией варьировала от 0,1 до 31,6 нмоль/л. У больных генерализованной формой миастении концентрация антител к АХР ($15,6\pm 8,8$ нмоль/л) была достоверно выше в сравнении с пациентами глазной формой заболевания ($6,5\pm 9,8$ нмоль/л) ($p<0,01$). Антитела к АХР в сыворотке крови у лиц контрольной группы не выявлялись (рисунок 9).

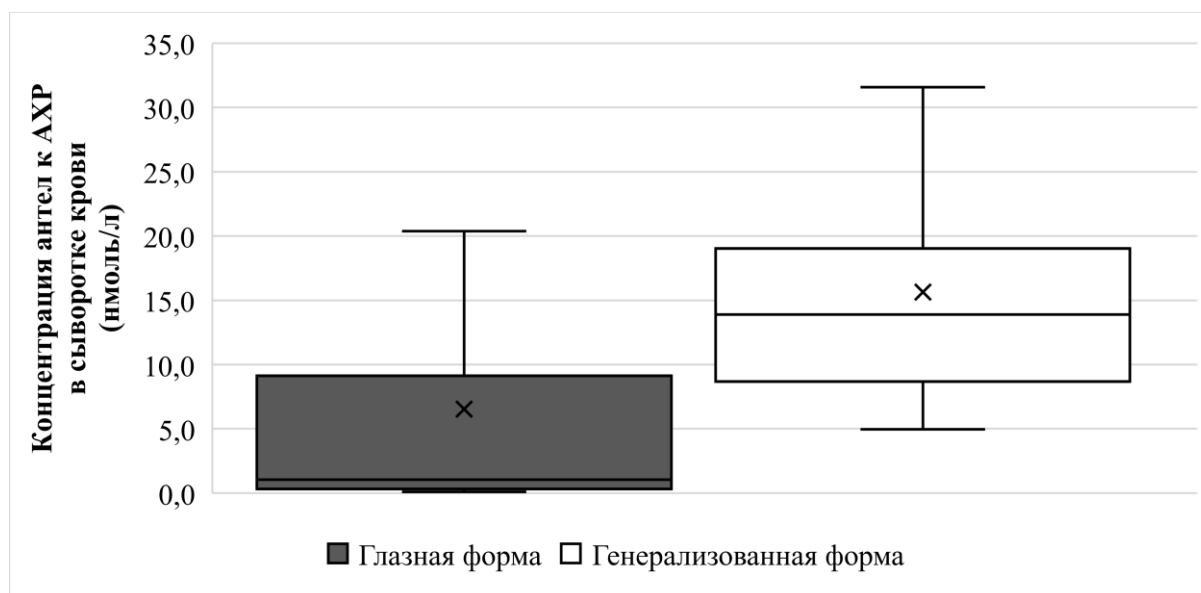


Рисунок 9 – Концентрация антител к АХР в сыворотке крови у больных генерализованной и глазной формой миастении ($p<0,01$)

При сопоставлении результатов лабораторной диагностики с данными нейропсихологического тестирования выявлено, что у больных миастенией при увеличении концентрации антител к АХР наблюдалось снижение суммарного количества баллов по шкале лобной дисфункции ($r=-0,42$, $p<0,05$). Средняя концентрация антител к АХР в подгруппе пациентов с признаками лобной дисфункции составила $14,0\pm 6,3$ нмоль/л, в подгруппе пациентов без нарушений лобных функций – $8,7\pm 5,9$ нмоль/л ($p<0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что у больных миастенией имеются когнитивные нарушения, выраженность которых коррелирует с тяжестью клинических проявлений заболевания, уровнем мозгового нейротрофического фактора и концентрацией антител к ацетилхолиновым рецепторам. Полученные данные демонстрируют отрицательное влияние активного аутоиммунного процесса на развитие когнитивных нарушений у больных миастенией.

ВЫВОДЫ

1. Анализ результатов нейропсихологического обследования больных миастенией выявил легкие когнитивные нарушения у 31,2%, умеренные когнитивные расстройства – у 16,1%. Нарушения памяти были установлены у 44 (47,3%), внимания – у 31 (33,3%), мышления – у 40 (43,0%) пациентов. Выраженность нарушений внимания у больных миастенией коррелировала с тяжестью ($r=0,36$; $p<0,05$) заболевания. Уровень снижения внимания был достоверно выше у больных с течением заболевания более 10 лет в сравнении с пациентами, болеющими менее 5 лет ($p<0,05$).

2. Установлено, что больные миастенией с тимомой имели достоверно более выраженные нарушения зрительно-пространственных функций и памяти, в сравнении с пациентами без тимомы ($p<0,05$). Анализ показателей когнитивных функций у больных с тимомой до удаления вилочковой железы и спустя 6 месяцев после операции выявил, что в группе больных после проведения тимэктомии наблюдалось статистически значимое увеличение показателей по шкале MMSE с $25,7\pm 1,3$ до $27,1\pm 1,0$ ($p<0,05$).

3. У больных миастенией достоверно чаще выявлялся высокий уровень ситуативной тревоги (40,9%) в сравнении с группой контроля (9,0%; $p<0,01$). У больных миастенией с высоким уровнем ситуативной тревожности, выявлено статистически значимое снижение суммарного количества баллов по шкале лобной дисфункции ($15,0\pm 1,7$) в сравнении с больными с низким и умеренным уровнем тревоги ($16,5\pm 1,4$; $p<0,05$).

4. У больных миастенией имеет место снижение концентрации мозгового нейротрофического фактора (17253 ± 3763 пг/мл; $p<0,05$), уровень которого

отрицательно коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений ($r=-0,38$, $p<0,05$).

5. У больных генерализованной формой миастении концентрация антител к ацетилхолиновым рецепторам была достоверно выше ($15,6\pm 8,8$ нмоль/л), в сравнении с пациентами с глазной формой заболевания ($6,5\pm 9,8$ нмоль/л; $p<0,01$). Выявлено, что у больных миастенией при увеличении концентрации антител к ацетилхолиновым рецепторам, наблюдалось снижение суммарного количества баллов по шкале лобной дисфункции ($r=-0,42$, $p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты выполненного исследования, свидетельствующие о высокой частоте встречаемости когнитивных нарушений у пациентов с миастенией, позволяют рекомендовать в целях повышения качества лечения и раннего выявления когнитивных расстройств включать в диагностический алгоритм скрининговое нейропсихологическое тестирование.

2. Больным миастенией с интеллектуально-мнестическими нарушениями, помимо традиционных лекарственных средств, необходимо рекомендовать ноотропные препараты, улучшающие холинергическую передачу в центральной нервной системе.

3. Результаты исследования психоэмоционального статуса больных миастенией свидетельствуют, что для повышения эффективности терапии когнитивных расстройств пациентам с высоким уровнем тревоги рекомендована психотерапевтическая коррекция и назначение анксиолитиков в терапевтических дозировках.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразно продолжить изучение когнитивных функций у пациентов с миастенией с использованием современных нейрофизиологических и инструментальных методов обследования (вызванных потенциалов головного мозга, функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга). Перспективно изучение концентрации других ростовых факторов (фактора роста нервов, нейротрофина-3, нейротрофина-4, глиального нейротрофического фактора, цилиарного нейротрофического фактора) у больных миастенией, совместно с оценкой когнитивных функций.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ

1. Налькин, С.А. Современные представления о развитии когнитивных нарушений у больных миастенией / С.В. Лобзин, С.А. Налькин // Конгресс с международным участием XVIII Давиденковские чтения. Сборник тезисов СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье». – 2016. – С. 143-144.

2. Налькин, С.А. Оценка состояния когнитивных функций у больных миастенией / С.В. Лобзин, С.А. Налькин // Конгресс с международным участием XVIII Давиденковские чтения. Сборник тезисов СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье». – 2016. – С. 145-146.

3. Налькин, С.А. Когнитивные функции у пациентов с миастенией молодого и среднего возраста / С.А. Налькин, С.В. Лобзин // XIV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием Давиденковские чтения. Сборник тезисов СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье». – 2017. – С. 206-207.

4. Налькин, С.А. Влияние дисфункции холинергической системы головного мозга на состояние когнитивных функций (обзор литературы) / С.В. Лобзин, М.Г. Соколова, С.А. Налькин // **Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. - 2017. - Т. 9, № 4 - С. 53-58.**

5. Налькин, С.А. Апробация нейропсихологических методик для определения наличия и степени выраженности когнитивных нарушений у больных миастенией / С.А. Налькин, С.В. Лобзин, М.Г. Соколова // Юбилейный конгресс с международным участием XX Давиденковские чтения, Сборник тезисов СПб.: Человек и его здоровье. – 2018. – С. 282-283.

6. Налькин, С.А. Особенности когнитивных функций у пациентов с миастенией / С.А. Налькин, С.В. Лобзин, М.Г. Соколова // **Медицинский академический журнал. – 2018. – Т. 18, № 3 – С. 41-45.**

7. Налькин, С.А. Влияние тревоги на когнитивные процессы у больных миастенией / С.А. Налькин, С.В. Лобзин, М.Г. Соколова // Конгресс с международным участием XXI Давиденковские чтения. Сборник тезисов СПб.: Человек и его здоровье. – 2019. – С. 222-223.

8. Налькин, С.А. Высокий уровень тревоги у больных миастенией / С.А. Налькин, С.В. Лобзин, М.Г. Соколова // Сборник тезисов российской научно-практической конференции «Болезни периферических нервов и мышц: необходимый и достаточный объем исследования», М. – 2019 – С. 27.

9. Налькин, С.А. Исследование уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам в сыворотки крови у больных миастенией / С.А. Налькин, С.В. Лобзин, М.Г. Соколова и соавт. // Конгресс с международным участием XXII Давиденковские чтения. Сборник тезисов СПб.: Человек и его здоровье. – 2020. – С. 314-315.

10. Налькин, С.А. Определение уровня мозгового нейротрофического фактора в сыворотки крови у больных миастенией / С.А. Налькин, С.В. Лобзин, М.Г. Соколова и соавт. // Конгресс с международным участием XXII Давиденковские чтения. Сборник тезисов СПб.: Человек и его здоровье. – 2020. – С. 316-317.

11. Налькин, С.А. Генерализованная форма и длительность заболевания – предикторы развития когнитивных расстройств у больных миастенией / С.А. Налькин, М.Г. Соколова, С.В. Лобзин и соавт. // **Медицинский алфавит. – 2020. – № 22 – С. 60-64.**

12. Налькин, С.А., Влияние активного аутоиммунного процесса на функцию лобных долей у больных миастенией / С.А. Налькин, М.Г. Соколова, С.В. Лобзин, и соавт. // **Таврический Журнал Психиатрии. – 2020. – Т. 24, №4 (93). – С 21-28.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АХР – ацетилхолиновый рецептор

МНТФ – мозговой нейротрофический фактор

FAB (англ. «Frontal Assessment Battery») – батарея лобной дисфункции

MMSE (англ. «Mini-Mental State Examination») – краткая шкала оценки когнитивного статуса

QMGS (англ. «Quantitative Myasthenia Gravis Score») – шкала количественной оценки тяжести клинических проявлений миастении