

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

На правах рукописи

НАЛЬКИН
СЕРГЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

КОМПЛЕКСНАЯ КЛИНИКО-НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ

14.01.11 – Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Лобзин Сергей Владимирович

Санкт-Петербург
2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Особенности этиологии и патогенеза миастении	12
1.2 Клиническая характеристика миастении.....	15
1.3 Классификация и общая характеристика когнитивных расстройств	17
1.4 Участие холинергической системы головного мозга в регуляции когнитивных функций.....	20
1.5 Роль дисфункции базальной холинергической системы в развитии когнитивных нарушений при нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга	22
1.6 Особенности когнитивных функций у пациентов с миастенией	25
1.7 Терапевтические методы коррекции холинергической дисфункции.....	28
1.8 Роль нейротрофических факторов в регуляции когнитивных функций	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Общая характеристика обследованных групп пациентов	36
2.2 Методы обследования.....	39
2.2.1 Клинико-неврологическое обследование	39
2.2.2 Фармакологические методы диагностики (прозериновая проба).....	40
2.2.3 Нейрофизиологические методы исследования	41
2.2.4 Лучевые методы исследования.....	41
2.2.5 Лабораторные методы диагностики.....	41
2.2.6 Методики оценки когнитивных функций.....	42
2.2.7 Оценка уровня эмоциональной напряженности	49
2.3 Методы статистической обработки полученных результатов	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ, НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	51

3.1	Общая клинико-неврологическая характеристика обследованных больных ...	51
3.2	Общая характеристика когнитивных функций по данным нейропсихологического обследования	54
3.2.1	Особенности функционирования процессов памяти	58
3.2.2	Характеристика процессов внимания	60
3.3	Оценка уровня психологической напряженности	61
3.4	Влияние клинических проявлений миастении на показатели когнитивных функций.....	62
3.5	Влияние сопутствующих соматических заболеваний на уровень когнитивных функций.....	67
3.6	Концентрация мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови больных миастенией и контрольной группы	72
3.7	Концентрация антител к ацетилхолиновым рецепторам в сыворотке крови больных миастенией и контрольной группы	78
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
	ВЫВОДЫ	93
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	97

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АХР – ацетилхолиновый рецептор

АХЭП – антихолинэстеразные препараты

МНТФ – мозговой нейротрофический фактор

ЭНМГ – электронейромиография

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

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

MuSK (англ. «muscle-specific kinase») – мышечно-специфическая тирозинкиназа

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

Trk (англ. «Tropomyosin Receptor Kinase») – тропомиозинкиназный рецептор

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Миастения – хроническое аутоиммунное неврологическое заболевание, обусловленное выработкой специфических антител к различным регионам нервно-мышечного синапа (Narayanaswami 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 холинергическими нейронами различных регионов головного мозга (Jordan V. 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.V. et al., 2017; Ruiters 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 V. et al., 2017; Eizaguirre M.V. 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 клинико-нейропсихологического и лабораторного исследования.

Задачи исследования

1. Выполнить комплексное нейропсихологическое обследование больных миастенией, сопоставить полученные результаты с данными клинико-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.

Основные 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 объеме 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, включенных 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности этиологии и патогенеза миастении

Основные клинические проявления миастении связаны с нарушением иммунных процессов и выработкой антител, нарушающих нервно-мышечную передачу (Phillips W.D. et al., 2016). В последние годы значительно расширены представления об антигенных мишенях при миастении. Благодаря достижениям иммунологии и молекулярной биологии, удалось идентифицировать различные антигенные структуры, расположенные на постсинаптической мембране и мышечной клетке, участвующие в формировании аутоиммунных реакций (Смолин А.И., 2013; Алексеева Т.М. и соавт., 2016).

Ацетилхолиновый рецептор (АХР) – основная мишень аутоиммунных реакций при миастении. АХР сформирован из пяти белковых трансмембранных субъединиц и является лиганд-зависимым натриевым каналом (Seremuga T.E. et al., 2002; Meriggioli M.N. et al., 2009). Выделяют два варианта АХР: эмбриональный ($\alpha 1\alpha 1\beta\gamma\delta$), содержащий γ -субъединицу, и взрослый ($\alpha 1\alpha 1\beta\epsilon\delta$), в котором γ -субъединица заменена на ϵ -субъединицу (Zivkovic S.A. et al., 2005; Санадзе, А.Г., 2017). Во взрослом возрасте эмбриональный вариант АХР сохраняется лишь в глазодвигательных мышцах, в связи с чем образование антител только к γ -субъединице вызывает развитие глазной формы миастении (Мироненко Т.В. и соавт., 2009). При генерализованной миастении аутоантитела взаимодействуют со всеми субъединицами, но преимущественно с $\alpha 1$ -субъединицей. Это обстоятельство позволило с помощью иммунологического исследования прогнозировать генерализацию патологического процесса и проводить дифференциальную диагностику между различными формами миастении (Романова Т.В., 2013; Бардаков С.Н. и соавт., 2016). В зависимости от наличия антител к АХР в сыворотке крови выделяют серопозитивную и серонегативную форму миастении (Шевченко Ю.Л. и соавт., 2010). Примерно у 50% больных глазной и у 10–20% генерализованной формой миастении антитела к АХР в крови не выявляются. Это обстоятельство

может быть обусловлено слишком низким титром антител в сыворотке, при котором чувствительность метода оказывается недостаточной (Мументалер М. и соавт., 2011; Meriglioli M.N. et al., 2012; Tsonis A.I. et al., 2015). Кроме антител к АХР, у пациентов с миастенией в ряде случаев обнаруживаются антитела к мышечно-специфической тирозинкиназе (MuSK), мембранным белковым молекулам липопротейна низкой плотности, мышечному белку титину, рецепторам кальций-высвобождающих каналов саркоплазматического ретикулула и интерлейкину-12 (Gilhus, N.E. et al., 2016; Санадзе А.Г., 2017).

Мышечно-специфическая тирозинкиназа (MuSK) – трансмембранная белковая молекула, играющая главную роль в передаче импульсов от мотонейронов к рецепторам нервно-мышечного синапса (Gilhus N.E., 2012). MuSK экспрессируется в клетках скелетных мышц, при помощи белков рапсина и агрина, последовательно активировывает каскад реакций, приводящих к формированию элементов синапса. Мутации, нарушающие активность MuSK, вызывают врожденную миастению, характеризующуюся нарушением кластеризации АХР (Санадзе А.Г., 2017). Антитела к MuSK выявляются в сыворотке крови у 30–40% больных серонегативной миастенией и отсутствуют при других аутоиммунных заболеваниях (Caress J.B., 2005). Отмечено, что у MuSK-позитивных больных чаще встречаются тяжелые формы заболевания, сопровождающиеся бульбарными нарушениями, слабостью мышц шеи и расстройством функции дыхания (Burden S. J., 2013; Hubbard S.R. et al., 2013).

Липопротейн низкой плотности 4 – мембранный белок, принимающий непосредственное участие в организации кластеров АХР нервно-мышечного синапса при помощи молекул агрина (Cordts I. et al., 2017). Установлено, что у 9,2% пациентов с дважды негативной формой миастении, при которой отсутствуют антитела к АХР и MuSK, выявляются антитела к молекулам липопротейна низкой плотности (Zhang B. et al., 2012)

Титин – гигантский белок цитоскелета с молекулярной массой приблизительно 3000 kDa (Stergiou C. et al., 2016). Титин обеспечивает сокращение мышечных волокон, управляя расположением саркомера и обеспечивая его

эластичность (Zisimopoulou P. et al., 2013). Примерно у 90% больных миастенией с тимоной выявляется высокий титр антител к молекулам титина. Данные антитела могут также выявляться у пациентов с поздним дебютом миастении и у больных с тяжелыми формами заболевания (Szcudlik P. et al., 2014).

В физиологических условиях процесс передачи нервно-мышечного импульса проходит несколько сменяющих друг друга этапов. Молекулы ацетилхолина, поступают в мембранные синаптические пузырьки и располагаются в активных зонах пресинаптической мембраны. Под действием потенциала действия, распространяющегося вдоль аксона, происходит деполяризация пресинаптической мембраны. В результате увеличивается поток кальция внутрь клетки, что приводит к слиянию везикул с пресинаптической мембраной и выделению квантов ацетилхолина в синаптическую щель. При взаимодействии молекул ацетилхолина с рецепторами на постсинаптической мембране активируются натриевые каналы, вызывая генерацию возбуждающего постсинаптического потенциала. Распространение возбуждения по поперечной тубулярной системе мышечного волокна приводит к выбросу большого количества кальция в саркоплазму и взаимодействию сократительных белков актина и миозина, вызывая процесс сокращения мышцы (Conti-Fine V.M. et al., 2006; Агаджанян Н.А. и соавт., 2009; Орлов Р.С., 2010). При миастении определяется значительное уменьшение плотности АХР на постсинаптической мембране и увеличение размеров синаптической щели. Изменениям подвергаются складки постсинаптической мембраны, становясь менее глубокими, но значительно более широкими, чем в норме (Бардаков С.Н. и соавт., 2016; Kondo K. et al., 2005; Romi F. et al., 2005). Нарушение связывания ацетилхолина с рецепторами вызывает уменьшение возбуждающего постсинаптического потенциала ниже порога, требующегося для генерации потенциала действия, приводя к уменьшению силы сокращения мышечных волокон и развитию слабости скелетных мышц (Санадзе А.Г., 2017).

1.2 Клиническая характеристика миастении

Основные клинические проявления миастении представлены слабостью и быстрой утомляемостью скелетных мышц. Симптомы возникают на фоне повторяющихся физических нагрузок и регрессируют после периода отдыха (Cleary M. et al., 2008). В большинстве случаев болезнь имеет ремитирующее течение, но может осложняться развитием миастенических кризов с нарушением функции дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности (Suzuki S. et al., 2013; Дрозд О.А и соавт., 2013).

Дебют миастении чаще характеризуется постепенным нарастанием двигательных расстройств, проявляющихся патологической мышечной утомляемостью. Значительно реже отмечается острое начало заболевания, когда пациент может точно назвать день и даже время начала болезни (Заславский Л.Г. и соавт., 2015). Острое начало миастении часто свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания и сопровождается быстрым прогрессированием симптомов с нарастанием генерализации мышечной слабости и нарушением функции жизненно важных органов (Meriggioli M.N. et al., 2009; Лобзин С.В. и соавт., 2015).

Манифестация клинических проявлений миастении может быть связана с действием различных факторов. В большинстве случаев дебют заболевания возникает на фоне инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей (19,1%), избыточных физических нагрузок (16,9%), стрессов (14,8%), родов (6,4%), длительного пребывания на солнце (6,0%) и обострения хронических заболеваний (5,7%). Миастения часто начинается во время беременности или периода полового созревания (Косачев В.Д. и соавт., 2006).

Патологическая мышечная утомляемость может проявляться в виде птоза и диплопии (Trowth A.J. et al., 2012). Глазодвигательные мышцы вовлекаются в патологический процесс при миастении в 70–80% случаев (Bhanushali M.J. et al., 2008). Птоз может быть двусторонним, неравномерным – асимметричным, реже – односторонним. Его выраженность может варьировать в течение дня, увеличиваясь при продолжительном чтении, во время фиксации взора на отдельном предмете или

при выполнении физических упражнений (Berrih-Aknin S. et al., 2014). Отличительной чертой миастении от ряда других неврологических заболеваний является не соответствие глазодвигательных нарушений зонам иннервации черепных нервов, а также их вариабельность в течении суток (Diaz-Manera J., 2009).

Патологическая слабость и утомляемость мимических мышц наблюдается у 89% больных миастенией (Лобзин С.В. и соавт., 2015). В результате нарушения функции круговых мышц глаза и мышц, оттягивающих кнаружи углы рта, лицо больных миастенией становится гипомимичным, наблюдается затруднение при надувании щек, выявляется улыбка «рычания» (Бойко В.В. и соавт., 2009; Косачев В.Д. и соавт., 2016; Санадзе А.Г. и соавт., 2017).

Бульбарные нарушения у больных миастенией характеризуются расстройством глотания (поперхиванием при еде), нарушением речи (становится гнусавым и охриплым голос) и реже дыхания. Данные расстройства усиливаются во время еды, после физической и речевой нагрузки, уменьшаются в покое, после отдыха. Бульбарный паралич может достигать крайней степени выраженности, характеризующейся невозможностью разговора, глотания пищи и слюны. Но чаще встречаются более легкие формы, проявляющиеся развитием дизартрии и гнусавости голоса только при длительном разговоре и чтении вслух (Гехт Б.М. и соавт., 2003; Санадзе А. Г., 2009).

Патологическая мышечная утомляемость и слабость поперечнополосатой мускулатуры выявляется подробным изучением силы различных мышечных групп, до и после выполнения физических нагрузок: приседания, быстрого сжимания и разжимания рук в кулак и т.д. Характерным клиническим проявлением является преимущественное поражение передней группы мышц шеи, проксимальных отделов рук и ног, а также преобладание слабости разгибателей над сгибателями (Мурзалиев А.М. и соавт., 2015; Марина И.В. и соавт., 2016). Наиболее часто поражаются мышцы: зубчатые, дельтовидные, грудные, подостные, подвздошно-поясничные, четырехглавые мышцы бедра и трехглавые мышцы плеча. Характерная формула двигательных нарушений приводит к формированию

миопатической походки (Jayam Trouth A. et al., 2012). Слабость в мышцах туловища развивается равномерно, пациенты не могут самостоятельно встать и с трудом поворачиваются в постели (Лобзин С.В. и соавт., 2015).

Дыхательные нарушения являются проявлением тяжелой формы миастении и развиваются вследствие нескольких причин: снижения сократительной способности диафрагмы и межреберных мышц, западения языка или надгортанника, а также обтурации верхних дыхательных путей глоточно-трахеальным отделяемым (Меркулова Д.М. и соавт., 2008).

1.3 Классификация и общая характеристика когнитивных расстройств

Расстройства когнитивных функций могут быть как приобретенными, так и являться следствием умственного недоразвития, обусловленного нарушением формирования головного мозга или его поражения в перинатальном периоде или в раннем детском возрасте (Парфенов В.А. и соавт., 2014).

Когнитивные нарушения могут формироваться при широком спектре неврологических заболеваний у взрослого населения. Установлено, что около 90% площади коры головного мозга занимают вторичные и третичные корковые поля, регулирующие активность когнитивных процессов. Следовательно, очень большое количество заболеваний, поражающих головной мозг, могут сопровождаться интеллектуально-мнестическими нарушениями различной выраженности (Одинак М.М. и соавт., 2011; Емелин А.Ю., 2020).

Изучение эффективных способов коррекции когнитивных нарушений требует установления нозологического диагноза с указанием степени выраженности интеллектуальных нарушений. Согласно российской классификации, сформулированной Н.Н. Яхно (2005), можно выделить легкие, умеренные и тяжелые интеллектуально-мнестические расстройства.

Тяжелые когнитивные расстройства характеризуются нарушением социальной адаптации больного и сопровождаются выраженным ограничением

повседневной деятельности. Тяжелыми когнитивными нарушениями считаются деменция, делирий, а также депрессивная псевдодеменция.

Деменция характеризуется наличием выраженных полифункциональных когнитивных расстройств, которые нарушают профессиональную деятельность, ограничивают социальные контакты и вызывают частичную или полную утрату самостоятельности пациента (Petersen R.C. et al., 2004). Перечисленные критерии должны сохраняться на протяжении не менее чем 6 месяцев, а в случае более короткого периода наблюдений диагноз носит предположенный характер. В 2017 году в мире насчитывалось около 40 млн лиц, страдающих деменцией. Предполагается, что в дальнейшем число больных будет расти и удваиваться примерно каждые 20 лет, достигая к 2030 году количества 75 млн, а к 2050 г. – 130 млн (Преображенская И.С. и соавт., 2013; Васенина Е.Е. и соавт., 2017).

Деменция является полиэтиологичным синдромом, формирующимся при различных заболеваниях, сопровождающихся органическим поражением головного мозга (Левин О.С., 2014). В подавляющем большинстве наблюдений (около 60%) развитие деменции обусловлено болезнью Альцгеймера. Сосудистая деменция встречается примерно в 10–15% случаев и около 10–20% случаев деменции связано с сочетанием болезни Альцгеймера и сосудистых заболеваний. Помимо этого, деменция может развиваться вследствие новообразований центральной нервной системы, инфекционных заболеваний (герпетический энцефалит), тяжелой черепно-мозговой травмы, рассеянного склероза, тяжелых форм эпилепсии, дисметаболических расстройств и прочих заболеваний (Преображенская И.С. и соавт., 2013). Важным фактом является, что при отсутствии терапии деменция имеет прогрессирующее течение, тогда как при проведении лечения около 10–15% деменций могут частично регрессировать (Cooper C. et al., 2010).

Умеренные когнитивные нарушения рассматриваются как приобретенные когнитивные расстройства различной этиологии, не вызывающие нарушений профессиональной или социальной активности, но оказывающие затруднения при выполнении сложных и необычных видов деятельности (Чухловина М.Л., 2010).

При этом когнитивное снижение осознается пациентом субъективно и/или заметно для окружающих, а также выявляется с использованием нейропсихологического тестирования. Распространенность умеренных когнитивных нарушений составляет около 15–20% среди лиц в возрасте старше 65 лет (Gauthier S. et al., 2006; Захаров В.В., 2010). Развитию умеренных когнитивных нарушений способствуют различные сосудистые факторы риска (гиперхолестеринемия, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение), чаще выявляемые еще в среднем возрасте (Kivipelto M. et al., 2001; Михайлов В.А. и соавт., 2018). Важно отметить, что когнитивные нарушения имеют тенденцию к прогрессированию в случае ухудшения соматического статуса больного. Критерии диагностики когнитивных нарушений умеренной степени впервые были сформулированы R. Petersen (1999) и первоначально использовались для обозначения додементных форм когнитивных расстройств, ассоциированных с ранней стадией болезни Альцгеймера. Спустя некоторое время диагноз умеренного когнитивного нарушения получил более широкое применение и начал использоваться при различных заболеваниях головного мозга, сопровождающихся когнитивными расстройствами, не достигающими уровня деменции (Парфенов В.А. и соавт., 2014). Анализ эпидемиологических исследований показал, что пациенты с амнестическим типом умеренных когнитивных расстройств имеют повышенный риск развития болезни Альцгеймера. Согласно данным двухлетнего проспективного исследования было выявлено, что риск развития деменции в группе больных с синдромом умеренного когнитивного снижения выше, чем в общей популяции и составляет 13,9% за два года (Гаврилова С.И. и соавт., 2007).

Легкие когнитивные нарушения проявляются преимущественно при выполнении тестов, оценивающих нейродинамические показатели, и характеризуются снижением скорости психомоторных реакций, нарушением устойчивости и концентрации внимания, легким снижением оперативной памяти. Больные с синдромом легких когнитивных нарушений могут не отмечать у себя снижения когнитивных функций, однако данные изменения могут быть заметны их родственникам или сослуживцам. Легкие когнитивные нарушения могут быть

выявлены после проведения углубленного нейропсихологического обследования при помощи различных методик и тестов (Левин О.С., 2014).

1.4 Участие холинергической системы головного мозга в регуляции когнитивных функций

Достоверно установлено, что ведущую роль в регуляции памяти, внимания, обучения и других когнитивных процессов играет базальная холинергическая система головного мозга (Cuellar A.C., 2010). Ацетилхолиновые нейроны встречаются в различных регионах центральной нервной системы, формируя связи со структурами ствола головного мозга, гиппокампальной извилины, гипоталамуса и коры больших полушарий (Макотрова Т.А., 2012).

Наиболее значимым источником холинергической иннервации коры больших полушарий является базальное ядро Мейнерта, локализующееся ниже бледного шара и латеральнее переднего гипоталамуса (Данилова Р.К., 2010). Нейроны ядра Мейнерта проецируются практически на все регионы коры больших полушарий, а также на гиппокамп, гипоталамус и другие структуры лимбической системы (Ranganath S. et al., 2003; Левин О.С., 2014; Xu M. et al., 2015).

При помощи фермента ацетилхолинтрансферазы в аксонах нейроцитов осуществляется синтез ацетилхолина с использованием молекул холина и ацетил-коэнзима А. Синтезированный в цитозоле ацетилхолин транспортируется при помощи специального везикулярного транспортера в синаптический пузырек. Затем поступающий потенциал действия вызывает активацию и открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов, способствуя поступлению кальция внутрь цитозоля клетки. Молекулы ацетилхолина путем экзоцитоза поступают в синаптическую щель и взаимодействуют с рецепторами, расположенными на постсинаптической мембране. После активации рецепторов происходит распад молекул ацетилхолина на холин и уксусную кислоту с участием ферментов ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы (Amenta F. et al., 2008; Giboureau N. et al., 2010).

С фармакологической точки зрения АХР подразделяются на две группы: мускариновые (М-рецепторы) и никотиновые (Н-рецепторы) (Wonnacott S. et al., 2007). Выделяют пять основных подтипов М-холинорецепторов (M1-M5), среди которых наиболее изучены первые два (Wess J. et al., 2007). M1-рецепторы обнаруживаются в лимбической системе, базальных ганглиях, ретикулярной формации и вегетативных ганглиях. Данные рецепторы являются основными посредниками в регуляции когнитивных процессов и обучения. M2-рецепторы локализируются в миоцитах сердечной мышцы, а также в стволе мозга и мозжечке. Их активация сопровождается ингибированием фермента аденилатциклазы, что вызывает открытие калиевых каналов и уменьшение дальнейшего высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель (Ranganath C. et al., 2003). Н-холинорецепторы по своей структуре являются гетероолигомерными комплексами, сформированными из пяти белковых субъединиц ($\alpha 2\beta\gamma\delta$) вокруг ионного канала в центре (Нежинская Г.И. и соавт., 2008). В ЦНС наибольшее значение имеют Н-холинорецепторы подтипов $4\alpha 2\beta$ (4α - и 2β -субъединицы) и $\alpha 7$ (7α -субъединиц). Подтип $4\alpha 2\beta$ регулирует выделение дофамина из прилежащего ядра, обеспечивает контроль психического статуса. Основная физиологическая функция $\alpha 7$ рецепторов заключается в обеспечении множества когнитивных процессов (Söderman A. et al., 2011). Было доказано, что у пациентов с болезнью Альцгеймера избыточно накапливающийся β -амилоид вызывает уменьшение плотности $\alpha 7$ рецепторов в префронтальных и височных отделах головного мозга (Wessler I. et al., 2008; Маньковский Н.Б. и соавт., 2013).

Ацетилхолин играет кардинальную роль в регуляции процессов внимания, обучения и памяти. Снижение активности холинергической системы мозга ведет к нарушению запоминания новой информации ввиду большого количества посторонних стимулов, возникающих в процессе обработки полученных данных. При поступлении нового сенсорного раздражителя в нейронах гиппокампа происходит кратковременное торможение нейрональной активности с последующей генерацией тета-ритма, синхронизированного с корковыми центрами больших полушарий. Дисфункция базальной холинергической системы приводит

к снижению устойчивости гиппокампальных нейронов к любым незначительным стимулам и нарушению формирования тета-ритма, что вызывает нарушение перевода кратковременной памяти в долговременную (Полунина А.Г. и соавт., 2012).

Снижение активности центральной холинергической системы характеризуется повышенной отвлекаемостью, снижением концентрации внимания и нарушением усвоения нового материала (Захаров В.В. и соавт., 2005). Таким образом, основная роль холинергической системы головного мозга заключается в регуляции запоминания новой информации, путем стабилизации функциональной активности структур гиппокампа.

Экспериментально было установлено отрицательное влияние средств, нарушающих холинергическую передачу, на выполнение нейропсихологических тестов, оценивающих функцию памяти (Bunce J.G. et al., 2004). Блокаторы АХР, в частности скополамин, оказывают отрицательное влияние на процессы обработки и запоминания новой информации. Напротив, назначение лекарственных средств, стимулирующих холинергическую трансмиссию в головном мозге, способствует повышению показателей памяти и направленного внимания у лиц с различными заболеваниями центральной нервной системы, а также у больных, длительное время принимающих агонисты холинорецепторов (Hasselmo M.E., 2006).

1.5 Роль дисфункции базальной холинергической системы в развитии когнитивных нарушений при нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга

Нарушение функциональной активности холинергической системы мозга приводит к развитию когнитивных нарушений при широком спектре неврологических заболеваний. Наиболее глубоко патогенетические механизмы когнитивных расстройств изучены в рамках болезни Альцгеймера (Pákáski M., 2008).

Снижение активирующего влияния базальной холинергической системы на корковые центры является основным механизмом формирования нарушений

долговременной памяти при болезни Альцгеймера (Мухин В.Н., 2013). Нарушение холинергической иннервации коры головного мозга обусловлено сокращением числа холинергических нейронов в области гиппокампальной извилины, а также снижением активности фермента ацетилхолинтрансферазы, необходимого для синтеза ацетилхолина (Devanand D.P. et al., 2007). Согласно общепринятой гипотезе, развитие нейродегенеративного каскада обусловлено избыточным отложением амилоидного пептида в базальных ядрах, гиппокампе и коре головного мозга. Данный пептид инициирует оксидантный стресс, развитие воспаления и приводит к апоптозу нейронов (Parameshwaran K. et al., 2008). Патологические изменения в дебюте болезни Альцгеймера развиваются преимущественно в медиальных отделах височной доли и базальном ядре Мейнерта, затем, по мере прогрессирования патологического процесса, распространяются и захватывают новые регионы головного мозга (Grothe M. et al., 2012). Основными морфологическими маркерами болезни Альцгеймера являются нейрофибриллярные клубочки, образующиеся в результате гиперфосфорилирования тау-белка и перевода его в нерастворимую форму. Установлено, что выраженность нарушений когнитивных функций при болезни Альцгеймера положительно коррелирует с числом нейрофибриллярных клубков в базальном ядре Мейнерта (Ranganath S. et al., 2003). Выявлена прямая зависимость между численностью синапсов в лобных, височных и теменных областях коры головного мозга и выраженностью когнитивных расстройств (Yao Z. et al., 2010).

Центральный холинергический дефицит является основным звеном в формировании когнитивных расстройств у больных сосудистой деменцией (Гаврилова С.И., 2007; Емелин А.Ю., 2010). В структуре сосудистых когнитивных нарушений выделяют очаговые нейропсихологические синдромы, обусловленные локальным повреждением головного мозга вследствие острого нарушения мозгового кровообращения и когнитивные расстройства, вызванные диффузными изменениями белого вещества головного мозга по типу лейкоареоза. Постинсультные когнитивные нарушения носят гетерогенный характер и зависят от локализации очага повреждения в головном мозге (Левин О.С., 2012; Михайлов

В.А. и соавт., 2018). Когнитивные расстройства, возникшие в результате хронической ишемии головного мозга, более единообразны и характеризуются дисрегуляторными и эмоционально-поведенческими нарушениями в виде депрессии, апатии и эмоциональной лабильности (Емелин А.Ю. и соавт., 2020). Одна из основных причин развития когнитивных расстройств при сосудистой деменции – повреждение холинергических проекций от крупноклеточного ядра Мейнерта к передним отделам коры головного мозга (Pantoni L. et al., 2007). В результате функциональной изоляции префронтальных отделов развиваются поведенческие нарушения в виде импульсивности, снижения критики, бестактности и асоциального поведения. Выраженность лейкоареоза находится в прямой зависимости от тяжести выявляемых когнитивных нарушений и отражает степень дисфункции холинергических структур головного мозга (Ranganath S., 2003).

Дисфункция базальной холинергической системы головного мозга является важным механизмом формирования когнитивных и поведенческих расстройств у больных деменцией с тельцами Леви (Левин О.С. и соавт., 2012). Прогрессирующее уменьшение количества холинергических нейронов в крупноклеточном ядре Мейнерта приводит к уменьшению активирующего влияния на корковые центры, что подтверждается низким уровнем активности ацетилхолинтрансферазы в лобных долях головного мозга при посмертном анализе. Было выявлено, что у больных деменцией с тельцами Леви патология центральной холинергической системы выражена в гораздо большей степени по сравнению с болезнью Альцгеймера (Behl P. et al., 2007; Klein J.C. et al., 2010).

Когнитивные нарушения являются одним из наиболее часто встречаемых проявлений болезни Паркинсона (Литвиненко И. В. и соавт., 2007). При сопоставлении клинических данных и результатов магнитно-резонансной томографии было выявлено, что развитие деменции при болезни Паркинсона возникает на фоне снижения объема базального ядра Мейнерта, что может использоваться в качестве предиктора прогрессирования интеллектуально-мнестических расстройств (Pereira J.V. et al., 2020).

Таким образом, основным патогенетическим механизмом формирования когнитивных расстройств, вне зависимости от первичного сосудистого или нейродегенеративного процесса, является уменьшение холинергических проекций в различные корковые центры больших полушарий, в результате нарушения целостности проводящих путей или атрофии базального ядра Мейнерта (Парфенов В.А. и соавт., 2014).

1.6 Особенности когнитивных функций у пациентов с миастенией

В настоящее время является актуальным изучение проблемы когнитивных нарушений у пациентов с миастенией. Хотя основные патологические процессы при миастении реализуются на уровне нервно-мышечного синапса, около 60% больных предъявляют субъективные жалобы на снижение концентрации внимания и ухудшение памяти, что может свидетельствовать о вовлечении в патологический процесс различных регионов головного мозга (Ochs C.W. et al., 1998; Paul R.H. et al., 2000; Feldmann R. et al., 2005).

Нарушения когнитивных функций при миастении отмечены многими учеными, однако из-за различий в методологии данные о распространенности и степени выраженности когнитивных расстройств варьируют в широких пределах. В исследовании Joshi D. (2006) интеллектуальные нарушения были выявлены у 68%, а нарушения памяти различной степени выраженности – у 75% пациентов с миастенией. В исследовании Paul R.H. (2000) при изучении когнитивных функций 28 больных генерализованной формой миастении выявлено, что обследованные пациенты имели значительно худшие результаты скорости ответа, обработки информации, зрительной и слуховой памяти в сравнении с показателями контрольной группы. По данным метаанализа восьми исследований, посвященных оценке когнитивного статуса больных миастенией, установлено, что наиболее уязвимыми когнитивными доменами являются вербальное обучение и вербальная память, тогда как уровень внимания, скорость реакции, визуальное обучение и визуальная память остаются сохранными (Mao Z. et al., 2015).

Точные механизмы развития интеллектуально-мнестических нарушений при миастении до настоящего времени полностью не изучены. Наиболее обоснованной считается гипотеза дисфункции базальной холинергической системы мозга вследствие перекрестных иммуноопосредованных реакций на нейрональные АХР (Hamed S. A. et al. 2014). В исследовании Kaltsatou A. (2015) были получены косвенные признаки дисфункции холинергической системы мозга у больных миастенией по данным пупиллометрии и нейропсихологического тестирования. Диаметр зрачка зависит от степени сокращения двух мышц, имеющих различную иннервацию: сфинктер зрачка иннервируется парасимпатическим, а дилататор симпатическим отделом вегетативной нервной системы. Таким образом, пупиллометрия позволяет проводить дифференцированную оценку активности нейротрансмиттерных систем, регулирующих величину зрачка. В результате проведенного исследования было выявлено, что длительность латентного периода у пациентов с миастенией увеличена на 21,7%, тогда как максимальная скорость сужения зрачка и максимальное ускорение сужения зрачка снижены на 33,3% и 3,3% соответственно. Показатели шкалы Векслера для оценки памяти у больных миастенией были ниже на 41,6% в сравнении с данными контрольной группы, что в совокупности с результатами пупиллометрии может указывать на нарушение холинергической афферентации в структурах головного мозга.

В исследовании Sherifa A.H. (2014) проведена оценка когнитивного статуса 20 больных миастенией с помощью комплекса психометрических тестов и метода эндогенных связанных с событиями потенциалов мозга. Установлено, что в сравнении с группой здоровых людей больные миастенией имели более низкие показатели тестирования когнитивных функций по всем исследуемым шкалам, а также удлиненную латенцию и меньшую амплитуду интервала P300 вызванных потенциалов головного мозга.

В противовес холинергической гипотезе выступает ряд исследователей, придерживающихся мнения, что вследствие низкой концентрации антител в спинномозговой жидкости и различий в структуре нейрональных и нервно-мышечных АХР, нарушение функции базальной холинергической системы при

миастении маловероятно (Feldmann R. et al., 2005; Marra C. et al., 2009; Sitek E.J. et al., 2009). Согласно мнению ученых, нарушение когнитивных функций может быть обусловлено действием ряда неспецифических факторов, таких как дыхательные нарушения с синдромом обструктивного апноэ во время сна, наличием сопутствующих соматических или аффективных расстройств, том числе депрессии (Marra C. et al., 2009).

Дыхательные нарушения во время сна при миастении могут развиваться вследствие обтурации верхних дыхательных путей глоточно-трахеальным отделяемым, западения языка и надгортанника, а также в результате патологической слабости межреберных мышц и диафрагмы (Лобзин С.В. и соавт., 2015). M.W. Nicolle et al. (2006) при использовании метода полисомнографии установили, что синдром ночного апноэ наиболее часто возникает в фазу быстрого сна и встречается у 36% больных миастенией. Неблагоприятное влияние синдрома ночного апноэ на состояние когнитивных функций было подтверждено в исследовании R. Stepansky et al. (1997). Проанализировав показатели нейропсихологического статуса и данные полисомнографии пациентов с миастенией, ученые пришли к выводу, что нарушения функции памяти чаще встречаются среди больных с синдромом ночного апноэ, чем у пациентов без дыхательных нарушений. M.A. Védard et al. (1991), проанализировав данные пациентов с проявлениями синдрома обструктивного ночного апноэ, обнаружили прямую связь между частотой пробуждений и выраженностью когнитивных расстройств.

Существенную роль на развитие интеллектуально-мнестических нарушений оказывают аффективные расстройства и прежде всего депрессия. Согласно данным Qiu L. et al. (2010), распространенность депрессии и тревожно-фобических расстройств среди пациентов с миастенией составляет 58,3% и 45,3% соответственно. Депрессия оказывает отрицательное влияние на когнитивные функции, снижая мотивацию к познавательной деятельности, ухудшая концентрацию внимания, вследствие избыточной фокусировки на тревожных переживаниях, что отрицательно сказывается на результатах выполнения нейропсихологических методик (Crocker L.D. et al., 2013). Согласно моноаминовой

теории депрессии, ключевым механизмом формирования эмоциональных нарушений является дефицит церебральных нейротрансмиттеров: серотонина, норадреналина и дофамина, которые также играют ключевую роль в формировании нормального уровня внимания, мотивации и обеспечивают запоминание новой информации. Снижение синтеза нейромедиаторов лежит в основе формирования когнитивных расстройств при депрессии (Вознесенская Т.Г., 2009). Активация симпатoadренальной системы у больных депрессией способствует увеличению выделения стероидных гормонов, оказывающих неблагоприятное влияние на процессы нейрогенеза и нейропластичности в центральной нервной системе, активируя возрастные атрофические изменения (McIntyre R.S. et al., 2013).

Все вышеперечисленные данные демонстрируют, с одной стороны, правомерность развития когнитивных нарушений у больных миастенией, с другой стороны, отсутствие единой точки зрения на патогенез этих расстройств.

1.7 Терапевтические методы коррекции холинергической дисфункции

В настоящее время убедительно доказано, что одной из главных причин развития когнитивных нарушений при различных сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях головного мозга является уменьшение уровня ацетилхолина в коре и подкорковых структурах вследствие апоптоза нейронов базального ядра Мейнерта или повреждения холинергических проводящих путей (Birks J.S., 2006; Miller L., 2007). Таким образом, наиболее перспективным направлением в лечении когнитивных нарушений является усиление холинергической трансмиссии путем стимуляции биосинтеза ацетилхолина, уменьшения его распада или активации связывания с рецепторами (Бачинская Н.Ю. и соавт., 2014; Медведева А.В. и соавт., 2018). В клинической практике для лечения больных деменцией наиболее часто применяют антихолинэстеразные препараты (АХЭП), усиливающие холинергическую трансмиссию за счет ингибирования ацетилхолинэстеразы и как следствие уменьшающие распад молекул ацетилхолина в синаптической щели (Колыхалов И.В. и соавт., 2009). Своевременное назначение

АХЭП больным деменцией способствует улучшению запоминания новой информации и концентрации внимания, уменьшает выраженность поведенческих и психических расстройств, тем самым повышая самостоятельность пациентов в быту (Яхно Н.Н., 2007; Носк С., 2003).

На сегодняшний день для лечения больных деменцией наиболее часто используют три препарата из группы АХЭП: донепезил, галантамин и ривастигмин. Все препараты обладают достаточно высоким уровнем доказательной базы в лечении тяжелых когнитивных расстройств, но также имеют фармакологические различия между собой (Santoro A. et al., 2010; Bond M. et al., 2012). Механизм действия донепезила связан исключительно с ингибированием активности фермента ацетилхолинэстеразы, что обуславливает меньший риск развития нежелательных реакций, но в тоже время узость спектра его клинического действия, со слабым влиянием на эмоциональные и поведенческие нарушения (Чеботарева А.Д. и соавт., 2019). Ривастигмин, в отличие от донепезила, примерно в равной степени блокирует активность как ацетилхолинэстеразы, так и бутирилхолинэстеразы. За счет двойного механизма действия препарат является эффективным корректором интеллектуально-мнестических нарушений, а также значительно улучшает повседневную активность, способствует уменьшению уровня психических расстройств, в частности тревоги, раздражительности и апатии (Переверзев А.П. и соавт., 2019; Бурчинский С.Г. и соавт., 2018; Ballard C. et al., 2008). Галантамин оказывает блокирующее влияние на активность ацетилхолинэстеразы и повышает чувствительность $\alpha 7$ -холинорецепторов к ацетилхолину. Галантамин также регулирует выделение дофамина, гамма-аминомасляной кислоты и глутамата, способствуя регрессу поведенческих и психоэмоциональных нарушений при деменции (Коберская Н.Н., 2017; Доровских И.В. и соавт., 2009). Использование любого из трех АХЭП в рекомендуемых дозировках приводит к умеренному улучшению показателей когнитивных функций при сравнении с плацебо (Kavirajan H. et al., 2007; Ballard C. et al., 2008; Dichgans M. et al., 2008). Необходимо отметить, что эффективность АХЭП прямо коррелирует с

целостностью холинергических нейронов базального ядра Мейнерта и значительно снижется в случае выраженной деменции.

АХЭП обладают способностью тормозить процесс образования амилоидных бляшек в головном мозге и снижать скорость развития атрофических изменений в медиальных частях височных долей (Winblad B. et al., 2008). Длительное использование АХЭП в терапевтических дозах снижает уровень β -амилоида в ткани головного мозга у больных деменцией с тельцами Леви почти на 70% (Ranganath S. et al., 2003). АХЭП благоприятно влияют на процесс кровоснабжения коры головного мозга и гиппокампа, оказывают противовоспалительное действие, а также приводят к замедлению трансформации β -амилоида в токсическую нерастворимую форму, тем самым выполняя функцию по защите нейроцитов от окислительного стресса и токсического воздействия глутамата (Bär K.J. et al., 2007).

Нежелательные побочные эффекты АХЭП представлены, в первую очередь, нарушениями пищеварения в виде тошноты и рвоты. Побочные реакции носят дозозависимый характер и уменьшается при коррекции дозировки назначаемого препарата (Преображенская И.С. и соавт., 2014). С целью снижения риска развития побочных эффектов при лечении деменции рекомендовано назначить АХЭП в низких дозах и постепенно увеличивать до достижения клинического улучшения.

Таким образом, применение АХЭП для лечения пациентов с легкой или умеренной деменцией способствует стабилизации и замедлению прогрессирования когнитивных нарушений, оказывая тем самым нейропротекторное действие.

1.8 Роль нейротрофических факторов в регуляции когнитивных функций

Нейротрофические факторы мозга – это большая группа близкородственных полипептидов, регулирующих созревание, рост и дифференцировку клеток головного мозга и периферической нервной системы (Соколова, М.Г., 2015; Борзенко С. А. и соавт., 2016). Нейротрофины обеспечивают сигнальную и адаптационную функции в широком спектре физиологических процессов. Они препятствуют развитию апоптоза и поддерживают сохранение функций головного

мозга в условиях церебральной ишемии и гипогликемии, а также при действии различных нейротоксинов, регулируя выживаемость нервной ткани (Zhao H., et al., 2017; Dinoff A., et al., 2017). Являясь регуляторами нейрональной пластичности, нейротрофины сохраняют структурную и функциональную организацию как отдельных нейронов, так и целой нейрональной сети в условиях окислительного стресса (Гомазков О.А., 2011).

Все нейротрофические факторы представляют собой полипептиды, содержащие от 100 до 150 аминокислотных остатков. В зависимости от последовательности аминокислотных остатков выделяют три подсемейства: собственно нейротрофины, подсемейство глиального фактора и подсемейство цилиарного фактора (Соколова, М.Г., 2014).

Действия нейротрофических факторов реализуется через связывание с тропомиозинкиназными рецепторами (Trk) А-, В- и С-подтипов, а также с рецепторами $p75^{NTR}$, относящихся к семейству факторов некроза опухоли. Рецепторы семейства тропомиозинкиназ обладают высоким сродством к зрелым формам лигандов, в то время как рецепторы $p75^{NTR}$ активируются преимущественно про-нейротрофинами (Фоминова У. Н. и др., 2018). Характер воздействия ростовых факторов на нейроны зависит от соотношения уровня активности двух типов рецепторов. Активация Trk-рецепторов запускает каскад внутриклеточных сигнальных молекул, приводящий к увеличению численности новых нейронов и синапсов, тогда как активация одних лишь $p75^{NTR}$ влечет за собой процесс апоптоза нейронов. Однако минимальная активация $p75^{NTR}$ крайне важна для успешной реализации трофического действия Trk-рецепторов (Segal, 2003; Skaper, 2008). Молекулы фактора роста нервов и нейротрофина 3 имеют высокое сродство с рецепторами TrkA и TrkC, в то время как молекулы мозгового нейротрофического фактора (МНТФ) и нейротрофина 4 связываются с рецепторами TrkB (Deinhardt K. et al., 2014; Гудашева Т. А. и др., 2017; Фоминова У. Н. и соавт., 2018).

Мозговой нейротрофический фактор – белок, относящийся к семейству нейротрофинов, играющий ключевую роль в процессах дифференцировки,

пластичности и синаптогенеза в нервной системе (Foltran R.V. et al., 2016; Sasi M. et al., 2017; Giacobbo V.L. et al., 2019). Синтез МНТФ осуществляется преимущественно нейронами, астроцитами, шванновскими клетками и в меньшей степени тромбоцитами, мегакариоцитами, фибробластами, клетками гладкой мускулатуры (Benarroch E.E., 2015). Наиболее высокий уровень МНТФ обнаружен в гиппокампе, миндалине, гипоталамусе, мосте, коре головного мозга и в мозжечке (Schindowski K. et al., 2008). Подобно всем нейротрофинам, МНТФ первоначально синтезируется в эндоплазматической сети в форме белка предшественника, который после расщепления в аппарате Гольджи под воздействием проконвертаз активируется до зрелой формы лиганда (Hempstead B. L., 2015; Коробцов А.В. и соавт., 2018).

Снижение уровня МНТФ наблюдается при широком спектре неврологических и психических заболеваний. Нарушение нейрогенеза в гиппокампе может быть ассоциировано с развитием симптомов депрессии. Это подтверждается данными нейровизуализационных исследований больных, длительно страдающих тяжелой формой депрессии (Fonseka T.M. et al., 2018). Установлена обратная взаимосвязь между уровнем МНТФ в сыворотке крови и выраженностью депрессивного эпизода (Lee B.H. et al., 2010). Напротив, применение антидепрессантов способствует улучшению нейрогенеза и стимулирует синтез молекул МНТФ, повышая их концентрацию в крови (Zhang E. et al., 2020). Уровень МНТФ при депрессии может рассматриваться как показатель эффективности проводимой терапии и прогноза заболевания (Kocabas N.A. et al., 2011; Ristevska-Dimitrovska G. et al., 2013).

Нейропластичности отводится важнейшая роль в восстановлении утраченных функций у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Активация нейрогенеза в стриатуме после ишемического инсульта – один из факторов успешного восстановления утраченных функций и компенсации неврологических нарушений (Камчатнов П.Р., 2014). Установлено, что низкий уровень МНТФ в острой фазе ишемического инсульта увеличивает риск летального исхода и является предиктором развития постинсультной депрессии

(Stanne T.M. et al., 2016; Levada O.A. et al., 2018). Постинсультная депрессия значительно снижает возможности реабилитации больных после инсульта, способствует развитию когнитивных нарушений, увеличивает длительность госпитализации и повышает риск летального исхода в течение трех последующих лет (Максимова М.Ю. и соавт., 2016).

Результаты исследований свидетельствуют, что нарушение синтеза нейротрофических факторов является важным звеном в развитии когнитивных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга, в частности при болезни Альцгеймера, Паркинсона и Гентингтона (Рославцева В.В., 2015; Beerl M.S. et al., 2016). Установлено, что в начальной стадии болезни Альцгеймера наблюдается компенсаторное увеличение концентрации МНТФ, направленное на усиление деградации бета-амилоида. Однако в дальнейшем концентрация МНТФ постепенно снижается, приводя к ухудшению трофической поддержки нервной ткани и формированию грубых интеллектуально-мнестических нарушений (Laske C., 2006). При посмертном исследовании образцов головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера выявлено значительное снижение концентрации МНТФ и экспрессии рецепторов TrkB в областях, содержащих бета-амилоид (Murer M.G. et al. 1999; Schindowski K., 2008).

У пациентов с болезнью Паркинсона выявлено значительное снижение МНТФ в дофаминергических нейронах черной субстанции в сравнении с показателями группы контроля. Отмечено, что снижение МНТФ положительно коррелировало с длительностью заболевания и выраженностью моторных нарушений (Кичерова О.А. и соавт., 2015).

Нарушение синтеза МНТФ наблюдается при болезни Гентингтона. Развитие заболевания обусловлено мутацией в гене, в конце короткого плеча четвертой хромосомы, под названием «гентингтин». Данный ген стимулирует синтез МНТФ и усиливает его транспорт вдоль микротрубочек. При развитии мутации в гене гентингтин, происходит нарушение синтеза молекул МНТФ, приводя к нарушению пластичности нервной ткани и развитию апоптоза нейронов стриатума (Nguyen K.Q. et al., 2016; Zuccato C. et al., 2014). Это подтверждается положительной

корреляцией между длиной повторяющихся триплетов мутантного белка и степенью выраженности клинических проявлений заболевания (Hu Y. et al., 2008).

В отличие от других нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся уменьшением выработки нейротрофических факторов, у больных спинальной мышечной атрофией 2 типа, напротив, отмечен высокий уровень фактора роста головного мозга и фактора роста нервов. Данная особенность, по всей видимости, связана с развитием компенсаторно-приспособительных реакций в детском организме и направлена на стимуляцию восстановительных процессов в головном мозге. Однако у больных спинальной мышечной атрофией 2 типа высокая концентрация нейротрофических факторов не способствует восстановлению нарушенных двигательных функций, так как большая часть нейронов значительно повреждена или уже погибла и не способна взаимодействовать с нейротрофическими факторами (Sokolova M.G. et al., 2016).

Использование нейротрофических факторов в комплексном лечении нейродегенеративных заболеваний, хронической и острой ишемии головного мозга может иметь большие перспективы. Активируя процессы репарации и пролиферации в головном мозге, нейротрофические факторы стимулируют метаболизм и синтез белковых молекул в условиях энергетического дефицита (Ghavami S., 2014; Sokolova M.G. et al., 2015). В ходе эксперимента было установлено положительное влияние непосредственного введения нейротрофических факторов в паренхиму головного мозга при инсульте и нейродегенеративных заболеваниях (Cai J. et al., 2014). В тоже время использование нейротрофических факторов в терапевтических целях сопряжено с рядом ограничений. Так, большие размеры белковых молекул нейротрофинов не позволяют проникать им через гематоэнцефалический барьер, а введение их в спинномозговую жидкость не оказывает значимого терапевтического эффекта. Кроме того, в результате действия нейротрофических факторов происходит активация метаболических процессов и энергозатрат в нервной ткани на фоне уже имеющихся метаболических нарушений, что может приводить к усугублению нейротоксического повреждения нейроцитов (Соколова М.Г. и соавт., 2014). В настоящее время перспективным является

изучение взаимосвязи различных нейротрофических факторов для усиления синергического влияния на процессы репарации. Дальнейшее изучение нейротрофической регуляции может помочь в изучении патогенеза нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных групп пациентов

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. Диагностика миастении осуществлялась на основании комплексного обследования, включавшего клинико-неврологический осмотр, пробу с подкожным введением раствора неостигмина метилсульфата, игольчатую и стимуляционную электронейромиографию, магнитно-резонансную (МРТ) или компьютерную томографию (КТ) грудной клетки и исследование уровня антител к АХР в сыворотке крови.

В исследование включались лица с верифицированным диагнозом «миастения» в возрастном диапазоне от 18 до 69 лет, согласившиеся принять участие в научном исследовании.

Из исследуемой группы исключались больные, имеющие в анамнезе неврологические или соматические заболевания в стадии декомпенсации, сопровождающиеся развитием когнитивных нарушений (почечная или печеночная недостаточность, некомпенсированный гипотиреоз, сахарный диабет, злокачественные новообразования, психические расстройства и т. д.); больные, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, тяжелую черепно-мозговую травму; пациенты, принимающие медикаменты, негативно влияющие на показатели когнитивных функций.

Научное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». Пациенты, принявшие участие в исследовании, получили в доступной форме всю необходимую информацию о предстоящем исследовании и выразили согласие на участие в письменной форме.

Основная группа включала 93 пациента с миастенией в возрастном диапазоне от 18 до 69 лет (средний возраст – $48,4 \pm 15,4$ лет). Среди пациентов с миастенией

отмечено преобладание женщин (59,1%), при этом соотношение мужчин и женщин варьировало в зависимости от возраста. В подгруппах моложе 45 и старше 60 лет преобладали женщины, тогда как в возрастной подгруппе от 45 до 59 лет – мужчины (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Возрастной и половой состав основной группы (критерий ХИ-квадрат, $p > 0,05$)

Возрастная группа	Число пациентов	
	Мужчины	Женщины
От 18 до 44 лет	11 (11,8%)	30 (32,3%)
От 45 до 59 лет	14 (15,1%)	7 (7,5%)
От 60 лет и старше	13 (14,0%)	18 (19,3%)
Всего	38 (40,9%)	55 (59,1%)

Большая часть пациентов с миастенией (63,4%), включенных в исследование, не были трудоустроены (рисунок 2.1). Среди них установленную инвалидность имели 32 пациента (54,2%). Работающие были заняты преимущественно в непромышленной сфере деятельности (22,6%), среди них наиболее часто встречались профессии бухгалтера, экономиста, менеджера и преподавателя. Это обстоятельство указывает на высокую значимость сохранного уровня когнитивных функций в осуществлении профессиональной деятельности пациентов.

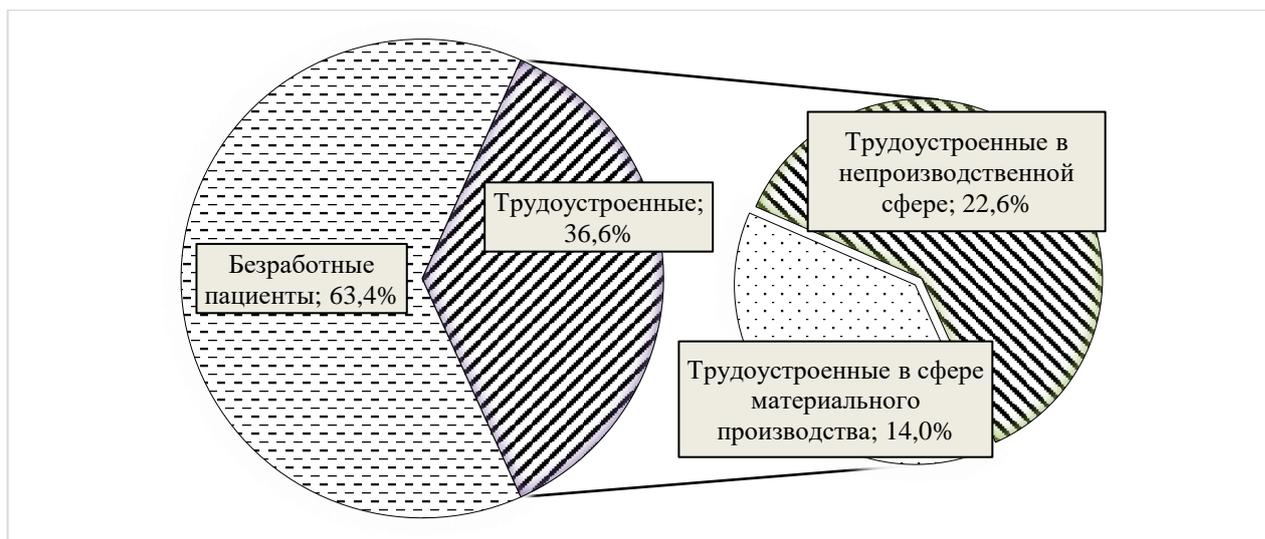


Рисунок 2.1 – Распределение пациентов основной группы по уровню социальной занятости

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 (таблица 2.2). В группе контроля преобладали женщины (65,2%) в соотношении 1:1,88. Не выявлено значимых различий между лицами основной и контрольной группы по полу и возрасту.

Таблица 2.2 – Возрастной и половой состав контрольной группы (критерий Хи-квадрат, $p > 0,05$)

Возрастная группа	Число обследованных	
	Мужчины	Женщины
От 18 до 44 лет	11 (23,9%)	7 (15,3%)
От 45 до 59 лет	3 (6,5%)	14 (30,4%)
От 60 лет и старше	2 (4,3%)	9 (19,6%)
Всего	16 (34,7%)	30 (65,3%)

Согласно данным анамнеза, среди пациентов с миастенией и контрольной группы преобладали лица, имеющие средне-специальное и высшее образование. Значительных различий по уровню образования между исследованными группами не выявлено (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – 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

Большинство лиц основной и контрольной группы относились к обследованию положительно, при возникновении затруднений пациенты задавали уточняющие вопросы, старались как можно лучше выполнить задания, активно интересовались результатами нейропсихологического тестирования.

2.2 Методы обследования

2.2.1 Клинико-неврологическое обследование

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). Выявление наличия и степени выраженности диплопии проводилось во время фиксации взгляда на неврологическом молоточке в течение 1 минуты. Для выявления птоза больного просили быстро зажмуривать и открывать глаза в течение 30 секунд. Сила мимических мышц оценивалась исходно и после тридцати ритмично повторяющихся движений (оскаливание зубов, надувание щек, зажмуривание глаз, подъем бровей и т.д.). Выявление дизартрии осуществляли с использованием последовательного счета вслух. Определение функции мышц бульбарной группы выполняли при пробе с глотанием воды. Оценка силы скелетных мышц конечностей выполнялась по пятибалльной шкале. При изучении произвольных движений большое внимание уделялось обнаружению патологической утомляемости и выявлению феномена «генерализации мышечного утомления» (Лобзин В.С., 1960). Определение тяжести клинических симптомов миастении осуществлялось на фоне предварительной отмены АХЭП при помощи шкалы QMGS (Barohn R.J. et al., 1998).

2.2.2 Фармакологические методы диагностики (прозериновая проба)

Выполнение прозериновой пробы осуществлялось с использованием 0,05% раствора неостигмина метилсульфата. 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. При значительном нарастании мышечной силы и восстановлении двигательных нарушений пробу оценивали как положительную; при частичном восстановлении силы мышц – сомнительную; в случае отсутствия изменений мышечной силы – негативную.

2.2.3 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. Характерным признаком миастении являлось резкое снижение амплитуды и площади М-ответов (декремент) при ритмичной стимуляции нерва низкой (3 Гц) и высокой (50 Гц) частотами.

2.2.4 Лучевые методы исследования

С целью выявления опухолей тимуса пациентам с миастенией выполнялась КТ или 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.

2.2.5 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.

2.2.6 Методики оценки когнитивных функций

Оценка когнитивных процессов проводилась с использованием комплексного нейропсихологического обследования, включающего методики для оценки мышления, устойчивости внимания, долговременной и кратковременной памяти.

1) Краткая шкала оценки психического статуса (англ. «Mini-Mental State Examination» – MMSE). MMSE – является общепринятым стандартом нейропсихологического исследования для скрининговой оценки когнитивных функций (Mitchell A.J., 2016). Шкала включает в себя 11 проб, позволяющих оценить различные домены когнитивных функций, такие как внимание, память, счет, речь, праксис, чтение, письмо и рисование. Суммарная оценка складывается из суммы баллов, набранных по каждому из пунктов теста (приложение 1).

Исследование ориентированности во времени. Испытуемого просили назвать сегодняшнюю дату (год, время года, месяц, день недели, число). Каждый правильный ответ оценивался в 1 балл. Максимальная сумма баллов – 5.

Исследование ориентированности в месте. Пациенту предлагали ответить на вопрос: «Где мы сейчас находимся?». Ответ должен был включать в себя название страны, города, улицы, учреждения и этаж здания. Каждый правильный ответ оценивался в 1 балл. Максимальная сумма баллов – 5.

Воспроизведение. Пациенту озвучивали инструкцию: «Внимательно прослушайте, а затем повторите три слова: лимон, шар, ключ». Слова произносились максимально четко с интервалом в 1–2 секунды. За каждое правильно названное слово начислялся 1 балл. Максимальная сумма баллов – 3.

Концентрация внимания и счет. Пациенту давали инструкцию: «Отнимите из ста семь, из полученного результата вновь вычтите семь, продолжайте отнимать от остатка три раза подряд». Каждое верное арифметическое действие оценивалось в

1 балл. В случае ошибки больного исправляли, но балл за неправильный ответ не начислялся. Максимальная сумма баллов – 5.

Отсроченное воспроизведение. Пациенту давали задание: «Пожалуйста, назовите три слова, которые вы повторяли в пункте 3». За каждое верно воспроизведенное слово присваивался 1 балл. Максимальная сумма баллов – 3.

Речевые функции. Пациенту предъявляли два предмета на расстоянии вытянутой руки: ручку и часы. После демонстрации испытуемого просили назвать, что это такое. Каждый правильно названный предмет оценивался в 1 балл. Максимальная сумма баллов – 2.

Праксис. Пациента просили выполнить последовательность из трех действий согласно заявленной команде: «Пожалуйста, поднимите листок бумаги правой рукой, затем сложите его пополам и положите на соседний стул». Оценивалась правильность выполнения всех заданных операций. Каждое верно выполненное действие оценивалось в 1 балл. Максимальная сумма баллов – 3.

Чтение. Испытуемого просили прочитать надпись на листе бумаги: «Закройте глаза». В случае правильного выполнения инструкции пациенту присуждался 1 балл.

Автоматизированная речь. Пациента просили повторить заданное предложение «Никаких если, да или но». Правильное выполнение команды оценивали в 1 балл.

Письмо. Пациента просили написать на бумаге любое предложение. Если написанное предложение являлось осмысленным и грамматически верным, то данное задание оценивали в 1 балл.

Рисование. Пациента просили перерисовать два пересекающихся пятиугольника по представленному образцу. Задание считалось выполненным успешно, если нарисованы оба пятиугольника, линии которых соединены и пересекаются согласно рисунку. При несоблюдении одного из условий задание считалось невыполненным. За правильное выполнение команды присваивался 1 балл.

После тестирования проводилось суммирование баллов и интерпретация результатов. Максимальное число возможных баллов – 30.

Согласно разработанным критериям (Mitchell A.J., 2016), норме соответствовал результат в 28–30 баллов, умеренному когнитивному снижению – 25–27 баллов, легкой степени деменции – 20–24 баллов, умеренной степени деменции – 11–19 баллов, тяжелой деменции – менее 11 баллов.

2) Батарея лобной дисфункции (англ. «Frontal Assessment Battery» – FAB). Шкала является наиболее информативной при выявлении когнитивных расстройств, связанных с поражением подкорковых и префронтальных структур головного мозга (Cunha P.J. et al., 2010). Батарея лобной дисфункции включает в себя 6 проб, оценивающих различные функции лобных долей (приложение 2).

Концептуализация. Пациенту показывали картинки с изображениями яблока и груши и задавали вопрос: «Как вы думаете, что общего между предметами, изображенными на рисунках?». Правильный ответ должен включать в себя категориальное обобщение («представленные предметы – фрукты»). После пациенту предъявляли рисунки с изображениями велосипеда и поезда, а затем линейки и часов. За каждое правильно воспроизведенное категориальное обобщение начислялся 1 балл. Максимальная сумма баллов – 3.

Словарный запас. Врач просил пациента на время закрыть глаза, затем на протяжении одной минуты называть в слух как можно больше слов, начинающихся на букву «Л». Пациенту объясняли, что учитываются любые слова за исключением имен собственных. Результат оценивался на основании количества воспроизведенных пациентом слов. 10 и более слов – 3 балла, от 7 до 9 слов – 2 балла, от 4 до 6 слов – 1 балл, менее 4 слов – баллы не начислялись.

Динамический праксис. Испытуемому показывали серию движений правой рукой. Первое движение – кисть правой руки сжата в кулак и расположена горизонтально, параллельно плоскости стола. Второе движение – кисть поворачивается перпендикулярно плоскости стола, ребром ладони вниз. Третье движение – кисть поворачивается против часовой стрелки и располагается горизонтально, ладонью вниз. Во время первой демонстрации пациент

внимательно следил за движениями врача. Вторую серию из трех движений врач и пациент выполняли синхронно. Затем пациент самостоятельно выполнял еще две серии, но уже без помощи врача. В случае успешного и безошибочного выполнения всех серий начислялось 3 балла, при верном выполнении двух серий – 2 балла, если пациент правильно выполнял лишь одну серию – начислялся 1 балл.

Простая реакция выбора. Пациент и врач выстукивали ритм при помощи шариковых ручек. Задачей пациента было ударить два раза подряд если врач ударит один и ударить один раз, если врач ударит два. После инструктажа врач молча выстукивал ритм: 2-1-1-2-2-1-1-2-1-2-1-1. Если пациент безошибочно выполнял пробу насчитывалось 3 балла, если пациент допускал одну или две ошибки – 2 балла, при большем количестве ошибок – 1 балл, в случае полного копирования заданного врачом ритма четыре раза подряд баллы не начислялись.

Усложненная реакция выбора. Задачей пациента было ничего не делать, если врач ударял ручкой один раз, а если врач ударял два раза подряд – ударять один раз. После объяснения задания врачом выстукивался определенный заранее ритм: 1-2-1-1-2-2-2-1-1-2. Выполнение пробы оценивалось аналогично с предыдущим пунктом.

Определение хватательных рефлексов. При выполнении пробы руки пациента лежали на бедрах и были повернуты ладонями вверх. Без дополнительных объяснений врач дотрагивался до раскрытых ладоней пациента. При отсутствии рефлекторного сжимания кистей рук начислялось 3 балла. Если при прикосновении пациент спрашивал, должен ли он пожать пальцы, то присваивалось 2 балла. Если пациент пожимал пальцы врача, то его просили это действие не повторять и повторяли пробу еще раз. Если при повторном выполнении пробы пациент сдерживался и не сжимал кисть, то ему начислялся 1 балл, а если все равно пожимал пальцы врача, то баллы не начислялись.

Лобные функции оценивались по суммарному количеству набранных баллов. Отсутствие нарушений лобных функций – 16–18 баллов, умеренная лобная дисфункция – 12–15 баллов, деменция лобного типа – 11 баллов и менее.

3) Тест рисования часов.

Пациенту выдавали чистый лист бумаги, карандаш и предъявляли инструкцию: «Пожалуйста, изобразите круглые часы, обозначьте все цифры. С помощью стрелок обозначьте время десять минут двенадцатого». Результат теста интерпретировался по десятибалльной шкале (Pinto E. Et al., 2009).

10 баллов – пациент изобразил циферблат, в правильных местах расположил все цифры и обе стрелки указывают верное время;

9 баллов – на рисунке имеются небольшие неточности в расположении одной или двух стрелок (до 1 часа);

8 баллов – пациентом допущены значительные ошибки в расположении стрелок (более 1 часа);

7 баллов – обе стрелки расположены неверно;

6 баллов – стрелки не показывают время, вместо этого цифры на циферблате подчеркнуты или обведены кружком;

5 баллов – нарушена в последовательность чисел на циферблате;

4 балла – отсутствует часть чисел или они расположены вне круга;

3 балла – связь чисел с циферблатом отсутствует или сильно нарушена;

2 балла – пациент совершает попытки выполнить задание, но безуспешно;

1 балл – отсутствие каких-либо усилий для выполнения задания.

4) Методика «Заучивание 10 слов по А.Р. Лурия»

Данная методика используется для оценки состояния кратковременной, долговременной памяти, активности внимания и скорости утомляемости (Altepeter T.S. et al., 1990; Sherer M. Et al., 1992; Алифирова В. М. и соавт., 2013). При проведении исследования большое значение приобретает наличие полной тишины, выполнение методики в шумном помещении нецелесообразно. Перед началом тестирования пациенту предлагали инструкцию: «Сейчас я зачитаю 10 слов. Внимательно слушайте и запоминайте. Ваша задача, после того как я закончу, повторить как можно больше слов в произвольном порядке». Далее зачитывались 10 слов с интервалами в 1–2 секунды (лес, хлеб, вода, стул, брат, огонь, мед, игла, конь, гриб). Каждое правильно названное пациентом слово фиксировалось в протоколе. Далее исследование повторялось 4 раза без предварительных

инструкций. После пятого повторения пациенту говорили: «Через 1 час я подойду и попрошу вас назвать все слова еще раз». Спустя 1 час испытуемый воспроизводил все запомнившиеся ранее слова без предварительного прочтения. Результат фиксировался в соответствующем поле протокола (приложение 3).

Интерпретация результатов. Проводится подсчет общего количества воспроизведенных слов после каждого прочтения. На основании полученных данных строился график заучивания. По горизонтальной оси откладывался порядковый номер повторения, а по вертикальной оси количество воспроизведенных слов. Анализ формы получившейся кривой на графике позволял сделать выводы относительно особенностей запоминания информации. В норме с каждым новым прочтением растет количество правильно воспроизведенных слов. После третьего предъявления испытуемый с сохранной памятью воспроизводит 9–10 слов. Быстрая утомляемость регистрировалась в случае, если испытуемый после первого прочтения воспроизвел 8–9 слов, а затем с каждым последующим прочтением количество названных слов уменьшалось. Волнообразный характер кривой свидетельствовал о неустойчивости внимания и его колебаниях. Объем кратковременной слуховой памяти определялся как суммарное число воспроизведенных слов после первого прочтения. Число правильно названных слов спустя 1 час отражало объем долговременной слуховой памяти (Вартанов А. В. И соавт., 2009).

5) Методика «таблицы Шульте»

Тест выполнялся для изучения устойчивости внимания, динамики работоспособности и скорости сенсомоторных реакций. Для выполнения методики были подготовлены пять таблиц размерами 25x25 см, на которых в случайном порядке были изображены числа от 1 до 25. Пациенту на короткий промежуток времени предъявляли первую таблицу и давали инструкцию: «На данной таблице изображены вразброс цифры от 1 до 25. Вам необходимо как можно быстрее показать и назвать вслух все числа по порядку». Пациенту открывали первую таблицу и одновременно с началом теста включали секундомер. Когда пациент называл число «25», проводилась фиксация времени. Последующие четыре

таблицы предъявляли таким же образом, без дополнительных инструкций. В норме время, затраченное на работу с одной таблицей, варьирует от 30 до 50 секунд (Ахметзянова А.И., 2013) (приложение 4).

При помощи методики «таблицы Шульте» были вычислены показатели эффективности работы, степени вработываемости и психической устойчивости.

Эффективность работы (2.1):

$$\text{ЭР} = \frac{T_1+T_2+T_3+T_4+T_5}{5}, \quad (2.1)$$

где

ЭР – эффективность работы;

T_x – время, затраченное на работу с x таблицей.

Эффективность работы показывает среднюю продолжительность работы с одной таблицей пробы Шульте.

Степень вработываемости (2.2):

$$\text{СВ} = \frac{T_1}{\text{ЭР}}, \quad (2.2)$$

где

T_1 – длительность работы с первой таблицей в секундах;

ЭР – эффективность работы;

СВ – степень вработываемости.

Результат менее 1,0 свидетельствует о достаточном уровне вработываемости и возможности быстро начать выполнение поставленной задачи. Чем больше времени пациенту требуется для подготовки к работе, тем выше будет данный показатель.

Психическая устойчивость (2.3):

$$\text{ПУ} = \frac{T_4}{\text{ЭР}}, \quad (2.3)$$

где

T_4 – длительность работы с четвертой таблицей в секундах;

ЭР – эффективность работы;

ПУ – психическая устойчивость.

Показатель менее 1,0 говорит о высокой устойчивости внимания. Чем сложнее с течением времени пациенту поддерживать адекватный уровень внимания, тем выше показатель психической устойчивости.

2.2.7 Оценка уровня эмоциональной напряженности

Для изучения уровня тревоги использовалась шкала Ч.Д. Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина (Spielberger C.D., 2010).

Вначале производилось тестирование по шкале ситуативной тревожности. Перед началом теста пациенту давалась инструкция: «Прочитайте последовательно каждое из написанных ниже утверждений и с учетом того, как вы чувствуете себя в настоящее время, отметьте цифру в соответствующей графе справа. Старайтесь долго не задумываться над вопросами».

Далее оценивался уровень личностной тревожности. Пациенту предлагалась инструкция: «Теперь ваша задача к каждому утверждению выбрать подходящий ответ в зависимости от вашего обычного состояния» (приложение 5).

Оценка результатов тестирования осуществлялась по сумме набранных баллов. Менее 30 баллов – низкий, от 31 до 45 баллов – умеренный, 45 баллов и более – высокий уровень тревоги (Малкина-Пых И.Г., 2005).

2.3 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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ,
НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ
ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Общая клиничко-неврологическая характеристика обследованных больных

Среди обследованных пациентов с миастенией глазная форма заболевания была диагностирована в 29 (31,2%), генерализованная – в 64 (68,8%) случаях. Отмечено равное соотношение мужчин и женщин в обеих подгруппах ($p>0,05$) (рисунок 3.1).

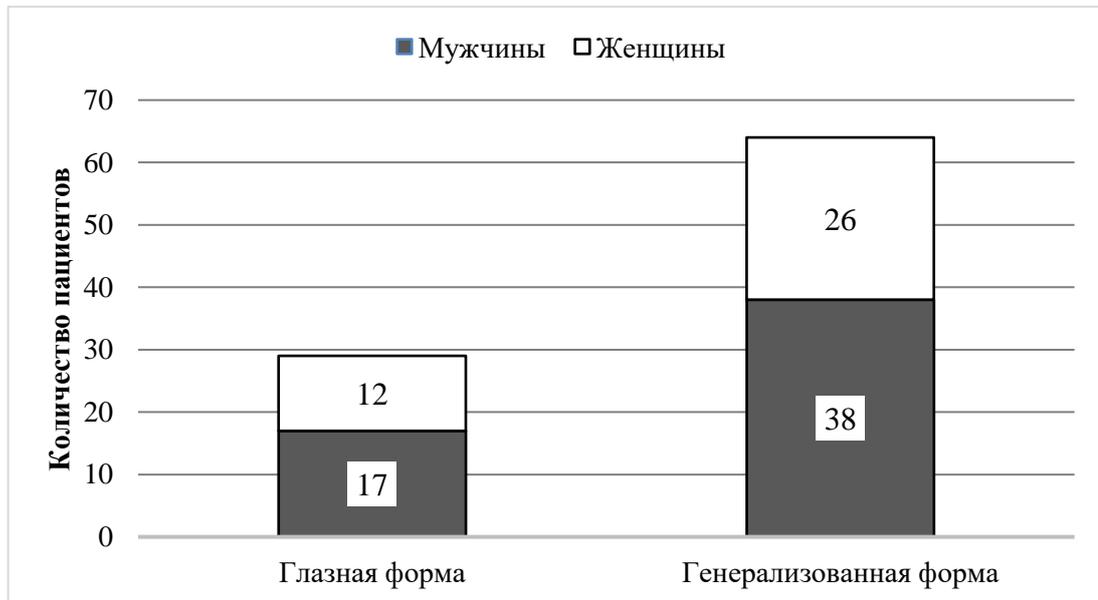


Рисунок 3.1 – Распределение больных миастенией по форме заболевания и полу (критерий ХИ-квадрат, $p>0,05$)

Определение тяжести клинических симптомов миастении осуществлялось на фоне предварительной отмены АХЭП при помощи шкалы QMGS (Barohn R.J. et al., 1998) (приложение 6). Легкая степень тяжести миастении была выявлена у 27 (29,0%), средняя – у 57 (61,3%), тяжелая – у 9 (9,7%) больных (рисунок 3.2).

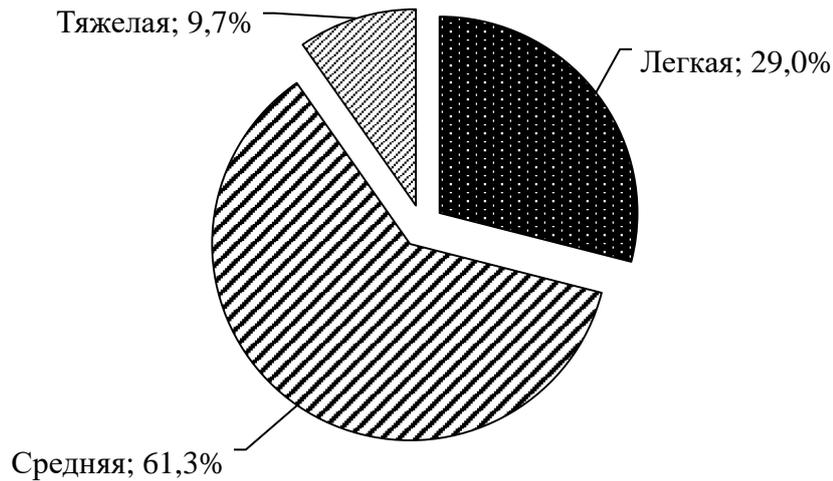


Рисунок 3.2 – Распределение больных миастенией по степени тяжести заболевания ($p > 0,05$)

Средний возраст начала клинических проявлений миастении составил $41,2 \pm 17,3$ года (минимум – 7, максимум – 68 лет). В возрасте до 40 лет заболевание дебютировало у 46 (49,5%), после 40 – у 47 (50,5%) пациентов ($p > 0,05$). 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 3.3.

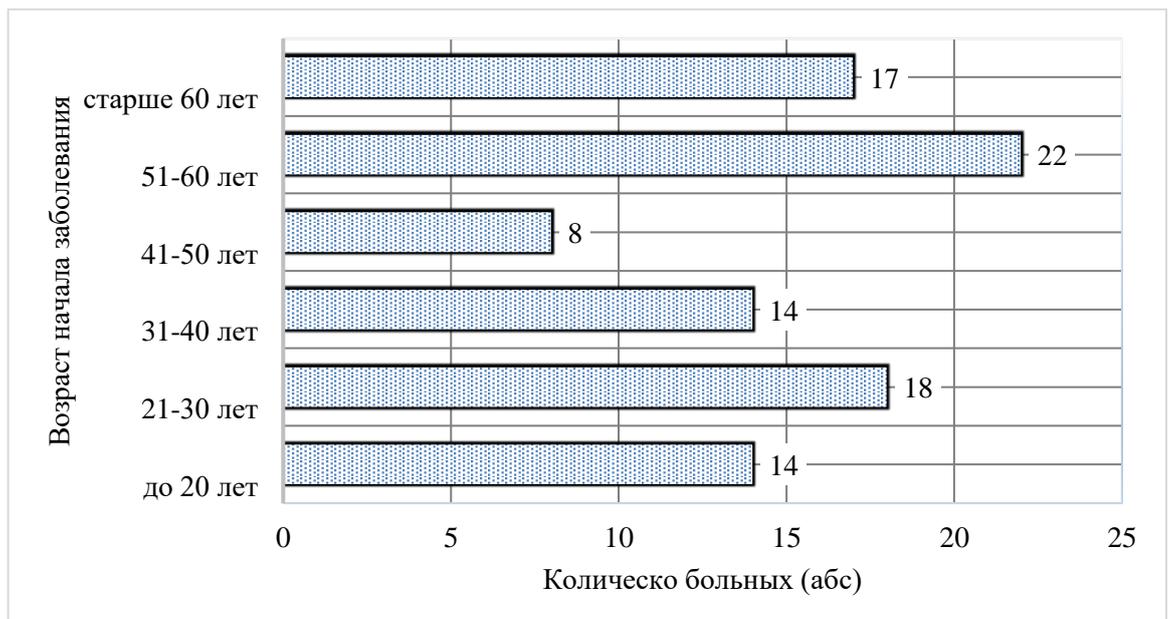


Рисунок 3.3 – Распределение больных миастенией по возрасту дебюта заболевания (критерий Хи-квадрат, $p > 0,05$)

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 ($p < 0,05$).

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 3.4.

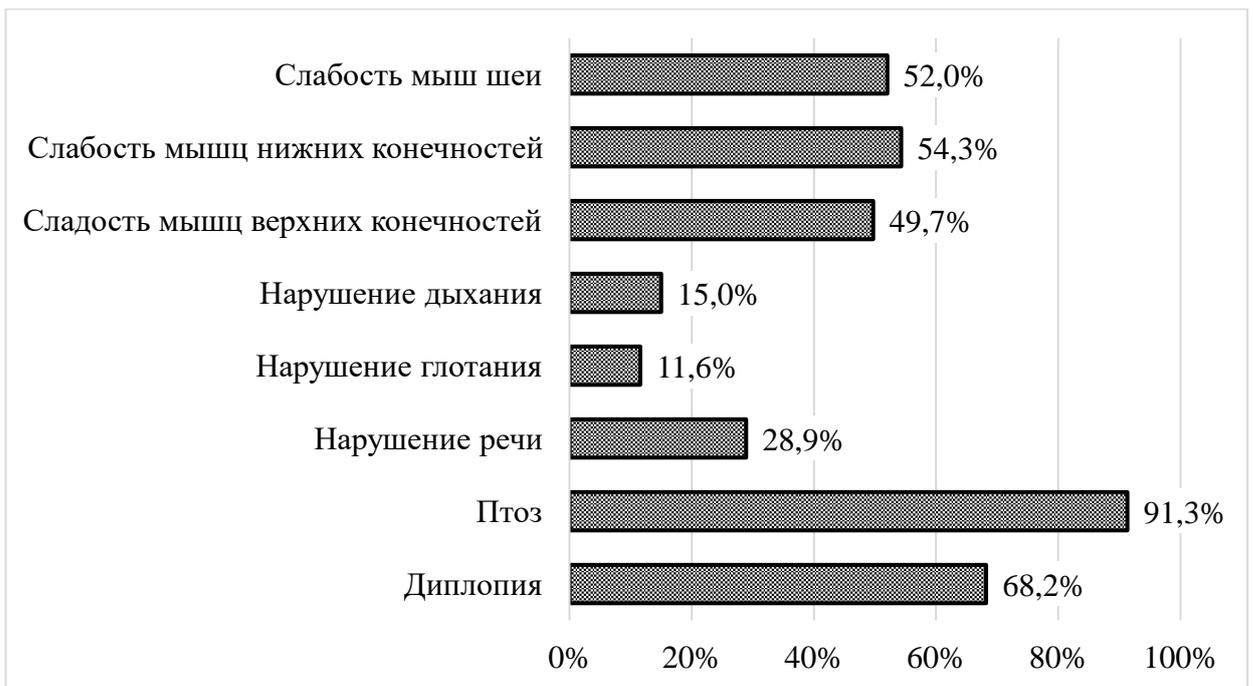


Рисунок 3.4 – Частота встречаемости основных клинических симптомов у пациентов с миастенией (критерий Хи-квадрат, $p > 0,05$)

3.2 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 ($p < 0,05$). Когнитивные нарушения проявлялись в виде повышенной отвлекаемости на посторонние стимулы, быстрой утомляемости и уменьшения темпа сенсомоторных реакций при выполнении методик, оценивающих внимание. Легкие когнитивные расстройства не сопровождались значимыми нарушениями профессиональной или бытовой адаптации и в большинстве случаев оставались вне поля зрения пациента и его родственников.

Умеренные когнитивные нарушения были диагностированы у 15 (16,1%) больных основной группы и у 1 (2,2%) пациента группы контроля ($p < 0,05$). При данной форме отмечались более значительные нарушения когнитивных функций, выходящие за рамки среднестатистической возрастной нормы, приводящие к повышенному психическому напряжению при сложной интеллектуальной работе, но не препятствующие выполнению простых бытовых задач. 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 3.5).

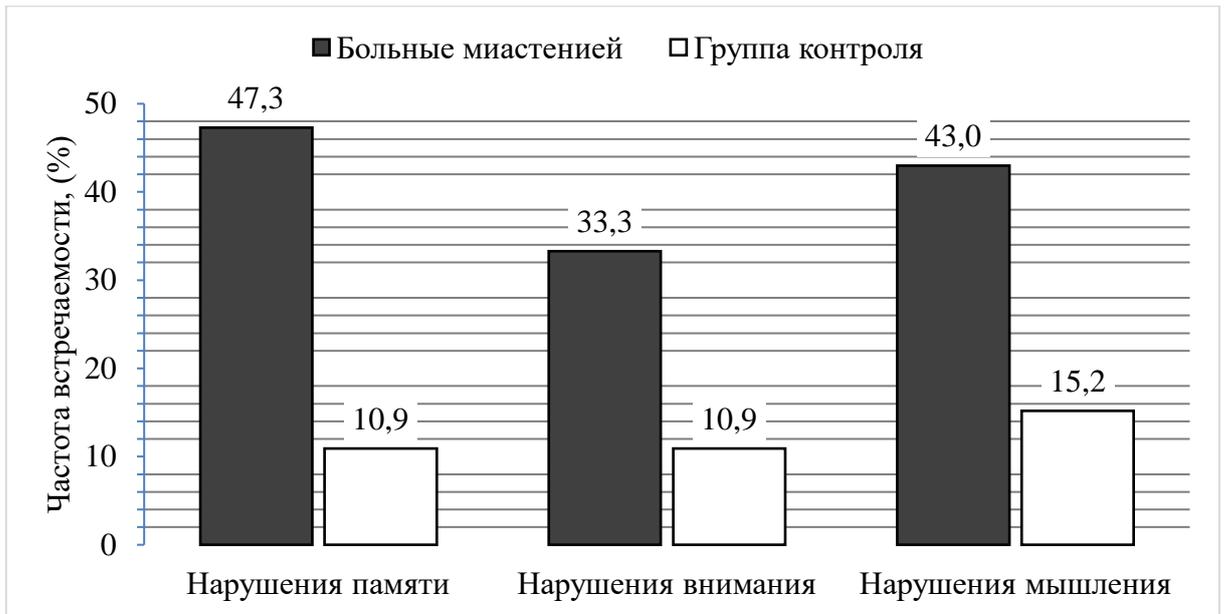


Рисунок 3.5 – Характеристика когнитивных функций в группе больных миастенией и контроля ($p < 0,05$)

Оценивая отдельные нейропсихологические тесты, было установлено, что средний балл по шкале MMSE в основной группе составил $27,4 \pm 1,3$, в контрольной – $28,8 \pm 1,2$ ($p < 0,05$). Сравнительная характеристика показателей тестирования больных миастенией и группы контроля представлена на рисунке 3.6.

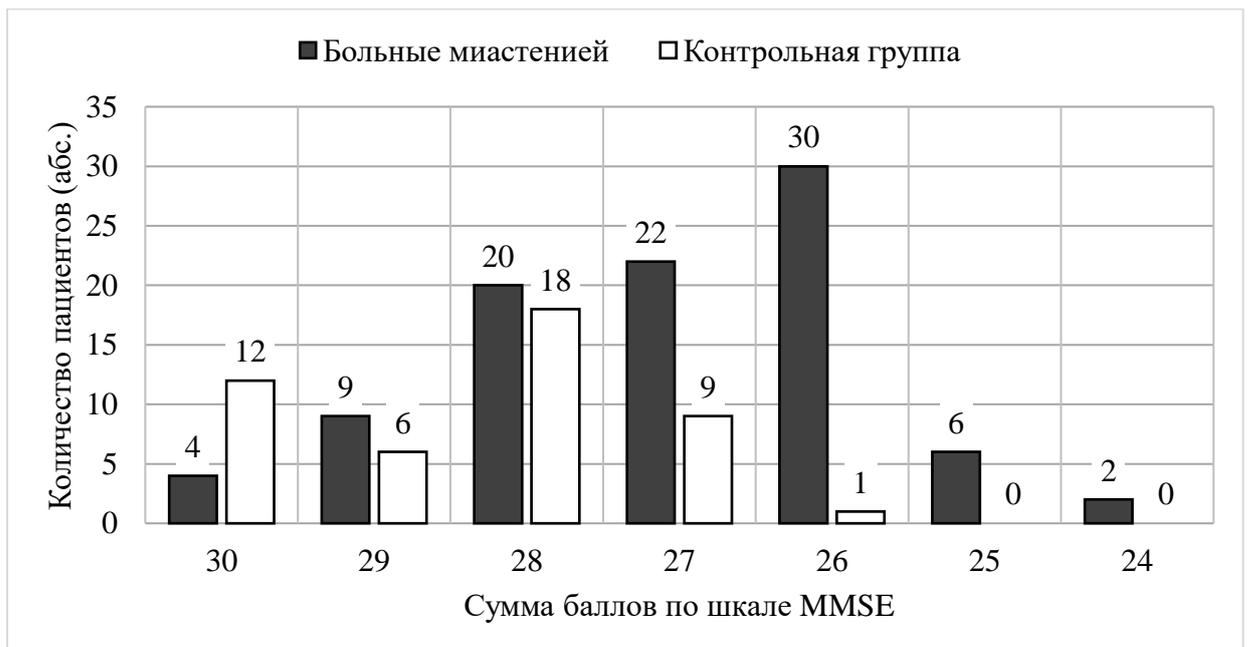


Рисунок 3.6 – Показатели тестирования по шкале MMSE основной и контрольной групп

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%) ($p > 0,05$) (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Показатели лобных функций больных миастенией и группы контроля

Батарея тестов лобной дисфункции (количество баллов)	Больные миастенией	Контрольная группа	P
	N – 93 (100%)	N – 46 (100%)	
18-16	60 (64,5%)	42 (91,3%)	<0,05
15-14	29 (31,2%)	2 (4,3%)	>0,05
13-12	3 (3,2%)	0 (0,0%)	>0,05
11 и меньше	1 (1,1%)	2 (4,3%)	>0,05

При изучении отдельных тестовых показателей батареи лобной дисфункции было выявлено, что у больных миастенией наиболее уязвимыми когнитивными доменами являются «словарный запас», «динамический праксис» и «концептуализация», в то время как «простая реакция выбора» и «усложненная реакция выбора» являются более сохранными (рисунок 3.7).

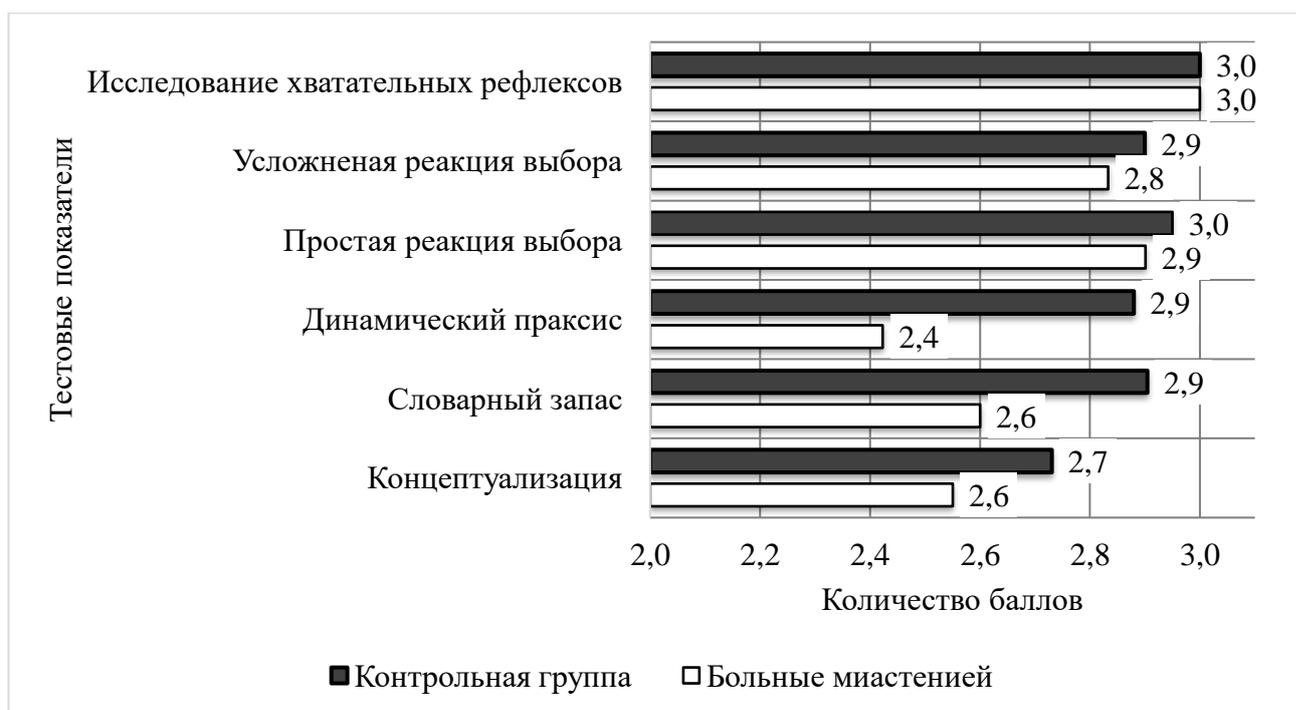


Рисунок 3.7 – Сравнительная характеристика отдельных лобных функций у больных миастенией и группы сравнения (критерий Хи-квадрат, $p > 0,05$)

При проведении оценки словарного запаса 19,4% пациентов основной группы не смогли назвать 10 слов на заданную букву, а 37,6% больных испытывали затруднения при повторении жестов в пробе на динамический праксис. Было установлено, что нарушения динамического праксиса чаще наблюдались у пациентов с генерализованной формой миастении ($r=0,37$; $p < 0,05$).

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 (рисунок 3.8).



Рисунок 3.8 – Показатели зрительно-пространственных функций у обследованных групп по данным методики рисования часов

3.2.1 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 3.9–3.10.

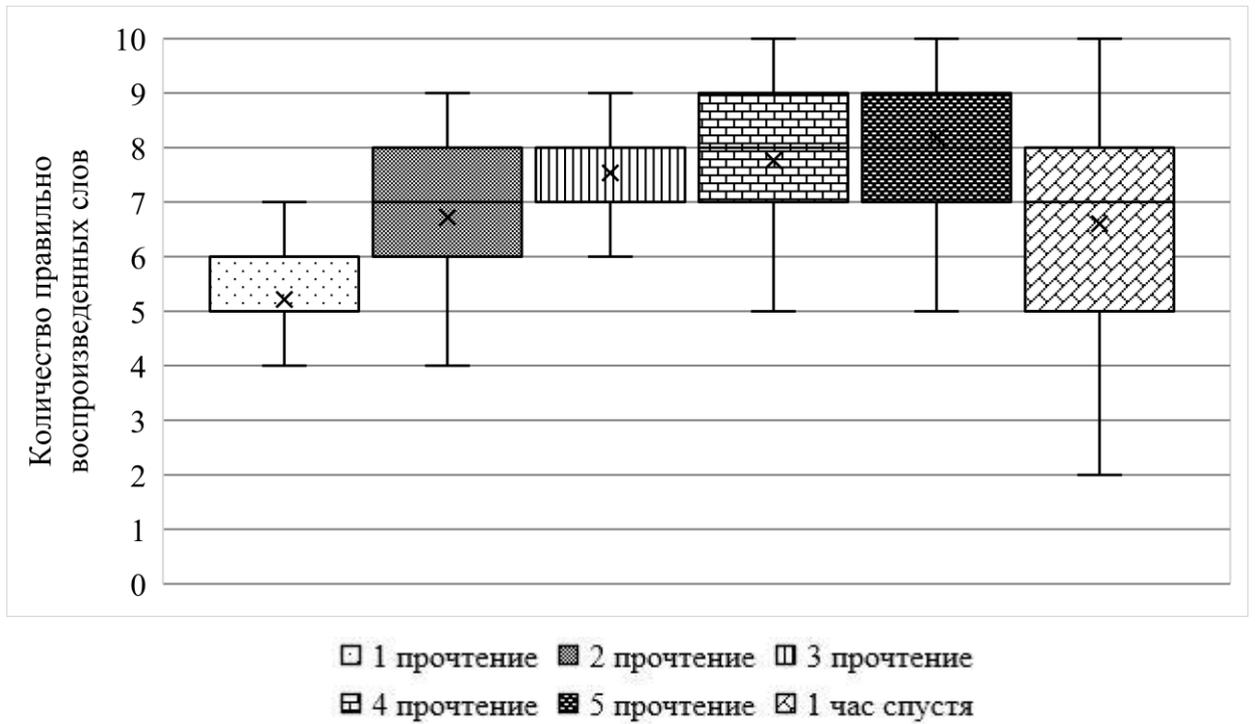


Рисунок 3.9 – Показатели слухоречевой памяти больных миастенией (критерий Хи-квадрат, $p > 0,05$)

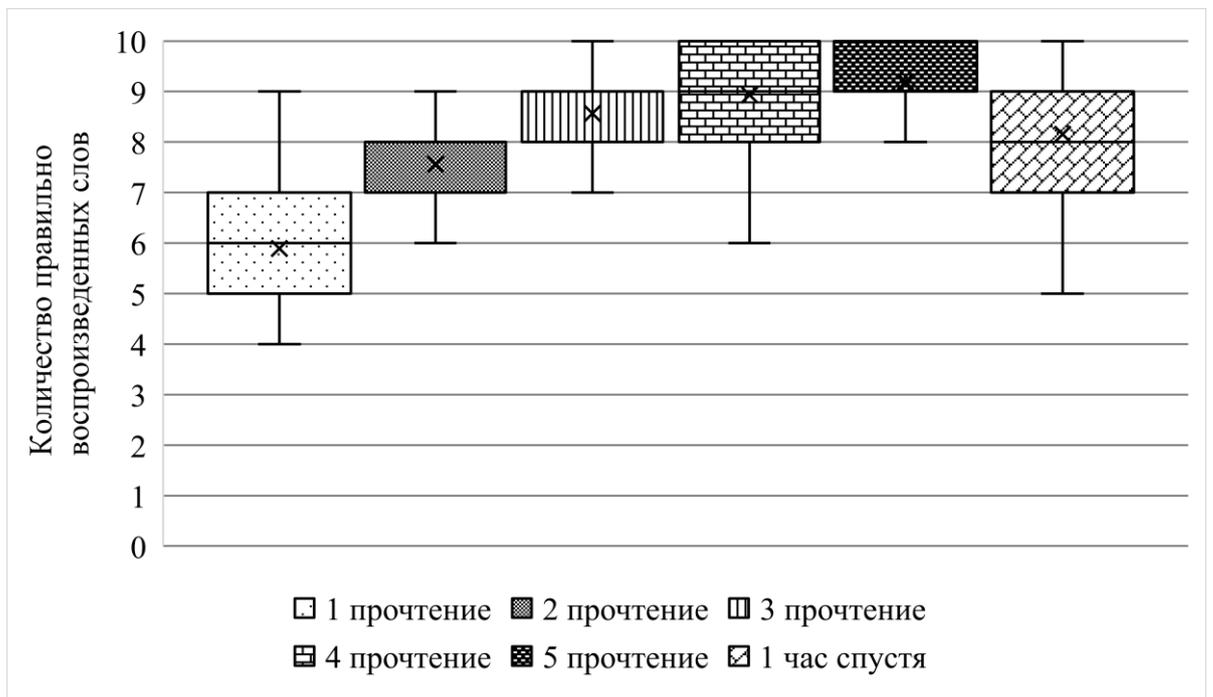


Рисунок 3.10 – Показатель слухоречевой памяти группы контроля (критерий Хи-квадрат, $p > 0,05$)

3.2.2 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. Степень вработываемости в основной группе составила $1,03 \pm 0,12$, в контрольной – $0,99 \pm 0,09$ ($p > 0,05$). Показатель устойчивости внимания не имел значительных различий между обследованными и составил в группе больных миастенией – $1,03 \pm 0,11$, в контрольной группе – $1,02 \pm 0,14$ ($p > 0,05$) (рисунок 3.11).

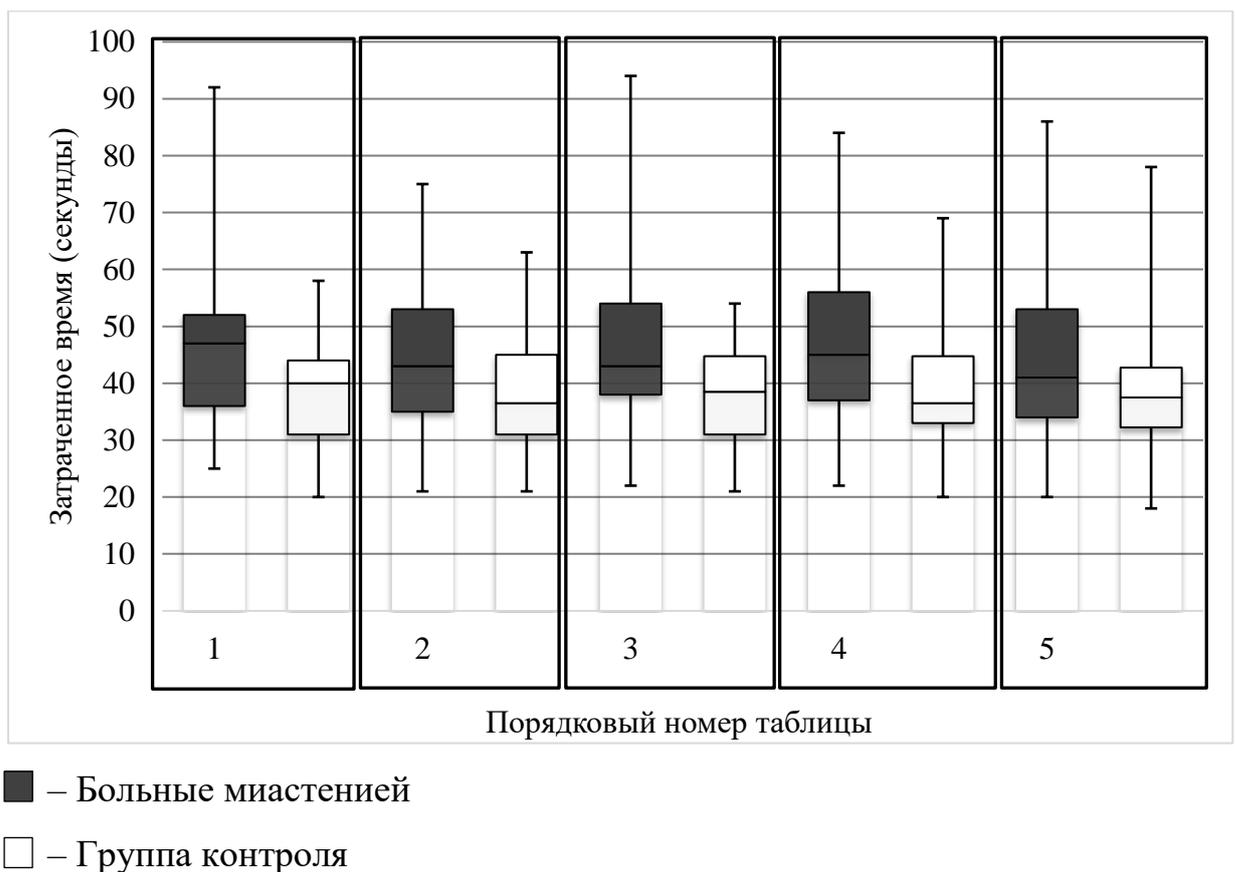


Рисунок 3.11 – Показатели уровня внимания больных миастенией и группы контроля по данным пробы Шульте ($p < 0,05$)

3.3 Оценка уровня психологической напряженности

По данным шкалы Спилбергера Ч.Д. в адаптации Ханина Ю.Л. установлено, что высокий уровень личностной тревоги встречался примерно с одинаковой частотой в обеих группах, составляя 52,7% у больных миастенией и 56,5% в группе сравнения ($p>0,05$).

Отмечено, 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 тревожности встречалась у 50,5% больных миастенией и у 71,7% испытуемых группы контроля ($p<0,05$). Полученные данные представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – 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%)	$>0,05$

Среди пациентов данной подгруппы преобладали женщины в соотношении 1:2,3. У большинства лиц с высокой тревожностью отмечалась некоторая заторможенность, они не всегда сразу понимали предложенное задание, часто переспрашивали инструкцию, извинялись и расстраивались, если не получилось дать верный ответ.

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 ($p < 0,05$). Не обнаружено статистически значимых различий по когнитивному статусу у больных с высоким и умеренным уровнем личностной тревоги.

3.4 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 возраста, формы заболевания, степени тяжести, длительности и наличия в анамнезе тимомы.

Все испытуемые основной и контрольной групп были разделены на две возрастные подгруппы: от 18 до 45 лет и старше 46 лет. У пациентов с миастенией легкие когнитивные нарушения диагностировались примерно с одинаковой частотой в обеих возрастных подгруппах ($p > 0,05$), в то время как умеренные когнитивные расстройства значительно чаще выявлялись у больных старше 45 лет ($p < 0,05$). В сопоставимых по возрасту группах выявлено, что у пациентов с миастенией когнитивные нарушения встречаются достоверно чаще, чем в контроле ($p < 0,05$) (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Сравнительная характеристика когнитивных функций у обследованных групп в зависимости от возраста

Когнитивные функции	Больные миастенией (n=93)		Контрольная группа (n=46)		P
	От 18 до 45 лет	От 46 лет и старше	От 18 до 45 лет	От 46 лет и старше	
Легкие когнитивные нарушения	15 (16,1%)	14 (15,0)	0	5 (10,8%)	<0,05
Умеренные когнитивные нарушения	4 (4,3%)	11 (11,8%)	0	1 (2,2%)	<0,05
Отсутствие когнитивных нарушений	22 (23,7%)	27 (29,1%)	19 (41,3%)	21 (45,7%)	<0,05

Анализ данных по шкале MMSE выявил, что в сопоставимых по возрасту подгруппах среднее количество баллов было достоверно ($p < 0,05$) ниже у пациентов с миастенией в сравнении с контролем (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Характеристика когнитивных функций у обследованных групп в зависимости от возраста

	Группы сравнения					
	Больные миастенией от 18 до 45 лет (n = 41)	Контрольная группа от 18 до 45 лет (n = 27)	P	Больные миастенией старше 45 лет (n = 52)	Контрольная группа старше 45 лет (n = 19)	P
MMSE	27,2 ± 1,6	29,0 ± 1,0	<0,05	26,9 ± 1,1	28,0 ± 1,1	<0,05

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 с 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 сенсомоторных реакций в пробе Шульте установлено, что по мере нарастания тяжести клинических проявлений миастенией увеличивается среднее время, затрачиваемое на работу с каждой таблицей (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Показатели скорости выполнения пробы Шульте в зависимости от тяжести клинических проявлений миастенией по шкале QMGS

Порядковый номер таблицы Шульте	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	P
№ 1	$43,7 \pm 11,9$	$48,1 \pm 15,3$	$60,0 \pm 22,5$	$< 0,05$
№ 2	$41,1 \pm 11,6$	$45,5 \pm 12,2$	$51,3 \pm 22,1$	$< 0,05$
№ 3	$42,3 \pm 8,9$	$49,0 \pm 15,4$	$52,0 \pm 21,8$	$< 0,05$
№ 4	$42,5 \pm 12,2$	$49,6 \pm 14,0$	$52,5 \pm 12,7$	$< 0,05$
№ 5	$41,2 \pm 13,8$	$46,6 \pm 16,0$	$55,1 \pm 18,7$	$< 0,05$

Пациентам с легкой формой миастенией требовалось достоверно меньшее количество времени ($42,2 \pm 10,4$) на работу с одной таблицей пробы Шульте в сравнении с больными тяжелой формой заболевания ($54,2 \pm 19,1$, $p < 0,05$) (рисунок 3.6).

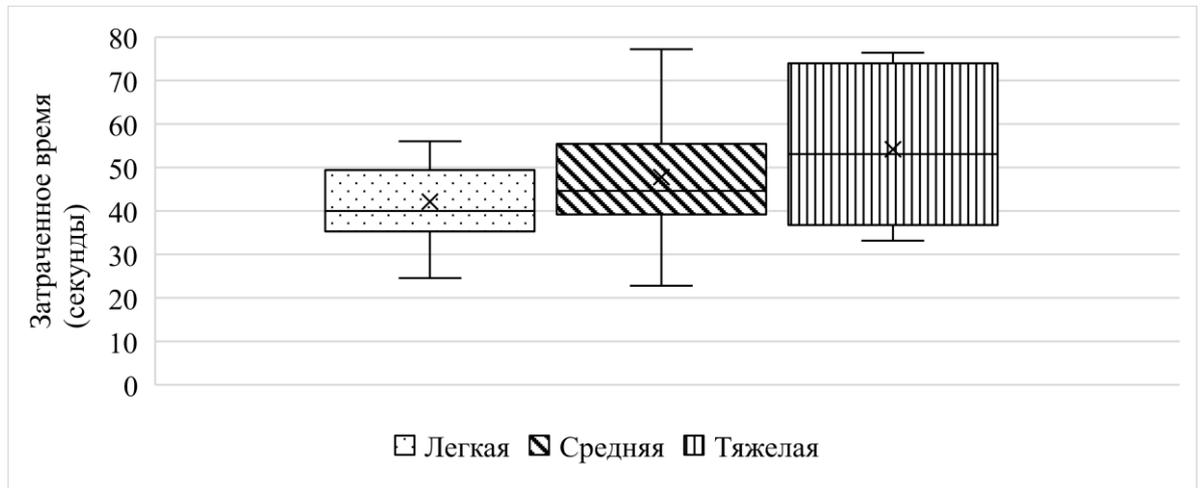


Рисунок 3.6 – Показатели сенсомоторных реакций больных миастенией в зависимости от степени тяжести заболевания ($p < 0,05$)

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 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 ($48,4 \pm 15,4$; $p > 0,05$). Полученные данные представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Показатели нейропсихологического тестирования больных миастенией в зависимости от длительности заболевания

Шкала	Длительность заболевания			P
	до 5 лет (n = 52)	от 5 до 10 лет (n = 16)	более 10 лет (n = 25)	
1	2	3	4	5
Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)	$26,9 \pm 1,3$	$27,5 \pm 1,4$	$26,9 \pm 1,4$	$>0,05$

1		2	3	4	5
Батарея лобной дисфункции (FAB)		16,1 ± 1,6	16,5 ± 1,4	15,6 ± 1,8	>0,05
Тест рисования часов		8,9 ± 1,2	8,9 ± 1,1	8,2 ± 1,3	>0,05
Проба Шульте (средняя продолжительность работы над одной таблицей)		45,6 ± 13,2	46,3 ± 13,9	55,8 ± 11,5	<0,05
Заучивание 10 слов по А.Р. Лурия	1 прочтение	5,4 ± 1,1	4,9 ± 0,8	5,0 ± 0,9	>0,05
	2 прочтение	6,8 ± 1,3	7,2 ± 1,0	6,0 ± 0,9	>0,05
	3 прочтение	7,6 ± 1,2	7,9 ± 1,5	6,3 ± 0,9	>0,05
	4 прочтение	7,8 ± 1,4	7,9 ± 1,7	7,0 ± 1,2	>0,05
	5 прочтение	8,3 ± 1,5	8,3 ± 1,0	7,2 ± 1,1	>0,05
	1 час спустя	6,7 ± 1,8	6,6 ± 1,7	5,5 ± 1,4	>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 методике на заучивание 10 слов по Лурия А.Р. ($p < 0,05$) (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – 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)	
1	2	3	4
Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)	26,6 ± 1,3	27,3 ± 1,1	<0,05

1		2	3	4
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 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).

3.5 Влияние сопутствующих соматических заболеваний на уровень когнитивных функций

В связи с тем, что развитие когнитивных нарушений может быть обусловлено влиянием сопутствующей соматической патологии, особое внимание было уделено выявлению в анамнезе заболеваний, которые могут оказывать потенциально неблагоприятное влияние на показатели когнитивного статуса. Структура сопутствующих заболеваний обследованных групп представлена в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Структура сопутствующих заболеваний у обследованных больных

Заболевание	Больные миастенией (n=93)	Контрольная группа (n=46)	P
Артериальная гипертензия	39 (41,9%)	19 (41,3%)	>0,05
Ишемическая болезнь сердца	16 (17,2%)	7 (15,2%)	>0,05
Сахарный диабет	14 (15,1%)	3 (6,5%)	>0,05
Заболевания щитовидной железы	9 (9,7%)	4 (8,7%)	>0,05
Заболевания легких	7 (7,5%)	4 (8,7%)	>0,05
Заболевания печени	4 (4,3%)	1 (2,2%)	>0,05
Нарушения ритма сердца	3 (3,2%)	3 (6,5)	>0,05

Согласно данным анамнеза у обследованных пациентов с миастенией наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (59,1%), на втором месте по частоте встречалась патология эндокринной системы (24,8%), а на третьем – заболевания легких (7,5%). Частота встречаемости сопутствующих заболеваний была сопоставима между группами сравнения ($p > 0,05$).

Нами был проведен анализ количества сопутствующих заболеваний у каждого обследованного пациента. Выявлено, что 22,6% больных миастенией и 17,4% контрольной группы имеют 3 и более сопутствующих соматических заболевания ($p > 0,05$) (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Количество сопутствующих патологий у одного обследованного

Количество сопутствующих заболеваний	Больные миастенией (n=93)	Контрольная группа (n=46)	P
0	42 (45,2%)	20 (43,5%)	>0,05
1	24 (25,8%)	11 (23,9%)	>0,05
2	6 (6,5%)	7 (15,2%)	>0,05
3	14 (15,1%)	5 (10,9%)	>0,05
4 и более	7 (7,5%)	3 (6,5%)	>0,05

Все обследованные основной и контрольной групп были разделены по критерию наличия или отсутствия клинически значимой патологии сердечно-сосудистой системы. В первую подгруппу были включены пациенты, не имеющие артериальной гипертензии, признаков ишемической болезни сердца и нарушений ритма сердца. Во вторую подгруппу включены пациенты с артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца или нарушениями ритма сердца. Средний возраст лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в основной группе составил $58,9 \pm 10,8$ лет, в группе контроля – $56,0 \pm 8,9$ лет ($p > 0,05$).

Анализ результатов нейропсихологического тестирования выявил, что у больных миастенией с патологией сердечно-сосудистой системы когнитивные нарушения встречались в 22 (56,4%) случаях, а в аналогичной группе сравнения – в 5 (23,8%) случаях ($p < 0,05$). Структура когнитивных нарушений обследованных пациентов представлена на рисунке 3.13.

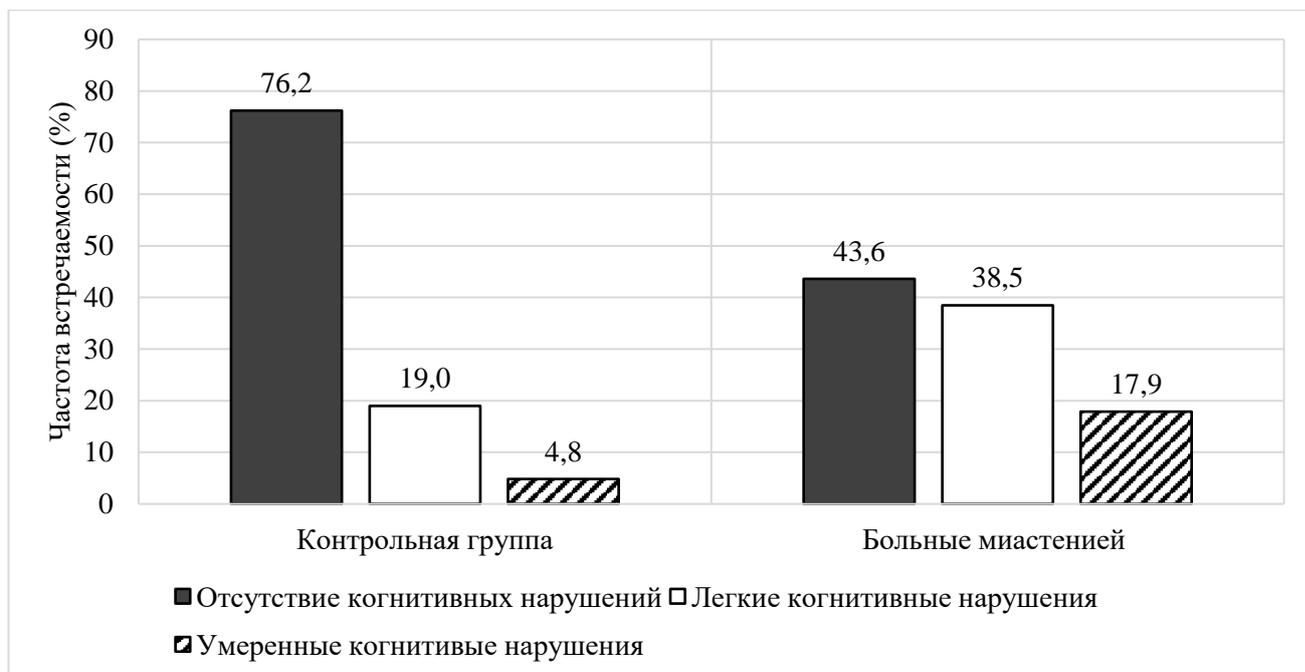


Рисунок 3.13 – Когнитивные функции у обследованных групп с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы ($p < 0,05$)

Анализ показателей отдельных нейропсихологических методик позволил выявить, что у больных миастенией с отягощенным анамнезом по сердечно-сосудистой патологии значительно чаще выявлялись нарушения внимания, памяти и лобных функций в сравнении с аналогичной контрольной группой ($p < 0,05$). Не выявлено статистически значимых различий между обследованными группами по показателям зрительно-пространственных функций, а также уровням ситуационной и личностной тревоги ($p > 0,05$) (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Сравнительная характеристика показателей
нейропсихологического обследования больных миастенией и контрольной
группы с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы

Шкала		Больные миастенией с патологией сердечно- сосудистой системы (n=39)	Группа контроля с патологией сердечно- сосудистой системы (n=21)	P
Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)		26,8±1,0	28,0±1,0	<0,05
Тест рисования часов		8,5±1,3	9,1±1,2	>0,05
Батарея лобной дисфункции (FAB)		15,6±1,8	16,8±2,0	<0,05
Проба Шульте (средняя продолжительность работы над одной таблицей)		50,9±11,5	42,3±6,1	<0,05
Заучивание 10 слов по А.Р. Лурия	1 прочтение	5,0±1,0	5,8±1,1	<0,05
	2 прочтение	6,4±1,2	7,1±1,1	<0,05
	3 прочтение	7,5±1,2	8,4±1,2	<0,05
	4 прочтение	7,5±1,4	8,6±1,2	<0,05
	5 прочтение	7,9±1,3	9,0±0,9	<0,05
	1 час спустя	6,3±1,5	7,6±1,4	<0,05

У пациентов с миастенией не выявлено корреляции между когнитивными нарушениями и наличием сахарного диабета ($r=-0,08$; $p>0,05$), патологии щитовидной железы ($r=-0,08$; $p>0,05$), легких ($r=0,06$; $p>0,05$) и печени ($r=0,20$; $p>0,05$).

3.6 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 ($21878,01 \pm 5470,2$ 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 3.14).

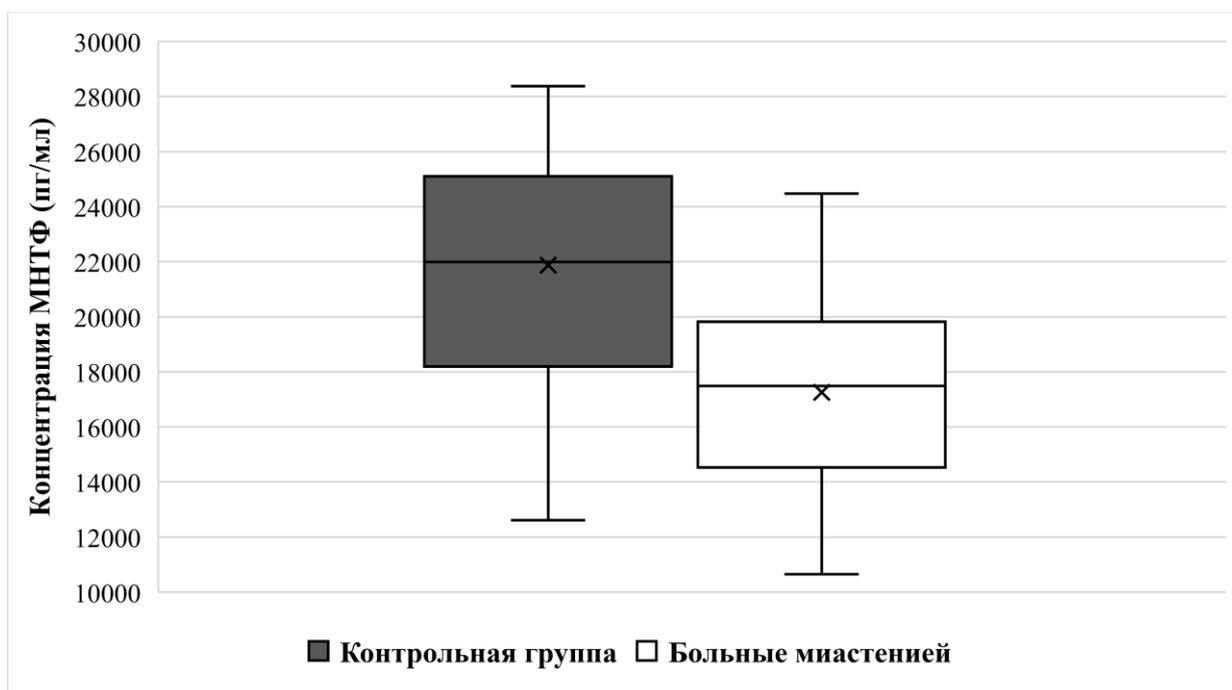


Рисунок 3.14 – Концентрация МНТФ в сыворотке крови у пациентов с миастенией и группы контроля ($p < 0,05$)

Согласно результатам исследования, уровень МНТФ не имел статистически значимых различий между мужчинами и женщинами, как среди пациентов с миастенией, так и среди контрольной группы ($p > 0,05$) (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Уровень МНТФ у больных миастенией и контрольной группы

	Больные миастенией		Р	Контрольная группа		Р
	Мужчины (n=11)	Женщины (n=19)		Мужчины (n=8)	Женщины (n=22)	
Концентрация МНТФ (пг/мл)	16364± 4425	17769± 3344	>0,05	19398± 2093	23782± 6597	>0,05

Согласно результатам корреляционного анализа не выявлено статистически значимых различий между уровнем МНТФ, возрастом больных миастенией ($r=-0,13$; $p>0,05$) и контрольной группы ($r=-0,05$; $p>0,05$).

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; $p<0,05$).

У больных генерализованной формой миастении легкие когнитивные нарушения выявлены в 6 (30,0%), умеренные – в 4 (20,0%, $p>0,05$) случаях. У пациентов глазной формой заболевания легкие когнитивные нарушения были диагностированы в 2 (20,0%), умеренные – в 2 (20,0%, $p>0,05$) случаях.

Установлено, что у пациентов болеющих миастенией до трех лет, уровень МНТФ был статистически значимо выше ($18605,2\pm 2408,3$ пг/мл) в сравнении с пациентами, болеющими миастенией более трех лет ($16765,4\pm 3605,1$ 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; $p<0,05$) (рисунок 3.15).



Рисунок 3.15 – Концентрация МНТФ в сыворотке крови больных миастенией в зависимости от выраженности когнитивных нарушений

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 ($p>0,05$).

Уровень МНТФ у больных с нарушениями зрительно-пространственных функций, по данным методики рисования часов, был достоверно ниже ($15613,4 \pm 3617,3$ пг/мл), в сравнении с пациентами без данных нарушений ($18508,4 \pm 3464,9$ пг/мл; $p<0,05$) (рисунок 3.16).

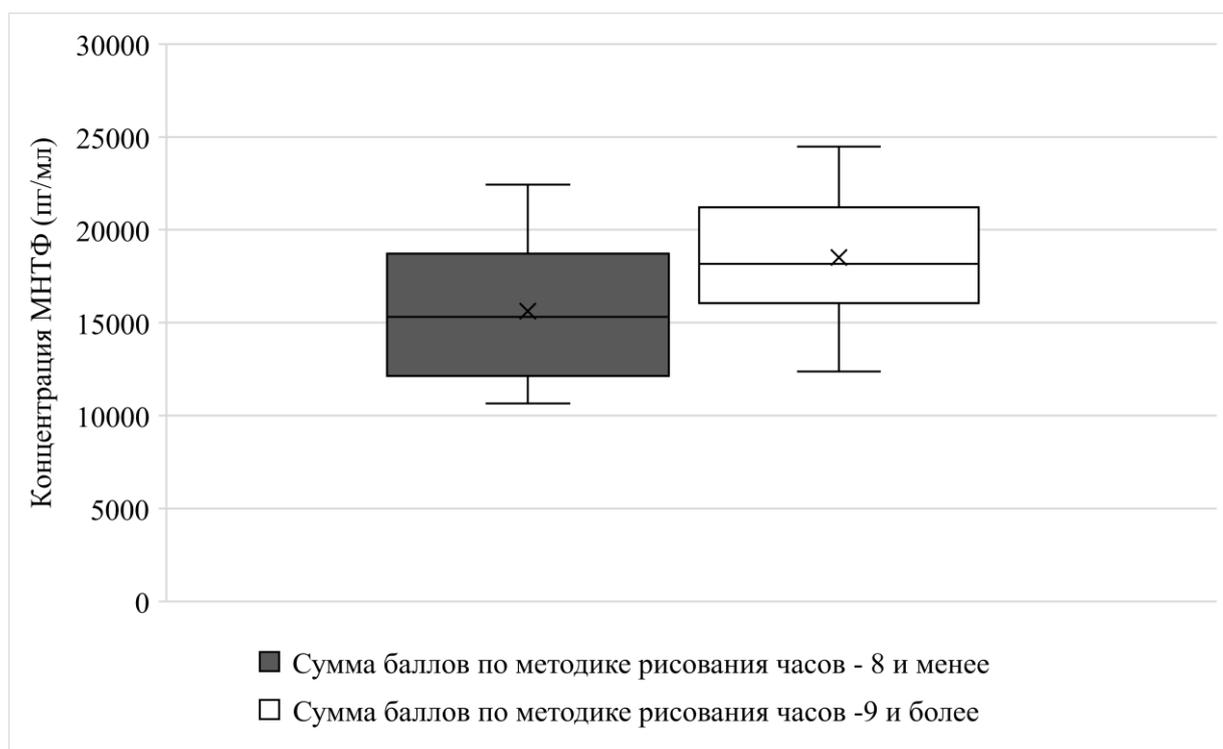


Рисунок 3.16 – Связь уровня МНТФ в сыворотке крови больных миастенией с наличием нарушений зрительно-пространственных функций по данным методики рисования часов ($p < 0,05$)

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 ($r = 0,37$; $p < 0,05$) (рисунки 3.17-3.18).

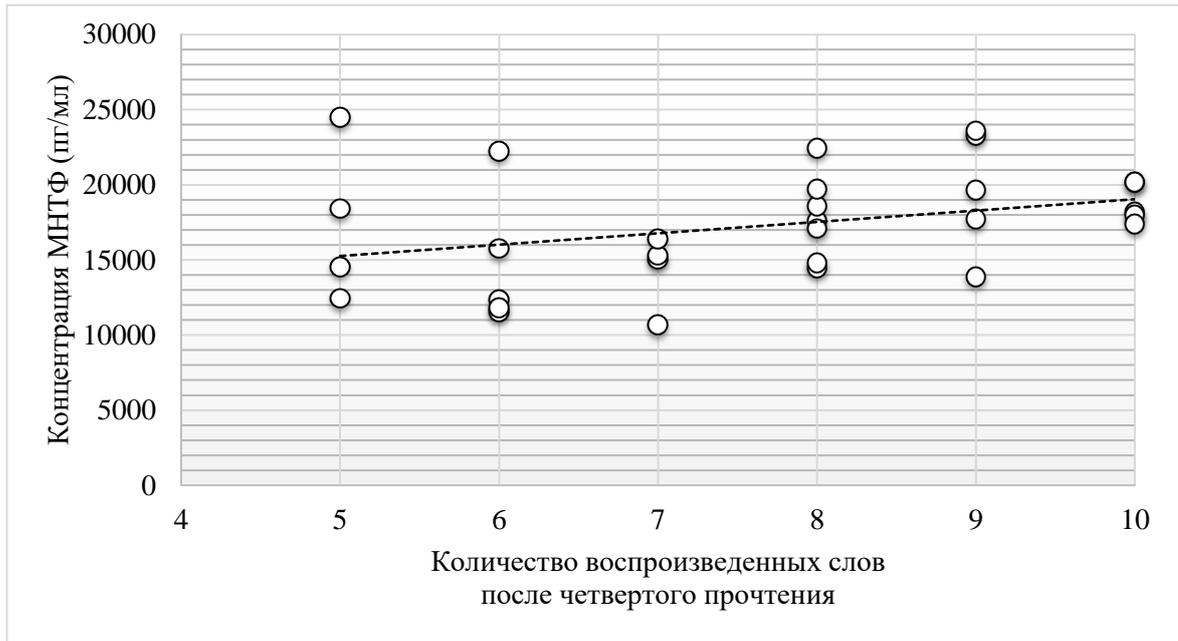


Рисунок 3.17 – Уровень МНТФ в сыворотке крови больных миастенией и количество правильно воспроизведенных слов после четвертого прочтения по методике А.Р. Лурия ($r=0,34$; $p>0,05$)

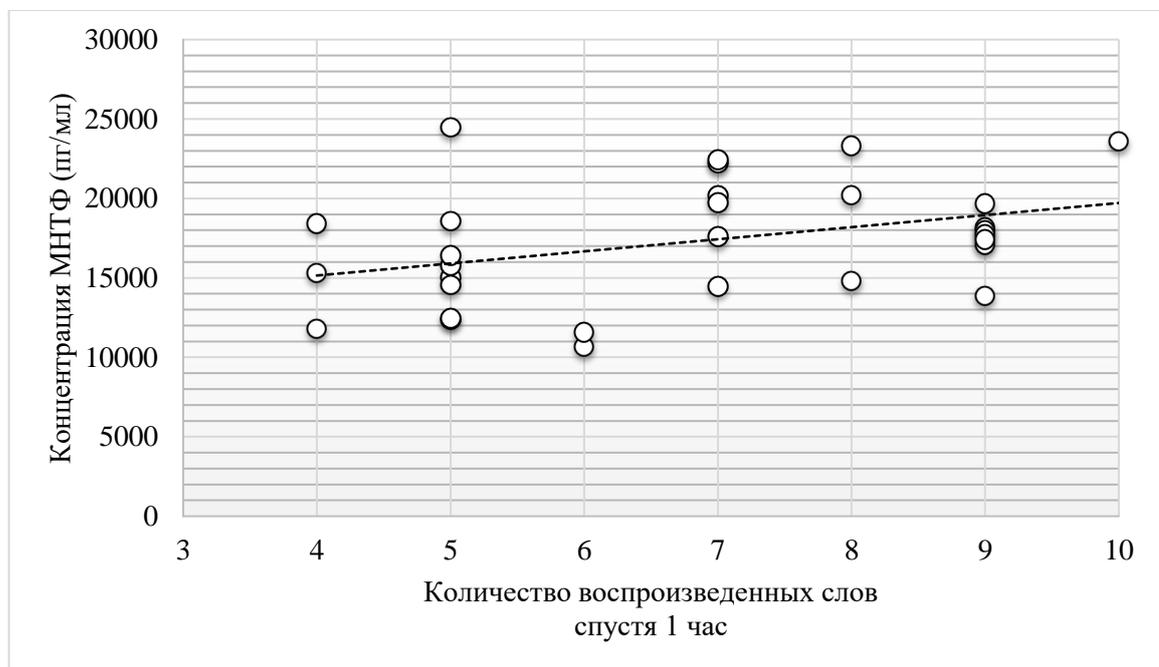


Рисунок 3.18 – Уровень МНТФ в сыворотке крови больных миастенией и количество правильно воспроизведенных слов спустя 1 час по методике А.Р. Лурия ($r=0,37$; $p<0,05$)

Уровень МНТФ у пациентов назвавших более 7 слов спустя 1 час после прочтения был достоверно выше ($19072,8 \pm 2752,9$), в сравнении с больными, которые вспомнили меньшее число слов ($14875,2 \pm 3649,0$; $p < 0,01$) (рисунок 3.19).

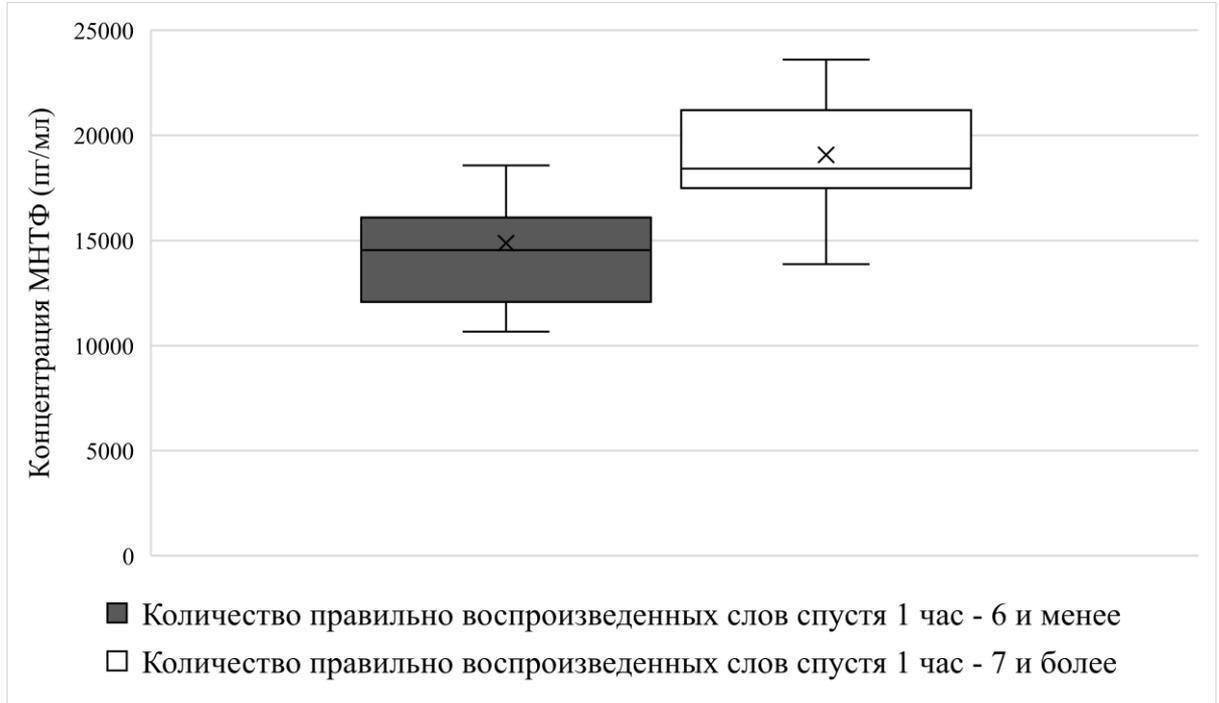


Рисунок 3.19 – Зависимость концентрации МНТФ в сыворотке крови больных миастенией от количества правильно воспроизведенных слов спустя 1 час, согласно пробе на заучивание 10 слов по А.Р. Лурия ($p < 0,01$)

Выполнено изучение концентрации МНТФ в сыворотке крови у лиц основной и контрольной групп, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушение ритма сердца). Установлено, что уровень МНТФ у больных миастенией ($17708,9 \pm 4072,6$ пг/мл) был достоверно ниже, чем у лиц аналогичной контрольной группы ($21139,7 \pm 5840,5$ пг/мл; $p < 0,05$) с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

3.7 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 3.20).

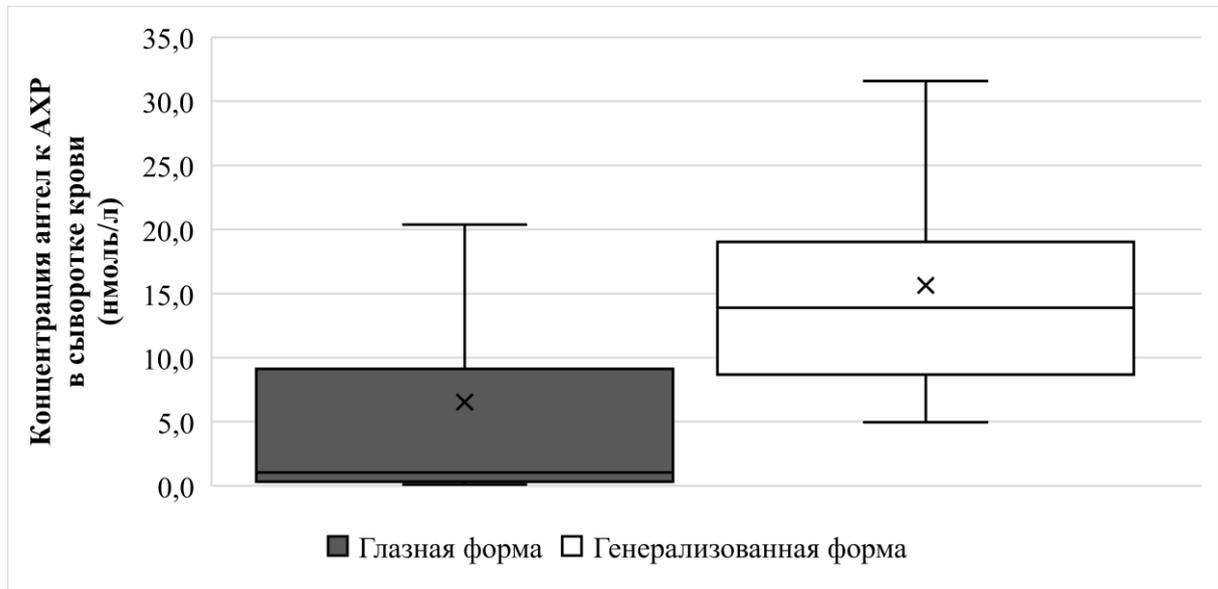


Рисунок 3.20 – Концентрация антител к АХР в сыворотке крови у больных генерализованной и глазной формой миастении ($p < 0,01$)

Выявлено, что уровень антител к АХР у мужчин, болеющих миастенией, был выше ($14,4 \pm 9,3$ нмоль/л) в сравнении с показателями женщин ($11,0 \pm 8,6$ нмоль/л; $p > 0,05$). Не установлено статистически значимой связи между концентрацией антител к АХР и возрастом обследованных больных ($r = -0,11$).

Выявлено, что у больных легкой формой миастении концентрация антител к АХР была достоверно ниже ($6,9 \pm 9,2$ нмоль/л) в сравнении с больными миастенией средней степени тяжести ($14,9 \pm 4,5$ нмоль/л; $p < 0,05$) (рисунок 3.21).

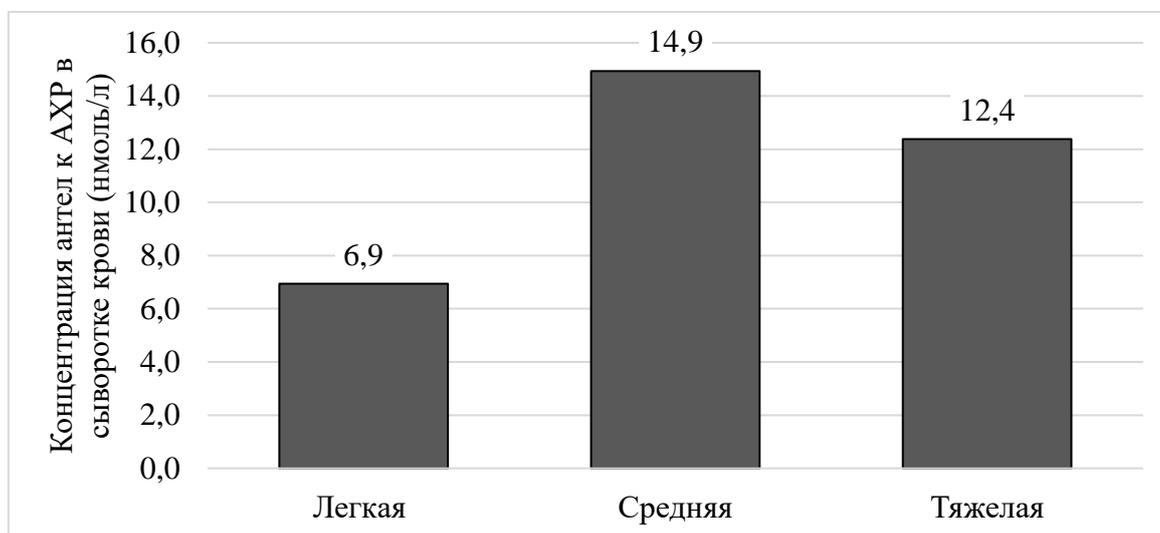


Рисунок 3.21 – Концентрация антител к АХР в сыворотке крови больных миастенией в зависимости от тяжести заболевания согласно шкале QMGS

Анализ данных в подгруппах показал, что у больных генерализованной формой миастении, по мере увеличения длительности заболевания, наблюдается нарастание уровня антител к АХР ($r=0,35$; $p < 0,05$), в то время как при глазной форме миастении такой тенденции не отмечено ($r=-0,15$; $p > 0,05$) (рисунок 3.22).

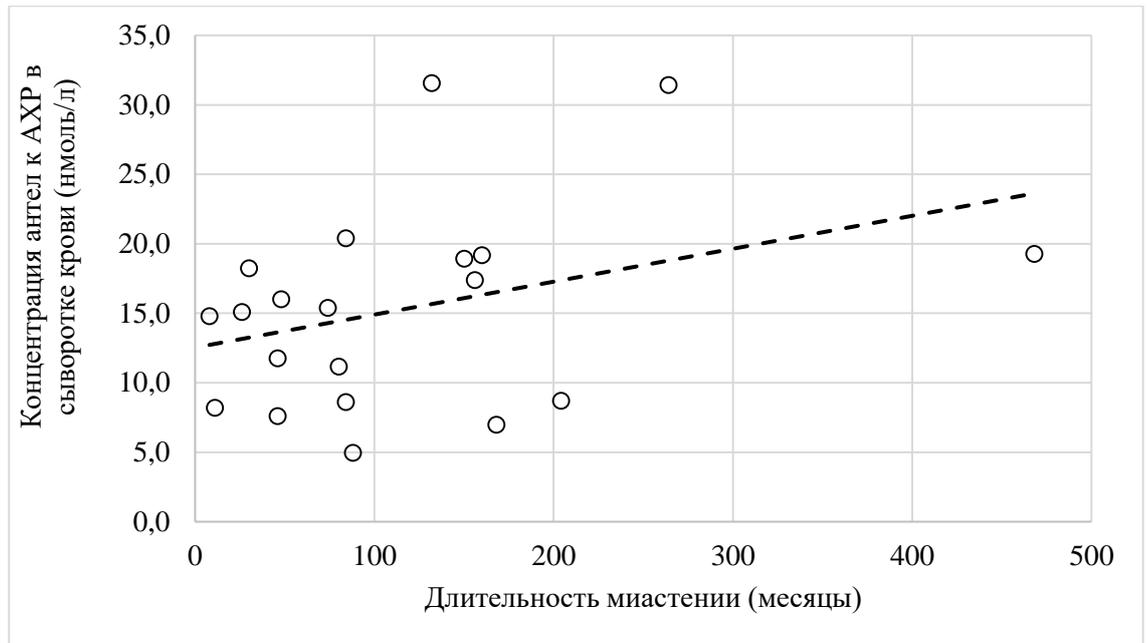


Рисунок 3.22 – Концентрация антител к АХР и длительность заболевания у пациентов с генерализованной формой миастении ($r=0,35$; $p<0,05$)

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 ($p<0,05$) (рисунок 3.23).

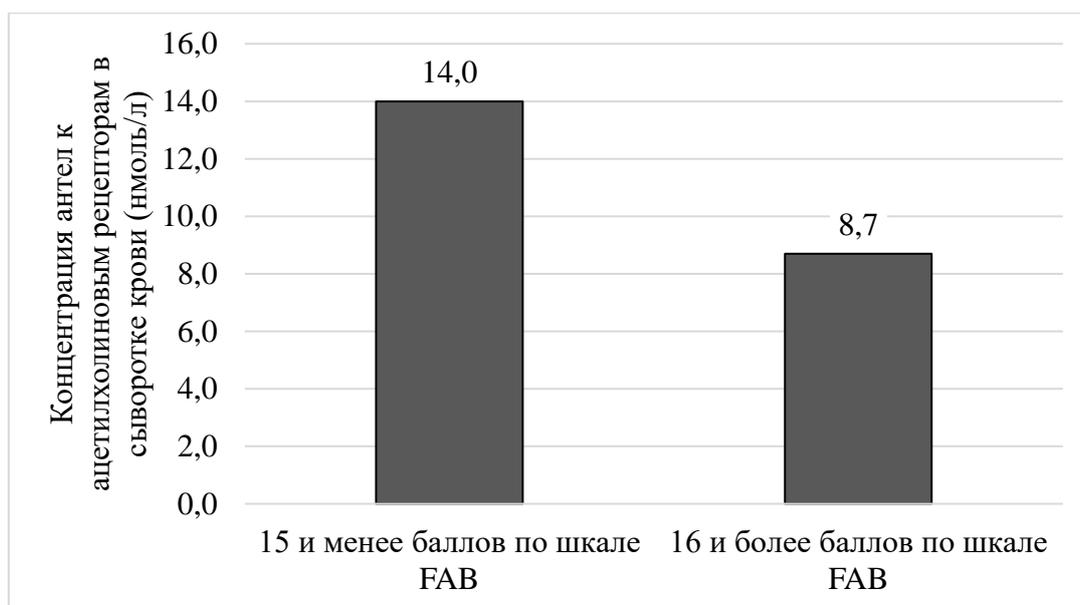


Рисунок 3.23 – Концентрация антител к АХР у пациентов с миастенией без лобных нарушений и признаками лобной дисфункции ($p < 0,05$)

При анализе результатов тестирования пациентов с тимомой, среднее количество баллов по шкале лобной дисфункции составило $15,0 \pm 3,0$, у пациентов без тимомы в анамнезе – $16,6 \pm 1,3$ ($p < 0,05$). Выявлена отрицательная корреляционная связь между наличием тимомы в анамнезе и общим числом баллов по тестированию лобных функций ($r = -0,38$; $p < 0,05$). Концентрация антител к АХР у больных с тимомой была выше ($13,8 \pm 7,7$ нмоль/л) по сравнению с больными без опухолей тимуса в анамнезе ($11,5 \pm 9,5$ нмоль/л), однако не имела статистической достоверности ($p > 0,05$).

При оценке уровня тревоги по данным шкалы Ч.Д. Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина установлено, что в подгруппе больных генерализованной формой миастении по мере увеличения концентрации антител к АХР наблюдалось увеличение общего количества баллов по шкале ситуативной тревоги ($r = 0,33$; $p > 0,05$) (рисунок 3.24).

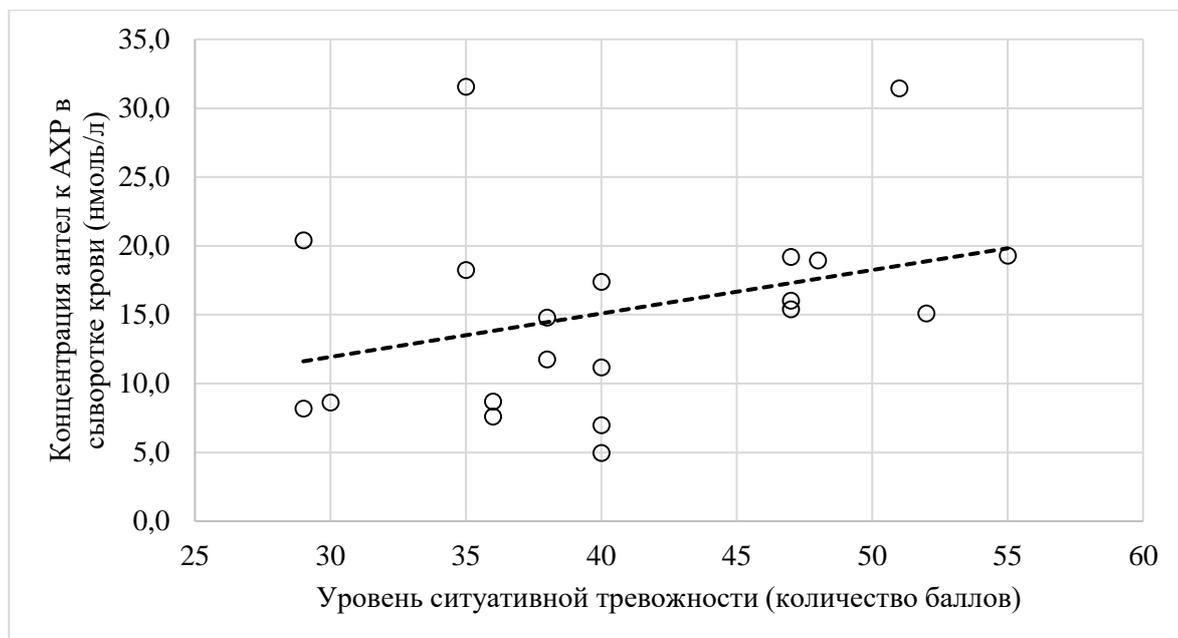


Рисунок 3.24 – Зависимость уровня ситуативной тревоги от концентрации антител к АХР у больных миастенией ($r=0,33$; $p>0,05$)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Было проведено комплексное клиническое, лабораторное и нейропсихологическое обследование 93 больных миастенией на базе ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» для изучения когнитивных функций. Контрольную группу составляли 46 человек, прошедших амбулаторно диспансеризацию и не имевших жалоб на нарушение функции памяти или внимания.

Из исследования были исключены больные имеющие неврологические или соматические заболевания в стадии обострения, сопровождающиеся развитием когнитивных нарушений; пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, тяжелую черепно-мозговую травму; больные, принимающие лекарственные средства, отрицательно влияющие на показатели когнитивных функций.

В настоящем исследовании возраст больных варьировал от 19 до 69 лет, составляя в среднем $48,4 \pm 15,4$ лет. Среди пациентов с миастенией отмечено преобладание женщин (59,1%), что согласуется с результатами других исследователей (Гехт Б.М., 2003; Suzuki S. et al.; Лобзин С.В. и соавт., 2015; Косачев В.Д. и соавт., 2016).

Являясь тяжелым нервно-мышечным заболеванием, миастения, в ряде случаев приводит к потере трудоспособности. В проведенном нами исследовании 63,4% больных не были трудоустроены, из них почти половина (54,2%) имели установленную инвалидность. Работающие пациенты чаще всего были заняты в непромышленной сфере деятельности (22,6%), среди них наиболее часто встречались профессии бухгалтера, экономиста, менеджера и преподавателя. Сохранение нормального уровня когнитивных функций является крайне важным фактором для осуществления профессиональной деятельности этой группы пациентов.

Отмечено, что в основной и контрольной группе преобладали лица, имеющие средне-специальное и высшее образование. Значительных различий по уровню образования между исследованными группами не выявлено

У большинства пациентов 64 (68,8%) была диагностирована генерализованная форма миастении, глазная форма была выявлена у 29 (31,2%). Отмечено, что генерализованная форма миастении чаще встречалась у пациентов молодого и пожилого возраста, тогда как глазная форма заболевания диагностировалась приблизительно с одинаковой частотой во всех возрастных группах. Об этом же сообщали в своих работах Быков Ю.Н. и соавт. (2017), Хатхе Ю.А. (2018).

Согласно шкале QMGS в исследованной группе преобладали лица со средней тяжестью клинических проявлений миастении (61,3%). Данное наблюдение может быть обусловлено тем, что на момент обследования все пациенты основной группы получали стационарное лечение по поводу ухудшения течения основного заболевания. Выполненное клиничко-неврологическое обследование с углубленным изучением силы различных мышечных групп показало, что клинические проявления миастении наиболее часто были представлены птозом (86,7%), диплопией (64,4%), слабостью мышц верхних конечностей (44,4%), нижних конечностей (51,1%) и шеи (48,9%). Нарушения бульбарных функций, более характерные для тяжелого течения миастении, встречались только в 28% случаев, что согласуется с данными других литературных источников (Jayam Trough A. et al., 2012; Марина И.В. и соавт., 2016).

В нашем исследовании средний возраст дебюта миастении составил $41,2 \pm 17,3$ года (минимум – 7 лет, максимум – 68 лет). Полученные результаты изучения пациентов с миастенией по возрасту дебюта заболевания соответствуют данным литературы о существовании двух возрастных пиков заболеваемости: от 21 до 30 лет и от 51 до 60 лет (Алексеева Т.М. и соавт., 2018; Хатхе Ю.А. и соавт., 2018). По данным ряда авторов, больные с поздним началом заболевания (старше 60 лет) составляют около 20,5% от всех пациентов с аутоиммунной миастенией (Andersen, J.B. et al., 2014).

Установлено, что у больных генерализованной формой миастении длительность заболевания ($8,7 \pm 9,7$ лет) была выше в сравнении с глазной ($3,8 \pm 3,8$ лет), что обусловлено стадийностью развития патологического процесса при

данном заболевании и согласуется с предыдущими наблюдениями (Алексеева Т.М. и соавт., 2016; Санадзе А.Г., 2017).

Согласно результатам комплексного нейропсихологического обследования в группе пациентов с миастенией легкие когнитивные нарушения были диагностированы у 31,2% пациентов с миастенией и 10,8% обследованных контрольной группы ($p < 0,05$). Легкие когнитивные расстройства характеризовались преимущественно снижением скорости сенсомоторных реакций, быстрой утомляемостью и повышенной отвлекаемостью. Они не препятствовали социальной или бытовой адаптации и в большинстве случаев оставались вне поля зрения пациента, его сослуживцев и родственников.

Умеренные когнитивные нарушения диагностированы у 16,1% больных миастенией и у 2,2% лиц группы контроля ($p < 0,05$). Умеренные когнитивные расстройства характеризовались более значимыми нарушениями высших нервных функций, выходящими за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не сопровождались нарушениями адаптации в повседневной жизни. Случаи деменции среди обследованных пациентов не были выявлены.

Исследуя отдельные когнитивные домены, было установлено, что в группе пациентов с миастенией достоверно чаще выявлялись нарушения вербальной памяти, направленного внимания и мышления ($p < 0,05$). Полученные в ходе исследования данные согласуются с результатами метаанализа восьми исследований, посвященных оценке когнитивного статуса больных миастенией, согласно которому наиболее уязвимыми когнитивными доменами являются вербальное обучение и вербальная память (Мао Z. et al., 2015).

При оценке отдельных нейропсихологических тестов, было выявлено, что среднее количество баллов по шкале MMSE в основной группе ($27,4 \pm 1,3$) было статистически значимо меньше, чем в контрольной ($28,8 \pm 1,2$; $p < 0,05$). Отмечено, что в группе пациентов с миастенией наиболее часто возникали трудности при отсроченном воспроизведении трех слов и рисовании двух пересекающихся многоугольников, в то время как праксис, чтение и письмо были наиболее сохранными. Данное наблюдение может свидетельствовать о снижении объема

оперативной памяти и нарушении зрительно-пространственных функций у пациентов основной группы.

По данным шкалы FАВ установлено, что в группе пациентов с миастенией общее количество баллов ($16,2 \pm 2,0$) было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($17,4 \pm 1,0$, $p < 0,05$). Признаки умеренной лобной дисфункции были выявлены у 33 (35,5%) пациентов с миастенией и у 2 (4,3%) обследованных группы контроля ($p < 0,05$). Отмечено, что у больных миастенией наиболее уязвимыми когнитивными доменами являются «словарный запас», «динамический праксис» и «концептуализация», в то время как «простая реакция выбора» и «усложненная реакция выбора» являются более сохранными ($p < 0,05$). Описанные нарушения могут свидетельствовать о нарушении холинергической иннервации структур префронтальной коры головного мозга. Рядом ученых у больных миастенией выявлены косвенные признаки дисфункции базальной холинергической системы головного мозга по результатам нейропсихологического тестирования (Kaltsatou A. et al., 2015), методов когнитивных вызванных потенциалов (Hamed, S.A. et al., 2014), электроэнцефалографии (Ybarra M.I. et al., 2011) и полисомнографии (Oliveira E.F. et al., 2015).

Обследование по методике рисования часов выявило незначительные различия по среднему количеству баллов между испытуемыми основной ($8,7 \pm 1,2$) и контрольной групп ($9,0 \pm 1,3$), что может свидетельствовать об относительной сохранности зрительно-пространственных функций у пациентов с миастенией.

Согласно методике на заучивание 10 слов по А.Р. Лурия установлено, что у 59 (63,4%) больных миастенией имеются нарушения слухоречевой памяти. У 22,5% пациентов основной группы встречались литеральные и вербальные парафазии, у 9,7% – инертные повторы. Выявлено нарушение отсроченного воспроизведения слов в группе больных миастенией. Полученные в ходе исследования данные согласуются с результатами Hamed S.A. (2014), согласно которым показатели шкалы памяти Векслера у больных миастенией были ниже на 41,6% в сравнении с результатами контрольной группы.

Анализируя результаты пробы Шульте, было установлено, что пациенты основной группы в среднем тратили достоверно больше времени на работу с каждой таблицей по сравнению с контрольной группой. Средняя продолжительность работы над одной таблицей в группе больных миастенией составила $46,6 \pm 13,4$ секунд, в контрольной группе – $38,2 \pm 8,0$ секунд ($p < 0,01$). В то же время скорость вработываемости и уровень устойчивости внимания не имели достоверных различий между группами. Одной из причин снижения скорости реакции может быть наличие глазодвигательных нарушений у пациентов с миастенией, усиливающихся при длительной фиксации взора на таблице.

По данным шкалы Спилбергера Ч.Д. в адаптации Ханина Ю.Л. выявлено наличие высокого уровня личностной (52,7%) и ситуативной тревоги (40,9%) у большого числа больных миастенией. Данные особенности могут быть связаны с тем, что обследование больных проводилось во время госпитализации, что является достаточно стрессогенным фактором. Кроме того, нельзя не учитывать хроническое психотравмирующее воздействие болезни на личность за счет ухудшения качества жизни и наличия постоянной реальной угрозы жизни. Данные наблюдения согласуются с предыдущими исследованиями (Заславский Л.Г. и соавт., 2015; Конькова Д.Ю. и соавт., 2016).

У больных миастенией с высоким уровнем ситуативной тревоги выявлено статистически значимое снижение суммарного количества баллов по шкале FAV ($15,0 \pm 1,7$) в сравнении с больными с низким и умеренным уровнем тревоги ($16,5 \pm 1,4$; $p < 0,05$). Отмечено, что у пациентов с высоким уровнем ситуативной тревожности чаще возникали трудности при исследовании концептуализации и словарного запаса. Описанные изменения могут быть связаны с тем, что продуктивность психической деятельности пациента, в частности когнитивных функций, связана с эмоциональным состоянием. Повышенный уровень ситуативной тревожности может оказывать тормозящее и дезорганизирующее влияние на функционирование процессов внимания, памяти и мышления.

При сопоставлении результатов нейропсихологического тестирования с возрастом больных миастенией установлено статистически значимое увеличение

частоты встречаемости умеренных когнитивных нарушений в группе больных старше 45 лет ($p < 0,05$). Согласно проведенному анализу установлено, что в сопоставимых по возрасту подгруппах среднее количество баллов по шкале MMSE было достоверно ниже у пациентов с миастенией в сравнении с контролем ($p < 0,05$). Описанные закономерности согласуются с общей концепцией возраст-зависимых изменений когнитивных функций и могут быть обусловлены старением, развитием нейродегенеративных, сосудистых или различных дисметаболических заболеваний (Юсупов И. М. и соавт., 2017; Вольф Е. А. и соавт., 2019).

Анализ зрительно-пространственных функций в зависимости от формы заболевания выявил, что у больных генерализованной миастенией среднее количество баллов по тесту рисования часов ($8,5 \pm 1,3$) было достоверно ниже в сравнении с больными глазной формой заболевания ($9,1 \pm 1,0$; $p < 0,05$).

Среднее время затраченное на работу с одной таблицей Шульте, у больных генерализованной формой миастении, было достоверно больше ($48,6 \pm 14,2$), в сравнении с глазной формой заболевания ($41,8 \pm 10,3$; $p < 0,05$). Выявлено наличие статистически значимых различий по скорости выполнения пробы между пациентами с легкой и тяжелой формой заболевания ($p < 0,05$). Нарушения внимания и скорости реакции могут быть ассоциированы с нарастающей физической и психической утомляемостью больных, развивающейся по мере увеличения тяжести миастении, а также быть обусловлены прогрессированием клинических проявлений миастении, в частности диплопии, существенно ограничивающих скорость реакции и ухудшающих зрительный контроль (Jordan B. et al., 2017).

Для изучения влияния длительности миастении на показатели когнитивного статуса нами выделено 3 подгруппы больных: до 5 лет, от 5 до 10 лет и более 10 лет. Выявлено, что у пациентов с длительностью заболевания более 10 лет наблюдалось снижение памяти и концентрации внимания по сравнению с пациентами, имеющих более короткий анамнез заболевания ($p < 0,05$). Данное наблюдение может свидетельствовать об отрицательном влиянии длительного

аутоиммунного процесса на показатели когнитивной сферы и являться следствием дисфункции базальной холинергической системы мозга.

Нами был проведен анализ показателей когнитивных функций у пациентов, имеющих в анамнезе опухоли вилочковой железы и больных без тимомы. У пациентов с тимомой в анамнезе выявлены более низкие показатели по шкале MMSE, тесту рисования часов и методике на заучивание 10 слов по Лурия А.Р. ($p < 0,05$). Для уточнения характера когнитивных расстройств нами был выполнен анализ показателей тестирования у больных миастенией с тимомой до удаления вилочковой железы и спустя 6 месяцев после операции. Установлено, что в группе больных после проведения тимэктомии наблюдалось статистически значимое увеличение показателей по шкале MMSE с $25,7 \pm 1,3$ до $27,1 \pm 1,0$ ($p < 0,05$). Полученные данные демонстрируют влияние активного аутоиммунного процесса на развитие когнитивных нарушений. Согласно результатам исследования Olah С. (2020) когнитивные расстройства отмечаются при широком спектре аутоиммунных заболеваний, в том числе при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и системной склеродермии.

Поскольку развитие когнитивных нарушений может быть обусловлено влиянием сопутствующей соматической патологии, особое внимание было уделено выявлению в анамнезе заболеваний, которые могут оказывать потенциально неблагоприятное влияние на показатели когнитивного статуса. У обследованных пациентов с миастенией наиболее часто выявлялись заболевания сердечно-сосудистой системы (59,1%), эндокринологическая патология (24,8%) и болезни легких (7,5%). Отмечено, что 22,6% больных миастенией имели три и более сопутствующих заболевания. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний не имела статистических различий между обследованными группами ($p > 0,05$). Анализ показателей нейропсихологического обследования выявил, что у пациентов с миастенией имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы когнитивные нарушения встречались достоверно чаще (56,4%), чем в аналогичной группе сравнения (23,8%; $p < 0,05$). Средний возраст больных миастенией с заболеваниями сердечно-сосудистой системы ($58,9 \pm 10,8$ лет) был сопоставим с

возрастом лиц контрольной группы ($56,0 \pm 8,9$ лет; $p > 0,05$). Представленные данные свидетельствуют о том, что когнитивные расстройства у пациентов с миастенией обусловлены не только сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, но и имеют патогенетическую связь с аутоиммунным процессом. Полученные результаты согласуются с исследованием Kaltsatou A. (2015), согласно которым нарушение холинергической афферентации в структурах головного мозга, вследствие аутоиммунных процессов при миастении, может оказывать отрицательное влияние на когнитивные функции.

Для уточнения патогенетических механизмов развития когнитивных нарушений был проведен анализ концентрации МНТФ в образцах сыворотки крови 30 (32,3%) больных миастенией и 30 (65,2%) лиц из группы контроля. В результате было установлено, что уровень МНТФ у пациентов с миастенией (17253 ± 3763 пг/мл) достоверно ниже, чем в группе сравнения ($21878,0 \pm 5470,2$ пг/мл, $p < 0,05$).

Нами было не установлено, статистически значимых различий по уровню МНТФ между мужчинами и женщинами, как среди пациентов с миастенией, так и среди контрольной группы ($p > 0,05$).

При сопоставлении концентрации МНТФ с формой миастении было установлено, что у больных глазной формой заболевания уровень МНТФ был достоверно выше ($18302,0 \pm 4065,2$ пг/мл), чем у пациентов с генерализованной формой ($15608,3 \pm 2306,5$ пг/мл; $p < 0,05$). Отмечено, статистически значимое снижение концентрации МНТФ в группе пациентов болеющих миастенией более трех лет ($16765,4 \pm 3605,1$ пг/мл; $p < 0,05$).

Концентрация МНТФ у пациентов с миастенией коррелировала в зависимости от наличия когнитивных расстройств ($r = -0,38$, $p < 0,05$). Уровень МНТФ у больных с когнитивными нарушениями был статистически значимо ниже ($15750,1 \pm 4201,4$ пг/мл), в сравнении с пациентами без интеллектуально-мнестических расстройств ($18569,6 \pm 2852,0$ пг/мл; $p < 0,05$). Снижение уровня МНТФ наблюдается при широком спектре неврологических и психических заболеваний. Результаты исследований свидетельствуют, что нарушение синтеза нейротрофических факторов является важным звеном в развитии когнитивных

нарушений при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга, в частности при болезни Альцгеймера, Паркинсона и Гентингтона (Рославцева В.В., 2015; Beeri M.S. et al., 2016).

При сопоставлении данных нейропсихологического тестирования и уровня МНТФ выявлено, что средняя концентрация нейротрофина, в подгруппе больных с признаками лобной дисфункции, была меньше ($16767,7 \pm 4380,1$ пг/мл), чем в подгруппе без лобных нарушений ($17578,0 \pm 3387,5$ пг/мл; $p > 0,05$), однако не имела статистической достоверности. Отмечено, снижение уровня МНТФ у пациентов с нарушениями зрительно-пространственных функций, по данным методики рисования часов ($15613,4 \pm 3617,3$ пг/мл; $p < 0,05$) и у больных с нарушениями долговременной памяти, согласно пробе на заучивание 10 слов по А.Р. Лурия ($p < 0,05$). Концентрация МНТФ у больных назвавших более 7 слов спустя 1 час после прочтения был достоверно выше ($19072,8 \pm 2752,9$), в сравнении с больными, которые вспомнили меньшее число слов ($14875,2 \pm 3649,0$; $p < 0,01$). На основании полученных нами данных можно гипотетически предположить, что у лиц с генерализованной формой миастении и длительным течением болезни происходит постепенное истощение синтеза МНТФ, и это обстоятельство может стать отправной точкой в патогенезе когнитивных расстройств у больных миастенией. Полученные данные согласуются с результатами клинико-экспериментального исследования Соколовой М.Г. (2017, 2019) по изучению МНТФ у больных наследственной нервно-мышечной патологией – мышечной дистрофией Дюшенна.

Концентрация МНТФ у больных миастенией имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушение ритма сердца) была достоверно ниже ($17708,9 \pm 4072,6$ пг/мл), чем у лиц аналогичной контрольной группы ($21139,7 \pm 5840,5$ пг/мл; $p < 0,05$) с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Полученные нами данные согласуются с результатами Sustar A. (2019) и Bahls M. (2019), согласно которым снижение синтеза МНТФ наблюдается у пациентов с ишемической болезнью сердца и коррелирует с уровнем диастолического давления, концентрацией холестерина и липопротеинов низкой плотности.

Для уточнения патогенетических механизмов развития когнитивных расстройств было выполнено определение концентрации антител к АХР в сыворотке крови 30 (32,3%) больных миастенией. Согласно результатам иммуноферментного анализа сыворотки крови, у больных генерализованной формой миастении концентрация антител к АХР ($15,6 \pm 8,8$ нмоль/л) была достоверно выше в сравнении с пациентами с глазной формой заболевания ($6,5 \pm 9,8$ нмоль/л; $p < 0,01$). Установлено, что у 5 (50%) больных глазной формы миастении уровень антител был ниже порогового уровня определения. Полученные данные согласуются с результатами предыдущих исследований (Мументалер М. и соавт., 2011; Meriggioli M.N. et al., 2012; Tsonis A.I. et al., 2015).

У больных генерализованной формой миастении выявлено нарастание уровня антител к АХР по мере увеличения длительности заболевания ($r = 0,35$; $p < 0,05$). Уровень антител к АХР у пациентов с тимомой был выше ($13,8 \pm 7,7$ нмоль/л) по сравнению с больными без опухолей тимуса в анамнезе ($11,5 \pm 9,5$ нмоль/л; $p > 0,05$).

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 ($p < 0,05$). Данное наблюдение может свидетельствовать в пользу наличия дисфункции базальной холинергической системы мозга у пациентов с миастенией и согласуется с результатами ранее проведенных исследований (Hamed S.A. et al., 2014; Kaltsatou A. et al., 2015; Jordan B. et al., 2017).

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 тимоной 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 тимоной 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян, Н.А. Нормальная физиология: учебник для студентов медицинских вузов / Н. А. Агаджанян, В. М. Смирнов. – Москва: Мед. информ. агентство, 2007. – 519 с.
2. Алексеева, Т.М. Клинико-иммунологические особенности миастении и подходы к ее терапии у лиц пожилого возраста (обзор литературы) / Т.М. Алексеева, В.Д. Косачев, А.Н. Халмурзина // Нервно-мышечные болезни. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 10-16.
3. Алексеева, Т.М. Эпидемиологические исследования миастении: обзор литературы / Т.М. Алексеева, В.В. Крючкова, Т.Р. Стучевская [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 12-18.
4. Алифирова, В.М. Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом: сопряженность нейропсихологических, нейрофизиологических и нейровизуализационных показателей / В.М. Алифирова, Н.Ф. Мусина // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. – 2013. – Т. 113, № 2. – С. 57-60.
5. Ахметзянова, А.И. Практикум по клинической психологии. Учебно-методическое пособие / А.И. Ахметзянова. – М.: Изд-во «Школьная пресса», 2013. – 78 с.
6. Бардаков, С.Н. Иммунологическая и клиническая гетерогенность миастении / С.Н. Бардаков, С.А. Живолупов, Н.А. Рашидов // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 1. – С. 154-164.
7. Бачинская, Н.Ю. Холинергическая стратегия в терапии когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста / Н.Ю. Бачинская, О.О. Копчак // Международный неврологический журнал. – 2014. – № 2 (64). – С. 84-92.
8. Бойко, В.В. Современные взгляды на диагностику и лечение миастении / В.В. Бойко, Н.П. Волошина, О.В. Егоркина // Нейро News. – 2009. – № 1. – С. 50-53.

9. Борзенко, С.А. Нейротрофические факторы и клеточная терапия в лечении глаукомной оптической нейропатии / С.А. Борзенко, М.Х. Хубецова, Н.А. Гаврилова [и др.] // Офтальмохирургия. – 2016. – № 1. – С. 78-84.
10. Бурчинский, С.Г. Препараты-ингибиторы холинэстеразы в терапии деменций: клинико-фармакологические аспекты / С.Г. Бурчинский, Е.В. Райченко, В.В. Гуца // Міжнародний неврологічний журнал. – 2018. – № 2. – С. 52-61.
11. Быков, Ю.Н. Качество жизни больных миастенией с различными типами течения / Ю.Н. Быков, В.И. Окладников, А.И. Смолин // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. – 2017. – Т. 117, № 1. – С. 64-69.
12. Вартанов, А.В. Память человека и анатомические особенности гиппокампа / А.В. Вартанов, С.А. Козловский, В.Б. Скворцова [и др.] // Вестник Московского университета. Серия 14: Психология. – 2009. – № 4. – С. 3-16.
13. Васенина, Е.Е. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями / Е.Е. Васенина, О.С. Левин, А.Г. Сонин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – Т. 117, № 6-2. – С. 87-95.
14. Вознесенская, Т.Г. Эмоционально-аффективные и поведенческие нарушения при легких и умеренных когнитивных расстройствах. Опыт применения мемантина / Т.Г. Вознесенская // Неврологический журнал. – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 49-54.
15. Вольф, Е.А. Изменение когнитивных функций у пациентов геронтологического профиля / Е.А. Вольф, В.И. Шевцова, Л.Б. Завальная // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 19-23.
16. Гаврилова, С.И. Прогноз синдрома мягкого когнитивного снижения по данным двухлетнего клинико-катамнестического исследования / С.И. Гаврилова, Я.Б. Федорова, И.Ф. Рощина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – № 1. – С. 4-10.
17. Гаврилова, С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова. – М.: Пульс, 2007 (ГУП Смол. обл. тип. им. В.И. Смирнова). – 360 с.

18. Гехт, Б.М. Миастения: диагностика и лечение / Б.М. Гехт, А.Г. Санадзе // Неврологический журнал. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 8-12.
19. Гомазков, О.А. Современные концепции нейроцитопротекторной терапии / О.А. Гомазков, В.В. Афанасьев, С.А. Румянцева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 12-2. – С. 58-63.
20. Гудашева, Т.А. Мозговой нейротрофический фактор и его низкомолекулярные миметики / Т.А. Гудашева, А.В. Тарасюк, П.Ю. Поварнина [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017. – № 3. – С. 3-13.
21. Доровских, И.В. Опыт клинического применения Реминила (галантамина) / И.В. Доровских, Н.В. Мамаева, Г.Ю. Мальцев [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2009. – № 18. – С. 6-11.
22. Дрозд, О.А. Эффективность озонотерапии и цитофлавина в комплексном лечении миастении / О.А. Дрозд, В.В. Ефремов, И.В. Дударев // Журн. неврол. и психиат. – 2013. – № 1. – С. 46-49.
23. Емелин, А.Ю. Структурная нейровизуализация в дифференциальной диагностике сосудистых когнитивных нарушений / А.Ю. Емелин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – № 3. – С. 97-102.
24. Емелин, А.Ю. Возможности диагностики и лечения когнитивных нарушений на недементных стадиях / А.Ю. Емелин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – №. 5(12). – С. 78-83.
25. Емелин, А.Ю. Возможности медикаментозной терапии сосудистых когнитивных нарушений: критический взгляд и возможные компромиссы / А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – №. 4(12). – С. 131-136.
26. Заславский, Л.Г. Качество жизни и психоэмоциональные расстройства у больных миастенией / Л.Г. Заславский, А.Б. Хуршилов, Е.Н. Скорнякова // Клиницист. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 35-38.
27. Заславский, Л.Г. Основные клинико-эпидемиологические показатели миастении в Ленинградской области / Л.Г. Заславский, А.Б. Хуршилов // Ученые записки СПбГМУ им. ИП Павлова. – 2015. – Т. 22, № 4. – С. 40-43.

28. Захаров, В.В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. – Москва, 2005. – 36 с.
29. Захаров, В.В. Умеренные когнитивные расстройства: диагностика и лечение / В.В. Захаров // Фарматека. – 2010. – № 5. – С. 33-38.
30. Камчатнов, П.Р. Когнитивный резерв, когнитивные нарушения и возможность их медикаментозной коррекции / П.Р. Камчатнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – № 114 (4). – С. 52-56.
31. Кичерова, О.А. Паркинсонизм: современные представления / О.А. Кичерова, Л.И. Рейхерт. – Тюмень, 2015. – 186 с.
32. Коберская, Н.Н. Болезнь Альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни / Н.Н. Коберская // Медицинский совет. – 2017. – № 10. – С. 18-24.
33. Колыхалов, И.В. Сравнительная оценка эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы в лечении поведенческих и психотических расстройств у больных с деменцией в условиях стационара / И.В. Колыхалов, Г.А. Рассадина // Психиатрия. – 2009. – № 1. – С. 51-56.
34. Конькова, Д.Ю. Аффективные нарушения при миастении / Д.Ю. Конькова, В.Н. Карнаух // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 21-24.
35. Коробцов, А.В. Характеристика нейротрофинов и их локализация в неокортексе крыс при острой экспериментальной ишемии / А.В. Коробцов, С.Г. Калиниченко, Н.Ю. Матвеева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 235-241.
36. Косачев, В.Д. Клинико-неврологические критерии диагностики миастении / В.Д. Косачев, С.В. Лобзин, Т.М. Алексеева [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 1. – С. 72-77.

37. Косачев, В.Д. Миастения (диагностика и лечение): учеб. пособие / В.Д. Косачев, Н.А. Беляков, Н.М. Жулев [и др.]; под ред. Н.М. Жулева. – СПб.: МАПО, 2006. – 84 с.
38. Левин, О.С. Деменция с тельцами Леви / ОС Левин, ЕЕ Васенина, МА Аникина, [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2012. – Т. 112, № 10. – С. 3-12.
39. Левин, О.С. Диагностика и лечение деменции в неврологической практике / О.С. Левин. – 4-е издание. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 256 с.
40. Литвиненко, И.В. Структура когнитивных нарушений на разных стадиях болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, А.В. Шатова [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2007. – Т. 3, № 19. – С. 43-50.
41. Лобзин, В.С. Миастения / В.С. Лобзин. – Л.: Медгиз, 1960. – 156 с.
42. Лобзин, С.В. Миастения: диагностика и лечение / В.С. Лобзин. – СПб.: СпецЛит, 2015. – 160 с.
43. Макотрова, Т.А. Роль $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в фармакотерапии нейродегенеративных заболеваний / Т.А. Макотрова // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. – 2012. – Т. 112, № 10. – С. 57-59.
44. Максимова, М.Ю. Постинсультная депрессия как частая медико-социальная проблем / М.Ю. Максимова, Т.Ю. Хохлова, Е.Т. Суанова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – № 116(3). – С. 96-103.
45. Малкина-Пых, И.Г. Психосоматика: Справочник практического психолога / И.Г. Малкина-Пых. – М.: Изд-во Эксмо, 2005. – 992 с.
46. Маньковский, Н.Б. Возрастные изменения нейротрансмиттерных систем мозга как фактор риска цереброваскулярной патологии / Н.Б. Маньковский, С.М. Кузнецова // Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского. – 2013. – № 2. – С. 5-13.

47. 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.
48. Медведева, А.В. Современная тактика ведения пациентов с деменцией / А.В. Медведева, О.В. Косивцова, К.А. Махинов. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 102-108.
49. Меркулова, Д.М. Алгоритм диагностики и лечения кризовых состояний у больных миастенией Гравис / Д.М. Меркулова, С.С. Никитин, Ю.А. Меркулов // Нервные болезни. – 2008. – № 2. – С. 7-12.
50. Мироненко, Т.В. К вопросу о патогенезе миастении (обзор литературы) / Т.В. Мироненко, Л.Н. Кузьмина // Международный неврологический журнал. – 2009. – Т. 29, № 7. – С. 39-41.
51. Михайлов, В.А. Алгоритм психолого-психотерапевтического сопровождения больных с хронической ишемией мозга / В.А. Михайлов, И.В. Хяникяйнен // Ученые записки СПбГМУ им. ИП Павлова. – 2018. – №. 2(25). – С.52-56.
52. Михайлов, В.А. Аффективные постинсультные расстройства: патогенез, диагностика, лечение / В.А. Михайлов, А.К. Дружинин, Н.И. Шова // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева. – 2018. – №. 1. – С. 115-119.
53. Мументалер, М. Неврология / М. Мументалер, Х. Маттле; пер. с нем. А.В. Кожина; под общ. ред. О.С. Левина. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 917 с.
54. Мурзалиев, А.М. Миастения (обзор литературы) / А.М. Мурзалиев, Т.О. Мусабекова, Н.Ш. Усенова // Вестник КРСУ. – 2015. – Т. 15, № 11. – С. 109.
55. Мухин, В.Н. Патогенетические механизмы дисфункции базальной холинергической системы при болезни Альцгеймера / В.Н. Мухин // Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. – 2013. – Т. 99, № 7. – С. 793-804.

56. 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.
57. Неврология. Национальное руководство / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – 1035 с.
58. Нежинская, Г.И. Фармакологический анализ неканонических лигандов никотиновых холинорецепторов / Г.И. Нежинская, А.Л. Владыкин, Н.С. Сапронов // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 1528-1532.
59. Одинак, М.М. Функциональная магнитно-резонансная томография как метод оценки состояния когнитивных функций / М.М. Одинак, С.В. Воробьев, В.А. Фокин [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – № 4. – С. 7-13.
60. Орлов, Р.С. Нормальная физиология / Р.С. Орлов. – 2-е издание – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 825 с.
61. Парфенов, В.А. Когнитивные расстройства / В. А. Парфенов, В. В. Захаров, И. С. Преображенская. – Москва: [б. и.], 2014. – 192 с.
62. Переверзев, А.П. Безопасность применения ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов для лечения пациентов с деменцией / А.П. Переверзев, О.Д. Остроумова, О.Н. Ткачева [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 190-199.
63. Полунина, А.Г. Эпизодическая память: неврологические и нейромедиаторные механизмы / А.Г. Полунина, Е.А. Брюн // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – Т. 6, № 3. – С. 53-60.
64. Преображенская, И.С. Некоторые аспекты терапии нейродегенеративных деменций / И.С. Преображенская, Д.О. Громова // Медицинский совет. – 2014. – № 10. – С. 36-41.
65. Романова, Т.В. Исследование антител к ацетилхолиновым рецепторам у больных миастенией / Т.В. Романова // Acta Biomedica Scientifica. – 2013. – № 2-1 (90). – С. 82-86.

66. Рославцева, В.В. Возможности применения нейротрофического фактора в качестве маркера эффективности терапии при дегенеративном, травматическом и ишемическом поражении головного мозга / В.В. Рославцева, А.Б. Салмина, С.В. Прокопенко [и др.] // Неврологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 2. – С. 38-46

67. Руководство по гистологии: учебное пособие для студентов медицинских вузов и факультетов, аспирантов и слушателей системы дополнительного медицинского образования: в 2 т. / под ред. Р. К. Данилова. – 2-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2011. – Т. 1. – 830 с.

68. Санадзе, А.Г. Миастения и миастенические синдромы / А.Г. Санадзе. – 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2017. – 256 с.

69. Скоромец, А.А. Неврологический статус и его интерпретация / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 239 с.

70. Смолин, А.И. Современные аспекты клиники и диагностики миастении / А.И. Смолин // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 118, № 3. – С. 12-14.

71. Соколова, М.Г. Нейротрофины – маркеры репаративно-деструктивного процесса в ЦНС у детей, больных детским церебральным параличом / М.Г. Соколова // Вестн. Северо-Запад. гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 93-96.

72. Соколова, М.Г. Определение нейротрофинов в сыворотке крови у детей больных детским церебральным параличом [Электронный ресурс] / М.Г. Соколова // Univesum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. – 2014. – № 9 (10). – Режим доступа: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1587>.

73. Соколова, М.Г. К вопросу о патогенезе когнитивных расстройств при мышечной дистрофии Дюшенна в клинико-лабораторном и молекулярно-генетическом исследовании / М.Г. Соколова и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – 117(12). – С. 78-84. – doi: 10.17116/jnevro201711712178-84

74. Соколова, М.Г. Нейротрофические факторы. Перспективы применения в клинической неврологии / М.Г. Соколова // Вестн. Северо-Запад. гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 75-81.
75. Триумфов, А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы / А.В. Триумфов. – Л.: Медицина, 1974. – 248 с.
76. Фоминова, У.Н. Нейротрофический фактор головного мозга: структура и взаимодействие с рецепторами / У.Н. Фоминова, О.И. Гурина, И.И. Шепелева [и др.] // Российский психиатрический журнал. – 2018. – № 4. – С. 64-72.
77. Хатхе, Ю.А. Эпидемиологические особенности миастении / Ю.А. Хатхе, Н.В. Заболотских, А.В. Иванисова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 1. – С. 195-198.
78. Чеботарева, А.Д. Донепезил в фармакотерапии деменции / А.Д. Чеботарева, О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2019. – № 2. – С. 17-26.
79. Чухловина, М.Л. Сосудистые когнитивные расстройства. Диагностика и лечение / М.Л. Чухловина // Здоровье–основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 349.
80. Юсупов, И.М. Возрастные изменения когнитивных функций у пожилых людей / И.М. Юсупов, Ю.В. Мишина // Вектор науки Тольяттинского государственного университета. Серия: Педагогика, психология. – 2017. – № 2. – С. 121-128.
81. Яхно, Н.Н. Когнитивные расстройства / Н.Н. Яхно // Неврологический вестник – 2007. – Т. 39, № 1. – С. 134-138.
82. Яхно, Н.Н. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, А.Б. Локшина, В.В. Захаров // Клиническая геронтология. – 2005. – Т. 11, № 9. – С. 38-39.
83. Altepeter, T.S. Luria Memory Words Test and Wechsler Memory Scale: Comparison of utility in discriminating neurologically impaired from controls / T.S. Altepeter, R.L. Adams, W.L. Buchanan [et al.] // Journal of clinical psychology. – 1990. – Т. 46, № 2. – P. 190-193.

84. Amenta, F. Pathways of acetylcholine synthesis, transport and release as targets for treatment of adult-onset cognitive dysfunction / F. Amenta, S. K. Tayebati // *Current medicinal chemistry*. – 2008. – Vol. 15, № 5. – P. 488-498.

85. Andersen, J.B. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries / J.B. Andersen, A.T. Heldal, A. Engeland [et al.] // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2014. – Vol. 129. – P. 26-31.

86. Ayres, A. Cognitive performance in patients with Myasthenia Gravis: an association with glucocorticosteroid use and depression / A. Ayres P.B. Winckler L.A. Jacinto-Scudeiro [et al.] // *Dementia & Neuropsychologia*. – 2020. – Vol. 14. – P. 315-323.

87. Bahls, M. Brain-derived neurotrophic factor is related with adverse cardiac remodeling and high NTproBNP / M. Bahls, S. Könemann, M.R. Markus [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9. – №. 1. – P. 1-9.

88. Ballard, C. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the Vantage study / C. Ballard, M. Sauter, P. Scheltens [et al.] // *Current medical research and opinion*. – 2008. – Vol. 24, № 9. – P. 2561-2574.

89. Ballard, C.G. Cholinesterase inhibitors reduce cortical A β in dementia with Lewy bodies / C.G. Ballard, K.A. Chalmers, C. Todd [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 68, № 20. – P. 1726-1729.

90. Bär, K.J. Influence of galantamine on vasomotor reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia due to cerebral microangiopathy / K.J. Bär, M.K. Boettger, N. Seidler [et al.] // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38, № 12. – P. 3186-3192.

91. Barohn, R.J. Reliability Testing of the Quantitative Myasthenia Gravis Score / R.J. Barohn, D. McIntire, L. Herbelin, G.I. Wolfe [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1998. – Vol. 841, №. 1. – P. 769-772.

92. Bédard, M.A. Nocturnal hypoxemia as a determinant of vigilance impairment in sleep apnea syndrome / M.A. Bédard, J. Montplaisir, F. Richer [et al.] // *Chest*. – 1991. – Vol. 100, № 2. – P 367-370.

93. Beeri, M.S. Brain BDNF expression as a biomarker for cognitive reserve against Alzheimer's disease progression / M.S. Beeri, Sonnen J. // *Neurology*. – 2016. – Vol. 86, № 8. – P. 702-703.
94. Behl, P. Strategic subcortical hyperintensities in cholinergic pathways and executive function decline in treated Alzheimer patients / P. Behl, C. Bocti, R.H. Swartz, [et al.] // *Archives of Neurology*. – 2007. – Vol. 64, № 2. – P. 266-272.
95. Benarroch, E.E. Brain-derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance / E.E. Benarroch // *Neurology*. – 2015. – Vol. 84, № 16. – P. 1693-1704.
96. Berrih-Aknin. S. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis / S. Berrih-Aknin, M. Frenkian-Cuvelier, B. Eymard [et al.] // *Journal of Autoimmunity*. – 2014. – Vol. 48. – P. 143-148.
97. Bhanushali, M.J. Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis / M.J. Bhanushali, J. Wu, M. Benatar [et al.] // *Neurology*. – 2008. – Vol. 71, № 17. – P. 1335-1341.
98. Birks, J.S. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease / J.S. Birks // *The Cochrane Library*. – 2006. – № 1. – CD005593.
99. Bond, M. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model / M. Bond, G. Rogers, J. Peters [et al.] // *Health technology assessment (Winchester, England)*. – 2012. – Vol. 16, № 21. – P. 1-470.
100. Boscoe, A.N. Impact of refractory myasthenia gravis on health-related quality of life / A.N. Boscoe, H. Xin, J.L. Gilbert [et al.] // *Journal of clinical neuromuscular disease*. – 2019. – Vol.20, №4. – P173.
101. Bunce, J.G. Intraseptal infusion of the cholinergic agonist carbachol impairs delayed-non-match-to-sample radial arm maze performance in the rat / J.G. Bunce, H.R. Sabolek, J.J. Chrobak // *Hippocampus*. – 2004. – Vol. 14, № 4. – P. 450-459.

102. Burden, S.J. The role of MuSK in synapse formation and neuromuscular disease / S. J. Burden, N. Yumoto, W. Zhang // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2013. – Vol. 5, № 5. – P. 009167.
103. Cai, J. Potential Therapeutic Effects of Neurotrophins for Acute and Chronic Neurological Diseases / J. Cai, F. Hua, L. Yuan [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2014. – № 2. – P. 132–137.
104. Caress, J.B. Anti-MuSK myasthenia gravis presenting with purely ocular findings / J.B. Caress, C.H. Hunt, S.D. Batish / J.B. Caress // *Arch Neurol*. – 2005. – Vol. 62, № 6. – P. 1002-1003.
105. Ceremuga, T.E. Etiology, mechanisms, and anesthesia implications of autoimmune myasthenia gravis / T.E. Ceremuga, X.L. Yao, J.T. McCabe [et al.] // *AANA J*. – 2002. – Vol. 70, № 4. – P. 301-310.
106. Cleary, M. The pattern of extraocular muscle involvement in ocular myasthenia / M. Cleary, G.J. Williams, R.A. Metcalfe // *Strabismus*. – 2008. – Vol. 16, № 1. – P. 11-18.
107. Conti-Fine, B.M. Myasthenia gravis: past, present, and future / B.M. Conti-Fine, M. Milani, H.J. Kaminski [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2006. – Vol. 116, № 11. – P. 2843-2854.
108. Cooper, C. A systematic review and meta-analysis of ethnic differences in use of dementia treatment, care, and research / C. Cooper, A.R. Tandy, T.B.S. Balamurali, // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2010. – Vol. 18, № 3. – P. 193-203.
109. Cordts, I. Screening for lipoprotein receptor-related protein 4-, agrin-, and titin-antibodies and exploring the autoimmune spectrum in myasthenia gravis / I. Cordts, N. Bodart, K. Hartmann // *Journal of neurology*. – 2017. – Vol. 264, № 6. – P. 1193-1203.
110. Crocker, L.D. Relationships among cognition, emotion, and motivation: implications for intervention and neuroplasticity in psychopathology / L.D. Crocker, W. Heller, S.L. Warren [et al.] // *Front. Hum. Neurosci*. – 2013. – Vol. 7. – P. 261.
111. Cuello, A.C. Basal Forebrain Cholinergic Neurons / A.C. Cuello // *Encyclopedia of Psychopharmacology* – Springer Berlin Heidelberg, 2010. – P. 201-201.

112. Cunha, P.J. The frontal assessment battery (FAB) reveals neurocognitive dysfunction in substance-dependent individuals in distinct executive domains: Abstract reasoning, motor programming, and cognitive flexibility / P.J. Cunha, S. Nicastri, A.G. de Andrade // *Addictive behaviors*. – 2010. – Vol. 35, № 10. – P. 875-881.

113. Deinhardt, K. Trk receptors / K. Deinhardt, M.V. Chao // *Handbook of Experimental Pharmacology*. – 2014. – Vol. 220. – P. 103-119.

114. Devanand, D.P. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment prediction of Alzheimer disease / D.P. Devanand, G. Pradhaban, X. Liu [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 68, № 11. – P. 828-836.

115. Diaz-Manera, J. Treatment strategies for myasthenia gravis / J. Diaz-Manera, R. Rojas-Garcia, I. Illa [et al.] // *Expert Opin Pharmacother*. – 2009. – Vol. 8, № 10. – P.1329-1342.

116. Dichgans, M. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL / M. Dichgans, H.S. Markus, S. Salloway, [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2008. – Vol. 7, № 4. – P. 310-318.

117. Dinoff, A. The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis / A. Dinoff, N. Herrmann, W. Swardfager [et al.] // *European Journal of Neuroscience*. – 2017. – Vol. 46, № 1. – P. 1635-1646.

118. Dresser, L. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations / L. Dresser, R. Wlodarski, K. Rezanian [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10, № 11. – P. 2235.

119. Eizaguirre, M.B. Neuropsychological performance in patients with myasthenia gravis / M.B. Eizaguirre, F. Aguirre, C. Yastremiz [et al.] // *Medicina*. – 2017. – Vol. 77(2). – P. 117-120.

120. Eknoyan, D. The clock drawing task: common errors and functional neuroanatomy / D. Eknoyan, R.A. Hurley, K.H. Taber // *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. – 2012. – Vol. 24, № 3. – P. 260-265.

121. Feldmann, R. Intelligence, attention, and memory in patients with myasthenia gravis / R. Feldmann, R. Kiefer, U. Wiegand [et al.] // *Nervenarzt* – 2005. – Vol. – 76, № 8. – P. 962-966.
122. Foltran, R.B. BDNF isoforms: a round trip ticket between neurogenesis and serotonin? / R. B. Foltran, S. L. Diaz // *Journal of neurochemistry*. – 2016. – Vol. 138, № 2. – P. 204-221.
123. Fonseka, T.M. Neuroimaging biomarkers as predictors of treatment outcome in Major Depressive Disorder / T.M. Fonseka, G.M. MacQueen, S.H. Kennedy // *J. Affect Disord.* – 2018. – Vol. 233. – P. 21-35.
124. Gauthier, S. Mild cognitive impairment / S. Gauthier, B. Reisberg, M. Zaudig [et al.] // *The lancet*. – 2006. – Vol. 367, № 9518. – P. 1262-1270.
125. Ghavami, S. Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders / S. Ghavami, S. Shojaei, B. Yeganeh // *Progress in neurobiology*. – 2014. – Vol. 112. – P. 24-49.
126. Giacobbo, B.L. Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: focus on neuroinflammation / B.L. Giacobbo, J. Doorduyn, H.C. Klein [et al.] // *Molecular neurobiology*. – 2019. – Vol. 56, № 5. – P. 3295-3312.
127. Giboureau, N. PET radioligands for the vesicular acetylcholine transporter (VACHT) / N. Giboureau, I. Mat Som, A. Boucher-Arnold [et al.] // *Current topics in medicinal chemistry*. – 2010. – Vol. 10, № 15. – P. 1569-1583.
128. Gilhus, N.E. Myasthenia and the neuromuscular junction / N.E. Gilhus // *Current Opinion in Neurology*. – 2012. – Vol. 25, № 5. – P. 523-529.
129. Gilhus, N.E. Myasthenia gravis-autoantibody characteristics and their implications for therapy / N.E. Gilhus, G.O. Skeie, F. Romi [et al.] // *Nature reviews neurology*. – 2016. – Vol. 12, № 5. – P. 259-268.
130. Grothe, M. Atrophy of the cholinergic basal forebrain over the adult age range and in early stages of Alzheimer's disease / M. Grothe, H. Heinsen, S.J. Teipel // *Biological psychiatry*. – 2012. – Vol. 71, № 9. – P. 805-813.

131. Guptill, J.T. Cost analysis of myasthenia gravis from a large U. S. insurance database / J.T. Guptill, A. Marano, A. Krueger [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2011. – Vol. 44(6). – P. 907-911.
132. Hamed, S.A. Assessment of cognitive function in patients with myasthenia gravis / S.A. Hamed, A.H. Youssef, M.A.A. ElHameed [et al.] // *Neuroimmunology and Neuroinflammation*. – 2014. – Vol. 1, № 3. – P. 141-146.
133. Harbi, Z. Clock Drawing Test Interpretation System / Z. Harbi, Y. Hicks, R. Setchi // *Procedia Computer Science*. – 2017. – Vol. 112. – P. 1641-1650.
134. Hasselmo, M.E. The role of acetylcholine in learning and memory / M.E. Hasselmo // *Current opinion in neurobiology*. – 2006. – Vol. 16, № 6. – P. 710-715.
135. Hempstead, B.L. Brain-derived neurotrophic factor: three ligands, many actions / B.L. Hempstead // *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. – 2015. – Vol. 126. – P. 9.
136. Hock, C. Biochemical aspects of dementia / C. Hock // *Dial. Clin. Neurosci*. – 2003. – Vol. 5. – P. 27-34.
137. Hu, Y. BDNF and the diseased nervous system: a delicate balance between adaptive and pathological processes of gene regulation / Y. Hu, S. Russek // *J. Neurochem*. – 2008. – Vol. 105. – P. 1-17.
138. Hubbard, S.R. Structure and activation of MuSK, a receptor tyrosine kinase central to neuromuscular junction formation / S.R. Hubbard, K. Gnanasambandan // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*. – 2013. – Vol. 1834, № 10. – P. 2166-2169.
139. Jayam Truth, A. Myasthenia gravis: a review / A. Jayam Truth, A. Dabi, N. Solieman / A. Jayam Truth // *Autoimmune diseases*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 30-43.
140. Jordan, B. Cognitive fatigue in patients with myasthenia gravis / B. Jordan, T.L.K. Schweden, T. Mehl [et al.] // *Muscle & nerve*. – 2017. – Vol. 56, № 3. – P. 449-457.
141. Joshi, D. Cognitive evaluation in myasthenia gravis: A P300 and neuropsychological study / D. Joshi, M. Bhatia, S. Gupta [et al.] // *Neurology Asia*. – 2006. – Vol. 11. – P. 97-102.

142. Kaltsatou, A. Cognitive impairment as a central cholinergic deficit in patients with Myasthenia Gravis / A. Kaltsatou, D. Fotiou, T. Tsiptsios [et al.] // *BBA Clinical*. – 2015. – Vol. 3. – P. 299-303.

143. Kavirajan, H. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials / H. Kavirajan, L.S. Schneider // *The Lancet Neurology*. – 2007. – Vol. 6, № 9. – P. 782-792.

144. Kim, N. Lrp4 is a receptor for Agrin and forms a complex with MuSK / N. Kim, A.L. Stiegler, T.O. Cameron [et al.] // *Cell*. – 2008. – Vol. 135, № 2. – P. 334-342.

145. Kivipelto, M. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study / M. Kivipelto, E.L. Helkala, M.P. Laakso // *Bmj*. – 2001. – Vol. 322, № 7300. – P. 1447-1451.

146. Klein, J.C. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo / J.C. Klein, C. Eggers, E. Kalbe [et al.] // *Neurology*. – 2010. – Vol. 74, № 11. – P. 885-892.

147. Kocabas, N.A. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms: influence on treatment response phenotypes of major depressive disorder / N.A. Kocabas, I. Antonijevic, C. Faghel [et al.] // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 1-10.

148. Kondo, K. Myasthenia gravis appearing after thymectomy for thymoma / K. Kondo, Y. Monden [et al.] // *European journal of cardio-thoracic surgery*. – 2005. – Vol. 28. – P. 22-25.

149. Laske, C. Stagedependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease / C. Laske, E. Stransky, T. Leyhe [et al.] // *J. Neural. Transm.* – 2006. – Vol. 113, № 9. – P. 1217-1224.

150. Lee, B.H. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment / B.H. Lee, Y.K. Kim // *Psychiatry investigation*. – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 231.

151. Levada, O.A. Poststroke Depression Biomarkers / O.A. Levada, A.S. Troyan // *Frontiers in Neurology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 577.

152. Mao, Z. Association between myasthenia gravis and cognitive function: A systematic review and meta-analysis / Z. Mao, J. Yin, Z. Lu [et al.] // *Ann Indian Acad Neurol.* – 2015. – Vol. 18, № 2. – P. 131-137.

153. Marra, C. Determinants of cognitive impairment in elderly myasthenia gravis patients / C. Marra, F. Marsili, D. Quaranta [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2009. – Vol. 40. – P. 952-959.

154. McIntyre, R.S. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions / R.S. McIntyre, D.S. Cha, J. K. Soczynska [et al.] // *Depress. Anxiety.* – 2013. – Vol. 30, № 6. – P. 515-527.

155. Meriggioli, M.N. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity / M.N. Meriggioli, D.B. Sanders [et al.] // *The Lancet Neurology.* – 2009. – Vol. 8, № 5. – P. 475-490.

156. Meriggioli, M.N. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? / M.N. Meriggioli, D. B. Sanders // *Expert review of clinical immunology.* – 2012. – Vol. 8, № 5. – P. 427-438.

157. Miller, L. The use of cognitive enhancers in behavioral disturbances of Alzheimer's disease / L. Miller // *The Consultant Pharmacist.* – 2007. – Vol. 22, № 9. – P. 754-762.

158. Mitchell, A.J. The Mini-Mental State Examination (MMSE): Update on Its Diagnostic Accuracy and Clinical Utility for Cognitive Disorders / A.J. Mitchell // *Cognitive Screening Instruments.* – 2016. – P. 37-48.

159. Murer, M.G. An immunohistochemical study of the distribution of brain-derived neurotrophic factor in the adult human brain, with particular reference to Alzheimer's disease / M.G. Murer, F. Boissiere, Q. Yan [et al.] // *Neuroscience.* – 1999. – Vol. 88. – P. 1015-1032.

160. Narayanaswami, P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update / P. Narayanaswami, D.B. Sanders, G. Wolfe, M. Benatar [et al.] // *Neurology.* - 2021. – Vol. 96, № 3. – P. 114-122.

161. Ng, T. K. S. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with Alzheimer's disease (AD): a systematic review and meta-analysis / T.K.S. Ng, C.S.H. Ho, W.W.S. Tam [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2019. – Vol. 20. – №. 2. – P. 257.

162. Nguyen, K.Q. Impaired TrkB signaling Underlies reduced BDNF-mediated trophic support of striatal neurons in the R6/2 mouse model of Huntington's disease / K.Q. Nguyen, V.V. Rymar, A.F. Sadikot [et al.] // Front. Cell Neurosci. – 2016. – Vol 10. – P. 37.

163. Nicolle, M.W. Sleep apnea in patients with myasthenia gravis / M.W. Nicolle, S. Rask, W.J. Koopman [et al.] // Neurology. – 2006. – Vol. 67(1). – P 140-142.

164. Ochs, C.W. Symptoms of patients with myasthenia gravis receiving treatment / C.W. Ochs, R.J. Bradley, C.R. Katholi [et al.] // Journal of medicine. – 1998. – Vol. 29, № 1-2. – P. 1-12.

165. Olah, C. Cognitive dysfunction in autoimmune rheumatic diseases / C. Olah, N. Schwartz, C. Denton [et al.] // Arthritis research & therapy. – 2020. – Vol. 22. – №. 1. – P. 1-7.

166. Oliveira, E.F. Sleep disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review / E.F. Oliveira, S.R. Nacif, N.A. Pereira [et al.] // Journal of physical therapy science. – 2015. – Vol. 27. – №. 6. – P. 2013-2018.

167. Pákási, M. Interactions between the amyloid and cholinergic mechanisms in Alzheimer's disease / M. Pákási, J. Kálmán // Neurochemistry international. – 2008. – Vol. 53, № 5. – P. 103-111.

168. Pantoni, L. The relation between white-matter lesions and cognition / L. Pantoni, A. Poggesi, D. Inzitari // Current opinion in neurology. – 2007. – Vol. 20, № 4. – P. 390-397.

169. Parameshwaran, K. Amyloid beta peptides and glutamatergic synaptic dysregulation / K. Parameshwaran, M. Dhanasekaran, V. Suppiramaniam // Experimental neurology. – 2008. – Vol. 210, № 1. – P. 7-13.

170. Paul, R.H. Cognitive dysfunction in individuals with myasthenia gravis / R.H. Paul, R.A. Cohen, J.M. Gilchrist [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2000. – Vol. 179. – P. 59-64.
171. Petersen, R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity / R.C. Petersen // *Journal of internal medicine.* – 2004. – Vol. 256, № 3. – P. 183-194.
172. Petersen, R.C. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome / R.C. Petersen, G.E. Smith, S.C. Waring [et al.] // *Archives of neurology.* – 1999. – Vol. 56, № 3. – P. 303-308.
173. Phillips, W.D. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms / W.D. Phillips, A. Vincent // *F1000Research.* – 2016. – Vol. 5. – P. 1513.
174. Pinto, E. Literature review of the Clock Drawing Test as a tool for cognitive screening / E. Pinto, R. Peters // *Dementia and geriatric cognitive disorders.* – 2009. – Vol. 27, № 3. – P. 201-213.
175. Qiu, L. Study of incidence and correlation factors of depression, anxiety and insomnia in patients with myasthenia gravis / L. Qiu, H.Y. Feng, X. Huang [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2010. – Vol. 90 (45). – P. 3176-3179.
176. Ranganath, C. Neural mechanisms for detecting and remembering novel events / C. Ranganath, G. Rainer // *Nature Reviews Neuroscience.* – 2003. – Vol. 4, № 3. – P. 193-202.
177. Ristevska-Dimitrovska, G. Different serum BDNF levels in depression: results from BDNF studies in FYR Macedonia and Bulgaria / G. Ristevska-Dimitrovska, R. Shishkov, V. Pejaska Gerazova // *Psychiatria Danubina.* – 2013. – Vol. 25, № 2. – P. 1-127.
178. Romi, F. Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance / F. Romi, G.O. Skeie, N.E. Gilhus [et al.] // *Archives of neurology.* – 2005. – Vol. 62. – P. 442-446.
179. Ruitter, A.M. Fatigue in patients with myasthenia gravis. A systematic review of the literature / A.M. Ruitter, J. Verschuuren, M.R. Tannemaat // *Neuromuscular Disorders.* – 2020. – Vol. 30, № 8. – P. 631-639.

180. Sabre, L. Cognitive dysfunction in mice with passively induced MuSK antibody seropositive myasthenia gravis / L. Sabre, A. Evoli, A.R. Punga // *Journal of the neurological sciences*. – 2019. – Vol. 399. – P. 15-21.

181. Santoro, A. Effects of donepezil, galantamine and rivastigmine in 938 Italian patients with Alzheimer's disease / A. Santoro, P. Siviero, N. Minicuci [et al.] // *CNS drugs*. – 2010. – Vol. 24, № 2. – P. 163-176.

182. Sasi, M. Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling / M. Sasi, B. Vignoli, M. Canossa [et al.] // *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. – 2017. – Vol. 469, № 5-6. – P. 593-610.

183. Schindowski, K. Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport / K. Schindowski, K. Belarbi, L. Buee // *Genes, brain and behavior*. – 2008. – Vol. 7. – P. 43-56.

184. Segal, R.A. Selectivity in neurotrophin signaling: theme and variations / R.A. Segal // *Annual review of neuroscience*. – 2003. – Vol. 26, № 1. – P. 299-330.

185. Sherer, M. Performance of alcoholic and brain-damaged subjects on the Luria Memory Words test / M. Sherer, S.J. Nixon, O.A. Parsons [et al.] // *Archives of Clinical Neuropsychology*. – 1992. – Vol. 7, № 6. – P. 499-504.

186. Sitek, E.J. Neuropsychological assessment in myasthenia gravis / E.J. Sitek, M.M. Bilinska, D. Wieczorek [et al.] // *Neurol Sci*. – 2009. – Vol. 30. – P. 9-14.

187. Skaper, S.D. The biology of neurotrophins, signalling pathways, and functional peptide mimetics of neurotrophins and their receptors / S.D. Skaper // *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*. – 2008. – Vol. 7, № 1. – P. 46-62.

188. Söderman, A. Activation of nicotinic $\alpha 7$ acetylcholine receptor enhances long term potentiation in wild type mice but not in APP swe/PS1 Δ E9 mice / A. Söderman, J.D. Mikkelsen, M.J. West, [et al.] // *Neuroscience letters*. – 2011. – Vol. 487, № 3. – P. 325-329.

189. Sokolova, M.G. High level expression of neurotrophins in serum of patients with SMA type II – mechanism of the plasticity of the nervous system or of a factor which

promotes further progression of the disease / M.G. Sokolova // Abstracts of the 9-th International Symposium on Neuroprotection and Neurorepair. – Leipzig, 2016. – P. 232.

190. Sokolova, M.G. Correlation of level NGF and of results neurotrophic impact of blood serum of patients with spinal muscle atrophy of 2 type with the purpose of studying sprouting in organotypic tissue culture / M.G. Sokolova, V. A. Penniyaynen // Proceedings of the 1-st congress of the European academy of neurology. – Berlin, 2015. – P. 834.

191. Sokolova, M.G., Lopatina E.V. Role of Growth Factors and Apoptosis Proteins in Cognitive Disorder Development in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy [Online First], IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.92543. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/role-of-growth-factors-and-apoptosis-proteins-in-cognitive-disorder-development-in-patients-with-duc>

192. Spielberger, C.D. Test anxiety inventory / C.D. Spielberger // The Corsini encyclopedia of psychology. – Consulting Psychologist Press, 2010. – P. 31-35.

193. Stanne, T.M. Low circulating acute brain-derived neurotrophic factor levels are associated with poor long-term functional outcome after ischemic stroke / T.M. Stanne, N.D. Åberg, S. Nilsson [et al.] // Stroke. – 2016. – Vol. 47, № 7. – P. 1943-1945.

194. Stepansky, R. Sleep apnea and cognitive dysfunction in myasthenia gravis / R. Stepansky, G. Weber, J. Zeitlhofer // Acta Med Austriaca. – 1997. – Vol. 24(3). – P. 128-131.

195. Stergiou, C. Titin antibodies in “seronegative” myasthenia gravis – a new role for an old antigen / C. Stergiou, K. Lazaridis, V. Zouvelou [et al.] // Journal of neuroimmunology. – 2016. – Vol. 292. – P. 108-115.

196. Stojanov, A. Quality of life of myasthenia gravis patients in regard to epidemiological and clinical characteristics of the disease / A. Stojanov, V. Milošević, G. Đorđević [et al.] // The neurologist. - 2019. – Vol.24, № 4. – P.115-120.

197. Sustar, A. Association between reduced brain-derived neurotrophic factor concentration & coronary heart disease / A. Sustar, M.N. Perkovic, G.N. Erjavec [et al.] // The Indian journal of medical research. – 2019. – Vol. 150. – №. 1. – P. 43-49.

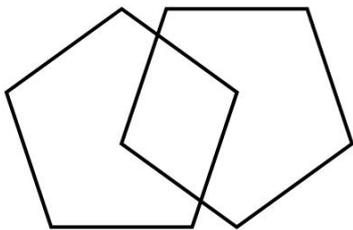
198. Suzuki, S. Overlooked non-motor symptoms in myasthenia gravis / S. Suzuki, K. Utsugisawa, N. Suzuki [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2013. – Vol. 84. – P. 989-994.
199. Szczudlik, P. Antititin antibody in early-and late-onset myasthenia gravis / P. Szczudlik, B. Szyluk, M. Lipowska [et al.] // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2014. – Vol. 130, № 4. – P. 229-233.
200. Treves, T.A. Epidemiology of myasthenia gravis / T.A. Treves, W.A. Rocca, F. Meneghini // *Neuroepidemiology*. – CRC Press. - 2019. – P. 297-310.
201. Trombetta, I. C. Serum Levels of BDNF in Cardiovascular Protection and in Response to Exercise / I.C. Trombetta, J.R. DeMoura, C.R. Alves [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2020. – Vol. 115. – P. 263-269.
202. Trouth, A.J. Myasthenia gravis: a review / A.J. Trouth., A. Dabi, N. Solieman [et al.] // *Autoimmune Dis.* – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 874-680.
203. Tsonis, A.I. MuSK autoantibodies in myasthenia gravis detected by cell based assay – a multinational study / A.I. Tsonis, P. Zisimopoulou, K. Lazaridis [et al.] // *Journal of neuroimmunology*. – 2015. – Vol. 284. – P. 10-17.
204. Wess, J. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development / J. Wess, R.M. Eglen, D. Gautam // *Nature reviews Drug discovery*. – 2007. – Vol. 6, № 9. – P. 721-733.
205. Wessler, I. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans / I. Wessler, C.J. Kirkpatrick // *British journal of pharmacology*. – 2008. – Vol. 154, № 8. – P. 1558-1571.
206. Winblad, B. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment / B. Winblad, S. Gauthier, L. Scinto [et al.] // *Neurology*. – 2008. – Vol. 70, № 22. – P. 2024-2035.
207. Wonnacott, S. Nicotinic ACh receptors / S. Wonnacott, J. Barik // *Toxicology Reviews*. – 2007. – Vol. 28. – P. 1-20.
208. Woolf, N.J. Cholinergic systems mediate action from movement to higher consciousness / N.J. Woolf, L.L. Butcher // *Behavioural brain research*. – 2011. – Vol. 221, № 2. – P. 488-498.

209. Xu, M. Basal forebrain circuit for sleep-wake control / M. Xu, S. Chung, S. Zhang [et al.] // *Nature neuroscience*. – 2015. – Vol. 18, № 11. – P. 1641-1647
210. Yao, Z. Abnormal Cortical Networks in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease / Z. Yao, Y. Zhang, L. Lin [et al.] // *PLoS Computational Biology*. – 2010. – Vol. 6, № 11. – P. e1001006.
211. Ybarra, M.I. Psychiatric disorders in myasthenia gravis / M.I. Ybarra, A. Kummer, E.R.C. Frota [et al.] // *Arquivos de Neuro-psiquiatria*. – 2011. – Vol. 69. – №. 2A. – P. 176-179.
212. Zhang, B. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis / B. Zhang, J.S. Tzartos, M. Belimezi [et al.] // *Archives of neurology*. – 2012. – Vol. 69, № 4. – P. 445-451.
213. Zhang, E. Brain-derived neurotrophic factor and post-stroke depression / E. Zhang, P. Liao // *Journal of neuroscience research*. – 2020. – Vol. 98, № 3. – P. 537-548.
214. Zisimopoulou, P. Serological diagnostics in myasthenia gravis based on novel assays and recently identified antigens / P. Zisimopoulou, T. Brenner, N. Trakas, [et al.] // *Autoimmunity reviews*. – 2013. – Vol. 12, № 9. – P. 924-930.
215. Zivkovic, S.A. Use of repetitive nerve stimulation in the evaluation of neuromuscular junction disorders / S.A. Zivkovic, C. Shipe // *Am J Electroneuro Diagnostic Technol*. – 2005. – Vol. 45, № 4. – P. 248-261.
216. Zuccato, C. Huntington's disease / C. Zuccato, E. Cattaneo // *Handb. Exp. Pharmacol*. – 2014. – Vol. 220. – P. 357-409.

Приложение 1

Краткая шкала оценки психического статуса

Функция	Баллы
Ориентировка во времени (год, время года, месяц, день недели, число)	5/
Ориентировка в месте (область, город, улица, учреждение, этаж)	5/
Воспроизведение: повторить 3 слова (лимон, шар, ключ) – по 1 баллу за каждое воспроизведенное слово	3/
Счет (от 100 отнять 7 пять раз: 93, 86, 79, 72, 65) – по 1 баллу за каждое правильное вычитание	5/
Отсроченное воспроизведение (припомнить три слова)	3/
Называние (показать ручку, часы)	2/
Праксис (трехэтапная команда): «Возьмите лист бумаги правой рукой, сложите его пополам и положите на стул) – по 1 баллу за этап	3/
Чтение (прочитать и выполнить): «Закройте глаза»	1/
Автоматизированная речь (повторить предложение: «Никаких если, да или но»)	1/
Письмо (написать любое предложение)	1/
Рисование (два пересекающихся пятиугольника)	1/



Интерпретация результатов:

- 28-30 баллов – норма
- 24-27 баллов – умеренные когнитивные нарушения (додементные)
- 23-19 баллов – деменция легкой степени
- 18-11 баллов – деменция умеренной степени
- 10 баллов и менее – деменция выраженной степени

Приложение 2

Тест «Батарей лобной дисфункции»

Концептуализация (обобщение). Пациенту показывают картинки и спрашивают: «Что общего между этими предметами?»	(0-3 балла)
Беглость речи (словарный запас.) Просят закрыть глаза и в течение минуты называть слова на букву «с». При этом имена собственные не засчитываются. Оценка результата: более 9 слов за минуту – 3 балла, от 7 до 9 слов – 2 балла, от 4 до 6 слов – 1 балл, менее 4 слов – 0 баллов	(0-3 балла)
Динамический праксис (программирование). Врач показывает и просит пациента повторить одной рукой серию движений: кулак (ставится горизонтально, параллельно поверхности стола); ребро (кисть ставится вертикально, на «ребро» ладони); ладонь (кисть кладется горизонтально, ладонью вниз). Результат: безошибочное самостоятельное выполнение шести серий подряд – 3 балла; трех серий подряд – 2 балла; неспособность выполнить движения самостоятельно, но выполнение трех серий с врачом – 1 балл	(0-3 балла)
Простая реакция выбора. Пациенту дается инструкция: «Сейчас проверим ваше внимание. Мы будем выстукивать ритм. Если я ударю один раз, вы должны будете ударить два раза подряд. Если я ударю два раза, вы должны ударить один». Затем выстукивается ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2 (пациент отвечает на каждый удар). Оценка результата: правильное выполнение – 3 балла; не более двух ошибок- 2 балла; много ошибок-1 балл; неспособность выполнить задание – 0 баллов	(0-3 балла).
Усложненная реакция выбора. Врач говорит пациенту: «Теперь, если я ударю один раз, то вы ничего не должны делать. Если я	(0-3 балла).

<p>ударю два раза подряд, то вы ударите только один раз».</p> <p>Выстукивается ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2 (пациент отвечает на каждый удар).</p>	
<p>Исследование хватательных рефлексов. Пациент сидит, его просят положить руки на колени, ладонями вверх. Врач молча подносит свои руки и слегка касается рук пациента, проверяя хватательный рефлекс. Отсутствие хватательного рефлекса приравнивается к 3 баллам. Если пациент сдерживается, но затем спрашивает у врача, должен ли он схватить, ставится 2 балла. Если пациент самостоятельно хватает, ему дается инструкция не делать этого, и хватательный рефлекс проверяется повторно. Если при повторном исследовании рефлекс отсутствует, ставят 1 балл, противном случае – 0 баллов</p>	(0-3 балла).

Приложение 4

Таблицы Шульте

№1

25	7	10	16	8
15	22	12	1	6
21	18	19	14	23
3	11	24	20	4
5	2	9	17	13

№2

11	23	6	14	21
18	1	16	10	17
4	25	5	24	8
9	20	13	2	22
15	12	3	19	7

7	3	15	14	23
1	21	10	17	6
9	16	2	11	25
24	22	20	4	8
12	5	19	13	18

4	12	22	9	18
16	20	2	15	23
10	25	7	21	14
24	6	17	11	5
3	19	13	1	8

1	13	9	24	7
11	16	5	21	12
6	19	8	2	17
25	15	22	18	4
3	23	10	20	14

Приложение 5

Шкала тревоги Спилбергера

Шкала ситуативной тревожности

Инструкция: прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете в данный момент. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных и неправильных ответов нет.

Суждение	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
Я спокоен				
Мне ничто не угрожает				
Я нахожусь в напряжении				
Я внутренне скован				
Я чувствую себя свободно				
Я расстроен				
Меня волнуют возможные неудачи				
Я ощущаю душевный покой				
Я встревожен				
Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения				
Я уверен в себе				
Я нервничаю				
Я не нахожу себе места				
Я взвинчен				
Я не чувствую скованности, напряжения				
Я доволен				
Я озабочен				

Я слишком возбужден и мне не по себе				
Мне радостно				
Мне приятно				

Шкала личной тревожности

Инструкция: прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете обычно. Над вопросами долго не думайте, поскольку правильных или неправильных ответов нет.

Суждение	Никогда	Почти никогда	Часто	Почти всегда
У меня бывает приподнятое настроение				
Я бываю раздражительным				
Я легко расстраиваюсь				
Я хотел бы быть таким же удачливым, как и другие				
Я сильно переживаю неприятности и долго не могу о них забыть				
Я чувствую прилив сил и желание работать				
Я спокоен, хладнокровен и собран				
Меня тревожат возможные трудности				
Я слишком переживаю из-за пустяков				
Я бываю вполне счастлив				
Я все принимаю близко к сердцу				

Мне не хватает уверенности в себе				
Я чувствую себя незащищенным				
Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей				
У меня бывает хандра				
Я бываю доволен				
Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня				
Бывает, что я чувствую себя неудачником				
Я уравновешенный человек				
Меня охватывает беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах				

Приложение 6

Шкала количественной оценки тяжести клинических проявлений миастении
(QMGS)

Предмет исследования	Отсутствует	Умеренный	Средний	Тяжелый
Тяжесть (выраженность симптома)	0	1	2	3
Диплопия при боковом взгляде влево или вправо, секунды	61	11-60	1-10	Спонтанно
Птоз (взгляд вверх), секунды	61	11-60	1-10	Спонтанно
Мышцы лица	Нормальное закрытие века	Полное, слабое, некоторое сопротивление	Полное, без сопротивления	Неполное
Глотание ½ чашки воды	Нормальное	Минимальное покашливание или прочистка горла	Тяжелый кашель, удушье или носовая регургитация	Не может глотать
Разговор после счета вслух от 1 до 50 (начало дизартрии)	Отсутствует на 50	Дизартрия на 30-49	Дизартрия на 10-29	Дизартрия на 9
Предмет исследования	Отсутствует	Умеренный	Средний	Тяжелый
Тяжесть (выраженность симптома)	0	1	2	3

Вытягивание правой руки (90 градусов сидячее положение), секунды	240	90-239	10-89	0-9
Вытягивание левой руки (90 градусов сидячее положение), секунды	240	90-239	10-89	0-9
Жизненная емкость легких, % от должного	≥ 80	65-79	50-64	<50
Динамометрия Правая рука, кгВ	≥ 45	15-44	5-14	0-4
Мужчины	≥ 30	10-29	5-9	0-4
Женщины				
Динамометрия Левая рука, кгВ	≥ 35	15-34	5-14	0-4
Мужчины	≥ 25	10-24	5-9	0-4
Женщины				
Подъем головы (в положении лежа на спине 45 градусов), секунды	120	30-119	1-29	0
Вытягивание правой ноги (в положении лежа на спине 45 градусов), секунды	100	31-99	1-30	0
Вытягивание левой ноги (в положении лежа	100	31-99	1-30	0

на спине 45 градусов), секунды				
-----------------------------------	--	--	--	--

Список пациентов

№	ФИО	№ истории болезни
1.	А. А. В-ва	41355
2.	А. И. И-в	3183/5
3.	А. Н. Б-ов	11327
4.	А. П. К-ва	7950/5
5.	А.А. К-ко	7512/ 5
6.	А.В. М-ов	3889/1
7.	А.В. Р-ин	8239/5
8.	А.Г. К-ов	11564/5
9.	А.Д. Г-ов	8449/5
10.	А.И. З-ев	8713
11.	А.М. Д-ва	4205/5
12.	А.П. П-ев	4505/5
13.	А.С. Р-ко	15709
14.	А.С. Ш-ва	8441
15.	Б. В. П-ов	3389/5
16.	Б. И. Л-ов	4137/1
17.	Б.А. С-в	9758
18.	Б.М. С-ев	7155/5
19.	Б.Ф. Ш-ий	1243/5
20.	В. А. К-ев	2801/1
21.	В. А. П-ха	5265/ 5
22.	В. Б. Ж-ов	6106
23.	В. В. В-ва	2424/5
24.	В. В. В-ин	7354/5
25.	В. Е. К-на	3813/5
26.	В. И. Ф-ва	2734/1
27.	В. И. Ф-ко	3021/5
28.	В. К. Р-ов	2938/1
29.	В. М. Г-р	6933/5
30.	В. М. Я-в	18262
31.	В. Н. Г-ий	5364/5
32.	В.А. Р-ов	4364/5
33.	В.А. С-ин	1560/ 1
34.	В.Б. А-ев	6170/ 1
35.	В.Б. Д-ер	4011
36.	В.В. Ц-ва	3628
37.	В.В. Ч-ва	1101 /1

38.	В.И. В-ва	5233 /1
39.	В.И. К-ин	6910 /1
40.	В.Л. Ш-на	7263
41.	В.Я. К-на	5691/ 1
42.	Г. А. А-ва	16229
43.	Г. А. П-ва	9636/5
44.	Г. В. Д-ва	10169/5
45.	Г. Г. М-ва	8143
46.	Г. М. А-ев	12194/5
47.	Г. М. Б-ов	6576/5
48.	Г.В. П-ва	1732
49.	Г.В. С-на	6517
50.	Г.Н. П-ва	7759
51.	Д. А. И-ов	8641
52.	Е. А. К-ва	16894 /5
53.	Е. В. П-ва	11485
54.	Е. В. Ш-д	6020/ 5
55.	Е. П. С-на	14196/ 5
56.	Е. С. К-ва	2662/ 1
57.	Е.А. П-ва	2772
58.	Е.А. С-ва	10427
59.	Е.В. З-ва	7628/ 1
60.	Е.В. П-ва	5898
61.	Е.В. П-ов	8143
62.	Е.В. Х-ко	10481
63.	Е.Г. С-в	6897
64.	Е.Е. Т-ва	1152
65.	Е.М. З-ая	4376
66.	Е.М. Л-ий	8687
67.	З.Г. К-ва	713 /1
68.	И. И. Р-ко	8064 /5
69.	И. М. Т-ко	4280 /5
70.	И.А. Н-ий	7856 /1
71.	И.И. З-на	8710
72.	И.И. Л-он	4616
73.	К.Н. Н-в	15174 /5
74.	Л. А. Г-на	4277 /1
75.	Л. А. К-ва	9960
76.	Л. А. Ф-ва	11547 /5

77.	Л. И. Б-ва	5163 /5
78.	Л. Л. Р-ев	3118
79.	Л. М. П-ин	8378
80.	Л. Ф. И-на	11239/ 5
81.	Л.А. П-ва	7625
82.	Л.Е. М-ев	12040
83.	Л.И. А-ва	4863/ 1
84.	Л.Н. Л-на	5343 /1
85.	Л.С. О-ва	3511
86.	М. А. Г-на	7874/ 1
87.	М.А. Г-ев	1373/ 1
88.	М.О. Л-ва	15973
89.	М.Х. Г-ва	17952 /5
90.	Н. А. Н-ва	5330/1
91.	Н. А. П-ез	11337
92.	Н. Е. Д-ва	9211
93.	Н. Е. Р-на	6410/ 5
94.	Н. Е. С-ин	5588 /5
95.	Н. И. Д-на	16868 /5
96.	Н. Н. Р-ва	5210 /1
97.	Н. Т. Б-ак	14555
98.	Н.А. Г-р	2340
99.	Н.А.А-ая	4674
100.	Н.М. А-ва	1508
101.	Н.М. К-ва	13265 /5
102.	Н.М. Р-ов	5371 /1
103.	Н.Н. С-ев	3495 /1
104.	Н.О. С-ов	3852
105.	Н.С. С-на	1966
106.	О. В. К-ая	4879/ 5
107.	О. Л. Н-ва	4152
108.	О. О. М-ев	3707 /1

109.	О.А. О-л	10409
110.	Р. Б. П-ва	11177
111.	Р. В. Ф-к	4703/ 5
112.	Р. И. Т-ва	4195
113.	Р.Б. Х-т	1035 /1
114.	Р.И. Г-их	813 /1
115.	С. В. А-ин	4957/ 1
116.	С. Г. К-ев	9842/ 5
117.	С. И. В-ев	8073 /1
118.	С. Н. К-ов	11997/ 5
119.	С.В. В-ев	10736 /5
120.	С.В. Ч-ов	11086/ 5
121.	С.Г. Л-ва	3470
122.	С.С. Р-ая	10573
123.	С.Ю. К-ко	3660
124.	Т. Б. Е-а	7255
125.	Т. Б. Ш-их	19156 /5
126.	Т. В. А-ва	4657/5
127.	Т. Д. З-ва	8935/ 5
128.	Т. И. К-ев	9534/5
129.	Т. К. К-на	9095/1
130.	Т. Л. Б-ва	6267/5
131.	Т.В. П-ва	4264/5
132.	Т.И. К-ва	9644
133.	Ю. А. Ш-ин	8816
134.	Ю. В. К-ов	4269 /5
135.	Ю. С. Б-ва	4093/5
136.	Ю.А. К-ва	14112/5
137.	Ю.В. Б-ин	15666/5
138.	Ю.Н. К-ов	10217
139.	Ю.С. Е-ва	4601/55