

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

На правах рукописи

ХАЛМУРЗИНА
АЛЬФИЯ НАИЛЬЕВНА

КЛИНИКО–ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
МИАСТЕНИИ С ДЕБЮТОМ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Алексеева Татьяна Михайловна

Санкт-Петербург

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. МИАСТЕНИЯ С ДЕБЮТОМ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1 Эпидемиологические особенности миастении с дебютом в пожилом возрасте	13
1.2 Патогенез миастении	16
1.3 Клинические особенности и диагностика миастении у лиц пожилого возраста	19
1.4 Тяжесть течения и кризы при позднем начале миастении	22
1.5 Полиморбидность у пациентов с миастенией пожилого возраста.....	23
1.6 Особенности терапии миастении у пожилых.....	26
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Характеристика клинического материала	37
2.2 Клинические методы.....	39
2.3 Иммунологический метод	42
2.4 Электрофизиологический метод.....	42
2.5 Рентгенологический и радиологический метод.....	42
2.6 Статистический метод	43
Глава 3. КЛИНИКО–ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТЕРАПИЯ МИАСТЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕБЮТОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ.....	44
3.1 Диагностика миастении.....	44
3.2 Особенности симптомов дебюта миастении у пожилых пациентов	47

3.3 Тяжесть течения миастении и кризы	51
3.4 Патология вилочковой железы	53
3.5 Иммунологические исследования	54
3.6 Сопутствующая соматическая патология.....	57
3.7 Сопутствующие иммуноопосредованные заболевания	61
3.8 Полиморбидность и ее влияние на тяжесть течения миастении.....	62
Глава 4. ОСОБЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ	67
4.1 Ингибиторы ацетилхолинэстеразы	67
4.2 Глюкокортикостероидная терапия	69
4.3 Цитостатическая терапия	74
4.4 Сочетанное применение средств симптоматической и патогенетической терапии при миастении.....	76
4.5 Плазмаферез.....	79
4.6 Тимэктомия.....	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	81
ВЫВОДЫ	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	91
ПРИЛОЖЕНИЕ	109

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АХР – ацетилхолиновые рецепторы

АХЭП – антихолинэстеразные препараты

ВВИГ – внутривенное введение нормального человеческого иммуноглобулина

ВЖ – вилочковая железа

ГКС – глюкокортикостероидные средства

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

МК – миастенический криз

ММФ – микофенолата мофетил

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ООН – организация объединенных наций

ОШ – отношение шансов

ТЭ – тимэктомия

ТЛТ – тромболитическая терапия

ТПМТ – тиопурин-S-метилтрансфераза

ТРЭК – Т-рецепторные эксцизионные кольца

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦС – цитостатические средства

CIRS-G – (англ. «Cumulative Illness Rating Scale for Geriatric Patients») гериатрический вариант кумулятивной шкалы коморбидности

LRP4 – белок 4, ассоциированный с рецептором липопротеинов низкой плотности

MG-ADL (англ. «Myasthenia Gravis-specific Activities of Daily Living scale») – шкала повседневной активности у пациентов с миастенией

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

MuSK – мышечная специфическая рецепторная тирозинкиназа

NIHSS (англ. «National Institutes of Health Stroke Scale») – шкала инсульта национального института здоровья

QMGS (англ. «quantitative myasthenia gravis score») – шкала количественной оценки симптомов миастении

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Миастения является аутоиммунным нервно-мышечным заболеванием, главное клиническое проявление которого – патологическая мышечная утомляемость, обусловленная явлениями аутоагрессии с образованием аутоантител к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата (Санадзе А.Г., 2019).

Актуальность исследования миастении в группе больных с поздним дебютом заболевания обусловлена общей тенденцией старения населения, которая прослеживается во всем мире в последние десятилетия. Согласно данным Департамента по народонаселению Организации Объединенных Наций (ООН), количество людей в возрасте 60 лет и старше в 2017 году составляло 962 миллиона человек, тогда как в 1980 году этот показатель был в 2,5 раза меньше – 382 миллиона. К 2050 году число пожилых людей в мире вырастет до 2,1 миллиарда. Следовательно, доля пациентов этой возрастной группы, обращающихся в лечебные учреждения, будет увеличиваться, что вызовет необходимость для своевременной диагностики и оказания квалифицированной медицинской помощи.

Миастения, еще недавно считавшаяся заболеванием молодого и среднего возраста, все чаще дебютирует у лиц старшей возрастной группы, что было отмечено авторами: из России (Романова Т.В., 2012), Великобритании (Vincent A. et al., 2003), Испании (Aragonès J.M. et al., 2003), Японии (Murai H. et al., 2011), Канады (Pakzad Z. et al., 2011) и Дании (Somnier F.E., 2005).

Сложным и не до конца изученным является вопрос диагностики миастении с дебютом в пожилом возрасте. Для верификации миастении в этой возрастной группе часто требуется больше времени, чем у пациентов молодого и среднего возраста. Этот факт обусловлен, с одной стороны, отсутствием в представлениях врачей стереотипа о возникновении дебюта миастении в пожилом возрасте, с другой стороны, маскированием проявлений миастении симптомами других за-

болеваний, характерных для пожилого возраста (Лобзин С.В., 2015). Недостаточная осведомленность врачей бригад скорой медицинской помощи, врачей общей практики и в некоторых случаях врачей неврологов поликлиник о проблеме нервно-мышечных заболеваний в пожилом возрасте определяет частоту ошибочной диагностики при дебюте миастении. Своевременная верификация миастении и последующее назначение патогенетической терапии во многом определяют дальнейшее её течение, учитывая, что у пожилых пациентов миастения характеризуется высокой частотой трансформации окулярной формы в генерализованную (Sakai W. et al., 2016). Кроме того, полиморбидность, характерная для пожилых пациентов, вызывает диагностические затруднения, а также накладывает ограничения в отношении проведения медикаментозной терапии (Gilhus N.E. et al., 2015).

Одним из актуальных к настоящему моменту вопросов с практической точки зрения является выбор медикаментозной терапии у пациентов пожилого возраста с миастенией. Существующие руководства предписывают ступенчатый алгоритм введения лекарственных средств в терапевтическую схему – от попытки достижения клинического улучшения путем использования симптоматической терапии в виде антихолинэстеразных препаратов (АХЭП) до глюкокортикостероидных препаратов (ГКС), а при их недостаточном эффекте или развитии побочных явлениях – переход к нестероидным иммуносупрессивным препаратам (Кузин М.И., Гехт Б.М., 1996). Наличие в большинстве случаев сопутствующих заболеваний и частое развитие побочных эффектов от проводимой патогенетической терапии определяют актуальность разработки оптимальной терапевтической тактики лечения миастении у пациентов с поздним дебютом заболевания.

Степень разработанности темы

Существуют разные подходы в определении возрастной границы позднего дебюта миастении. Ряд авторов определяет начало миастении как позднее при манифестации в 40 лет (Бардаков С.Н., 2016; Романова Т.В., 2016; Гасымлы Э.Д. и др. 2017; Misra U.K. et al., 2020), другие в 50 лет (Zivcović S.A. et al., 2012; Santos E. et al., 2016; Lee H.S. et al., 2016; Andersen J.B. et al., 2016; Yildiz C.S. et al., 2020), иные в 60 лет и старше (Antonini G. et al., 1996; Evoli A. et al., 2000; Weizer J.S. et al., 2001; Капитонова Ю.А., 2004). Таким образом, в большей части публикаций последних лет пациенты 40, 50, 60 лет и старше объединены в одну группу, представляя собой гетерогенную когорту. Данный факт представляет трудности интерпретации клинических и терапевтических особенностей миастении в зависимости от возраста ее начала.

Несмотря на имеющиеся данные о том, что течение миастении с поздним дебютом не отличается большей тяжестью (Weizer J.S. et al., 2001; Casetta I. et al., 2010; Zivcović S.A. et al., 2012; Andersen J.B. et al., 2016), остается нерешенным вопрос о преобладании тех или иных симптомов манифестации, сроках верификации диагноза, частоте ошибочных диагнозов при первичном обращении. Кроме того, не в полной мере освещены вопросы влияния сопутствующих заболеваний на течение миастении, подбора медикаментозной терапии, в частности, патогенетического ее звена у пациентов пожилого возраста.

Цель исследования

Оптимизация ранней диагностики и тактики медикаментозной терапии миастении у пациентов с дебютом в пожилом возрасте на основе анализа клинико-неврологических особенностей заболевания и оценка влияния сопутствующей патологии.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинико-неврологических проявлений дебюта миастении в зависимости от возраста начала заболевания, выявить наиболее характерные симптомы дебюта заболевания в пожилом возрасте и оценить тяжесть течения миастении у пожилых.

2. Проанализировать результативность ранней диагностики на этапе первичного обращения пациентов с дебютом миастении в пожилом возрасте.

3. Оценить структуру хронической соматической патологии и ее влияние на тяжесть течения миастении у пациентов с дебютом заболевания в пожилом возрасте.

4. Определить особенности терапии миастении в зависимости от возраста дебюта и выявить наиболее оправданную терапевтическую тактику для пациентов пожилого возраста.

Научная новизна

Расширены представления об особенностях манифестации и течения миастении в разных возрастных группах, уточнены симптомы, наиболее характерные для позднего дебюта заболевания.

Уточнены сроки верификации диагноза «миастения» от момента появления первых симптомов заболевания в разных возрастных группах, а также частота ошибочных диагнозов в группе пациентов пожилого возраста.

Показана взаимосвязь тяжести клинического течения миастении у пациентов с поздним дебютом заболевания с сопутствующими соматическими заболеваниями. Выявлено, что бронхо-легочная патология и полиморбидность отягощают течение миастении у пожилых пациентов.

Уточнена оптимальная терапевтическая тактика при миастении у пожилых пациентов, включающая трехкомпонентную медикаментозную терапию с использованием антихолинэстеразных препаратов (АХЭП), ГКС и азатиоприна.

Теоретическая и практическая значимость

Изучение и детализация клинических особенностей миастении в пожилом возрасте необходимы для представления о степени гетерогенности и вариабельности проявлений на этапе первичного обращения пациента в целях ранней диагностики миастении и своевременного начала терапии. Оценка влияния сопутствующей соматической и аутоиммунной патологии необходима для выявления особенностей диагностического и терапевтического подходов. Оптимизация терапевтической тактики миастении у пациентов пожилого возраста с использованием базисной и патогенетической терапии позволяет начинать терапию в более ранние сроки и компенсировать симптомы миастении у большинства пациентов. Количественный и качественный анализ ранней диагностики миастении в разных возрастных группах показал наибольшие трудности первичной диагностики миастении у пожилых. Проведен анализ результативности диагностики миастении в разные периоды времени, показано улучшение качества диагностики в настоящее время по сравнению с прошлым десятилетием, что свидетельствует о большей осведомленности врачей амбулаторно-поликлинических и стационарных лечебных учреждений о возможности дебюта миастении в пожилом возрасте.

Методология и методы исследования

В ходе исследования применяли клинико-неврологическое обследование, электромиографию, иммунологические, рентгенологическое (компьютерная томография) и радиологическое (магнитно-резонансная томография) методы исследования. Проводили анализ архивного материала. Полученные данные анализировали с помощью статистических методов и сравнивали с результатами отечественных и зарубежных авторов.

Объект исследования: пациенты с дебютом миастении в разных возрастных группах.

Предмет исследования: клинический статус пациентов, данные о сроках верификации миастении и диагнозе, установленном при первичном обращении, назначенная им медикаментозная терапия.

Положения, выносимые на защиту

1. При возникновении птоза у пожилых пациентов необходимо, наряду с другими заболеваниями, исключать миастению, так как этот симптом является наиболее распространенным в дебюте миастении у лиц пожилого возраста (64,8%) ($p < 0,001$). Тяжесть миастении по шкале MGFA не зависит от возраста её манифестации ($p = 0,07$).

2. Возрастзависимые сопутствующие заболевания, такие, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, инфаркт миокарда и острое нарушения мозгового кровообращения не оказывают влияния на тяжесть течения миастении ($p > 0,05$), тогда как сопутствующие заболевания дыхательной системы (бронхиальная астма – у 8,0 %, хронический обструктивный бронхит – у 8,0%, острый трахеобронхит и пневмония – у 1,2% пациентов) ассоциированы с более тяжелым течением миастении ($p = 0,01$). При наличии более четырех сопутствующих заболеваний по шкале CIRS-G ($p = 0,02$) у пациентов пожилого возраста миастения приобретает более тяжелое течение с вовлечением в процесс бульбарной и/или дыхательной мускулатуры (ШВ и IVA по MGFA).

3. Для регресса клинических симптомов у пациентов с дебютом миастении в пожилом возрасте чаще, чем в других возрастных группах требуется использование трехкомпонентной терапевтической схемы, включающей базисные (АХЭП) и иммуносупрессивные лекарственные препараты – ГКС и цитостатические средства (ЦС) ($p = 0,048$).

Личное участие автора

Автор лично изучила данные литературы, участвовала в разработке дизайна, постановке цели и задач исследования. Автор самостоятельно выполнила отбор пациентов для исследования и сбор архивного материала. Автором лично были определены ключевые оцениваемые параметры, создана первичная документация и персонифицированные базы данных, проведена статистическая ее обработка. На основании материалов выполняемой научно-квалификационной работы подготовлены статьи и тезисы, написаны тексты диссертации и автореферата, подготовлена презентация.

Апробация диссертации

Основные результаты исследования представлены на XVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 2016 г.), XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург, 2016 г.), XXIII Всемирном неврологическом конгрессе (Япония, Киото, 2017 г.), XIX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 2017 г.), XX юбилейном конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 2018 г.), XI Всероссийском съезде неврологов (Санкт-Петербург, 2019 г.), научно-практической конференции Школы неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального округа РФ «Инновации в клинической неврологии» (Санкт-Петербург, 2020).

По результатам исследования опубликовано 14 научных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных перечнем ВАК РФ, 3 статьи – в журналах, индексируемых в международной базе Scopus, 1 учебное пособие.

Глава 1. МИАСТЕНИЯ С ДЕБЮТОМ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиологические особенности миастении с дебютом в пожилом возрасте

Миастения – аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся развитием патологической мышечной утомляемости и двигательных расстройств различной степени выраженности: от периодически возникающего протрузии и диплопии при глазной форме до развития жизнеугрожающих состояний с развитием нарушений дыхания при кризе.

Согласно данным Департамента по народонаселению ООН, число людей в возрасте 60 лет и старше в 2017 году составляло 962 миллиона человек, тогда как в 1980 году этот показатель составлял 382 миллиона. К 2050 году число пожилых людей во всем мире вырастет до 2,1 миллиарда. Таким образом, доля пациентов этой возрастной группы будет увеличиваться, что вызовет необходимость детального изучения клинических особенностей широкого спектра заболеваний.

По данным современных исследований в настоящее время отмечается увеличение распространенности и заболеваемости миастенией в мире, и миастения, еще недавно считавшаяся заболеванием молодого и среднего возраста, все чаще дебютирует у лиц старшей возрастной группы, о чем свидетельствуют результаты исследований из Тайваня, Канады, Кореи, Словакии, Великобритании (Lai C.H. et al., 2010; Pakzad Z. et al., 2011; Park S.Y. et al., 2016; Zieda A. et al., 2017; Martinka I. et al., 2018; Maddison P. et al., 2019). Так, исследователи из Тайваня (Lai C.H. et al., 2010) с 2001 по 2007 годы отметили, что, начиная с 60 лет заболеваемость миастенией росла и достигала максимума в группе от 75 до 79 лет, составляя от 3,77 на 100 000 населения (60–64 лет) до 4,92 на 100 000 населения (75–79 лет). Авторы из Кореи (Park S.Y. et al., 2016), оценивающие распространенность и заболеваемость миастенией за 2010 и 2011 годы отметили пик данных показателей в возрастной группе от 60 до 69 лет (распространенность 17,64 на 100 000 населения в

2010 году и 20,09 в 2011 на 100 000 населения; заболеваемость 5,07 на 100 000 населения в 2011 году). В эпидемиологическом исследовании из Латвии (Zieda A. et al., 2017), результаты которого содержат информацию с 2010 по 2014 годы, также зарегистрирована высокая заболеваемость миастенией в группе от 60 лет и старше: 1, 93 на 100 000 населения в год. Распространенность миастении к 2015 году в этой возрастной группе составила 20,03 на 100 000 населения.

В исследованиях, охватывающих более продолжительные периоды, также была отмечена тенденция увеличения числа пациентов старшей возрастной группы. Авторами из Канады (Pakzad Z. et al., 2011), исследующими заболеваемость миастении с 1984 по 2008 годы, отмечался её рост в группе лиц старше 65 лет более чем в два раза – с 2,14 на 100 000 населения с 1984 по 1988 годы до 5,29 на 100 000 населения с 2004 по 2008 годы, тогда как для возрастной категории от 20 до 64 лет данный показатель оставался неизменным и составил 0,77 на 100 000 населения и 1, 68 на 100 000 населения соответственно. Крупное ретроспективное эпидемиологическое исследование миастении, проведенное группой авторов из Словакии (Martinka I. et al., 2018), также выявило рост заболеваемости миастении среди пациентов старшей возрастной группы с 1977 по 2015 годы. Так, для лиц от 70 до 79 лет показатель заболеваемости составлял 0,34 на 100 000 населения с 1977 по 1989 годы, а с 2010 по 2015 годы он возрос до 7,10 на 100 000 населения. Подобная тенденция была установлена и для пациентов от 80 до 89 лет (0,00 на 100 000 населения с 1977 по 1989 годы до 5, 31 на 100 000 с 2010 по 2015 годы). В работе P. Maddison et al. (2019), представляющей результаты проспективного эпидемиологического исследования миастении с 2014 по 2018 годы, средний возраст манифестации составил 63 года. Несмотря на стабильный показатель общей заболеваемости (1,76 на 100 000 населения) отмечен значительный ее рост в отдельной возрастной группе – 65 лет и старше (6,59 на 100 000 населения). Однако существует и иная точка зрения. Так, по данным исследователей из Дании (Pedersen E. G. et al., 2012), заболеваемость миастенией в группе пациентов старше 50 лет в период с 1996 по 2009 годы была стабильной. Согласно данным этого же источника, несмотря на стабильность заболеваемости в целом, ее показатели были су-

щественно выше среди лиц пожилого возраста. Если для возрастной группы от 40 до 49 лет заболеваемость в указанный временной период составила 0,67 на 100 000 населения, то для лиц от 60 до 69 лет – 1,81 на 100 000 населения, а для лиц от 70 до 79 лет – 3,34 на 100 000 населения.

При анализе отечественных эпидемиологических исследований (с 2003 по 2018 годы) отмечены следующие особенности: средний возраст манифестации миастении был меньше, также регистрировались более низкие, в сравнении с иностранными работами, показатели распространенности и заболеваемости. Вероятно, это связано с тем, что большая часть отечественных исследований была проведена в регионах, а работ подобного характера, выполненных в городах с численностью населения более 1 миллиона (Санкт-Петербург, Новосибирск, Екатеринбург, Нижний Новгород, Казань, Челябинск, Омск), недостаточно, что затрудняет объективную оценку распространенности и заболеваемости миастении в России (данные Росстата от 31.07.2019 «Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям») (таблица 1).

Таблица 1 – Эпидемиологические исследования миастении в России

Авторы, год публикации	Регион	Распространенность на 100 000 населения	Заболеваемость на 100 000 населения	Средний возраст дебюта, года
Сидорова О.П., 2003	Московская область	7,8	0,4	–
Ишмухаметова А.Т., 2006	Республика Башкортостан	6,6	0,36	36,04 ± 1,93
Бондаренко Л.А., 2011	Республика Коми	6,7	–	31,3 ± 2,2
Романова Т.В., 2012	Самарская область	9,7	0,73	40,64 ± 1,96
Хуршилов А.Б., 2017	Ленинградская область	5,4	0,29	40,8
Гасымлы Э.Д. и соавт., 2017	Красноярский край	10,98	1,08	39,9 ± 3,09
Конькова Д.Ю., 2017	Амурская область	10,85	0,11–0,93	38,5 ± 5,6
Хатхе Ю.А. и соавт., 2018	Краснодарский край	8,1	0,52	46,2 ± 0,97

Авторы из Дании (E. G. Pedersen et al., 2012) связывают рост эпидемиологических показателей миастении в группе пожилых лиц с небιологическими факто-

рами – повышением осведомленности врачей о миастении с поздним началом, доступностью выполнения исследований (антитела к АХР), а также с тем, что в исследования последних лет включены прежде неverified случаи миастении. Еще одной потенциальной причиной может быть высокая частота использования статинов в группе пожилых пациентов (Maddison P. et al., 2019).

Таким образом, как в ретроспективных, так и в проспективных эпидемиологических исследованиях миастении, охватывающих различные сроки наблюдения (от 2 до 40 лет), прослеживается единая тенденция к росту заболеваемости и распространенности миастении среди пациентов пожилого возраста.

1.2 Патогенез миастении

Миастения – классическое аутоиммунное заболевание, клинические проявления которого обусловлены явлениями аутоагрессии и образованием антител к различным антигенным мишеням. Развитие иммунохимии, иммунологии и молекулярной биологии в последние десятилетия привели к обнаружению компонентов нервно-мышечного соединения, являющихся антигенами, к которым вырабатываются специфические антитела. Помимо «классических» антител к мышечным ацетилхолиновым рецепторам (АХР), выявляемым более чем у 80 % пациентов с миастенией, обнаруживаются антитела к мышечной специфичной рецепторной тирозинкиназе (MuSK), белку LRP4. Кроме того, существуют антитела к поперечно-полосатой мускулатуре (титину, рианодину), антитела к вольтажзависимым калиевым каналам, а также к субъединицам нейронального АХР ($\alpha 3$, $\alpha 7$) (Санадзе А. Г., 2019). Таким образом, термин «серонегативная миастения» зачастую используется только в отношении миастении с отсутствием антител к АХР, исследованных стандартным методом.

В последние годы предложены новые методики выявления аутоантител. Так, для выявления малой концентрации или низкой аффинности антител к АХР предложена методика клеточных культур с использованием человеческих эмбриональных клеток почек, так как иммуноферментный анализ в данной ситуации ока-

зывается нечувствителен. Исследование, проведенное в Китае Y. Hong et al. (2017), включало 81 пациента с миастенией, серонегативного в отношении антител к AXP, MuSK, LRP4 и титину при использовании рутинных методик. Применение клеточного метода, а также нового высокочувствительного метода радиоиммуноанализа выявило положительные антитела к AXP в 25 % (20 пациентов), MuSK 4 % (3 пациента), LRP4 7 % (6 пациентов) и титину 6 % (5 пациентов). У серопозитивных пациентов миастения характеризовалась более тяжелым течением по шкале Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), в то время как в группе серонегативных пациентов заболевание имело более мягкие проявления (Y. Hong et al., 2017).

В патогенезе миастении несомненную роль играет вилочковая железа (ВЖ), это обосновано теми фактами, что у большого числа АХР положительных пациентов с миастенией выявляется та или иная патология тимуса. Тимус участвует в отрицательной селекции аутореактивных Т-клеток (Ярилин А.А., 2010). Наиболее часто патология ВЖ встречается у пациентов в возрасте до 45 лет (Truffault F. et al., 2016). Частота встречаемости гиперплазии ВЖ у пациентов с миастенией по литературным данным вариабельна: от 28% (Зайратьянц О.В. и соавт., 1991) до 92 % (Liu Z. Et al., 2011). По данным разных авторов, тимомы выявляются у 10–30 % пациентов с миастенией (Thomas C.R. et al., 1999; Potagas C. et al., 2004; Mao Z.F. et al., 2012). В то время как у пациентов пожилого возраста вышеуказанные изменения ВЖ встречаются значительно реже.

Закономерные инволютивные изменения ВЖ у лиц пожилого возраста ассоциированы со сниженной выработкой Т-наивных клеток, что приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям, развитию аутоиммунных заболеваний и онкологической патологии (Palmer D.V., 2013). Однако определить, какой вклад в развитие миастении вносит подвергшийся инволютивным изменениям тимус и насколько, еще предстоит уточнить. Отсутствие визуальных признаков патологии ВЖ у пациентов старше 60 лет еще не исключает вклада тимуса в патогенез миастении с поздним дебютом. Один из методов определения функциональной активности тимуса – это измерение количества Т-лимфоцитов в форме Т-

рецепторных эксцизионных колец (ТРЭК). Наличие ТРЭК указывает на клетки, недавно эмигрировавшие из тимуса (Донецкая А.Д., Ярилин А.А., 2013). Так, в исследовании Mitchel W.A. et al. (2010) на примере изучения Т-клеток периферической крови 200 испытуемых в возрасте от 58 до 104 лет было показано, что значимое снижение лимфоцитов с ТРЭК отмечалось только после 90 лет, тогда как абсолютное количество Т-клеток с возрастом не менялось. Таким образом, пролиферативная активность ткани ВЖ, несмотря на текущие инволютивные изменения, сохраняется вплоть до девятого десятка жизни человека.

Малое количество информации об изменениях ткани тимуса в случаях отсутствия рентгеновских и радиологических данных за тимому или гиперплазию обусловлено закономерным отказом от хирургического лечения таких пациентов. Исследовательская группа из Японии (Ishii W. et al., 2005) при изучении вилочковой железы не обнаружила каких-либо значимых отличий у пациентов с ранним и поздним началом заболевания; аналогичные выводы получил и Aarli J. (2008) при сравнении ткани ВЖ пациентов с поздним началом миастении.

Проведенное исследование под руководством А.Г. Санадзе в 2003 году на основании обследования 97 больных миастенией, разделенных на 3 группы (30 – в сочетании с тимомой, 67 – без тимомы, 19 из 67 – без тимомы с манифестацией в возрасте старше 60 лет), выявило у них схожий паттерн распределения двигательных расстройств: нарушение функции жевательных и дыхательных мышц, мускулатуры шеи и дельтовидной мышцы. Кроме того, установлена прямая корреляция степени выраженности клинических проявлений и уровнем антител к титину.

Кроме этого, на сегодняшний день существуют описания статин-индуцированной миастении. В контексте манифестации миастении в возрасте 60 лет и старше необходимо осветить этот момент ввиду высокой частоты назначения этой группы препаратов пожилым пациентам. Побочные эффекты влияния статинов на мышечную ткань могут быть различные: от миалгии и крампи до миопатии, повышения креатинкиназы и рабдомиолиза (Ucar M. et al., 2000). К настоящему моменту в международной базе данных по мониторингу безопасно-

сти лекарственных средств (VigiBase) зарегистрировано 169 случаев статин-индуцированной миастении. Авторами этой работы также отмечено преобладание мужчин (65 %) в сравнении с женщинами; возраст возникновения данного осложнения составил от 45–64 лет (для мужчин) и 64–74 (для женщин) (Gras-Champel V. et al., 2019). Клинические проявления статининдуцированной миастении соответствуют проявлениям аутоиммунной миастении – симптомы патологической мышечной утомляемости, положительный декремент М-ответа при проведении стимуляционной электромиографии, положительная реакция при использовании ингибиторов ацетилхолинэстеразы, исследование сыворотки для определения антител к АХР. Механизм иммуномодуляторного эффекта статинов связан с их способностью вызывать дисбаланс субпопуляции Т-хелперов в пользу клеток Th-2 посредством редукции синтеза интерферона- γ , необходимого для дифференцировки Th-1 клеток, одновременно стимулируя выработку интерлейкинов-4, 5, 10 (Youssef S. et al., 2002). Основной эффект интерлейкина-4 и 5 – обеспечение пролиферации активированных В-клеток, обеспечивающих продукцию антител (Ярилин А.А., 2010). Таким образом, статины могут стимулировать синтез антител к АХР *de novo* у пациентов без предшествующего анамнеза нервно-мышечной патологии (Purvin et al., 2006), а также вызывать ухудшение проявлений уже существующей миастении (Gras-Champel V. et al., 2019).

1.3 Клинические особенности и диагностика миастении у лиц пожилого возраста

Диагностика миастении в пожилом возрасте в большинстве случаев вызывает затруднения и часто осуществляется с опозданием, так как существует распространенное мнение о том, что миастения – это «привилегия» молодого возраста. Кроме того, полиморбидность, характерная для пожилых пациентов, осложняет диагностику миастении в случае ее позднего дебюта и наталкивает к установлению более «привычных» для пожилого возраста диагнозов (Лобзин С.В., 2015).

Такие диагностически значимые клинические симптомы миастении, как диплопия, птоз, слабость мимической и жевательной мускулатуры, дизартрия,

быстрее и отчетливее обнаруживаются у молодых. В то время как закономерные возрастные изменения у пожилых маскируют эти проявления: протоз может быть обусловлен увеличением общей площади век, а дегенерация макулы и развитие катаракты затрудняют выявление диплопии (Aarli J., 2008).

Во многих исследованиях предпринята попытка выявить преимущественные симптомы дебюта миастении в группе лиц пожилого возраста. В ряде работ авторами отмечено преобладание так называемых «глазных» симптомов (Zivkovic S.A. et al., 2012; Романова Т.В., 2015; Sakai W. et al., 2016). F. Gao et al. (2015), напротив, подчеркивают превалирование генерализованной мышечной слабости, а Ю.А. Капитонова (2004) и Y. Yoshimoto (2017) к таковым относят бульбарные нарушения. E. Cortés-Vicente et al. (2019) выявили одинаковую частоту окулярных и бульбарных симптомов у пожилых пациентов на этапе манифестации. Таким образом, по данным литературы нет ясности в вопросе преобладающих симптомов миастении в дебюте заболевания у пожилых пациентов.

Оценка симптомов дебюта миастении во многом определяет ее дальнейшее течение. Так, по данным исследования В.Д. Косачева (2007), бульбарный симптомокомплекс является прогностически неблагоприятным признаком, так как в течение 6 месяцев у 31,7 % таких больных развивается тяжелая степень миастении, а при начальных проявлениях другого характера – только в 10,5 %. Кроме того, проведенное в 2013 году исследование по изучению предикторов и факторов риска криза выявило характерный клинический паттерн манифестации миастении – вовлечение краниобульбарной и дыхательной мускулатуры, отсутствие диплопии, а также парез разгибателей пальцев рук (Щербакова Н.И. и соавт., 2013), а по данным метаанализа (Akaishi T. et al., 2019), посвященным выявлению факторов риска МК после проведения ТЭ, у пациентов с бульбарными симптомами чаще развивались послеоперационные кризовые состояния.

Описания отдельных клинических случаев (Kluin, K. J., 1996; Libman R. et al. J., 2001; Montero-Odasso M., 2005; Klair J.S. et al., 2014, Tremolizzo L. et al., 2015) дебюта миастении исключительно с того или иного бульбарного симптома наглядно иллюстрируют, насколько сложным является диагностический поиск

при отсутствии иных симптомов миастении у лиц старше 60 лет. Изолированные бульбарные симптомы встречаются в дебюте миастении примерно в 15 % случаев (Basiri K., 2015). Спектр нозологических форм, для которых присуще наличие бульбарных нарушений, включает острое нарушение мозгового кровообращения, болезнь мотонейрона, заболевания пищевода, паранеопластический синдром и др. (Mustafa M.S., 2018).

Еще один симптом, которому в литературе придают особое внимание – слабость мышц-сгибателей шеи, или так называемый симптом «падающей головы» («head drop»). M. Sih et al. (2017) такой симптом в дебюте встречали у 15 пациентов из 146 и статистически значимо у лиц старше 60 лет, преимущественно у мужчин. Также в исследовании Ю.А. Капитоновой (2004) было показано, что слабость мышц шеи и дельтовидной мышцы преобладала у пожилых больных.

Несмотря на существование четких критериев диагностики миастении в клинической практике не исключены диагностические ошибки. Так, ложноположительные результаты при выполнении электромиографии возможны при таких заболеваниях, как миопатия и болезнь двигательного нейрона (Engstrom J.W., 2004). Повышенная концентрация антител к АХР зачастую выявляется после пересадки костного мозга, при первичном билиарном циррозе, системной красной волчанке, боковом амиотрофическом склерозе (Agius M.A. et al., 2003), синдроме Ламберта–Итона (Katz J.S. et al., 1998). Ложноположительная фармакологическая проба с использованием АХЭП может быть при синдроме Миллера-Фишера (Yonemoto K. et al., 2019), боковом амиотрофическом склерозе (Конькова Д.Ю., 2014), болезни Грейвса (Nicolle M.W., 1999), кроме того, нельзя исключать и эффект плацебо (Engstrom J.W., 2004).

Таким образом, результаты полученных исследований должны быть тщательно сопоставлены с клиническими проявлениями. Особенно затруднителен этот процесс на этапе первой манифестации миастении, поэтому актуален вопрос о клинических особенностях дебюта миастении, а также о специфических ее проявлениях у пациентов пожилого возраста.

1.4 Тяжесть течения и кризы при позднем начале миастении

Сведения о тяжести течения миастении у пожилых пациентов по данным литературы противоречивы. Так, в одних работах продемонстрирована сопоставимая между возрастными группами тяжесть течения миастении (Casetta I. et al., 2010; Zivkovic S.A. et al., 2012; Hellmann M.A. et al., 2013; Andersen J.B. et al., 2016), а в других показано, что тяжесть миастении нарастает по мере увеличения возраста дебюта (Романова Т.В., 2015; Бардаков С.Н., 2016). Получение таких отличных друг от друга результатов, вероятнее всего, связано с гетерогенностью выборки пациентов, участвующих в вышеперечисленных исследованиях. В 2019 году группа исследователей из Испании (Cortés-Vicente E. et al., 2019) на основании анализа клинических данных 939 пациентов заключила, что тяжесть миастении у пациентов с дебютом в 65 лет и старше чаще всего характеризуется либо развитием легкой окулярной формы (класс I по MGFA), либо тяжелых генерализованных форм (класс IV B и V по MGFA).

Как известно, тяжесть течения миастении определяется не только степенью вовлечения в патологический процесс краниальных и скелетных мышц, наличием или отсутствием бульбарного симптомокомплекса и дыхательных нарушений, степенью компенсации этих симптомов на фоне патогенетической и симптоматической терапии, но и наличием кризовых состояний.

Миастенический криз (МК) – жизнеугрожающее состояние, проявляющееся прогрессирующим мышечной слабости вплоть до необходимости поддержания дыхательной функции методом искусственной вентиляции легких (Bedlack R.S. et al., 2002). МК чаще развивается в первые два года заболевания, что ассоциировано с ошибочной диагностикой и, как следствие, запоздалым началом лечения или недостаточным объемом проводимых терапевтических мероприятий (Zivkovic S.A. et al., 2012, Щербакова Н.И. и соавт., 2013; Конькова Д.Ю. и соавт., 2016). Наиболее распространенной причиной МК является инфекционный процесс, обострение интеркуррентных заболеваний, прием лекарственных препаратов, ухудшающих нервно-мышечную передачу (например, транквилизаторов)

(Drachman D.V., 1994; Thomas C.E. et al., 1997; Щербакова Н.И. и соавт., 2013; Агафонов Б.В. и соавт., 2013; Liu F. et al., 2019). Однако для пациентов пожилого возраста в качестве причин криза стоит упомянуть и о самостоятельном увеличении кратности приема АХЭП ввиду низкой комплаентности, а также когнитивных особенностей (Лапшина О.В. и соавт., 2017). Как показывают исследования ряда авторов, развитие криза у пациентов с миастенией пожилого возраста ассоциировано с неблагоприятным исходом ввиду недостаточного клинического эффекта на фоне проводимой терапии, потребности в длительном проведении искусственной вентиляции легких, развитием инфекционных осложнений (Thomas C.E. et al., 1997; Alshekhlee A. et al., 2009; Liu F. et al., 2019; Neumann B. et al., 2020).

1.5 Полиморбидность у пациентов с миастенией пожилого возраста

Полиморбидность – наличие синхронно протекающих по меньшей мере двух заболеваний в различных фазах развития у одного пациента (Turner A. et al., 2016; Cassell A. et al., 2018).

В предложенной в конце 1980-х годов классификации полиморбидность рекомендовано разделять на два варианта: коморбидность (заболевания, сопутствующие основному, при наличии единого патогенеза) и мультиморбидность (заболевания, сопутствующие основному и конкурирующие с ним, при отсутствии единого доказанного патогенеза) (Лазебник Л.Б. и соавт., 2019). К настоящему моменту такой подход представляется наиболее приемлемым для четкого разделения сосуществования заболеваний у одного пациента, объединенных или нет едиными патогенетическими механизмами.

Полиморбидность, характерная для пожилых пациентов, естественные процессы инволюции, особенности лекарственного патоморфоза в значительной степени искажают не только течение и клиническую картину большинства заболеваний, но и характер, а также тяжесть их осложнений, ухудшая качество жизни, ограничивая или затрудняя лечебно-диагностический процесс (Лазебник Л.Б. и

соавт., 2014). Кроме того, полиморбидность приводит к снижению диагностической значимости отдельных симптомов, приводя к их своеобразному наслоению и затрудняя своевременную диагностику болезни (Романова Т.В., 2012).

В настоящий момент существует 12 общепризнанных методов измерения полиморбидности (De Groot V. et al., 2003). Несмотря на многообразие разработанных шкал для оценки полиморбидности на сегодняшний день отсутствует единый инструмент ее измерения (Верткин А.Л. и соавт., 2011).

Большая часть публикаций, исследующих вопрос полиморбидности у пациентов с миастенией, посвящена вопросам заболеваний аутоиммунной природы. Так, по данным исследования F. Fang et al. (2014), у пациентов с миастенией риск возникновения сопутствующего аутоиммунного заболевания при уже имеющейся миастении выше в 2,8 раза. Одними из самых распространенных сопутствующих заболеваний аутоиммунной природы при миастении являются патология щитовидной железы и ревматоидный артрит (Christensen P.B. et al., 1995; Mao Z.F. et al., 2010; Fang F. et al., 2014; Tanovska N. et al., 2018). В то же время Y.P. Lin et al. (2017) отмечают высокую частоту встречаемости патологии щитовидной железы у пациентов с миастенией как аутоиммунного, так и неаутоиммунного генеза.

В исследовании C.H. Lai et al. (2010) приведен лишь перечень наиболее распространенных нозологических форм, являющихся сопутствующими, без анализа их влияния на тяжесть проявлений симптомов миастении. В работе N. Tanovska et al. (2018) рассматриваются такие сопутствующие заболевания, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, заболевания дыхательной системы, заболевания сердца. Однако их влияние на тяжесть проявлений симптомов миастении не установлено.

В работе А.Б. Хуршилова (2017) учтены такие сопутствующие заболевания, как сердечно-сосудистая патология, гормональные нарушения, сахарный диабет, заболевания легких, остеопороз, заболевания желудочно-кишечного тракта и аутоиммунные заболевания. На основании анализа данных 78 пациентов с миастенией был сделан вывод о значимом влиянии количества сопутствующих заболеваний на тяжесть проявлений симптомов миастении. Так, больные с двумя и

более сопутствующими соматическим заболеваниями чаще относились к степени IIA и IIIB по MGFA, тогда как пациенты без сопутствующих заболеваний – к степени IA и IIB по MGFA. Misra U.K. et al. (2020) также установили неблагоприятное влияние наличия у пациентов с миастенией более двух сопутствующих заболеваний, предрасполагая к развитию кризов и увеличению количества госпитализаций.

В систематическом обзоре P. Shivamurthy et al. (2014) авторами в качестве сопутствующей патологии рассматриваются такие заболевания сердца, как кардиомиопатия, аритмии, сердечная недостаточность, коронарная и клапанная патологии. На основании включенных в работу релевантных публикаций (41 статья) сердце необходимо рассматривать как потенциальную антигенную мишень при миастении ввиду наличия антистриарных антител и антител к потенциалозависимым калиевым каналам. Кроме того, необходимо учитывать такие симптомы, как одышка, общая слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с уже установленной миастенией как проявления сердечно-сосудистых заболеваний.

Сопровождающая миастению бронхо-легочная патология в литературе представлена по большей части описаниями клинических случаев: бронхиальная астма (Akiba Y. et al., 1996; Souza-Machado A. et al., 2007; Satkunam N. et al., 2014), идиопатический легочный фиброз (Chogtu B. et al., 2016), интерстициальная болезнь легких на фоне антисинтезного синдрома (Ishiguro T. et al., 2017). Однако в большей части этих публикаций рассматривается тяжелое течение бронхиальной астмы, кроме того, на основании отдельных клинических случаев невозможно сделать вывод о взаимовлиянии миастении и бронхо-легочной патологии, что требует дальнейших исследований.

Таким образом, к настоящему моменту отсутствуют полноценные данные о клинико-диагностических и терапевтических особенностях миастении в условиях полиморбидности, о характере влияния сопутствующей соматической патологии на тяжесть течения миастении у пожилых пациентов, что, несомненно, представляется актуальным.

1.6 Особенности терапии миастении у пожилых

Актуальным вопросом является проблема выбора методов терапии миастении у пациентов пожилого возраста, а также выявления оптимальных терапевтических подходов в данной возрастной группе.

При старении возникают естественные изменения на микро- и макроуровнях функционирования организма. Ухудшаются условия доставки лекарств к тканям, происходит уменьшение числа специфических рецепторов, трансформация их чувствительности к фармакологическим воздействиям (Лазебник Л.Б. и соавт., 2014). Это несомненно влияет на эффективность и переносимость медикаментозной терапии, проводимой у пациентов пожилого возраста. В настоящее время лечение полиморбидного пациента представляет особую сложность и по большей части предоставлено опыту и интуиции лечащего врача (Тарловская Е.И., 2018).

На сегодняшний день лечение миастении осуществляется согласно схеме поэтапного лечения, впервые в России предложенной Б.М. Гехтом (1996), где первым этапом является компенсирующая терапия (АХЭП, препараты калия, спиринолактон, 4-аминопиридин); вторым этапом – ТЭ и лечение ГКС; третьим этапом – иммуносупрессорная терапия (ЦС) (Кузин М.И., Гехт Б.М., 1996).

Проблемы медикаментозной терапии миастении для пациентов пожилого возраста начинаются с момента назначения компенсирующей терапии. A.R. Pungga et al. (2008) установили, что такие побочные АХЭП, как диспепсические расстройства, учащенное мочеиспускание, тремор рук, брадикардия, увеличенное слюноотделение статистически значимо чаще встречаются в старшей возрастной группе. Кроме того, увеличение дозы АХЭП с целью купирования симптомов могут привести к развитию коронарного вазоспазма (Comerci G., 2005) и быть причиной итrogenного инфаркта миокарда.

Впервые ГКС для терапии миастении были использованы в 1960 году (Kjaer M., 1971). Несмотря на продолжающиеся поиски альтернативных лекарственных средств, ГКС остаются наиболее применяемым классом иммуносупрессоров

(Beekman R. et al., 1997). Несмотря на использование ГКС на протяжении более чем 50 лет точный механизм их действия не установлен (Hoffman S., 2014). Выявлены геномные и негеномные механизмы действия ГКС как тормозящего, так и стимулирующего влияния на компоненты иммунного ответа (Zen M., 2011). ГКС обуславливает снижение количества В-клеток, предположительно, путем активации их апоптоза (Cupps T.R., 1985), кроме того, отмечается редукция уровня антител к АХР, первоначально путем стимуляции их катаболизма, а затем угнетения их синтеза (Zen M., 2011). Воздействие ГКС на дендритические клетки ВЖ, являющиеся одним из основных типов антигенпрезентирующих клеток, нарушают их созревание, что приводит к угнетению их способности активировать Т-клетки (Woltman A.N., 2000).

Неопределенность в отношении времени начала назначения ГКС, их доз и схемы применения в целом обусловлена вариабельностью клинических проявлений миастении, наличием или отсутствием патологии ВЖ, индивидуальной переносимостью, а также потенциальными побочными явлениями. Особую сложность в этом аспекте составляет группа больных с поздним дебютом миастении. Такие эффекты, как повышение артериального и внутриглазного давления, гипергликемия, гиперкоагуляция, снижение минеральной плотности костной ткани значительно ограничивают применение ГКС в группе пожилых пациентов. Так, риск инфаркта миокарда повышается на 13 % на каждые 5 мг преднизолона и на 10 % на каждый год терапии, что было установлено для пациентов с ревматоидным артритом (Aviña-Zubieta J.A. et al., 2013). Кроме того, пациенты пожилого возраста более подвержены развитию кортикостероид-индуцированного ухудшения течения миастении в первые 2–3 недели от начала терапии (Вае J.S. et al., 2006).

Помимо перорального назначения ГКС, в клинической практике используется и внутривенное введение высоких доз – пульс-терапия ГКС. Однако необходимо соблюдать особую осторожность при применении данного метода. Ввиду того что ГКС относятся к низкоаффинным неконкурентным ингибиторам никотиновых АХР, использование пульс-терапии ГКС сопряжено с ухудшением течения миастении, особенно у пациентов с классом III и выше по MGFA, а также бульбар-

ными симптомами. Кроме того, применение этого метода терапии сопряжено с увеличением риска развития криза (Санадзе А.Г. 2019; Murai H., 2015). Несмотря на это, периодическое использование пульс-терапии приводит к регрессу симптомов миастении, снижению потребности в пероральных ГКС, и, как следствие, развитию побочных реакций, связанных с их применением. Пульс-терапия ГКС в связи с высоким риском развития побочных явлений не может быть рекомендована в качестве лечебной процедуры в дебюте заболевания. Необходим определенный промежуток времени, в течение которого назначается пероральный прием ГКС. Риск нежелательных явлений можно смягчить путем снижения дозы с 1000 до 500 мг в сутки (Drachman D.V., 1994), а также использовать данный метод только после проведения плазмафереза и внутривенного введения иммуноглобулинов (ВВИГ) (Hoch W. et al., 2001).

Введение в терапевтическую схему ЦС возможно только при наличии противопоказаний к назначению ГКС, невозможности снижения их дозы, при их неэффективности, развитии побочных эффектов. Однако по данным некоторых исследований назначение ЦС рекомендовано в первые месяцы заболевания (Alkhawajah N. M., Oger J., 2015). В Японии обновленные рекомендации медикаментозного лечения миастении также отражают данную тенденцию: после проведенной тимэктомии (ТЭ) отдается предпочтение раннему назначению ингибиторов кальциневрина (такролимуса) (Murai H. et al., 2018).

Для ЦС рекомендованная продолжительность лечения составляет от 6 месяцев до 2 лет (после достигнутого клинического улучшения), а коррекция дозы производится не чаще чем один раз в 3 – 6 месяцев. Однако снижение дозы сопряжено с риском рецидива, поэтому не исключен вариант пожизненного приема препаратов данной группы (Utsugisawa K. et al., 2014; Melzer N. et al., 2016; Sanders D.V. et al., 2016).

В исследовании G. Slesak et al. (1998) оценивалась эффективность лечения 113 пациентов с миастенией, что позволило установить оптимальный иммуносупрессивный препарат для лиц пожилого возраста – азатиоприн. В качестве монотерапии миастении азатиоприн используется с 1964 года, его начали применять

еще до начала введения в клиническую практику лечения миастении преднизолоном (Matell G., 1987). Риск развития и степень выраженности побочных эффектов ГКС (артериальная гипертензия, гипергликемия, иммунодепрессивное и ulcerогенное действие, гиперкоагуляция) можно снизить при сочетанном назначении препаратов из группы ЦС. В исследовании Т.В. Романовой (2013) показано, что патогенетическая терапия с использованием ЦС по своей эффективности сопоставима с ГКС, она чаще приводила к регрессу миастенических симптомов и редукции суточной потребности в АХЭП. По итогам рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования (Palace J. et al., 1998) количество случаев обострений было выше в группе монотерапии преднизолоном по сравнению с группой сочетанного применения преднизолона и азатиоприна, кроме того, применение азатиоприна позволяло снизить дозу преднизолона. Клинический эффект при его применении развивается медленно, рекомендовано оценивать в среднем через 18 месяцев от начала терапии (Hilton-Jones D., 2007).

При назначении азатиоприна необходимо учитывать ряд ограничений. Наличие печеночной недостаточности или подагры затрудняет использование азатиоприна. Совместное применение азатиоприна и аллопуринола формально противопоказано, так как оба препарата действуют синергически и ингибируют созревание клеток в костном мозге. Следует также подчеркнуть, что азатиоприн препятствует метаболизму антикоагулянтов, соответственно, при приеме варфарина для достижения оптимального значения международного нормализованного отношения (МНО), возможно, придется увеличить до десяти раз. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, часто применяемые в старших возрастных группах, могут усилить эффект миелосупрессии при совместном применении азатиоприна, в связи с этим рекомендуется тщательный мониторинг лабораторных показателей (Alkhawajah M.N., Oger J., 2015). Выявление пациентов с повышенным риском развития проявлений токсичности азатиоприна возможно при определении активности фермента тиопурин-S-метилтрансферазы (ТПМТ), а также исследования мутаций в гене ТПМТ до начала терапии (Ardhalapudi S. et al., 2010). Дефицит ТПМТ обнаруживается примерно у 0,3 % населения, умеренная активность у 11

%, высокая активность у 89 % (Weinshilboum R.M. and Sladek S.L., 1980). Таким образом, при выявлении абсолютного дефицита ТПМТ терапия азатиоприном противопоказана (Melzer N. et al., 2016).

Наряду с азатиоприном при миастении используется целый ряд иммуносупрессивных препаратов: метотрексат, такролимус, циклоспорин А, циклофосфамид, микофенолата мофетил (ММФ) (Ponseti J.M. et al., 2008; Sanders D.B. et al., 2008; Nakamura S. et al., 2013; Nagappa M. et al., 2014; Pasnoor M. et al., 2016).

Первое описание использования метотрексата для лечения миастении было опубликовано в 1969 году, однако и на сегодняшний день его изучение представляет интерес (Mertens H.G. et al., 1969). В 2016 году было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с участием 50 пациентов, не выявившее снижение потребности в суточной дозе преднизолона на фоне терапии метотрексатом. Однако ввиду необходимости проведения патогенетической терапии при непереносимости пациентами или наличии противопоказаний к ГКС и азатиоприну, метотрексат является альтернативным средством (Pasnoor M. et al., 2016). Частоту проявления таких побочных эффектов метотрексата, как стоматит, абдоминальная боль, тошнота, повышение печеночных трансаминаз, можно снизить путем добавления к терапии фолиевой или фолиниевой кислоты, что было показано на примере лечения пациентов с ревматоидным артритом (Shea B. et al., 2013). Так же при терапии метотрексатом необходим тщательный контроль общеклинического анализа крови в целях своевременного выявления анемии, лейкопении и тромбоцитопении, а также контроль биохимических показателей в связи с возможностью развития гепатотоксичности и нефротоксичности. При удовлетворительной переносимости повышение дозы возможно на 2,5 мг в неделю до достижения терапевтического эффекта (Farmakidis C., 2018).

Циклофосфамид – бифункциональный ДНК-алкилирующий агент (Colvin O.M., 1999; Nagappa M. et al., 2014) при лечении 22-х пациентов с генерализованной миастенией использовали циклофосфамид в дозе 1,0–1,5 г/м² поверхности тела. Необходимая доза вводилась внутривенно, дробно, в течение 4–5 дней, один раз в месяц. Ремиссия симптомов миастении наблюдалась у 12 пациентов после

3,6 месяцев от инициации терапии и продолжалась в среднем 20,3 месяца. В исследовании De Feo L.G. et al. (2002) с участием 23 пациентов, 12 из которых получали циклофосфамид в дозе 500 мг/м² поверхности тела на протяжении 12 месяцев, по сравнению с группой плацебо (11 пациентов) продемонстрировали увеличение силы глазодвигательной, жевательной и бульбарной мускулатуры, а также снижение ежедневной дозы ГКС.

ММФ – ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы подавляет синтез пуринов и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Используется для лечения миастении с 1998 года (Hauser R.A. et al., 1998). В 2008 году было проведено мультицентровое двойное слепое плацебо контролируемое исследование, оценивающее эффект сочетанной терапии (ММФ 2500 мг + ГКС 20 мг) и плацебо + ГКС 20 мг на протяжении 12 недель. В результате статистически значимых отличий по шкале QMGs и ежедневной дозе преднизолона между группой исследования (41 пациент) и плацебо (39 пациентов) выявлено не было (Muscle Study Group, 2008). Более продолжительное исследование (36 недель) с включением 176 пациентов также было проведено в 2008 году и было мультицентровым двойным слепым, плацебо–контролируемым. Как и в предыдущем исследовании, отличий по шкале ежедневной активности, количественной шкале симптомов миастении, а также суточным дозам АХЭП и ГКС выявлено не было (Sanders D.V. et al., 2008). Однако в 2010 году коллектив авторов М.К. Nehir et al. выпустил публикацию, где отсутствие эффекта от применения ММФ в двух вышеописанных исследованиях было связано с коротким периодом времени наблюдения за пациентами. М.К. Nehir et al. (2010) на основании ретроспективного анализа данных 102 пациентов с миастенией установили, что положительная динамика в виде нарастания мышечной силы начинает отмечаться только через 6 месяцев и у 80 % больных таковой результат достигается через 24 месяца. Потребность в ГКС снижается через 12 месяцев и только через такой промежуток времени у 54, 5% пациентов ГКС были отменены полностью, а у 75 % пациентов суточная доза ГКС составила менее 7, 5 мг.

Такролимус – природный макролид, Т-клеточный иммуномодулятор, обладающий меньшей, по сравнению с циклоспорином, токсичностью (Sanders D.B., Evoli A., 2010). В опубликованном в 2019 году метаанализе (Wang L. et al., 2019), включавшем 25 исследований (633 пациента), была изучена эффективность такролимуса на основании оценки испытуемых, получавших лечение такролимусом по количественной шкале симптомов миастении (QMGS), шкале повседневной активности (MG-ADL), суточной дозе ГКС и титру антител к АХР. Средний возраст составил 50,5 лет, длительность течения миастении 7,4 года, средняя продолжительность терапии такролимусом 16,8 месяцев (от 1 до 80,8 месяцев). По всем исследуемым параметрам были зафиксированы положительные результаты, достигающие статистически значимых пределов ($p < 0,01$). Так, уменьшалась суточная потребность в ГКС, снижалась сумма баллов по шкалам QMGS и MG-ADL, а также титр антител к АХР. Таким образом, такролимус может рассматриваться как резервное средство патогенетической терапии.

Циклоспорин А селективно ингибирует активность Т-лимфоцитов, а также синтез ими интерлейкина 2 и интерферона (Gotterer L., Li Y., 2016). К настоящему времени существует лишь одно рандомизированное исследование в отношении эффективности циклоспорино А при миастении, проведенное R.S. Tindall et al. (1993), в котором приняли участие 39 пациентов. У 20 пациентов, получавших циклоспорин в дозе 5 мг/кг на протяжении 6 месяцев, по сравнению с группой плацебо (19 пациентов), были отмечены: нарастание мышечной силы и снижение титра антител к АХР, тогда как разница в суточной потребности в ГКС среди двух групп не достигла статистически значимых различий. В другом исследовании, включавшем 28 пациентов с миастенией (Nagane Y. et al., 2010), у которых были отмечены побочные эффекты при лечении ГКС и такролимусом, а также потребностью в проведении плазмафереза кратностью до трех раз в год и более, терапия циклоспорином А проводилась в дозе $4,3 \pm 1,0$ мг/кг/сут, разделенной 12-часовым интервалом. Спустя шесть месяцев суммарный балл QMGS снизился, дозу преднизолона удалось снизить спустя один год, также снизился индекс массы тела (повышение которого было индуцировано приемом ГКС). Несмотря на получен-

ные результаты, решение о применении циклоспорина А рекомендовано проводить при неэффективности применения всех вышеперечисленных ЦС из-за высокой токсичности этого препарата.

Все приведенные исследования лимитированы небольшим объемом выборки и небольшим временем наблюдения, необходимо проведение дальнейших исследований в разных возрастных группах пациентов с миастенией.

Есть мнение, что пожилые пациенты реже достигают стабильной клинической ремиссии, они более склонны находиться в состоянии минимальных клинических проявлений миастении на фоне проводимой медикаментозной терапии (Evoli A. et al., 2000; Matsui N. et al., 2009; Sakai W. et al., 2016) по сравнению с более молодыми пациентами. Другие исследования сообщают о том, что при позднем дебюте миастении отмечается значительно меньшая частота рефрактерных форм (Cortés-Vicente E. et al., 2019).

Таким образом, остаются невыясненными вопросы особенностей медикаментозной терапии миастении у пациентов пожилого возраста: о возможностях использования АХЭП и ограничениях при наличии противопоказаний или плохой переносимости, о целесообразности использования ГКС и ЦС, дозировках и схемах терапии. Нет также ясности по вопросу о возможности изолированного применения лишь АХЭП или патогенетической терапии при лечении пациентов пожилого возраста.

Согласно современным представлениям и существующим рекомендациям выполнение плазмафереза показано в следующих клинических ситуациях: кризы (холинергические, миастенические, смешанные), предоперационный период. Кроме того, при недостаточной эффективности проводимой терапии, в первую очередь у больных с бульбарными нарушениями, а также до назначения кортикостероидов, если есть необходимость предотвратить или минимизировать обострения, ассоциированные с началом их применения (Sanders B. et al., 2016).

Активная терапевтическая тактика, подразумевающая использование плазмафереза и ВВИГ на ранних стадиях заболевания, описана в публикации K. Utsugisawa et al., 2017. Проводили сравнение 249 пациентов, подвергшихся таким

методам патогенетической терапии, с 439 пациентами, в отношении которых плазмаферез и ВВИГ не использовался. Установлено, что в течение шести месяцев в группе применения данных видов лечения большая часть пациентов достигла клинической ремиссии и минимальной потребности в использовании ГКС (преднизолон 5 мг и менее в сутки). Так же, по результатам исследования С.Н. Бардакова (2016), применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в сочетании с иммуносупрессивной терапией приводит к ремиссии миастении в короткие сроки.

Реже использование этих методов отмечено в течение длительного периода, например, у пациентов с рефрактерной миастенией, в отношении которых неэффективной оказывается даже интенсивная иммуносупрессивная терапия. При обострении эффективность этих видов терапии соразмерен, но при использовании ВВИГ побочные эффекты отмечались реже, а наиболее частым являлась головная боль (Zinman L. et al., 2008). Применение же плазмафереза сопровождалось куда более широким списком нежелательных явлений, среди которых: гипотензия, боли в грудной клетке, нарушение свертываемости крови, легкие аллергические реакции, мышечные боли, к тому же они чаще возникают у пациентов старшей возрастной группы (Basic-Jukic N. et al., 2010).

Хирургическое лечение – ТЭ, относится ко второму этапу терапии миастении и характеризуется эффективностью в основном у пациентов до 50 лет с длительностью заболевания до 5 лет (Косачев В. Д., 2007). Необходимость и эффективность ТЭ у пациентов без изменений тимуса по данным КТ и МРТ средостения является предметом споров. В работе A. Uzawa et al. (2015) описывает более высокую частоту ремиссии у пациентов, подвергшихся ТЭ по поводу гиперплазии, по сравнению с группой, чей тимус был инволютирован. Еще одним доказательством неэффективности ТЭ у пациентов без гиперпластических изменений тимуса является исследование, опубликованное в 2002 году (Romi F. et al.). Исследуемая группа состояла из 43 пациентов старше 50 лет без тимомы (соотношение мужчин и женщин 23/20 соответственно), у которых не обнаружили какого-либо значимого улучшения спустя два года с момента проведения ТЭ (Romi

F. et al., 2002). Это связано не только с отсутствием морфологического субстрата, но также с тем, что атрофия вызвана массивной антигенной стимуляцией, дефицитом гормонов ВЖ, а также характеризуется снижением пула Т-супрессоров, что создает предпосылки для неблагоприятного прогноза в целом (Зайратьянц О.В. и соавт., 1991).

Первое рандомизированное исследование в целях оценки эффективности ТЭ у пациентов без гиперплазии или тимомы было опубликовано в 2016 году (Wolfe G.I. et al., 2016). Клиническое состояние оценивали по количественной шкале тяжести клинических проявлений миастении (QMGS) спустя три года после ТЭ. У 126 больных в возрасте от 18 до 65 лет после ТЭ суммарный балл по данной шкале был достоверно ниже в сравнении с теми, у кого проводилась медикаментозная терапия преднизолоном (6,15 против 8,99 соответственно, $p < 0,001$). Доза преднизолона в первой группе также была ниже (44 мг против 60 мг соответственно, $p < 0,001$), кроме того, побочные эффекты иммуносупрессивной терапии выявлялись реже. Таким образом, ТЭ – перспективный метод лечения миастении, не ассоциированной с патологией тимуса. Вопрос целесообразности проведения ТЭ у пациентов без патологических изменений ВЖ, к которым, как правило, относятся пациенты с дебютом миастении в пожилом возрасте, является дискуссионным, так как в большей части публикаций доля таких больных невысока. Опубликованный в 2018 году метаанализ A.J.M. Cataneo et al., целью которого была оценка эффективности ТЭ у пациентов без верифицированной патологии ВЖ, включал 19 статей, опубликованных на основании исследования 5841 пациента, 2911 из которых подверглись хирургическому лечению, 2930 проводилась только медикаментозная терапия. Включенные в этот анализ исследования были гетерогенными, поэтому оценка не включала такие характеристики, как пол, возраст и тип ТЭ. Несмотря на это, шансы на достижение ремиссии у пациентов, подвергнутых ТЭ, были в четыре раза выше по сравнению с группой медикаментозного лечения. Данные ретроспективного когортного исследования S.V. Kim et al. (2019) продемонстрировали эффективность ТЭ у пациентов старше 50 лет без патологии ВЖ (34 пациента) при сравнении с аналогичной группой (105 пациен-

тов), получавших медикаментозное лечение. Пациенты из группы исследования чаще достигали состояния как фармакологической ($p = 0,009$), так и полной безмедикаментозной ремиссии ($p = 0,02$). Однако для пациентов в возрасте 70 лет и старше показатели полной безмедикаментозной терапии не достигали значимых отличий.

Для определения значимости ТЭ у пациентов пожилого возраста при отсутствии изменений ВЖ необходимо проведение рандомизированных клинических исследований.

Анализ причин летальности в группе пациентов с дебютом миастении старше 60 лет продемонстрировал, что сама по себе миастения не являлась непосредственной причиной смерти, а большая часть летальных исходов была ассоциирована с декомпенсацией соматической патологии у этих больных. Таким образом, миастения с дебютом заболевания в пожилом возрасте не влияет на продолжительность жизни. При условии своевременной диагностики, начале терапии, а также комплексном подходе к ведению больных с учетом тяжести миастении и сопутствующей патологии возможна компенсация миастенических симптомов, что позволяет количественно и качественно продлить прожитые годы (Романова Т.В., 2012; Cort'es-Vicente E. et al. , 2019).

Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что ассоциированная с возрастом полиморбидность, особенности фармакокинетики и фармакодинамики у лиц пожилого возраста создают затруднения в распознавании и подборе медикаментозной терапии у больных старшей возрастной группы.

С учетом возрастающего количества пожилого населения в целом и среди пациентов с миастенией в частности актуальность в изучении миастении с дебютом в возрасте 60 лет и старше будет только возрастать. Характерные для пожилого возраста естественные процессы старения, а также полиморбидность затрудняют диагностику, а также подбор медикаментозной терапии, что требует дальнейшего изучения возрастных аспектов миастении.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинического материала

Проведенное нами исследование является ретропроспективным и неинтервенционным. В него были включены 315 пациентов с миастенией длительностью течения заболевания до пяти лет включительно, проходивших лечение в период с 2001 г. по 2017 г. в неврологических отделениях Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова и Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2».

Диагноз миастении устанавливали с учетом рекомендаций и критериев, утвержденных Всероссийским обществом неврологов. Клинический критерий – снижение мышечной силы с нагрузочными тестами, исследование бульбарной функции, оценка по шкале Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) (Jar-etzki A. et al., 2000). Фармакологический критерий – подкожное введение 0,05 % неостигмина в зависимости от массы тела (1,5 мл при весе пациента 50–60 кг; 2,0 мл при весе 60–80 кг; 2,5 мл при весе от 80 до 100 кг) с последующей оценкой компенсации симптомов миастении: полной, неполной или частичной. Иммунологический критерий – исследование сыворотки крови для выявления антител к АХР и титину. Электрофизиологический критерий – электрофизиологическое исследование изменений вызванных электрических ответов мышц (М-ответов) при их непрямой супрамаксимальной стимуляции различными частотами (декремент-тест).

У всех пациентов был установлен несомненный (4 критерия из 4) или достоверный диагноз (3 критерия из 4) миастении.

Пациенты с дебютом заболевания в 60 лет и старше составили основную группу исследования – 162 пациента (51,4 %), из них 104 женщины (64,2 %) и 58 мужчин (35,8 %). Группы сравнения были сформированы пациентами с дебютом заболевания в молодом возрасте от 18 до 44 лет – 84 пациента (26,7 %) и пациен-

тами с дебютом миастении в среднем возрасте от 45 до 59 лет – 69 пациентов (21,9 %) (таблица 2).

Таблица 2 – Общая характеристика выборки пациентов, включенных в исследование (в абс. числах и % от числа пациентов в каждой возрастной группе)

Параметры	От 18 до 44 лет (N = 84)		От 45 до 59 лет (N = 69)		От 60 лет и старше (N = 162)		Итого	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Генерализованная форма	70	83,3	55	79,7	143	88,3	268 (85 %)	0,21
Окулярная форма	14	16,7	14	20,3	19	11,7	47 (15 %)	
Женский пол	61	72,6	33	47,8	104	64,2	198 (62,9 %)	0,006
Мужской пол	23	27,4	36	52,2	58	35,8	117 (37,1 %)	
Возраст госпитализации, годы	28,00 [24; 36,25]		54,00 [52; 57]		72,00 [66,25; 77]		61 [44; 72]	<0,0001
Возраст начала Заболевания, годы	26,50 [22; 34]		53,00 [50; 57]		70,50 [65; 75]		60 [42,5; 71]	<0,0001
Длительность течения заболевания, мес.	12 [9; 26]		15 [10; 23]		13 [11; 24]		12 [6; 33,6]	0,06

Среди пациентов всех групп преобладали женщины в соотношении 1,7:1. Такое же гендерное соотношение было среди пациентов с поздним дебютом миастении и в группе молодого возраста (64,2 и 72,6 % соответственно).

Генерализованная форма миастении с тяжестью по MGFA от II до IVA была у 268 (85,07 %) пациентов, глазная форма – у 47 (14,09 %) человек. Медиана возраста госпитализации в группе пожилых пациентов составила 72 года (Q1–Q3: 66,25; 77), тогда как в группах сравнения молодого и среднего возраста – 28 лет (Q1–Q3: 24; 36,25) и 54 года (Q1–Q3: 52; 57) соответственно. Медиана возраста дебюта миастении в группе пожилых пациентов составила 70,5 лет (Q1–Q3: 65; 75), в группе молодых – 26,5 лет (Q1–Q3: 22; 34), в группе больных среднего возраста – 53 года (Q1–Q3: 50; 57). По длительности заболевания группы были сопоставимы, общая медиана показателя составила 12 мес. (Q1–Q3: 6; 33,6).

В исследуемых группах всем пациентам проводили компьютерную (КТ) или магниторезонансную томографию (МРТ) органов грудной клетки в целях исключения патологии тимуса.

2.2 Клинические методы

Первоначальный этап исследования пациентов с миастенией – клиническо-неврологическое обследование: опрос, осмотр пациента, оценка неврологического дефицита. У пациентов, включенных в исследование, мышечную силу до и после нагрузочных проб оценивали по 6-балльной шкале, предложенной А. Szobor (1976):

0 баллов – отсутствие произвольных движений;

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

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

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

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

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

Кроме того, оценивали наличие бульбарных нарушений (дизартрия, дисфагия, дисфония).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Всем пациентам для объективизации нарушения нервно-мышечной передачи был проведен фармакологический тест с неостигмином – от 1,5 до 2,5 мл 0,05 % раствора в зависимости от веса пациента вводили внутримышечно с повторной оценкой клинической картины через 40–60 минут.

Медикаментозную терапию осуществляли согласно схеме поэтапного лечения, впервые в России предложенной Б.М. Гехтом (1996), согласно которой 1-й этап – компенсирующая терапия (АХЭП, препараты калия, спиринолактон, 4-аминопиридин); 2-й этап – ТЭ и ГКС; 3-й этап – иммуносупрессивная терапия с применением цитостатических средств (ЦС) (М.И. Кузин, Б.М. Гехт, 1996).

Критерием эффективности проводимой патогенетической терапии был регресс клинических симптомов миастении по шкале MGFA за время госпитализации как минимум на одну степень (в пределах одного класса) для генерализованной формы, а для окулярной – компенсация «глазных симптомов», таких как птоз, диплопия.

Сопутствующая соматическая и аутоиммунная патология была диагностирована профильными специалистами (кардиологами, ревматологами, эндокринологами, пульмонологами, гематологами, дерматологами). Пациентам с дебютом миастении в пожилом возрасте дополнительно проводили оценку коморбидности с использованием гериатрического варианта кумулятивной шкалы коморбидности (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatric Patients – CIRS-G). Шкала CIRS-G (Miller M.D., Towers A., 1991; Miller M.D. et al., 1992) охватывает широкий спектр сопутствующих хронических заболеваний, оценивая состояние пациента по 14 системам с учетом их тяжести, потребности медикаментозной терапии, а также учитывая их количество. Кроме того, эта шкала предусматривает учет сопутствующих заболеваний, не упомянутых среди перечисленных основных характеристик. Расчет нами осуществлялся с помощью онлайн калькулятора, размещенного на сайте ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Оценка производилась по 5-балльной шкале, где «0» – отсутствие заболеваний выбранной системы, «1» – легкие отклонения от нормы или перенесенные в прошлом заболевания, «2» – болезни, приводящие к необходимости медикаментозной терапии, «3» – заболевания, ставшие причиной инвалидности, «4» – тяжелая органная недостаточность, требующая проведения неотложной терапии (Нургазизова А.К., 2014).

2.3 Иммунологический метод

Проводили исследование сыворотки на предмет выявления антител к АХР методом методом иммуноферментного анализа, с референсными значениями $<0,45$ нмоль/л. Кроме того, исследовали сыворотку для выявления титра антител к скелетной мускулатуре (титину) методом реакции непрямой иммунофлуоресценции с референсными значениями $<1:20$. С целью исключения погрешностей учитывали только результаты анализов, выполненные в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Первого медицинского государственного университета им.И.П.Павлова (Санкт–Петербург).

2.4 Электрофизиологический метод

На фоне отмены терапии АХЭП за 12 часов до исследования тестировали нервно-мышечную передачу (Viking Nicolet EDX (Nicolet Biomedical, США) и Viking Select (Nicolet Biomedical, США)). Использовали метод ритмической стимуляции нерва (декремент-тест). Регистрацию проводили поверхностными электродами с *m.trapezius* (*n.accessorius*), *m.nasalis*, *m.orbicularis oculi* (*n.facialis*), *m.abductor digiti minimi* (*n.ulnaris*). Декремент-тест выполняли путем стимуляции супрамаксимальной интенсивностью частотой 3 Гц сериями по 4 (*n.facialis*) и по 10 (остальные нервы) импульсов. Проводили исходное исследование до и после нагрузки. Патологическим считали декремент 10 %, по сравнению с первым М-ответом серий.

2.5. Рентгенологический и радиологический метод

В исследуемых группах всем пациентам проводили компьютерную (Siemens Somatom emotion16, Германия); Toshiba Aquilion 64, Япония; Siemens Somatom Definition AS, Германия) или магниторезонансную томографию органов

грудной клетки (Magnetom Espree (Siemens) 1,5Т, Германия); GE Signa Excite HD 1,5Т, США) в целях выявления патологии ВЖ.

2.6. Статистический метод

Математико-статистическую обработку данных осуществляли с помощью табличного редактора Microsoft Office Excel 2003–2007 («Анализ данных», «Мастер диаграмм») и пакета программ по статистической обработке данных. Сравнения двух групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Манна–Уитни. Сравнение трех и более групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Краскела–Уоллеса. Статистическую значимость значений для бинарных и номинальных показателей определяли с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТЕРАПИЯ МИАСТЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕБЮТОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

3.1 Диагностика миастении

Своевременная диагностика миастении – важнейшая задача. Сложности распознавания миастении возникают в основном на начальных стадиях заболевания, когда имеются единичные симптомы. Запоздалое начало лечения зачастую приводит к развитию жизнеугрожающих осложнений – миастенических кризов (Щербакова Н.И. и соавт., 2013). Мы проанализировали время, прошедшее от момента появления первых симптомов заболевания до верификации диагноза. Информация о первично установленном диагнозе, а также сроке верификации миастении были доступны у 280 (88,9 %) пациентов из 315 (100 %), включенных в работу. Из 280 (100 %) пациентов 148 (52,9 %) больных были с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше, 67 (23,9 %) пациентов с дебютом миастении в возрасте от 18 до 44 лет и 65 (23,2 %) с началом заболевания в возрасте от 45 до 59 лет. По времени верификации диагноза «миастения» статистически значимых различий между возрастными группами обнаружено не было, у 122 пациентов (43,6 %) диагноз был установлен в течение трех месяцев от момента манифестации клинических проявлений (таблица 3).

Таблица 3 – Время установления диагноза «миастения» от момента манифестации симптомов (в абс. числах и % от числа больных с доступной информацией о первично установленном диагнозе)

Время установления диагноза	От 18 до 44 лет (N = 67)		От 45 до 59 лет (N = 65)		От 60 лет и старше (N = 148)		Итого	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
До 3 месяцев	24	35,8	27	40,6	71	48,0	122 (43,6 %)	0,06
4–6 месяцев	9	13,4	12	18,8	28	18,9	49 (17,5 %)	
6–12 месяцев	22	32,8	10	15,6	32	21,6	64 (22,9 %)	
Более 12 месяцев	12	17,9	16	25,0	17	11,5	45 (16 %)	

Проведя анализ диагностики миастении при первичном обращении к врачу, мы выявили, что у 94 пациентов (33,6 %) миастения не была распознана, а список ошибочных диагнозов включал сосудистые заболевания головного мозга, офтальмологическую патологию и другие (таблица 4).

Таблица 4 – Перечень диагнозов, установленных при первичном обращении пациентов с миастенией (в абс. числах и % от числа больных в каждой возрастной группе с доступной информацией о первично установленном диагнозе)

Диагноз	Количество пациентов	
	Абс.	%
Миастения	186	66,4
Инсульт	40	14,3
Хроническая ишемия мозга	20	7,1
«Другие» диагнозы		
Офтальмологическая патология	6	2,1
Дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника	5	1,8
Оториноларингологическая патология	5	1,8
Демиелинизирующее заболевание ЦНС	4	1,4
Соматоформное расстройство	4	1,4
Аутоиммунный тиреоидит	3	1,1
Диабетическая полиневропатия	2	0,7
Боковой амиотрофический склероз	1	0,4
Дерматомиозит	1	0,4
Хронический полимиозит	1	0,4
Идиопатическая краниальная невропатия	1	0,4
Миопатия	1	0,4
Всего	280	100

Особые затруднения в клинической практике представляет диагностика миастении с дебютом в возрасте 60 лет и старше. Так, в этой возрастной группе наиболее распространенными ошибочными диагнозами при первичном обращении были инсульт (у 31 пациента – 20,8 %) и хроническая ишемия мозга (у 15 пациентов – 10,1 %) ($p < 0,001$). Первичные проявления миастении у пациентов молодого возраста зачастую расценивались как различные нозологические формы из списка «другие диагнозы» – (16 пациентов – 23,9%) (рисунок 1).

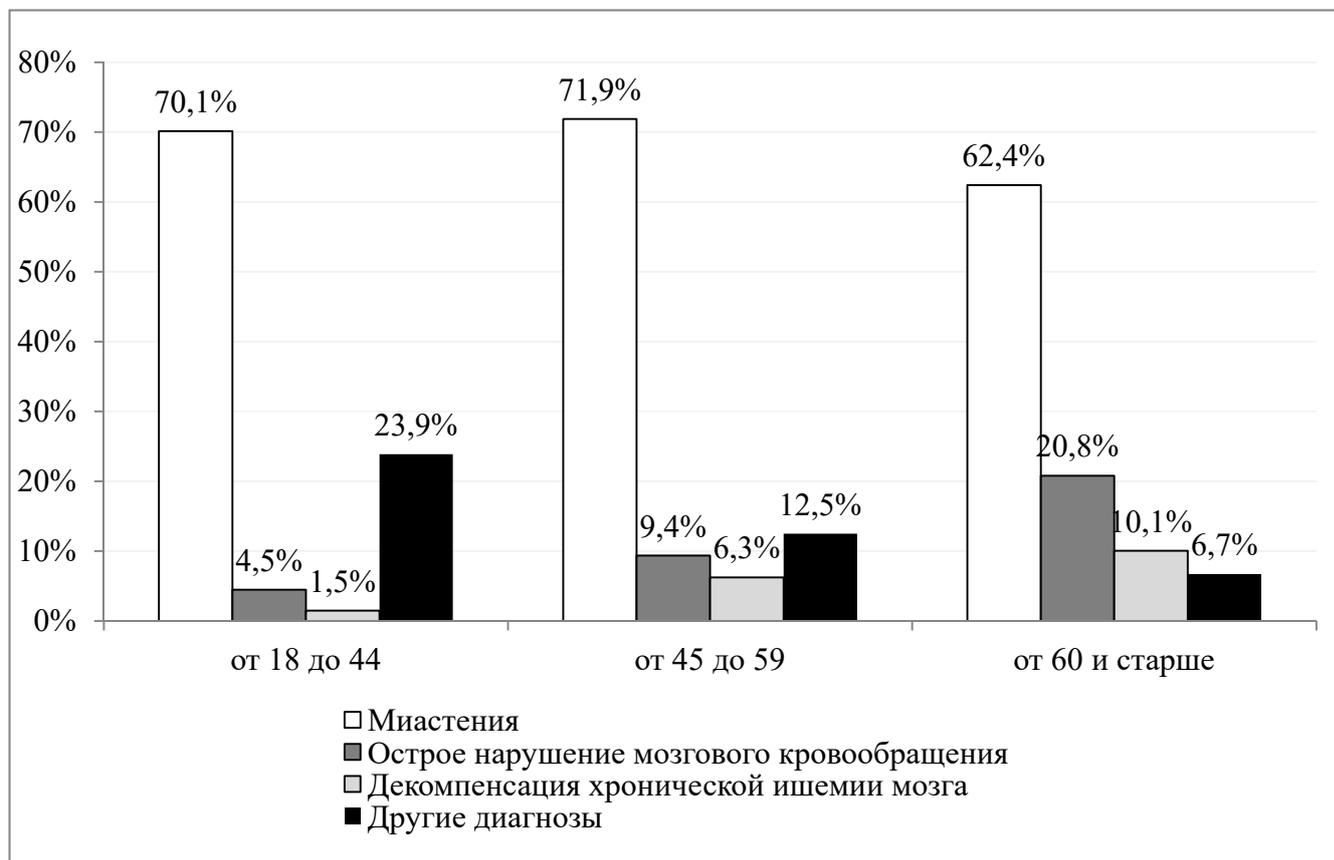


Рисунок 1 – Соотношение частоты встречаемости первично установленных диагнозов у больных миастенией разных возрастных групп (в % от числа больных в каждой возрастной группе с доступной информацией о первичном диагнозе)

Несмотря на имеющиеся трудности распознавания миастении при первичном обращении мы выявили тенденцию к росту верификации миастении в течение последних 10 лет по сравнению с предыдущим десятилетием. Количество ошибочных диагнозов в течение последних лет существенно снизилось. Так, с 2001 по 2008 годы миастения была верифицирована при первичном обращении только в 57,38 % случаев, тогда как в период с 2009 г. по 2017 г. (разделение выборки до и после 2009 г. проведено с учетом самого раннего срока выполнения анализа антител к АХР) этот процент увеличился до 68,49 %. Соответственно и частота ошибочной диагностики миастении снизилась с 42,62 до 31,51 % (рисунок 2).

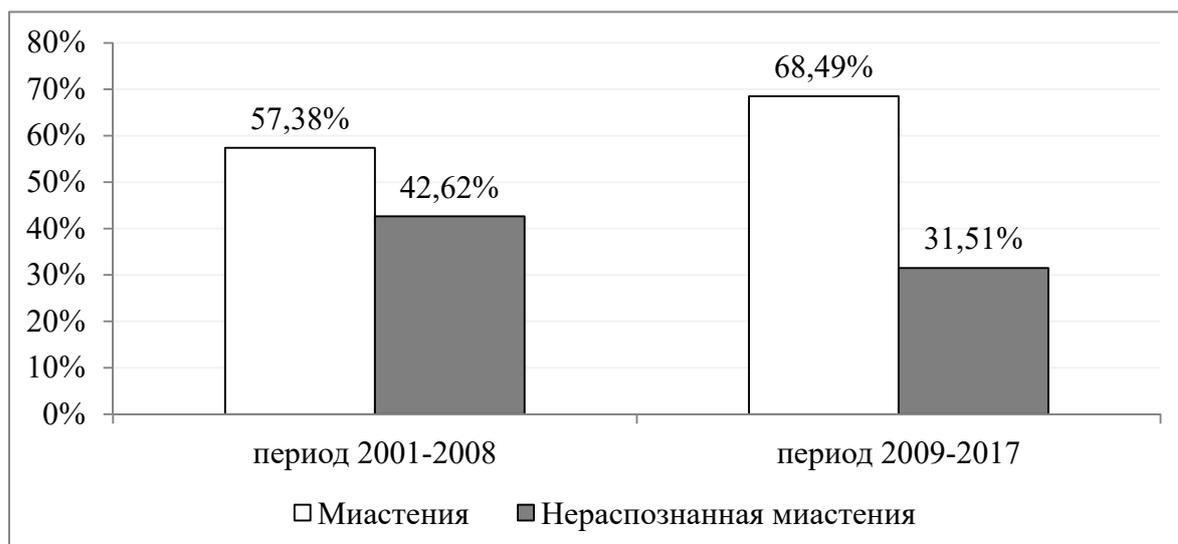


Рисунок 2 – Частота верификации миастении при первичном обращении в разные временные периоды (в % от числа больных с доступной информацией о первичном диагнозе)

В свете высокой клинической актуальности проблемы возрастающего количества пожилых пациентов с дебютом миастении после 60 лет наши результаты свидетельствуют о повышении информированности врачей поликлиник и стационаров в последние годы в отношении диагностики этого заболевания.

3.2 Особенности симптомов дебюта миастении у пожилых пациентов

В многочисленных исследованиях, проведенных в целях выявления тех или иных специфических симптомов позднего дебюта миастении, единого мнения не достигнуто. Прежде всего, из-за отсутствия четкой возрастной границы деления «поздней» манифестации, а также из-за того, что к моменту первичного обращения пациента заболевание существует уже определенный период и выявленный на момент осмотра неврологический дефицит не может быть принят в качестве первоначальных проявлений.

Для получения наиболее точной и полной информации о дебюте заболевания были детально опрошены не только сами пациенты, но и их ближайшие родственники (особенно в случае пожилого возраста пациентов), так как зачастую

именно они отмечают такие симптомы, как опущение век, незначительные нарушения речи, повышенную утомляемость и слабость, усиливающиеся в вечернее время. У пациентов с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше нами были выделены следующие наиболее часто встречающиеся симптомы: глагодвигательные нарушения (птоз, диплопия), бульбарный симптомокомплекс (дисфония, дизартрия, дисфагия), мышечная слабость различной локализации (слабость мимической/жевательной мускулатуры, слабость мышц шеи и конечностей), а также затруднение дыхания (одышка). Частота встречаемости этих же симптомов дебюта миастении нами была проанализирована в двух группах сравнения – молодого и среднего возраста (таблица 5).

Таблица 5 – Частота симптомов дебюта миастении в разных возрастных группах (в абс. числах и % от числа больных в каждой возрастной группе)

Симптомы	От 18 до 44 лет (N = 84)		От 45 до 59 лет (N = 69)		От 60 лет и старше (N = 162)		Всего	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Птоз	33	39,3	48	69,6	105	64,8	186	<0,001*
Диплопия	36	42,9	31	44,9	69	42,6	136	0,95
Слабость рук/ног	38	45,2	14	20,3	42	25,9	94	0,001*
Дизартрия	14	16,7	12	17,4	40	24,7	66	0,24
Дисфагия	13	15,5	12	17,4	39	24,1	64	0,22
Слабость жевательной мускулатуры	12	14,3	6	8,7	17	10,5	35	0,52
Слабость шеи	6	7,1	7	10,1	19	11,7	32	0,53
Дисфония	12	14,3	5	7,2	13	8,0	30	0,22
Изолированный бульбарный синдром	2	2,4	6	8,7	14	8,6	22	0,15
Одышка	5	6,0	4	5,8	12	7,4	21	0,87
Слабость мимической мускулатуры	10	11,9	–	–	2	1,2	12	<0,001*

В группе пациентов пожилого и среднего возрастов наиболее характерным симптомом дебюта миастении являлся птоз, который был выявлен у 64,8 % (105 больных) и 69,6 % (48 больных) пациентов соответственно. В группе пациентов с

дебютом заболевания в возрасте от 18 до 44 лет миастения чаще дебютировала со слабости мышц конечностей (38 пациентов – 45,2 %) ($p = 0,001$) и мимической мускулатуры (10 пациентов – 11,9 %), ($p < 0,001$).

Бульбарный симптомокомплекс не подтвердил своей специфичности и с одинаковой частотой был отмечен в дебюте заболевания пациентов всех возрастных групп. Детализация проявлений бульбарных нарушений проведена нами в целях демонстрации его гетерогенности. Так, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, у пациентов с поздним дебютом несколько чаще встречались дисфагия и дизартрия: у 39 пациентов (24,1 %) и 40 пациентов (24,7 %) соответственно, тогда как дисфония с некоторым преобладанием была наиболее характерна для пациентов молодого возраста (12 пациентов – 14,3 %).

По нашим данным, манифестация миастении была представлена изолированной бульбарной дисфункцией у 14 пожилых пациентов (8,6 %), у 6 пациентов (8,7 %) среднего возраста и 2-х пациентов (2,4 %) молодого возраста. Несмотря на полученные результаты, отличия между группами не были статистически значимыми ($p = 0,15$).

Дебют миастении у пациентов пожилого возраста с изолированной бульбарной дисфункции при отсутствии глазодвигательных нарушений, а также при сохранной силе скелетных мышц вызывает значительные затруднения в диагностике, особенно на ранних этапах. Для иллюстрации приведем следующее клиническое наблюдение: пациентка Б., 76 лет, поступила в один из городских стационаров с жалобами на нарушение речи по типу нечеткости и ощущения «каши во рту», носовой оттенок голоса, головокружение и общую слабость. Анамнез был отягощен наличием гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, а также нестабильной стенокардией, в связи с чем год назад пациентка перенесла оперативное вмешательство – аортокоронарное шунтирование. После проведения лабораторного и инструментального обследования (по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга – без клинически значимых изменений), учитывая высокие риски развития сердечно-сосудистых осложнений, был выставлен предварительный диагноз «Острое нарушение моз-

гового кровообращения по ишемическому типу в вертебрально-базилярном бассейне». Принимая во внимание то, что пациентка поступила в период терапевтического окна (от момента появления жалоб до прибытия в стационар прошло около 2,5 часов) было принято решение о проведении тромболитической терапии согласно протоколам ведения больных с острым нарушением мозгового кровообращения. По прошествии суток с момента введения тромболитического препарата на контрольной МСКТ признаков ишемического очага, геморрагической трансформации не выявлено. За время госпитализации жалобы на головокружение и общая слабость регрессировали, что было принято за эффект ТЛТ. Однако в течение всего периода госпитализации у пациентки периодически возникали жалобы на нечеткость речи, преимущественно в вечернее время. Пациентка выписана через 15 суток на амбулаторный этап лечения. Спустя один месяц на фоне сохраняющихся нарушений речи возникли птоз левого века и общая слабость, в связи с чем была осмотрена неврологом, которым была заподозрена миастения. Проведенная прозериновая проба оказалась положительной. При проведении электронейромиографического исследования выявлено нарушение нервно-мышечной передачи по постсинаптическому типу, декремент М-ответа 14 %. Уровень антител к АХР – 11,52 нмоль/л. Установлен диагноз: «Аутоиммунная генерализованная миастения, класс IIВ по MGFA». На фоне проведения симптоматической терапии (пиридостигмин 60 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки) состояние пациентки улучшилось, регрессировал птоз, нарушение речи и общая слабость. Это наблюдение демонстрирует трудности распознавания миастении у пациентов пожилого возраста, когда наличие изолированной бульбарной дисфункции приводит к ошибочной трактовке симптомов, установке неверного диагноза и неправильной тактике терапии.

Слабость шеи или так называемый «симптом вислой шеи» («drop head») встречался у 32 пациентов (10,2 %) с некоторым преобладанием у пациентов с поздним началом миастении – 19 пациентов (11,7 %). Кроме того, у пациентов пожилого возраста было отмечено сочетание в дебюте миастении симптома «вислой шеи» с бульбарным синдромом – у 17 пациентов из 32 ($p = 0,009$).

Отдельным немаловажным симптомом дебюта миастении является одышка как результат слабости дыхательных мышц и диафрагмы. По результатам нашего исследования данный симптом был отмечен у 21 пациента (6,7 %) без статистически значимой разницы в разных возрастных группах ($p = 0,87$).

1.3 Тяжесть течения миастении и кризы

Тяжесть клинического течения миастении у пациентов с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше, оцениваемая по шкале MGFA, в нашем исследовании была сопоставима с таковой у пациентов молодого и среднего возраста (таблица 6).

Таблица 6 – Тяжесть миастении по классификации MGFA (в абс. числах и % от числа больных в каждой возрастной группе)

Тяжесть по MGFA	От 18 до 44 лет (N = 84)		От 45 до 59 лет (N = 69)		От 60 лет и старше (N = 162)		Всего	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
I	14	16,7	14	20,3	17	10,5	45	0,07
IIA	34	40,5	21	30,4	48	29,6	103	
IIB	6	7,1	14	20,3	26	16,0	46	
IIIA	10	11,9	10	14,5	25	15,4	45	
IIIB	16	19,0	7	10,1	41	25,3	64	
IVa	4	4,8	3	4,3	5	3,1	12	

Значимой разницы по тяжести течения миастении не было выявлено не только при сравнении между возрастными группами, но и при значениях возраста дебюта миастении в качестве непрерывной переменной (рисунок 3).

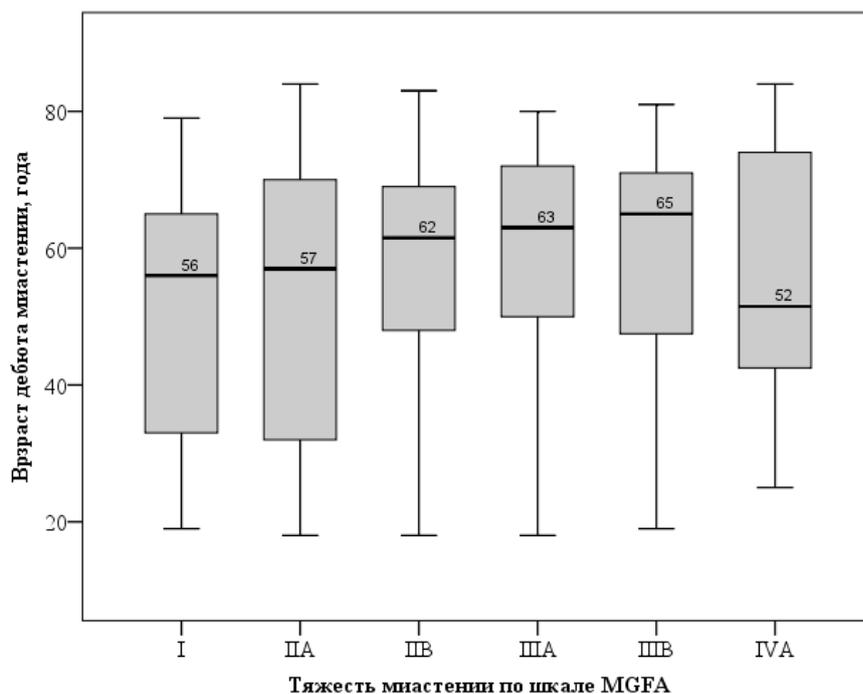


Рисунок 3 – Тяжесть миастении по шкале MGFA в зависимости от возраста дебюта заболевания

Кризисы осложняли течение миастении у 22 пациентов (7 %). Частота кризисов у больных с дебютом заболевания в пожилом возрасте была значительно ниже. Так, из 162 больных с дебютом миастении в возрасте 60 лет и старше кризисы осложняли течение заболевания лишь у пяти пациентов (3,1 %) в первые пять лет заболевания, в то время как в группах сравнения кризовое течение миастении наблюдали чаще – у девяти пациентов молодого возраста (10,7 %) и у восьми пациентов с дебютом миастении в среднем возрасте (11,6 %) (таблица 7).

Таблица 7 – Частота кризисов у пациентов с миастенией (в абс. числах и % от числа больных в каждой возрастной группе)

Показатель	От 18 до 44 лет (N = 84)		От 45 до 59 лет (N = 69)		От 60 лет и старше (N = 162)		Всего	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Кризис в анамнезе	9	10,7	8	11,6	5	3,1	22	0,02

При оценке риска развития кризисов с дебютом миастении до 60 лет и после нами были получены следующие результаты: ОШ 0,25 [95 % ДИ: 0,09–0,7].

Таким образом, у больных с дебютом миастении в возрасте 60 лет и старше риск развития криза был в четыре раза меньше, чем у пациентов с началом заболевания в более молодом возрасте – от 18 до 59 лет.

3.4 Патология вилочковой железы

Изменения ВЖ: гиперплазия, персистенция и тимомы достоверно реже встречались в группе пациентов с дебютом миастении в пожилом возрасте (1,3 %; 1,3 %; 5,1 % соответственно). Такая же закономерность отмечена и при дебюте миастении в среднем возрасте (1,8 %; 3,6 %; 5,4 % соответственно), тогда как в группе пациентов молодого возраста от 18 до 44 лет частота патологии ВЖ существенно выше (33,3 %; 21,1 %; 7 % соответственно) (таблица 8).

Таблица 8 – Частота патологии вилочковой железы у пациентов с миастенией (в абс. числах и % от числа пациентов в каждой возрастной группе)

Тимус	От 18 до 44 лет (N = 84)		От 45 до 59 лет (N = 69)		От 60 лет и старше (N = 162)		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Нет	22	38,6	50	89,3	144	92,3	<0,001 p ₁ -p ₂ = <0,001 p ₁ -p ₃ = <0,001 p ₂ -p ₃ = 0,74
Гиперплазия	19	33,3	1	1,8	2	1,3	
Персистенция	12	21,1	2	3,6	2	1,3	
Тимомы	4	7,0	3	5,4	8	5,1	

При множественном попарном сравнении статистически значимые отличия в частоте развития патологии ВЖ были установлены между группами пациентов молодого и среднего возраста, а также молодого и пожилого возраста, тогда как группы среднего и пожилого возраста были сопоставимы.

Таким образом, установлено, что патология тимуса в группе больных пожилого возраста встречается значительно реже, особенно по сравнению с пациентами молодого возраста.

3.5 Иммунологические исследования

Одним из основополагающих методов диагностики миастении является исследование титра аутоантител, прежде всего к АХР и титину. Известно, что отсутствие повышенных титров указанных антител в сыворотке крови не опровергает достоверность диагноза миастении, так как имеются особые «серонегативные» формы заболевания, когда не обнаруживаются аутоантитела к АХР, но есть другие типы аутоантител (АТ к MUSK, LRP-4 и к другим антигенным мишеням нейромоторного аппарата). Таким образом, в соответствии с критериями диагностики миастении всем пациентам с подозрением на это заболевание следует проводить серодиагностику.

Антитела к АХР мы исследовали у 147 пациентов (46,7 %), среди них 12 пациентов (8,2 %) были серонегативными. В нашем исследовании у пациентов с поздним дебютом миастении уровень антител к АХР имел тенденцию к более высоким показателям (Me 12 нмоль/л), чем у пациентов групп сравнения, однако он не достигал статистически значимых отличий ($p = 0,05$) (таблица 9, рисунок 4).

Таблица 9 – Концентрация антител к АХР (нмоль/л) среди разных возрастных групп

Показатель	От 18 до 44 лет (N = 30)	От 45 до 59 лет (N = 27)	От 60 лет и старше (N = 90)	Всего (N = 147)	P
Антитела к АХР (нмоль/л)	10,3 [3,2–14,52]	10,50 [4,76–12,96]	11,96 [9,36–15,44]	11,56 [6,29–15,32]	0,05

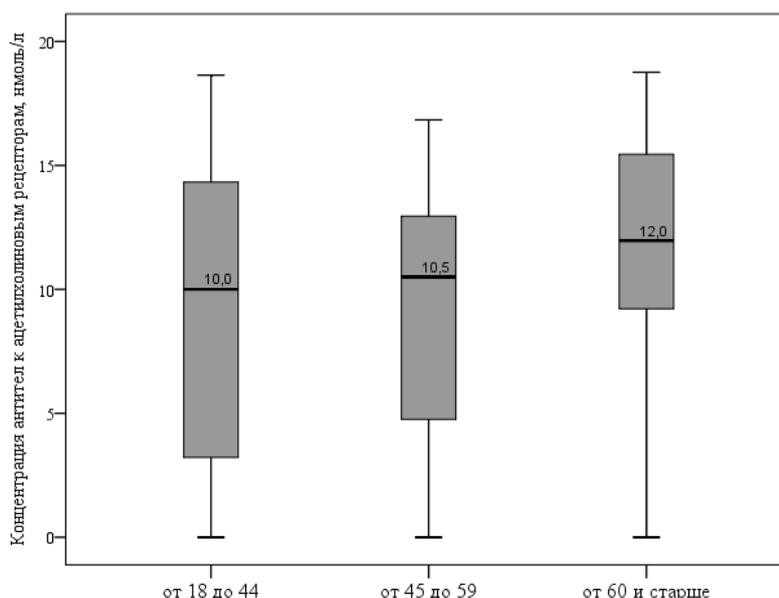


Рисунок 4 – Уровень антител к АХР (нмоль/л) среди разных возрастных групп

При сопоставлении концентрации уровня антител к АХР в исследуемой выборке в зависимости от патологии ВЖ также не было выявлено значимых различий – 105 пациентов (71,4 %) без патологии тимуса, 25 пациентов (17 %) с патологией ВЖ и 17 пациентов (11,6 %) с проведенной ТЭ ($p = 0,8$).

При анализе взаимосвязи тяжести течения миастении по шкале MGFA с титром антител к АХР первоначально был получен статистически значимый результат ($p = 0,04$), однако при множественных попарных сравнениях отличий между группами выявлено не было ($p > 0,05$), поэтому первоначальные данные были расценены как ложноположительные. Таким образом, в нашем исследовании концентрация антител к АХР не была ассоциирована с тяжестью заболевания.

Антитела к титину были исследованы у 119 пациентов (37,8 %), среди них 39 пациентов (32,8 %) оказались серонегативными в отношении этого типа антител. У пациентов с дебютом миастении в пожилом возрасте мы выявили высокие значения титра антител к титину (Me 1:160). Попарные сравнения выявили статистически значимые отличия только между группами молодых и пожилых пациентов ($p = 0,001$), тогда как между группами молодого и среднего возраста ($p = 0,8$), а

также между группами среднего и пожилого возраста различий выявлено не было ($p = 0,1$) (таблица 10, рисунок 5).

Таблица 10 – Титр антител к титину у пациентов разных возрастных групп

Показатель	От 18 до 44 лет (N = 20)	От 45 до 59 лет (N = 23)	От 60 лет и старше (N = 76)	Всего (N = 119)	P
Антитела к титину (титр)	0 [0–1:40]	1:80 [0–1:120]	1:160 [0–1:320]	1:80 [0–1:240]	0,001 $p_1-p_2:0,8$ $p_2-p_3:0,1$ $p_3-p_1:0,001^*$

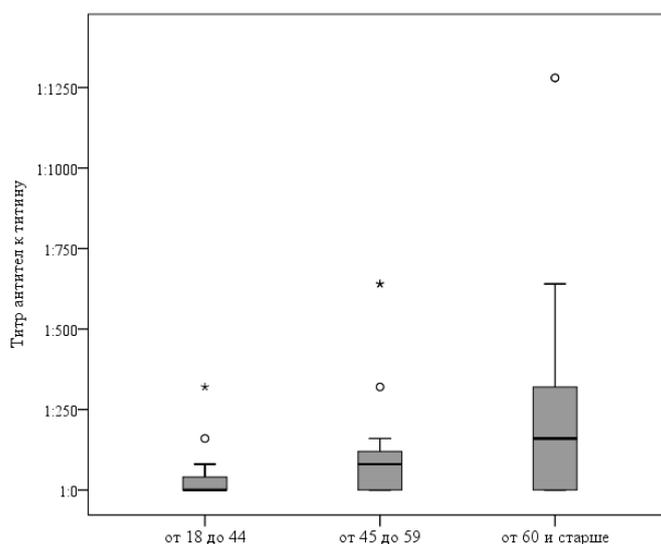


Рисунок 5 – Уровень титра антител к титину у пациентов разных возрастных групп

Тяжесть течения миастении у пациентов с дебютом заболевания в пожилом возрасте не зависела от уровня антител к титину ($p = 0,8$). При оценке взаимосвязи титра антител к титину с наличием патологии ВЖ статистически значимых различий также выявлено не было ($p = 0,07$).

Среди исследуемых лишь шесть пациентов (2 %) были дважды серонегативными в отношении антител к АХР и титину, два из них относились к старшей возрастной группе, а четыре – к группе среднего возраста.

Исходя из полученных результатов, для пациентов с поздним дебютом миастении значимым является не только исследование сыворотки крови на предмет

определения уровня антител к АХР, но также и определение титра антител к титину. Выявление повышенного титра антител к АХР и титину имеет важное диагностическое значение как у пациентов с дебютом заболевания в 60 лет и старше, так и в других возрастных группах. Однако прогностической значимости для определения тяжести течения миастении у пожилых пациентов, согласно нашим данным, эти серологические показатели не имеют.

3.6 Сопутствующая соматическая патология

У пациентов с поздним дебютом миастении особое внимание мы уделяли наличию сопутствующей соматической патологии и ее влиянию на тяжесть течения миастении. Учитывали наличие сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний, патологии дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и нарушений углеводного обмена, сравнивая частоту этих заболеваний у пациентов разных возрастных групп (таблица 11).

Таблица 11 – Частота соматической патологии у пациентов с миастенией (в абс. числах и % от числа больных в каждой возрастной группе)

Сопутствующие заболевания	От 18 до 44 лет (N = 84)		От 45 до 59 лет (N = 69)		От 60 лет и старше (N = 162)		Всего	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Ишемическая болезнь сердца	–	–	13	18,8	74	45,7	87	<0,001
Инфаркт миокарда	–	–	–	–	11	6,8	11	0,004
Гипертоническая болезнь	8	9,5	43	62,3	144	88,9	195	<0,001
Сахарный диабет	3	3,6	13	18,8	39	24,1	55	<0,001
Острое нарушение мозгового кровообращения	–	–	2	13,3	13	86,7	15	0,014
Заболевания желудочно-кишечного тракта	42	50,0	41	59,4	78	48,1	161	0,28
Заболевания дыхательной системы	6	7,1	13	18,8	28	17,3	47	0,06

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, а также острое нарушение мозгового кровообращения закономерно чаще встречались в группе пожилых пациентов, тогда как заболевания ЖКТ и дыхательной системы встречались во всех возрастных группах с одинаковой частотой.

Наше исследование показало, что такие хронические заболевания, как гипертоническая болезнь ($p = 0,2$), ранее перенесенный инсульт ($p = 0,67$), инфаркт миокарда ($p = 0,66$), сахарный диабет ($p = 0,19$) и патология ЖКТ ($p = 0,16$), не оказывали негативного влияния на тяжесть течения миастении у пациентов пожилого возраста.

При анализе связи тяжести клинических проявлений с сопутствующей патологией наличие у пациентов ишемической болезни сердца представило сложность интерпретации. 22 пациента (25,3 %) из них имели степень тяжести миастении IIА по MGFA и 23 пациента (26,4 %) – IIIВ по MGFA (рисунок 6).

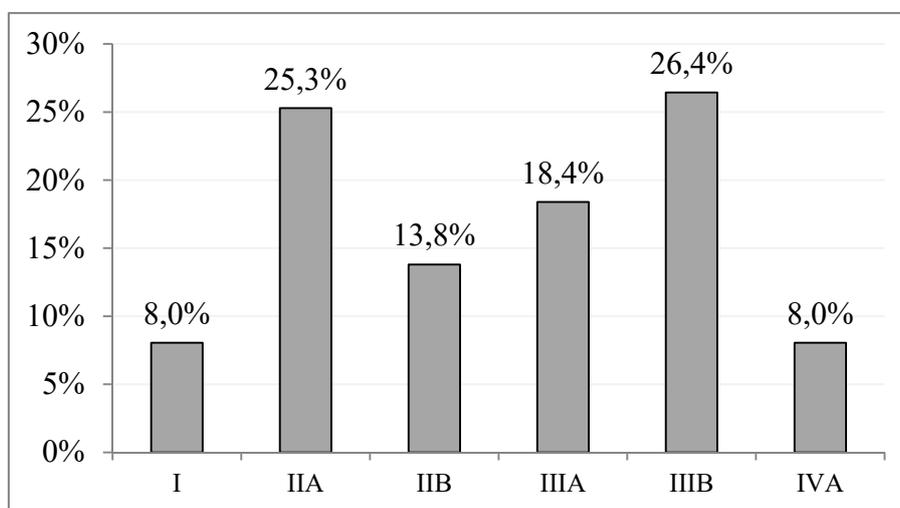


Рисунок 6 – Распределение пациентов по степеням тяжести миастении с сопутствующей ИБС (в % от числа больных с ИБС)

Несмотря на наличие статистически значимых отличий ($p = 0,01$), распределение пациентов по степени тяжести согласно MGFA было практически равным между IIА и IIIВ степенями тяжести, поэтому однозначного вывода об отягоща-

ющем влиянии ИБС на клинические проявления миастении у пожилых сделать не удалось.

Единственной соматической патологией, ассоциированной с более тяжелым клиническим течением миастении, оказались заболевания дыхательной системы. Из 47 пациентов у 14 больных (29,8%) тяжесть миастении соответствовала степени ШВ по MGFA ($p=0,01$) и была представлена следующими нозологиями: бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит (ХОБЛ), трахеобронхит и пневмония (таблица 12).

Таблица 12 – Частота бронхо-легочной патологии у пациентов с миастенией в разных возрастных группах (в абс. числах и % от числа больных в каждой возрастной группе)

Заболевания дыхательной системы	От 18 до 44 лет (N = 84)		От 45 до 59 лет (N = 69)		От 60 лет и старше (N = 162)		Всего	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Хронический обструктивный бронхит	2	2,4	5	7,2	13	8,0	20	0,06
Бронхиальная астма	1	1,2	4	5,8	13	8,0	18	
Другие (трахеобронхит, пневмония)	3	3,6	4	5,8	2	1,2	9	

Из 47 пациентов (100%) с сопутствующими заболеваниями дыхательной системы пожилые пациенты составили большую часть – 30 пациентов (63,8%), как и с тяжестью ШВ – 10 (71,4%) из 14 пациентов (100%) также были лицами пожилого возраста. Распределение пациентов с сопутствующей патологией дыхательной системы по тяжести течения миастении представлено в таблице 13 и рисунке 7.

Таблица 13 – Распределение пациентов с сопутствующей бронхо-легочной патологией по степени тяжести миастении MGFA (в абс. числах и % от общего числа больных)

Тяжесть миастении по MGFA	Возрастные группы						Итого	
	От 18 до 44 лет (N=5)		От 45 до 59 лет (N=12)		От 60 лет и старше (N=30)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	-	-	1	2,1	-	-	1	2,1
IIA	1	2,1	3	6,4	7	14,9	11	23,4
IIIB	-	-	3	6,4	4	8,5	7	14,9
IIIA	2	4,3	1	2,1	7	14,9	10	21,3
IIIB	1	2,1	3	6,4	10	21,3	14	29,8
IVA	1	2,1	1	2,1	2	4,3	4	8,5
Итого	5	10,6	12	25,5	30	63,8	47	100

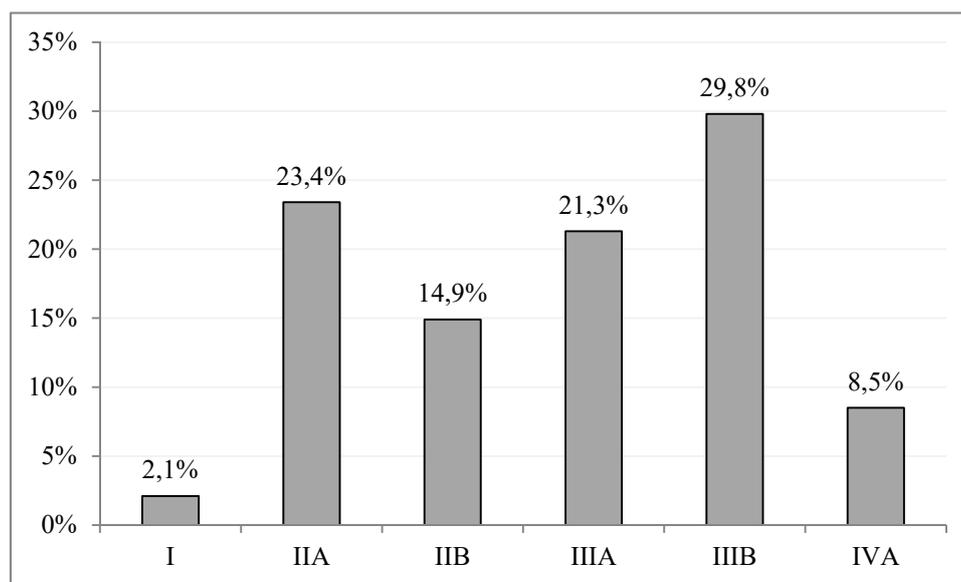


Рисунок 7 – Тяжесть миастении по MGFA у пациентов с сопутствующей бронхо-легочной патологией

Таким образом, наличие у пациентов с поздним дебютом миастении сопутствующей бронхо-легочной патологии предрасполагает к более тяжелому течению заболевания и выраженным клиническим проявлениям миастении с вовлечением в большинстве случаев орофарингеальной и/или дыхательной мускулатуры,

слабостью глазодвигательных мышц в сочетании с умеренной слабостью скелетной мускулатуры (ШВ по MGFA).

3.7 Сопутствующие иммуноопосредованные заболевания

Данная группа заболеваний представляет как научный, так и практический интерес, так как сходные патогенетические механизмы (нарушение регуляторных механизмов иммунной системы, гиперпродукция антител и т. д.) могут влиять на течение и прогрессирование как миастении, так и другого иммуноопосредованного заболевания. В нашем исследовании сопутствующая иммуноопосредованная патология была выявлена у 71 пациента (22,5 %), с одинаковой частотой встречалась во всех возрастных группах (таблица 14) и не влияла на тяжесть течения миастении ($p = 0,07$).

Таблица 14 – Частота иммуноопосредованных заболеваний среди разных возрастных групп (в абс. числах и % от числа больных в каждой возрастной группе)

Показатель	От 18 до 44 лет (N = 84)		От 45 до 59 лет (N = 69)		От 60 лет и старше (N = 162)		Всего	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Иммуноопосредованные заболевания	21	25,0	17	24,6	33	20,4	71 (22,5 %)	0,64

Иммуноопосредованные заболевания представлены: аутоиммунным тиреодитом, болезнью Грейвса, аутоиммунной офтальмопатией, бронхиальной астмой, ревматоидным артритом, псориазом, витилиго, болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом (таблица 15).

Таблица 15 – Частота иммуноопосредованных заболеваний у пациентов с миастенией (в % и абс. числах от количества больных с иммуноопосредованными заболеваниями)

Заболевания	Количество пациентов	
	Абс.	%
Аутоиммунный тиреозит	34	56,33
Бронхиальная астма	18	25,35
Аутоиммунная офтальмопатия	6	8,45
Ревматоидный артрит	4	5,63
Болезнь Грейвса	3	4,22
Псориаз	3	4,22
Витилиго	1	1,4
Неспецифический язвенный колит	1	1,4
Болезнь Крона	1	1,4

Самым частым видом патологии данного спектра был аутоиммунный тиреозит, который был выявлен у 34 пациентов (56,3 %), тогда как другие иммуноопосредованные заболевания встречались значительно реже.

3.8 Полиморбидность и ее влияние на тяжесть течения миастении

Мы проводили детальное изучение структуры полиморбидности у пациентов пожилого возраста (162 пациента) с помощью гериатрического варианта кумулятивной шкалы коморбидности CIRS-G.

Оценку проводили по 5-балльной шкале, где «0» – отсутствие заболеваний выбранной системы, «1» – легкие отклонения от нормы или перенесенные в прошлом заболевания, «2» – болезни, приводящие к необходимости медикаментозной терапии, «3» – заболевания, ставшие причиной инвалидности, «4» – тяжелая органная недостаточность, требующая проведения неотложной терапии.

Согласно проведенному нами анализу, соматический статус пациентов с дебютом миастении в возрасте 60 лет и старше в значительной мере отягощен сердечно-сосудистой патологией: с заболеваниями сердца наблюдали 85 пациентов

(52,5 %), с заболеваниями сосудов 144 пациента (88,8 %). Следующие по частоте встречаемости: заболевания верхних отделов ЖКТ – 56 пациентов (34,5 %), эндокринная патология – 42 пациента (25,9 %), патология печени – 29 пациентов (17,9%).

Кроме того, клинический интерес представляли такие показатели, как общее количество сопутствующих заболеваний, в том числе оцененных на 3 балла. Так, более половины больных исследуемой группы – 96 пациентов (59,3 %) – имели как минимум одно инвалидизирующее заболевание, большая часть этой группы была представлена сосудистой патологией – 69 пациентов (42,6 %), реже заболеваниями сердца – 8 пациентов (4,9 %) и опорно-двигательной системы и кожных покровов – 7 пациентов (4,3 %) (таблица 16).

Таблица 16 – Оценка сопутствующих заболеваний с помощью шкалы CIRS-G у больных с дебютом миастении в 60 лет и старше (в абс. числах и %)

Возможные заболевания	Баллы								Итого	
	1		2		3		4			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Болезни сердца	51	31,5	26	16	8	4,9	–	–	85	52,5
Болезни сосудов	8	4,9	66	40,7	69	42,6	1	0,6	144	88,8
Болезни кроветворной системы	11	6,8	3	1,8	–	–	–	–	14	8,6
Болезни органов дыхания	19	11,7	9	5,5	–	–	–	–	28	17,2
Болезни глаз, носа, ушей, глотки и гортани	25	15,4	6	3,7	1	0,6	–	–	32	19,7
Болезни верхних отделов ЖКТ	34	21	19	11,7	3	1,8	–	–	56	34,5
Болезни нижних отделов ЖКТ	10	6,2	9	5,5	3	1,8	–	–	22	13,5
Болезни печени	10	6,2	19	11,7	–	–	–	–	29	17,9
Болезни почек	9	5,5	–	–	1	0,6	–	–	10	6,1
Болезни органов мочеполовой системы	16	9,8	4	2,5	–	–	–	–	20	12,3
Болезни органов опорно-двигательной системы и кожных покровов	7	4,3	11	6,8	7	4,3	–	–	25	15,4
Болезни центральной и периферической нервной системы	–	–	12	7,4	1	0,6	–	–	13	8,02

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Болезни эндокринной системы и нарушения метаболизма	20	12,4	19	11,7	2	1,2	1	0,6	42	25,9
Психические нарушения	11	6,8	–	–	–	–	–	–	11	6,8
Оценка злокачественных опухолей	–	–	4	2,5	1	0,6	–	–	5	3,1
Другие заболевания	1	0,6	2	1,2	–	–	–	–	3	1,8
Общее количество заболеваний, медиана	Me 4 [Q1–Q3: 3–6]									
Сумма баллов, медиана	Me 6 баллов [Q1–Q3: 5,36–6,61]									
Индекс тяжести: общий балл/общее количество заболеваний	1,33 [Q1–Q3: 1–2]									
Количество заболеваний, оцененных на 3 балла	96 (59,3 %)									
Количество заболеваний, оцененных на 4 балла	2 (1,2 %)									

Медиана суммарного балла по шкале CIRS–G для исследуемой группы составила 6 баллов [Q1–Q3: 5,36–6,61], что соответствует существенной коморбидности пациента (Скворцова Н.В. и др., 2018). Данный показатель с тяжестью течения миастении по MGFA ассоциирован не был ($p = 0,1$) (рисунок 8).

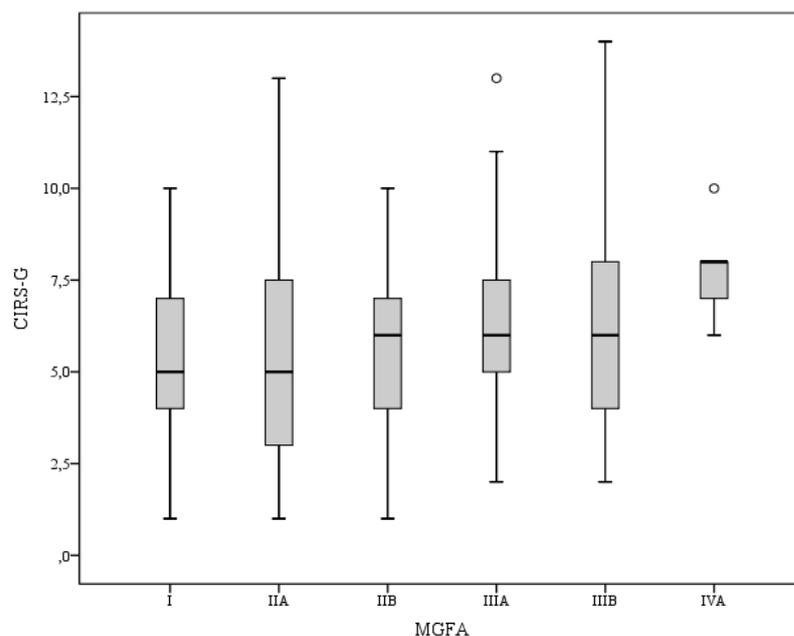


Рисунок 8 – Зависимость суммы баллов по шкале CIRS-G и тяжести миастении по MGFA среди больных пожилого возраста

Мы провели анализ влияния количества сопутствующих соматических заболеваний у пациентов пожилого возраста на тяжесть течения миастении и установили, что тяжесть течения миастении по шкале MGFA ассоциируется с количеством учтенных в шкале CIRS-G сопутствующих заболеваний. Количество больных с одним или более сопутствующими заболеваниями 3-й степени выраженности (заболевание, ставшее причиной инвалидности) составило 96 пациентов (59,3 %). Нами показано, что у пациентов пожилого возраста со степенью тяжести миастении IIIВ (41 пациент – 25,3 %) и IVА (5 пациентов – 3,1 %) количество сопутствующих заболеваний в среднем составило 5. Тогда как у пациентов со степенью тяжести I (17 пациентов – 10,5 %), IIА (48 пациентов – 29,6 %), IIВ (26 пациентов – 16 %) и IIIА (25 пациентов – 15,4 %), количество сопутствующих заболеваний составило 4, отличия были статистически значимыми ($p = 0,02$) (рисунок 9).

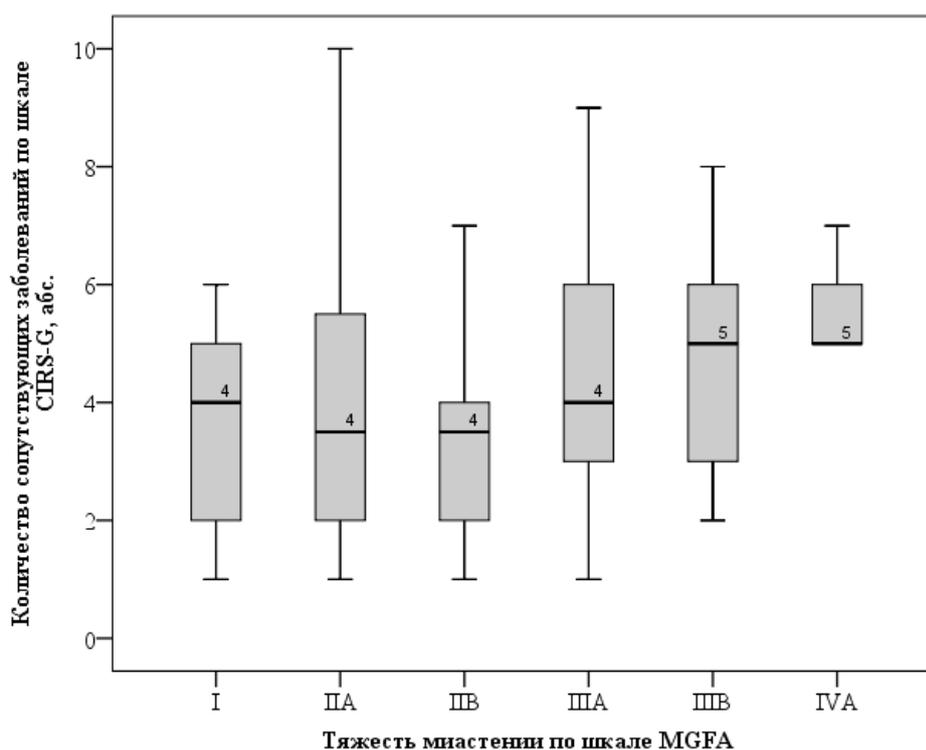


Рисунок 9 – Количество сопутствующих заболеваний у пациентов с миастенией разной степени тяжести по MGFA среди больных пожилого возраста

Таким образом, нами установлено, что при наличии у пожилых пациентов сопутствующих заболеваний в количестве от одного до четырех тяжесть течения

миастении колеблется в пределах от легкой до умеренной или средней степени без бульбарных и/или дыхательных расстройств. При наличии у пожилых пациентов пяти и более сопутствующих заболеваний миастения приобретает среднюю или тяжелую степень тяжести с развитием бульбарной и/или дыхательной дисфункции.

Исходя из вышесказанного нами было сделано следующее заключение: наличие отдельных сопутствующих соматических заболеваний, за исключением бронхо-легочной патологии, а также возраст дебюта миастении не оказывают отрицательного влияния на клинические проявления и тяжесть течения миастении. Однако наличие пяти и более сопутствующих заболеваний предопределяет возможность более тяжелого течения миастении с развитием в части случаев IIIВ или IVА степеней тяжести по MGFA. Следовательно, количество сопутствующих заболеваний у пациентов с дебютом миастении в пожилом возрасте может служить прогностическим маркером: при увеличении количества сопутствующих заболеваний до пяти и более прогноз течения миастении ухудшается.

Глава 4. ОСОБЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

4.1 Ингибиторы ацетилхолинэстеразы

В нашем исследовании для компенсации миастенических симптомов пациентам с дебютом миастении в пожилом возрасте использовали АХЭП, так же как и пациентам с дебютом заболевания в молодом и среднем возрасте (таблица 17), суточные дозы препаратов были сопоставимы в разных возрастных группах (таблица 18).

Таблица 17 – Частота назначения АХЭП в разных возрастных группах дебюта миастении (в абс. числах и % от числа больных в каждой возрастной группе)

Препараты, мг	От 18 до 44 лет (N = 84)		От 45 до 59 лет (N = 69)		От 60 лет и старше (N = 162)		Всего	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Пиридостигмин	75	89,3	65	94,2	155	95,7	295	0,15
Неостигмин	15	17,9	15	21,7	36	22,2	66	0,72
Ипидакрин	2	2,4	1	1,4	1	0,6	4	0,56

Таблица 18 – Суточные дозы пиридостигмина (мг) в разных возрастных группах дебюта миастении

Возрастные группы	Пиридостигмин, мг/сут		P
	Me	Q1–Q3	
От 18 до 44 лет	180	120–240	0,78
От 45 до 59 лет	180	180–240	
От 60 лет и старше	180	180–240	

Регулярное применение неостигмина и ипидакрин у части пациентов в нашем исследовании было необходимо при развитии выраженных побочных эффектов от применения пиридостигмина или же в качестве дополнительной терапии для купирования симптомов в течение суток.

Назначение АХЭП с коротким периодом полувыведения (для неостигмина 51–90 минут) сопряжено с риском развития холинергического криза, так как при быстром улучшении состояния пациенты зачастую самостоятельно увеличивают кратность его приема (Лапшина О.В. и др., 2017). В нашей выборке неостигмин в сочетании с пиридостигмином применяли у 54 пациентов пожилого возраста, у остальных 12 пациентов симптоматическую терапию проводили только неостигмином. Средние суточные дозы были сопоставимы среди всех возрастных групп (таблица 19).

Таблица 19 – Средние суточные дозы неостигмина (мг) у пациентов разных возрастных групп

Возрастные группы	Неостигмин, мг		P
	Me	Q1–Q3	
От 18 до 44 лет	45	30–45	0,64
От 45 до 59 лет	30	30–52,5	
От 60 лет и старше	45	30–60	

Ипидакрин применяли в четырех случаях в дозе 60 мг, три из которых в сочетании с пиридостигмином и в одном случае ипидакрин был единственным симптоматическим средством.

АХЭП являются неотъемлемой частью терапии миастении при лечении пациентов любого возраста. Суточная потребность в них, согласно полученным нами результатам, сопоставима среди всех возрастных групп. Однако у лиц пожилого возраста при назначении АХЭП необходимо учитывать наличие сопутствующей соматической патологии, в том числе бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, ишемической болезни сердца, и подходить к назначению данной группы препаратов нужно с осторожностью.

4.2 Глюкокортикостероидная терапия

В нашем исследовании ГКС были назначены 193 пациентам (61,3 %), из них 105 больным (64,8 %) с поздним дебютом миастении, что соответствует высокой потребности старта патогенетической терапии в первые пять лет заболевания (таблица 20).

Таблица 20 – Частота применения ГКС в пересчете на преднизолон (в абс. числах и % от числа больных в каждой возрастной группе)

Препараты, мг	От 18 до 44 лет (N = 84)		От 45 до 59 лет (N = 69)		От 60 лет и старше (N = 162)		Всего	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
ГКС в пересчете на преднизолон	50	59,5	38	55,1	105	64,8	193	0,35

Средняя суточная доза ГКС у пациентов пожилого возраста статистически не отличалась от таковой в группах молодого и среднего возраста (таблица 21).

Таблица 21 – Суточные дозы ГКС (мг) в разных возрастных группах дебюта миастении в пересчете на преднизолон

Возрастные группы	ГКС в пересчете на преднизолон, мг		P
	Me	Q1–Q3	
От 18 до 44 лет	50	35–60	0,28
От 45 до 59 лет	47,5	25–60	
От 60 лет и старше	40	35–60	

Однако при назначении иммуносупрессивной терапии у пациентов с поздним дебютом заболевания и наличием сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и сахарного диабета имеются значительные ограничения применения ГКС в долгосрочной перспективе. Для иллюстрации приведем клинический пример.

Под нашим наблюдением находился пациент В., 80 лет, с диагностированной сероположительной аутоиммунной миастенией генерализованной формы, степенью ПВ по MGFA. За год до поступления был прооперирован по поводу высокодифференцированной тимомы ВЗ. Регулярная медикаментозная терапия в течение года с момента установления диагноза и проведения ТЭ осуществлялась пиридостигмином в дозе 180 мг/сут и преднизолоном 30 мг/сут. За два года до установленного диагноза миастении у пациента было острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне правой средней мозговой артерии, за три месяца – в вертебрально-базилярном бассейне. Также соматический статус был отягощен наличием пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (пациент регулярно принимал апиксабан, амиодарон), хронической обструктивной болезнью легких. Настоящая госпитализация была связана с острым возникновением нарушения речи и выраженным болевым синдромом в грудном отделе позвоночника. На момент поступления неврологический дефицит был обусловлен умеренной сенсомоторной афазией. По шкале NIHSS 3 балла. По данным МСКТ головного мозга: признаки острого нарушения мозгового кровообращения в бассейне левой задней мозговой артерии (рисунок 10).

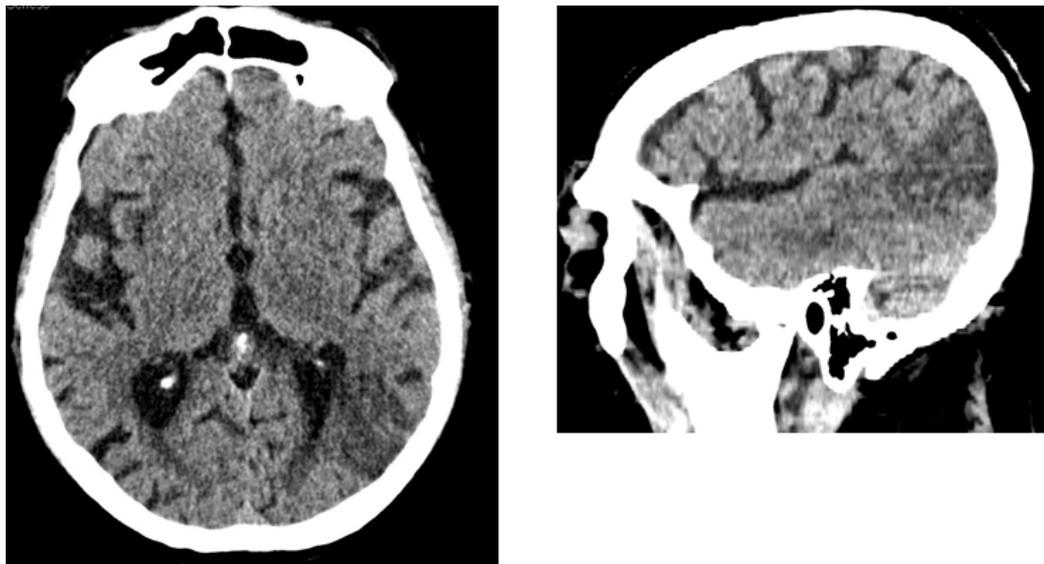


Рисунок 10 – Б-ной Б.А.С-в, № истории болезни 3758/1. МСКТ головного мозга: в левой затылочной доле определяется гиподенсная зона плотностью до +28НУ размерами 4,2×2,5×4,2 см с нечеткими неровными контурами

По данным МСКТ грудного отдела позвоночника: компрессионный перелом девятого грудного позвонка I степени на фоне остеопороза (рисунок 11).

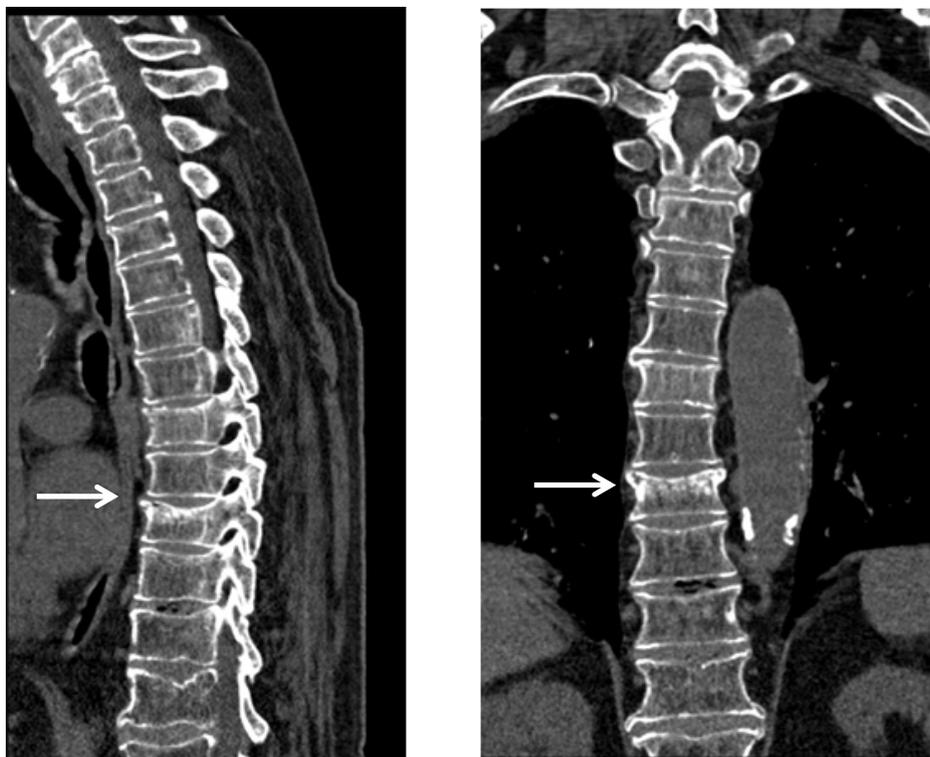


Рисунок 11 – Б-ной Б.А.С-в, № истории болезни 3758/1. МСКТ шейно-грудного отдела позвоночника: компрессионный перелом тела Th9 I степени на фоне остеопороза

Проведение ТЛТ было противопоказано в связи с постоянным приемом новых оральных антикоагулянтов, а также малым неврологическим дефицитом, по шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS) три балла. Срок стационарного пребывания пациента составил 17 суток. За это время пациент был консультирован врачом эндокринологом; установлен диагноз: стероид-индуцированный остеопороз, стероид-индуцированная гипергликемия. Неврологический дефицит регрессировал до одного балла (легкие афатические нарушения) по NIHSS.

Патогенетическая терапия была скорректирована: назначен азатиоприн в дозе 50 мг, дозу ГКС снижали на 5 мг в неделю, к моменту выписки доза ГКС составила 20 мг, а азатиоприна 100 мг в сутки.

Таким образом, у пациентов пожилого возраста с отягощающей соматической патологией при высоких рисках развития ГКС-ассоциированных осложнений следует рассмотреть возможность ранней редукции суточной дозы ГКС даже при удовлетворительной переносимости и наличии положительного терапевтического эффекта.

Часть наших пациентов (21 пациент – 6,6 %) получали ГКС в виде пульс-терапии, метилпреднизолон в дозе 1000 мг вводили в/в, у восьми больных (2,5 %) данный вид терапии был применен после плазмафереза (таблица 22).

Таблица 22 – Частота применения пульс-терапии метилпреднизолоном (в абс. числах и % от числа больных в разных возрастных группах)

Показатель	От 18 до 44 лет (N = 84)		От 45 до 59 лет (N = 69)		От 60 лет и старше (N = 162)		Всего	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Пульс-терапия метилпреднизолоном	6	7,1	9	13,0	6	3,7	21 (6,7%)	0,03 p ₁₋₂ = 0,22 p ₂₋₃ = 0,008 p ₁₋₃ = 0,23

Статистически значимо чаще пульс-терапию применяли в группе больных молодого и среднего возраста. Степень тяжести по MGFA среди пациентов колебалась от окулярной формы до тяжелой генерализованной формы с бульбарными нарушениями, статистически значимых отличий по группам тяжести заболевания установлено не было, однако все же чаще пульс-терапию проводили у пациентов с глазной формой миастении (таблица 23).

Таблица 23 – Распределение пациентов, пролеченных с применением пульс-терапии, по степени тяжести миастении (в абс. числах и % от числа пациентов, пролеченных с применением пульс-терапии)

Тяжесть по MGFA	Пульс-терапия метилпреднизолоном		P
	Абс.	%	
I	6	28,6	0,14
IIA	2	9,5	
IIIB	5	23,8	
IIIA	3	14,3	
IIIB	4	19	
IVA	1	4,8	

В отношении больных пожилого возраста пульс-терапия метилпреднизолоном не является предпочтительной в виду высокого риска развития осложнений. Для примера ниже приведем описание клинического случая.

Под нашим наблюдением находился пациент 67 лет, диагноз установлен 4,5 года назад (дебют миастении в 62 года). На момент поступления пациента тяжесть миастении соответствовала степени IIA по MGFA на фоне проводимой терапии пиридостигмином 180 мг/сут и преднизолоном 5 мг/сут. Терапия преднизолоном была инициирована с момента установления диагноза, однако пациенту ежегодно проводили пульс-терапию метилпреднизолоном в связи с нарастанием мышечной слабости и периодическим возникновением бульбарных симптомов. Суточная доза преднизолона на момент инициации терапии составляла 1 мг/кг с постепенным снижением дозы до 5 мг/сут, а затем и полной отмены.

Соматический статус пациента был отягощен наличием сахарного диабета 2-го типа, гипертонической болезни, ИБС. Кроме того, за неделю до осмотра пациент перенес острый трансмуральный инфаркт передней стенки левого желудочка, проведена реваскуляризация передней межжелудочковой артерии в экстренном порядке. При выполнении коронарографии был выявлен протяженный стеноз 80 % маргинальной ветви огибающей артерии (рисунок 12).

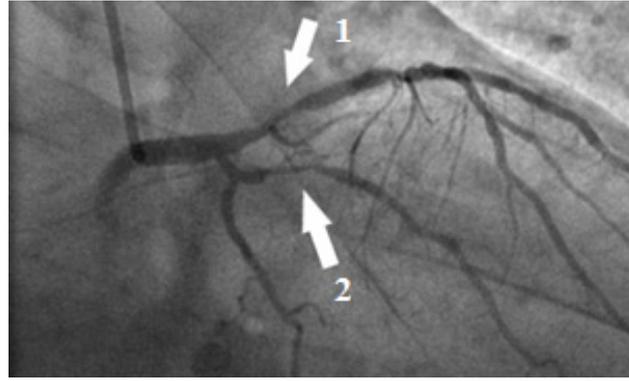


Рисунок 12 – Б-ной А.В.С-ин, № истории болезни 20038. Протяженный стеноз передней межжелудочковой (стрелка 1) артерии и маргинальной ветви огибающей артерии (стрелка 2)

Принимая во внимание наличие сердечно-сосудистой патологии, а также нарушение углеводного обмена, несмотря на удовлетворительную переносимость терапии ГКС, пациенту был назначен азатиоприн в дозе 100 мг/сут. В дальнейшем рекомендовано рассмотреть вопрос о полной отмене преднизолона неврологом по месту жительства.

4.3 Цитостатическая терапия

Лекарственные препараты из группы цитостатиков согласно ступенчатой схеме патогенетической терапии (Кузин М.И., Гехт Б.М., 1996) применяли на третьем этапе терапии миастении. Основные показания к их назначению – отсутствие удовлетворительного эффекта при использовании ГКС, развитие побочных реакций при их применении или противопоказаний к назначению ГКС.

По данным наших исследований, 115 пациентам (36,5 %) потребовалось назначение нестероидной иммуносупрессивной терапии в течение первых пяти лет от начала заболевания, среди них 61 пациент (37,7 %) – с дебютом миастении в возрасте 60 лет и старше (таблица 24).

Таблица 24 – Частота назначения цитостатиков среди разных возрастных групп
(в абс. числах и % от числа больных в каждой возрастной группе)

Препараты	От 18 до 44 лет (N = 84)		От 45 до 59 лет (N = 69)		От 60 лет и старше (N = 162)		Всего	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Азатиоприн	16	19,0	20	29,0	61	37,7	97	0,01 $p_{1-2} = 0,15$ $p_{2-3} = 0,20$ $p_{1-3} = 0,003$
Метотрексат	3	3,6	2	2,9	6	3,7	11	0,95
Циклофосфамид	3	3,6	1	1,4	1	0,6	5	0,21
Микофенолата мопетил	1	1,2	1	1,4	–	–	2	0,34

Как показали наши исследования, азатиоприн в качестве препарата выбора для больных миастенией был использован значительно чаще у больных с дебютом миастении в пожилом возрасте – 61 пациент (37,7 %) ($p = 0,01$) по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста: 16 пациентов (19 %) и 20 пациентов (29 %) соответственно.

Используемые суточные дозы азатиоприна для лечения миастении у больных с дебютом заболевания в пожилом возрасте составили 100 мг/сут и были достоверно ниже, чем таковые в группах пациентов молодого и среднего возраста (150 мг/сут) ($p = 0,03$) (таблица 25).

Таблица 25 – Суточные дозы азатиоприна (мг) среди разных возрастных групп

Возрастные группы	Азатиоприн, мг /сут		P
	Me	Q1–Q3	
От 18 до 44 лет	150	100–150	0,03 $p_{1-2} = 0,14$ $p_{2-3} = 0,4$ $p_{3-1} = 0,02$
От 45 до 59 лет	150	150–150	
От 60 лет и старше	100	100–150	

В нашем исследовании для проведения патогенетической терапии миастении у пациентов пожилого возраста значительно реже использовали метотрексат – у 6 пациентов – 3,7 %), так же как и у пациентов молодого и среднего возраста –

три (3,6 %) и два случая (2,9 %) соответственно). Во всех случаях метотрексат был назначен в связи с противопоказаниями к назначению ГКС и наличием побочных эффектов азатиоприна. Пациенты принимали метотрексат один раз в неделю в сопоставимых дозах среди разных возрастных групп (таблица 26).

Таблица 26 – Ежедневная доза метотрексата (мг) среди разных возрастных групп

Возрастные группы	Метотрексат, мг		P
	Me	Q1–Q3	
От 18 до 44 лет	15	8–15	0,39
От 45 до 59 лет	15	15–15	
От 60 лет и старше	7,5	7,5–13,2	

У восьми пациентов (пять пациентов пожилого возраста, два молодого и один пациент среднего возраста) терапию метотрексатом проводили в сочетании ГКС, и в трех случаях (по одному пациенту из каждой возрастной группы) метотрексат использовали в качестве единственного патогенетического средства.

4.4 Сочетанное применение средств симптоматической и патогенетической терапии при миастении

Наше исследование показало, что пациенты пожилого возраста по сравнению с другими возрастными группами чаще нуждались в трехкомпонентной медикаментозной схеме (АХЭП, ГКС и ЦС) для достижения регресса клинических проявлений миастении за период госпитализации как минимум на 1 степень по шкале MGFA. Так, 51 пациент (31,5 %) с поздним дебютом миастении в течение первых пяти лет заболевания получал трехкомпонентную терапевтическую схему, тогда как у пациентов молодого и среднего возраста данная схема использовалась реже – у 20 (23,8 %) и 16 пациентов (23,2 %) соответственно. АХЭП в качестве монотерапии применяли лишь у 44 пациентов (27,2 %) пожилого возраста в сравнении с пациентами молодого и среднего возраста 31 (36,9 %) пациент и 24 (34,8

%) пациента соответственно, что свидетельствует о недостаточной компенсации миастенических симптомов у пожилых пациентов при использовании изолированной симптоматической терапии (таблица 27).

Таблица 27 – Частота использования различных сочетаний лекарственных препаратов у пациентов с миастенией в разных возрастных группах (в абс. числах и % от числа больных в каждой возрастной группе)

Схемы сочетания лекарственных препаратов	От 18 до 44 лет (N = 84)		От 45 до 59 лет (N = 69)		От 60 лет и старше (N = 162)		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
АХЭП	31	36,9	24	34,8	44	27,2	0,04
АХЭП + ГКС	28	33,3	21	30,4	52	32,1	
АХЭП+ ГКС + цитостатики	20	23,8	16	23,2	51	31,5	
АХЭП + цитостатики	1	1,2	8	11,6	13	8,0	
Монотерапия ЦС/ГКС	4	4,8	–	–	2	1,2	

Особый интерес представляют наши наблюдения пациентов с дебютом миастении в пожилом возрасте, которые получали лишь патогенетическую иммуносупрессивную терапию без использования АХЭП.

В связи с наличием противопоказаний к назначению АХЭП и развитием нежелательных реакций два пациента пожилого возраста получали терапию исключительно иммуносупрессивными препаратами.

Приведем клинический пример, иллюстрирующий особенности терапии миастении при наличии сопутствующей соматической патологии.

Под нашим наблюдением находилась пациентка 65 лет с диагнозом: «Генерализованная миастения, тяжесть IIIA (MGFA)». Анамнез был отягощен наличием гипертонической болезни, сахарного диабета 2-го типа, а также бронхиальной астмы. На фоне проводимой терапии течение сопутствующих заболеваний было расценено как компенсированное: лозартан 100 мг/сут (максимальные значения систолического артериального давления 130/140 мм рт. ст.), будесонид 160мкг + формотерола фумарата дигидрат 4,5 мкг (контролируемая астма), метформин 1000 мг/сут (уровень глюкозы по данным глюкометра – 6–8 ммоль/л натощак). С учетом высокого риска ухудшения течения бронхиальной астмы от применения

АХЭП было решено воздержаться и начать патогенетическую иммуносупрессивную терапию метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг в сутки с постепенным снижением дозы и отменой по достижении клинического улучшения. Спустя две недели на фоне положительной клинической динамики и достижения стадия ПА (MGFA) больная была выписана на амбулаторное лечение с рекомендациями дальнейшего приема метилпреднизолона в дозе 40 мг/сут и повторным осмотром через две недели. Через один месяц от момента назначения ГКС у пациентки все симптомы миастении были скомпенсированы, однако появились жалобы на ухудшение общего состояния, что было связано с повышением систолического артериального давления до 160–170 мм рт. ст. несмотря на проводимую гипотензивную терапию, а также концентрации глюкозы до 12–14 ммоль/л натощак. Рекомендовано дальнейшее снижение дозы ГКС – на 2 мг каждую неделю. В последующем, спустя еще один месяц, у пациентки был отмечен набор массы тела – с 68 кг до 79 кг, сохранялись повышенные значения артериального давления и уровня глюкозы крови. После дообследования и исключения патологии гепатобилиарной системы (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, биохимический анализ крови на билирубин, аланин- и аспартатаминотрансферазу, амилазу), а также отклонений в клиническом анализе крови, пациентке был назначен азатиоприн 50 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки на фоне продолжающейся терапии метилпреднизолоном со снижением дозы на 2 мг еженедельно. В первые два месяца приема азатиоприна каждые две недели осуществляли регулярный контроль биохимического и клинического анализа крови, в дальнейшем – каждые четыре недели. Спустя 18 недель удалось полностью отказаться от приема ГКС, доза азатиоприна составила 150 мг/сут. К настоящему времени пациентка в течение трех лет постоянно принимает азатиоприн в указанной дозе и находится в состоянии медикаментозной ремиссии.

Таким образом, у пациентов с миастенией пожилого возраста при наличии противопоказаний к ГКС терапии и АХЭП следует рассматривать возможность использования ЦС в качестве монотерапии.

4.5 Плазмаферез

Согласно современным представлениям и существующим рекомендациям выполнение плазмафереза показано в следующих клинических ситуациях: кризы (холинергические, миастенические, смешанные), в предоперационном периоде, при недостаточной эффективности проводимой терапии, в первую очередь у больных с бульбарными нарушениями, а также до назначения ГКС, если есть необходимость предотвратить или минимизировать обострения, ассоциированные с началом их применения (Sanders D.V. et al., 2016). В нашем исследовании плазмаферез был проведен 74 пациентам (23,5 %), из них 41 пациенту с дебютом миастении в возрасте 60 лет и старше, 14 пациентам молодого и 19 пациентам среднего возраста. Частота использования данного метода лечения среди возрастных групп была сопоставима ($p = 0,21$). Пациенты с текущим кризовым состоянием в данный анализ не были включены, так как наблюдались в условиях отделения реанимации (таблица 28).

Таблица 28 – Частота применения плазмафереза в разных возрастных группах (в абс. числах и % от числа больных в каждой возрастной группе)

Показатель	От 18 до 44 лет (N = 84)		От 45 до 59 лет (N = 69)		От 60 лет и старше (N = 162)		Всего	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Плазмаферез	14	16,7	19	27,5	41	25,3	74	0,21

Наиболее часто плазмаферез использовался у пациентов с классом миастении IIIВ и IVA – 27 пациентов (42,9 %) и 10 пациентов (83,3 %), тогда как при ПА – 11 пациентов (10,6 %), ПВ – 13 пациентов (28,3 %), ПИА – 13 пациентов (28,9 %) ($p < 0,001$).

4.6 Тимэктомия

Пациенты пожилого возраста значительно реже подвергались ТЭ в силу того, что патология ВЖ реже выявлялась в группе пожилых. В нашем исследовании эта группа составила всего шесть человек (3,7 %), тогда как больным миастенией молодого (26 пациентов – 31 %) и среднего возраста (14 пациентов – 20,3 %) возраста ТЭ проводили чаще (таблица 29).

Таблица 29 – Частота проведенной в анамнезе ТЭ в разных возрастных группах (в абс. числах и % от числа больных в каждой возрастной группе)

Показатель	От 18 до 44 лет (N = 84)		От 45 до 59 лет (N = 69)		От 60 лет и старше (N = 162)		Всего	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Тимэктомия	26	31,0	14	20,3	6	3,7	46	<0,0001

Из шести пациентов с поздним дебютом миастении четырем пациентам ТЭ была проведена в связи с тимомой, у одной пациентки в связи с тимолипомой и у одной в связи с персистирующим тимусом. Всем пациентам ТЭ была проведена в первые пять лет от момента манифестации симптомов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность настоящего исследования продиктована увеличением в последние десятилетия числа пациентов с дебютом миастении в возрасте 60 лет и старше, что непосредственно связано с тенденцией старения населения во всем мире. Важной задачей является изучение клинических и патогенетических особенностей позднего дебюта миастении и определение тактики ее лечения. Повышение осведомленности врачей о позднем дебюте миастении имеет большое значение для улучшения диагностики, оказания специализированной медицинской помощи этой категории пациентов.

Наше исследование показало, что срок, необходимый для верификации миастении у лиц с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше, составляет три месяца. Очевидно, что такой относительно небольшой временной промежуток верификации диагноза для значительной части пациентов нашей выборки связан с преобладанием в ней городского населения и, как следствие, большей доступности специализированной медицинской помощи. К аналогичным выводам пришли и исследователи из Австралии (Li V. et al., 2019), по данным которых срок от манифестации симптомов миастении до ее диагностики составил 3,39 мес., а также исследователи из Великобритании (Maddison P. et al., 2019), в работе которых данный показатель составил 3,5 мес. В работе J.M. Aragonès et al. (2003) срок установления диагноза «миастения» также был сопоставим среди возрастных групп и составил менее одного года. В крупном исследовании группы авторов из Испании (Cortés-Vicente E. et al., 2020) средний срок верификации миастении также не был ассоциирован с возрастом манифестации и составил около одного года. Э.Д. Гасымлы и соавт. (2017) по результатам исследования эпидемиологии миастении в Красноярском крае приводят более продолжительный срок – $1,4 \pm 0,2$ года. Полученные нами результаты соотносятся с тем фактом, что у 37 % пациентов проявления миастении достигают максимальной и субмаксимальной тяжести в течение шести месяцев от момента манифестации, у 29 % – в последующие шесть месяцев, у 17 % пациентов – на следующий год и у 18 % больных – ко вто-

рому году заболевания (Grob D. et al., 2007). Таким образом, верификация миастении на этапе ее самых «ярких» клинических проявлений реализуется в большинстве случаев в сроке от трех до шести месяцев. Хотя для пожилых пациентов не выявлены определенные специфические симптомы дебюта миастении, сложности, возникающие на этапе дебюта заболевания, преодолимы путем выполнения регламентированного подхода к установлению диагноза с ориентиром на критерии диагностики – клинический, иммунологический, электрофизиологический и фармакологический. Так или иначе, большей части пациентов терапия была назначена в течение трех месяцев от момента дебюта миастении, однако необходимо стремиться к минимизации этого срока.

Анализ диагнозов, установленных при манифестации миастении на этапе первичной диагностики, представляет особый интерес. Так, в монографии В.С. Лобзина (1960) указано, что на начальном этапе миастения была расценена как «неврастения», «истерия», «полиневрит», «полиомиелит», иногда «рассеянный склероз», «прогрессивная мышечная дистрофия» и «цереброспинальный сифилис». В нашем исследовании наиболее распространенными диагнозами были острое нарушение мозгового кровообращения (14,3 %) и хроническая ишемия мозга (7,1 %). Это наглядно демонстрирует изменение возрастного состава пациентов в последние десятилетия в пользу старшей возрастной группы, что отразилось и на спектре диагнозов, установленных при первичном обращении пациентов с дебютом миастении.

Важно, что на протяжении последних двух десятилетий прослеживается тенденция к увеличению частоты распознаваемости миастении. Так, с 2001 по 2008 год частота верифицированной миастении при первичном осмотре составила 57,38 %, а с 2009 по 2017 год возросла до 68,49 %. Частота ошибочной диагностики снизилась с 42,62 до 31,51 % в соответствующие временные интервалы, что указывает на повышение осведомленности врачей о проблеме миастении.

Именно на этапе первичных проявлений диагностика миастении, особенно у лиц пожилого возраста, представляет затруднения. Необходимо учитывать гетерогенность клинических проявлений, возможность моно- или полисимптомного

дебюта. Полученные нами результаты показали преобладание в дебюте миастении у пожилых пациентов птоза (64,8 %) ($p < 0,001$), а также дизартрии (24,7 %) и дисфагии (24,1 %) ($p = 0,24$ и $0,22$ соответственно), что согласовывается с результатами, полученными S.A. Zivkovic et al., 2012; Т.В. Романовой, 2015; W. Sakai et al., 2016. Сочетание «глазных» симптомов и бульбарной дисфункции в дебюте миастении у пожилых пациентов было отмечено в исследовании R.H.P. de Meel et al. (2019), которые выявили преобладание окулярного, бульбарного и окулобульбарного фенотипа манифестации миастении у пациентов старшей возрастной группы. В работе E. Cort'es-Vicente et al. (2020) также отмечается преобладание окулобульбарного симптомокомплекса у пожилых.

Такие симптомы, как дизартрия и дисфагия, а также изолированный бульбарный синдром одинаково часто встречались в дебюте миастении среди пациентов разных возрастных групп ($p = 0,15$). Однако стоит подчеркнуть важность распознавания природы бульбарной дисфункции у пациентов пожилого возраста, тем более что в ряде случаев бульбарные нарушения являются единственным симптомом манифестации миастении. Между тем верификация миастении на ранних этапах заболевания представляет огромную значимость не только ввиду необходимости своевременного начала терапии, но и для того, чтобы избежать назначения лекарственных средств, ухудшающих нервно-мышечную передачу (сульфата магния, петлевых диуретиков, бета-адреноблокаторов и др.).

Отдельного внимания также заслуживает такой симптом, как одышка. В нашем исследовании его отмечали у 7,4 % пациентов пожилого возраста. В случаях развития дыхательной недостаточности, которую нельзя объяснить наличием соматической, онкологической или инфекционной патологии, особенно важно учитывать возможность дебюта такого нервно-мышечного заболевания, как миастения. Иногда пациенты могут поступать в отделение неотложной помощи, особенно на фоне обострения, спровоцированного инфекцией, которое может повлечь за собой развитие миастенического криза (Kozak H.H. et al. 2016).

Тяжесть миастении, оцениваемая по шкале MGFA, в нашем исследовании среди всех возрастных групп была сопоставима ($p = 0,07$). Это может свидетель-

ствовать о том, что нет оснований рассматривать пожилой возраст дебюта миастении в качестве неблагоприятного прогностического фактора течения заболевания. Эта мысль также подтверждается низкой частотой кризов у пациентов пожилого возраста, а также результатами ряда работ (Casetta I. et al., 2010; Zivkovic S.A. et al., 2012; Hellmann M.A. et al., 2013; Andersen J.B. et al. 2016).

Во многих работах проводятся параллели между концентрацией антител и возрастом дебюта миастении, а также тяжестью ее течения. На данный момент в РФ доступно иммунологическое исследование сыворотки на предмет выявления антител к АХР, титину и MuSK.

В нашем исследовании у пациентов пожилого возраста отмечалась отчетливая тенденция к более высоким значениям антител к АХР – 11,96 [9,36–15,44] нмоль/л, однако не достигающая статистически значимых отличий от групп сравнения более молодого возраста ($p = 0,05$). В работах J.A. Aarli (2008), N. Matsui et al. (2009), M.A. Hellmann et al. (2013) концентрация антител к АХР у пациентов пожилого возраста была ниже, чем у больных молодого и среднего возрастов, а в работе Т.В. Романовой (2015) напротив, данный показатель в группе пожилого возраста был выше. Так или иначе, к настоящему моменту определено, что выявление антител к АХР необходимо для диагностических и терапевтических целей, однако уровень их концентрации не связан с тяжестью течения заболевания (Aurangzeb S. et al., 2009; Никишов В.Н. и соавт., 2012; Романова Т.В. и соавт., 2018), что и было показано в нашей работе.

Для пожилых пациентов, наряду с исследованием антител к АХР, важным является определение титра антител к скелетной мускулатуре (титину). В нашей работе титр антител к титину у пожилых пациентов был значимо выше по сравнению с группами сравнения ($p = 0,001$) и составил 1:160 [0–1:320]. Полученные данные согласуются с данными ранее проведенных исследований, также отмечающих преобладание пациентов с высокими титрами антител к титину среди пациентов старшей возрастной группы (Aarli A.J., 1999; Yamamoto A.M., 2001; Капитонова Ю.А., 2004; Szczudlik P., 2014).

Влияние титра антител к титину на тяжесть течения миастении является спорным вопросом. В нашем исследовании при изучении этой взаимосвязи, так же, как и для антител к АХР, мы не выявили корреляции ($p = 0,8$), что согласуется с данными А.М. Yamamoto et al. (2001) и P. Szczudlik (2014). Однако зависимость была выявлена.

В данный момент в зарубежной и отечественной литературе работ, посвященных сопутствующей соматической патологии у пациентов с миастенией, представлено немного. N. Tanovska et al. (2018) оценивали влияние на тяжесть миастении таких сопутствующих заболеваний, как гипертоническая болезнь, заболевания легких, дислипидемия, сахарный диабет, и не обнаружили каких-либо ассоциаций. Сопутствующая сердечно-сосудистая патология в нашем исследовании была представлена гипертонической болезнью (88,9 %), ишемической болезнью сердца (45,7 %), постинфарктным кардиосклерозом (6,8 %). Все перечисленные заболевания преобладали у пациентов пожилого возраста ($p < 0,001$ для первых двух видов патологии и $p = 0,004$ для инфаркта миокарда). В ряде опубликованных клинических наблюдений, обобщенных в систематическом обзоре Shivamurthy P. et al., 2014, сообщается о связи выявленных антител к поперечно-полосатой мускулатуре и заболеваниях сердца (Helgeland G. et al., 2008). Принимая во внимание тот факт, что антитела к поперечно-полосатой мускулатуре, в частности к титину, чаще встречаются у пожилых пациентов (Yamamoto AM. et al., 2001; Aarli J.A., 2008; Buckley C. et al., 2001; Romi F. et al., 2005; Szczudlik P. et al., 2014), а распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы в этой возрастной группе выше, актуальность данной проблемы оправдывает проведение дальнейших исследований. В нашем исследовании взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии и тяжести клинических проявлений миастении выявлено не было. Исключение составили пациенты с миастенией и ишемической болезнью сердца, которые были распределены на две группы: ПА и ПШВ практически в равной степени (25,3 и 26,4 % соответственно). Таким образом, нами показано, что пациенты с дебютом миастении в пожилом возрасте, имеющие сопутствующую ИБС, с равной частотой могут иметь как менее тяжелое течение миастении с оку-

лярной симптоматикой и легкой мышечной слабостью без бульбарных симптомов и/или дыхательных нарушений, что соответствует классу IIА по MGFA, так и более тяжелое течение с окулярной симптоматикой и умеренной мышечной слабостью с бульбарными симптомами и/или дыхательными нарушениями (IIIВ по MGFA).

Бронхо-легочная патология в нашем исследовании была отмечена в 14,9 % и одинаково часто встречалась во всех возрастных группах ($p = 0,06$). Согласно полученным результатам, пациенты с миастенией и сопутствующими заболеваниями дыхательной системы чаще имели умеренную степень тяжести миастении – класс IIIВ по MGFA (29,8 %). Нами показано, что бронхо-легочная патология может отягощать течение миастении и может рассматриваться как неблагоприятный фактор в отношении текущей миастении. Сопутствующие заболевания дыхательной системы в сочетании с миастенией описаны в немногочисленных публикациях. В 2014 году В.И. Соколова и др. опубликовали работу, посвященную инфекционной бронхо-легочной патологии у больных миастенией, где была описана эффективность применения антибактериального препарата цефоперазон/сульбактам в сочетании с внутривенным введением иммуноглобулинов. В литературе есть описание клинических случаев сочетания миастении с бронхиальной астмой (Satkunam N. et al., 2014), идиопатическим легочным фиброзом (Chogtu B. et al., 2016), интерстициальной болезнью легких на фоне антисинтезного синдрома (Ishiguro T. et al., 2017). Безусловно, отягощающее влияние бронхо-легочной патологии на течение миастении может быть обусловлено вовлечением в патологический процесс при миастении дыхательной мускулатуры. Однако в случае с бронхиальной астмой отягощающим моментом также может быть и нарушение регуляции иммунных процессов, что представляет собой интерес для будущих исследований этого вопроса.

Сопутствующие иммуноопосредованные заболевания в нашем исследовании встречались одинаково часто среди всех возрастных групп ($p = 0,64$), в отличие от работ, где описано превалирование частоты встречаемости данной патологии среди пациентов молодого и среднего возраста (Matsui N. et al., 2009; Fang, F.

et al., 2014). Несмотря на отсутствие ассоциации иммуноопосредованных заболеваний с тяжестью клинических проявлений миастении ($p = 0,07$), необходимо учитывать определенную общность патогенетических основ иммунного реагирования и степень их компенсации при терапии коморбидных больных.

Таким образом, нами показано, что сопутствующая соматическая патология, за исключением заболеваний дыхательной системы, не влияет на тяжесть течения миастении у пациентов с поздним дебютом заболевания. Сопутствующая бронхолегочная патология не только отягощает течение миастении, но и накладывает определенные ограничения в отношении доз АХЭП, длительности применения ГКС и требует более тщательного контроля для оценки течения заболевания в динамике.

С учетом того что пациенты с миастенией старшей возрастной группы, в отличие от пациентов молодого и среднего возраста, имели целый ряд сопутствующих соматических заболеваний, мы провели анализ влияния совокупности сопутствующих заболеваний на тяжесть течения миастении с помощью специализированной шкалы CIRS-G. Несмотря на высокий суммарный балл по шкале CIRS-G – 6 баллов [Q1–Q3: 5,36–6,61], соответствующий существенной коморбидности (Скворцова Н.В. и др., 2018), он не был ассоциирован с тяжестью клинических проявлений миастении ($p = 0,1$). Это указывает на достаточную степень компенсации сопутствующих заболеваний у наших пациентов. Однако при количественной оценке сопутствующих заболеваний и сопоставлении со степенью тяжести миастении у пациентов пожилого возраста выявлено, что при наличии пяти и более сопутствующих заболеваний степень тяжести миастении возрастает до IIIВ и IVА классов по MGFA. При наличии менее пяти сопутствующих заболеваний степень тяжести миастении снижается – от I до IIIА по MGFA. Полученные нами данные отличаются от результатов работ А.Б. Хуршилова (2017) и U.K. Misra (2020), в которых отягощающим фактором в отношении тяжести клинических проявлений миастении обозначено наличие двух и более сопутствующих заболеваний. Необходимо отметить, что мы использовали шкалу с фиксированными показателями, позволяющими в наиболее полной мере оценить совокупность име-

ющихся заболеваний, в том числе не учтенных в клиническом диагнозе, что может объяснить различия полученных результатов и данных предыдущих исследований. Несмотря на стабильное течение сопутствующих заболеваний, все же необходимо учитывать количественную составляющую и принимать во внимание полиморбидность миастении у пожилых, которая предрасполагает к более тяжелому течению миастении с более выраженными клиническими проявлениями.

Нами были изучены особенности медикаментозной терапии миастении у пациентов пожилого возраста, выявлена наиболее целесообразная комбинация лекарственных средств, необходимых для достижения регресса клинических симптомов миастении как минимум на один пункт по MGFA для генерализованной формы миастении и большей части «глазных» симптомов для окулярной формы. Было показано, что для пациентов пожилого возраста с учетом наличия сопутствующей патологии наиболее предпочтительным является сочетание АХЭП, ГКС и ЦС ($p = 0,04$) с более ранним введением в схему терапии ЦС, чем у пациентов молодого и среднего возраста. Наши результаты сопоставимы с результатами работ A. Evoli et al. (2000) и E. Cort'es-Vicente et al. (2020), в которых отражена эффективность и большая потребность у больных пожилого возраста в сочетанном применении ГКС и ЦС. Тогда как в более раннем исследовании группы авторов G. Antonini et al. (1996) для терапии миастении у пациентов старше 60 лет отдавалось предпочтение сочетанию АХЭП и ГКС. Разница полученных результатов наглядно отражает изменение взглядов на использование ЦС для лечения миастении у пожилых пациентов – нарастающую частоту применения в связи с ростом информированности врачей о целесообразности и безопасности их применения, а также о побочных эффектах длительной терапии ГКС.

Несмотря на сложный процесс диагностики миастении у пациентов с поздним дебютом заболевания, а также полиморбидность, определяющую в ряде случаев тяжесть клинических проявлений миастении и затрудняющую подбор медикаментозной терапии, при своевременной диагностике и адекватно подобранной терапии миастения является вполне курабельным заболеванием.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее распространенным симптомом дебюта миастении у лиц пожилого возраста является птоз 64,8 % ($p < 0,001$), что требует исключения миастении наряду с другими заболеваниями. Тяжесть миастении по шкале MGFA не зависит от возраста ее манифестации ($p = 0,07$).
2. Трудности распознавания миастении на этапе первичной диагностики у пациентов с дебютом заболевания в пожилом возрасте приводят к ошибочной диагностике. Дебют миастении у пожилых пациентов ошибочно диагностируют как инсульт в 20,8 % и хроническую ишемию мозга 10,1 % ($p < 0,001$).
3. Миастения у пациентов пожилого возраста при наличии патологии бронхолегочной системы ($p = 0,01$) или более четырех сопутствующих заболеваний по шкале CIRS-G ассоциирована с более тяжелыми клиническими проявлениями (IIIВ и IVA по MGFA) ($p = 0,02$).
4. При сопоставимой тяжести клинической картины и длительности течения миастении пациенты пожилого возраста чаще нуждаются в назначении трехкомпонентной терапевтической схемы, включающей базисную (АХЭП) и иммуносупрессивную терапию – ГКС и ЦС ($p = 0,04$) с включением цитостатических препаратов в более ранние сроки по сравнению с пациентами других возрастных групп (азатиоприн в суточных дозах – до 100 мг в сутки, $p = 0,03$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При появлении птоза у пожилых пациентов необходимо проведение дифференциальной диагностики с миастенией и дообследование (проведение прозериновой пробы, электронейромиографического и серологического исследования – выявление антител к АХР и титину).

2. Для выработки оптимальной тактики терапии необходимо учитывать наличие сопутствующих заболеваний дыхательной системы и полиморбидность у больных миастенией пожилого возраста, так как наличие бронхо-легочной патологии и более четырех сопутствующих заболеваний предрасполагает к более тяжелому течению миастении в этой возрастной группе.

3. При лечении миастении у лиц пожилого возраста для уменьшения риска развития побочных эффектов ГКС рекомендуется в более ранние сроки вводить в схему терапии цитостатические препараты, предпочтительно азатиоприн в дозе 100 мг в сутки.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонов, Б.В. Миастения и врожденные миастенические синдромы / Б.В. Агафонов, С.В. Котов, О.П. Сидоров. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 224 с.
2. Бардаков, С.Н. Лечение миастении с использованием методов экстракорпоральной гемокоррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Н. Бардаков. – СПб., 2016. – 27 с.
3. Бондаренко, Л.А. Эпидемиология, клинико-функциональные характеристики и качество жизни больных миастенией жителей европейского севера / Л.А. Бондаренко, Г.О. Пенина // Международный неврологический журнал. – 2009. – Т. 23, № 1. – С. 71–75.
4. Верткин, А.Л. Коморбидность в клинической практике окончание / А.Л. Верткин, М.А. Румянцев, А.С. Скотников // «Архивъ внутренней медицины». – № 2. – 2011. – С. 20–24.
5. Гасымлы, Э.Д. Эпидемиологические и клинические особенности миастении на территории Красноярского края / Э.Д. Гасымлы, Н.В. Исаева, С.В. Прокопенко, Ю.Н. Андон // Нервно-мышечные болезни. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 33–38.
6. Гехт, Б.М. Лечение миастении / Б.М. Гехт // Неврологический журнал. – 2000. – Т. 1. – С. 4–9.
7. Зайратьянц, О.В. Морфологическая и клинико-иммунологическая характеристика двух типов миастении / О.В. Зайратьянц, П.С. Ветшев, И.Х. Ипполитов и др. // Клиническая медицина. – 1991. – Т. 69, № 12. – С.78–83.
8. Ишмухаметова, А.Т. Клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое исследование миастении в Республике Башкортостан: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Т. Ишмухаметова. – Уфа, 2006. – 22 с.
9. Капитонова, Ю.А. Особенности двигательных расстройств при миастении у больных с поздним началом заболевания : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.А. Капитонова. – М., 2004. – 14 с.

10. Конькова, Д. Ю. Клинический случай ошибочной диагностики миастении у больного с бульбарной формой бокового амиотрофического склероза / Д.Ю. Конькова // Современная медицина: актуальные вопросы. Сборник статей по материалам XXXII международной научно-практической конференции. – 2014. – Т. 6, № 32. – С. 35–41.
11. Конькова, Д.Ю. Клинический опыт ведения кризов у больных миастенией в Амурской области / Д.Ю. Конькова, В.Н. Карнаух, А.П. Дулеба // Нервно-мышечные болезни. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 35–40.
12. Косачев, В.Д. Оптимизация диагностики, лечения и прогнозирования миастении: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Д. Косачев. – СПб., 2007. – 44 с.
13. Кузин, М.И. Миастения / М.И. Кузин, Б.М. Гехт. – М.: Медицина, 1996. – 221 с.
14. Лазебник, Л.Б. Старение: профессиональный врачебный подход / Л.Б. Лазебник, А.Л. Вёрткин, Ю.В. Конев и др. – М.: Эксмо, 2014. – 320 с.
15. Лазебник, Л.Б. Количественная и качественная оценка полиморбидности в гериатрической практике / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Конев, Л.И. Ефремов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 9. – С. 3–8.
16. Лазебник, Л. Б. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного / Лазебник Л. Б., Конев Ю. В. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 6, № 154. – С. 4–9.
17. Лазебник, Л.Б. Основная проблема гериатрии – множественность болезней у пожилого больного / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Конев, Л.И. Ефремов // Клиническая геронтология. – 2019. – № 1–2. – С.4–9.
18. Лапшина, О.В. Особенности течения миастенического криза при позднем дебюте заболевания / О.В. Лапшина, Д.В. Седышев, К.М. Беляков и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4.
URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26552> (дата обращения: 05.12.2019)
19. Лобзин, В.С. Миастения / В.С. Лобзин. – М.: Медгиз, 1960. – 156 с.

20. Лобзин, С.В. Миастения: диагностика и лечение / под ред. С. В. Лобзина. – СПб.: СпецЛит, 2015. – 160 с.
21. Никишов, В.Н. Тимэктомия и антитела к ацетилхолиновым рецепторам у больных миастенией в раннем послеоперационном периоде / В.Н. Никишов, Э.И. Богданов, А.Г. Санадзе и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – Т. 9. – С. 32–36.
22. Нургазизова, А.К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность» / А.К. Нургазизова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 2. – С. 292–296.
23. Онлайн-калькулятор / ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России [СПб.], 2013. – URL: <http://www.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/CIRSG2.html> (дата обращения: 22.03.2020)
24. Рекомендации по диагностике и лечению миастении, утвержденные Всероссийским обществом неврологов. – 2013. – URL: <https://mzur.ru/upload/%D0%9C%D0%B8%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F.pdf> [дата последнего обращения: 15.02.2020]
25. Романова, Т.В. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Самарской области / Т.В. Романова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 91–95.
26. Романова, Т.В. Консервативное лечение миастении в условиях миастенического центра / Т.В. Романова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – Т. 4. – С. 28–33.
27. Романова, Т.В. Миастения с поздним началом заболевания / Т.В. Романова // Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии. – Самара: Самар. Гос. мед. ун-т. – 2015. – С. 319–323.
28. Романова, Т.В. Пути оптимизации диагностической и лечебной помощи больным миастенией (анализ опыта работы регионального миастенического центра) / Т.В. Романова // Практическая медицина. – 2012. – Т. 57. – С. 153–157.

29. Романова, Т.В. Динамика титра антител к ацетилхолиновым рецепторам при миастении / Т.В.Романова , И.Е. Повереннова, А.В. Захаров // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 164–168.
30. Санадзе, А.Г. Клинические, электрофизиологические и иммунологические особенности миастении пожилого возраста и миастении в сочетании с тимомой / А.Г. Санадзе, Д.В. Сиднев, В.Б. Ланцова и др. // Патогенез. – 2003. – Т. 2. – С. 62–66.
31. Санадзе, А.Г. Миастения и миастенические синдромы: руководство / А.Г. Санадзе. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2019. – 256 с.
32. Сидорова, О.П. Клинико-иммуногенетические аспекты миастении у взрослых больных Московской области: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.П. Сидорова. – М.: 2003. – 36 с.
33. Скворцова, Н.В. Сравнительный анализ индексов коморбидности при множественной миеломе / Н.В. Скворцова, Т.И. Поспелова, И.Б. Ковынев, И.Н. Нечунаева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2018. – № 2. – С. 29–36.
34. Соколова, В.И. Основные принципы лечения бронхолёгочной инфекции у больных миастенией / В.И. Соколова, А.Г. Санадзе, Д.А. Сычев и др. / Антибиотики и химиотерапия. – 2014. – Т. 59, № 1–2. – С. 20–23.
35. Тарловская, Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом / Е.И. Тарловская // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 9. – С. 29–38.
36. Федеральная служба государственной статистики: «Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям». – 2019. – URL: <https://gks.ru/compendium/document/13282?print=1>
37. Хатхе, Ю.А. Эпидемиологические и популяционные аспекты миастении в Краснодарском крае / Ю.А. Хатхе, Н.В. Заболотских, С.А. Терпелец // Нервно-мышечные болезни. – 2018. – Т. 8. – С. 28–33.
38. Хуршилов, А.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика миастении в Ленинградской области: дис. ... канд. мед. наук. / А.Б. Хуршилов – СПб., 2017. – 116 с.

39. Чухловина, М.Л. Диагностика и лечение миастении (возрастные аспекты)/ М.Л.Чухловина. – СПб. Спецлит, 2018. – 207с.
40. Щербакова , Н.И. Причины, факторы риска, клинические предикторы развития кризов у больных миастенией/ Щербакова Н.И., Пирадов М.А., Павлова Е.М. и др. // Неврологический журнал. – 2013. – Т . 18, № 2. – С.11–19.
41. Ярилин, А.А. Иммунология: учебник./ А.А. Ярилин. – М: ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 752 с.
42. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis/ Muscle Study Group// Neurology. – 2008. – Vol. 71, №6. – P. 394–399.
43. Aarli, J.A. Myasthenia gravis in the elderly: is it different? / J.A. Aarli // Ann. NY Acad. Sci. – 2008. – №1132. – P. 238–243.
44. Agius, M.A. Specific antibodies in the diagnosis and management of autoimmune disorders of neuromuscular transmission and related diseases/ M.A. Agius, D.P. Ricman, A. Vincent// In: Kaminski HJ, ed. Myasthenia Gravis and Related Disorders. – Totowa, NJ: Humana Press. – 2003. – P. 17 –196.
45. Akaishi, T. Preoperative risks of post-operative myasthenic crisis (POMC): A meta-analysis/ T. Akaishi, M. Motomura, H. Shiraishi et al.// J. Neurol. Sci.– 2019. – Vol. 407.– 116530.
46. Akiba, Y. Bronchial asthma complicated by myasthenia gravis/Y. Akiba, Y. Takeuchi T, Nakanishi K et al.// Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. – 1996. – Vol.34, №4. – P. 449–453.
47. Alkhawajah, N.M. Treatment of Myasthenia Gravis in the Aged/N.M. Alkhawajah, J. Oger // Drugs Aging. – 2015. – Vol.32, №9. – P.689–697.
48. Alshekhlee, A. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals/ A. Alshekhlee, J.D.Miles, B. Katirji //Neurology. – 2009. – Vol.72, №18. – P. 1548–1554.
49. Andersen, J.B. Factors affecting outcome in myasthenia gravis/ J.B.Andersen, N.E.Gilhus, D.B. Sanders //Muscle Nerve. – 2016. – Vol. 54. – P. 1041–1049.

50. Antonini, G. Myasthenia gravis in the elderly: a hospital based study/ G. Antonini, S. Morino , F.Gagnani et al. // *Acta Neurol. Scand.* – 1996. – Vol. 93, № 4. – P. 260–262.
51. Aragonès, J.M. Myasthenia gravis. A higher than expected incidence in the elderly / J.M. Aragonès, I. Bolibar, X. Bonfill et al. // *Neurology.* – 2003. – Vol. 60. – P.1024–1026.
52. Ardhalapudi, S. Myasthenia gravis in the elderly/ S. Ardhalapudi, J. Adiotomre // *GM: Midlife and Beyond.*– 2010. – P. 241–246.
53. Aviña–Zubieta, J.A. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population–based study/ J.A. Aviña–Zubieta , M. Abrahamowicz , M.A. De Vera et al. // *Rheumatology (Oxford).* – 2013. – Vol.52, №1. – P. 68–75.
54. Bae, J.S. Clinical predictors of steroid–induced exacerbation in myasthenia gravis/ J.S. Bae , S.M. Go, B.J. Kim // *J. Clin. Neurosci.* – 2006. – Vol.13, №10. – P.1006–1010.
55. Basic–Jukic, N. Plasma exchange in elderly patients/N. Basic–Jukic, B. Brunetta, P. Kes // *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* – 2010. – Vol.14, №2.–P. 161–165.
56. Basiri, K. Life–threatening misdiagnosis of bulbar onset myasthenia gravis as a motor neuron disease: How much can one rely on exaggerated deep tendon reflexes/ K. Basiri, B. Ansari, A.A. Okhovat // *Adv. Biomed. Res.* – 2015. – Vol. 4 – P. 58.
57. Bedlack, R.S. On the concept of myasthenic crisis/ R.S. Bedlack, D.B. Sanders // *J Clin Neuromuscul Dis.* – 2002. – Vol. 4, №1. – P. 40–42.
58. Beekman, R. Myasthenia gravis: diagnosis and follow–up of 100 consecutive patients/ R. Beekman, J.B. Kuks, H.J. Oosterhuis // *J. Neurol.* – 1997.– Vol.244, №2. – P.112–118.
59. Berrih–Aknin, S. Role of the thymus in autoimmune myasthenia gravis / S. Berrih–Aknin// *Clinical and Experimental Neuroimmunology.* – 2016. – Vol. 7. – P. 226–237.

60. Buckley, C. Do titin and cytokine antibodies in MG patients predict thymoma or thymoma recurrence?/ C. Buckley, J. Newsom–Davis, N. Willcox et al.// *Neurology*. – 2001. – Vol.57, №9. – P.1579–1582.
61. Casetta, I. Myasthenia gravis: a changing pattern of incidence/ I. Casetta , E. Groppo , R. De Gennaro et al. // *J. Neurol.* – 2010. – Vol. 257, №12. – P. 2015–2019.
62. Cassell A. The epidemiology of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study/ A. Cassell, D. Edwards, A. Harshfield et al.// *Br. J. Gen. Pract.* –2018. – Vol. 68, №669. – P. 245–251.
63. Cataneo, A.J.M. Thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis – systematic review and meta–analysis/ A.J.M.Cataneo , G. Jr. Felisberto, D.C. Cataneo // *Orphanet J.Rare Dis.* – 2018. – Vol. 13, №1.– P.99.
64. Chogtu, B. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Myasthenia Gravis: An Unusual Association/ B.Chogtu, V. M.Daliparty , R. Magazine// *J. Clin. Diagn. Res.* – 2016. – Vol.10, №4. – P. 6–7.
65. Christensen , P. B. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A population–based study/ P. B. Christensen, T. S. Jensen, I. Tsiropoulos et al. // *Acta Neurologica Scandinavica.* – 1995. – Vol.91, №3. – P. 192–195.
66. Comerci, G. Coronary vasospasm secondary to hypercholinergic crisis: an iatrogenic cause of acute myocardial infarction in myasthenia gravis/G. Comerci, A. Buffon, G.G. Biondi–Zoccai et al.// *Int. J. Cardiol.* – 2005. – Vol.103, №3. – P.335–337.
67. Colvin, O.M. An overview of cyclophosphamide development and clinical applications/O.M. Colvin // *Curr. Pharm. Des.* – 1999. – Vol. 5, №8. – P. 555–560.
68. Cortés-Vicente, E. Clinical and therapeutic features of myasthenia gravis in adults based on age at onset/ E. Cortés-Vicente, R. Álvarez-Velasco, S. Segovia et al. // *Neurology.* – 2020. – Vol. 94, № 11. – P. 1171–1180.
69. Cupps, T.R. Effects of in vitro corticosteroids on b cell activation, proliferation, and differentiation/ T.R. Cupps, T.L. Gerrard, R.J. Falkoff et al. // *J. Clin. Invest.* – 1985. – Vol.75. – P.754–761.

70. De Feo, L.G. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis/ L.G. De Feo, J. Schottlender, N.A. Martelli et al.// *Muscle Nerve*. – 2002. – Vol.26, №1. – P.31–36.
71. De Groot, V. How to measure comorbidity: a critical review of available methods / V. De Groot, H. Beckerman, G.J. Lankhorst et al.// *J. Clin. Epidemiol.* – 2003. – Vol. 56, № 3. – P. 221–229.
72. De Meel, R.H.P. Heterogeneity and shifts in distribution of muscle weakness in myasthenia gravis/ R.H.P. de Meel, M.R. Tannemaat, J.J.G.M. Verschuuren // *Neuromusc. Disord.*– 2019. – Vol. 29, №9. – P. 664–670.
73. Drachman, D.B. Myasthenia gravis/ D.B. Drachman // *N. Engl. J.* – 1994. – Vol. 330, №25. – P. 1797–1810.
74. Engstrom, J.W. Myasthenia gravis: diagnostic mimics/J.W. Engstrom// *Semin Neurol.* –2004. – Vol. 24, №2. – P.141–147.
75. Evoli, A. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people/ A. Evoli, A.P. Batocchi, C.Minisci et al.// *J. Am. Geriatr. Soc.* –2000. – Vol.48, №11. – P.1442–1448.
76. Fang, F. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study/ F. Fang, O. Sveinsson, G. Thormar et al. // *J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 277. – P. 594 – 604.
77. Farmakidis, C. Treatment of Myasthenia Gravis/ C. Farmakidis, M. Pasnoor, M.M. Dimachkie et al.// *Neurol. Clin.* – 2018.– Vol.36, №2. – P.311–337.
78. Gao, F. Clinical features of patients with Myasthenia gravis from the Henan province, China/F. Gao, X. Zhao, J. Zhang et al. // *Muscle Nerve.*– 2016. – Vol. 53, №5. – P.711–716.
79. Gilhus, N. E. Myasthenia gravis and risks for comorbidity/ N. E. Gilhus, A. Nacu, J. B. Andersen // *European Journal of Neurology.* – 2015. – Vol. 22. – P. 17–23.
80. Gotterer, L. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis/ L. Gotterer, Y.Li // *J.Neurol. Sci.* – 2016. – Vol. 369. – P. 294–302.

81. Gras-Champel, V. Statin-induced myasthenia: A disproportionality analysis of the WHO's VigiBase pharmacovigilance database/ V. Gras-Champel, B. Batteux, K. Masmoudi et al. // *Muscle Nerve*. – 2019. – Vol.60, №4. – P.382–386.
82. Grob, D. Lifetime course of myasthenia gravis/D. Grob, N. Brunner, T. Namba et al. // *Muscle Nerve*. – 2008. – Vol. 37, №2. – P.141–149.
83. Hauser, R.A. Successful treatment of a patient with severe refractory myasthenia gravis using mycophenolate mofetil/ R.A. Hauser, A.R. Malek, R. Rosen // *Neurology*. – 1998. – Vol.51, № 3.– P. 912–913.
84. Hehir, M.K. Mycophenolate mofetil in AChR–antibody–positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients/ M.K. Hehir, T.M. Burns, J. Alpers et. al. // *Muscle Nerve*.– 2010. – Vol.41 .– P. 593–598.
85. Helgeland, G. Myasthenia gravis sera have no effect on cardiomyocytes in vitro/ G. Helgeland, S.P. Luckman, F.R. Romi et al. // *J. Neuroimmunol*. – 2008. – Vol. 201 – 202. – P.74–79.
86. Hellmann, M.A. Myasthenia gravis in the elderly/ M.A.Hellmann, R. Mosberg–Galili, I. Steiner // *J. Neurol. Sci.*– 2013.– Vol. 325.– P. 1–5.
87. Hilton–Jones, D. When the patient fails to respond to treatment: myasthenia gravis/ D. Hilton–Jones // *Pract. Neurol.*– 2007. – Vol.7.– P. 405–411
88. Hoch, W. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies/W. Hoch, J. McConville, S. Helms et al. // *Nat. Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 365–368.
89. Hoffmann, S. Glucocorticoids in myasthenia gravis - if, when, how, and how much?/ S. Hoffmann, S. Kohler , A. Ziegler et al. // *Acta Neurol Scand.* – 2014. – Vol.130, № 4. – P.211–221.
90. Hong, Y. Multiple antibody detection in ‘seronegative’ myasthenia gravis patients/ Y.Hong, P. Zisimopoulou, N. Trakas et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2017. – Vol.24, №6. – P. 844–850
91. Ishiguro, T. Development of myasthenia gravis 8 years after interstitial lung disease associated with antisynthetase (anti–EJ antibody) syndrome/ T. Ishiguro, N. Kagiya, E. Kawate et al. // *Clin. Case Rep.*– 2017. – Vol 5, № 1.– P.61–65.

92. Ishii , W. Comparison of the histological and immunohistochemical features of the thymus in young– and elderly–onset myasthenia gravis without thymoma/ W. Ishii, M. Matsuda , M.Hanyuda et al. // J. Clin. Neurosci. – 2008. –Vol. 14, №2. – P.110–115.
93. Jaretzki 3rd, A. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America/ A. Jaretzki 3rd, R.J. Barohn , R.M. Ernstoff et al. //Neurology.– 2000.– Vol.55, №1.– P.16–23.
94. Katz, J.S. Acetylcholine receptor antibodies in the Lambert–Eaton myasthenic syndrome/Katz, J.S., Wolfe G.I., Bryan W.W. et al.// Neurology. – 1998. – Vol. 50, №2. – P.470–475.
95. Kim, S.W. Effect of thymectomy in elderly patients with non–thymomatous generalized myasthenia gravis/ S.W. Kim, Y.C. Choi , S.M. Kim et al.// J. Neurol. – 2019.–Vol.266, №4. – P.960–968.
96. Kjaer, M. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes treated with prednisone/M. Kjaer // Acta Neurol. Scand. – 1971. – Vol.47, №4. – P.464–474.
97. Klair, J.S.: Myasthenia gravis masquerading as dysphagia: unveiled by magnesium infusion/ J.S. Klair ; Y.M. Rochlani , N.K.Meena// BMJ Case Rep. – 2014. – bcr2014204163.
98. Kluin, K.J. Dysphagia in elderly men with myasthenia gravis / K.J.Kluin, M.B. Bromberg ,E.L.Feldman et al. //J. Neurol. Sci. – 1996. – Vol.138, № 1 – 2. – P. 49–52.
99. Kozak, H.H. Myasthenia gravis with acute respiratory failure in the emergency department/ H.H. Kozak, A.U. Uca, T. Teke et al. // Turk.J.Emerg. Med.– 2016. – Vol. 16. – P. 80–82
100. Lai, C. H. Nationwide population–based epidemiological study of myasthenia gravis in Taiwan/ C. H. Lai, H. F. Tseng // Neuroepidemiology. – 2010. – Vol.35, №1. – P. 66–71.
101. Lee, H.S. The Epidemiology of Myasthenia Gravis in Korea/H.S. Lee, H.S. Lee, H. Y. Shin et al. //Yonsei Med. J. – 2016. – Vol. 57, №2. – P. 419–425.

102. Li, V. Epidemiology, symptomatology and treatment of patients with myasthenia gravis in an Australian hospital/ V.Li , M. Jasinarachchi, E.Butler// Intern. Med. J. – 2019. – Vol. 49. – P. 1537–1540.
103. Libman, R. Myasthenia mimicking vertebrobasilar stroke/ R.Libman, R. Benson, K. Einberg // J.Neurol. – 2002. – Vol. 249. – P. 1512–1514.
104. Lin, Y.P. The Concomitant Association of Thyroid Disorders and Myasthenia Gravis/Y.P. Lin, U.Iqbal, P.A.Nguyen,et al.// Transl Neurosci. – 2017. – Vol. 8. – P. 27–30.
105. Liu, Z. Extended transsternal thymectomy for the treatment of ocular myasthenia gravis/ Z. Liu, H. Feng, S.C. Yeung et al. // Ann Thorac Surg. – 2011. – Vol.92. – P.1993–1999.
106. Liu, F. Myasthenic crisis treated in a Chinese neurological intensive care unit: clinical features, mortality, outcomes, and predictors of survival/ F. Liu, Q. Wang, X. Chen //BMC neurology. – 2019. – Vol.19, №1. – P.172.
107. Maddison P. A Prospective Study of the Incidence of Myasthenia Gravis in the East Midlands of England/ P.Maddison, P. A. Ambrose, G.Sadalage et al.// Neuroepidemiology. – 2019. – Vol. 53, №1–2. – P. 1–7.
108. Mao, Z.F. Frequency of Autoimmune Diseases in Myasthenia Gravis: A Systematic Review/ Z.F.Mao, L.X.Yang, X.A. Mo,et al.// International Journal of Neuroscience. – 2011. – Vol. 121. – P. 121–129.
109. Mao, Z.F. Incidence of Thymoma in Myasthenia Gravis: A Systematic Review / Z.F. Mao, X.A. Mo, C.Qin et al.// J Clin Neurol. – 2012. – Vol. 8, №3. – P. 161 – 169.
110. Martinka, I. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Slovakia in the Years 1977–2015/ I.Martinka , M. Fulova , M. Spalekova et al. // Neuroepidemiology.– 2018. – Vol.50, №3 – 4. – P.153–159.
111. Matell, G. Immunosuppressive drugs: azathioprine in the treatment of myasthenia gravis/ G. Matell // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1987. – Vol. 505. – P. 589 – 594.
112. Matsui, N. Increasing incidence of elderly onset patients with myasthenia gravis in a local area of Japan/ N. Matsui, S. Nakane, Y. Nakagawa // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2009. – Vol.80, №10.– P. 1168–1171.

113. Melzer, N. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society/ N. Melzer, T. Ruck, P.Fuhr et al. // *J. Neurol.* – 2016.–Vol.263, №8. – P.1473–1494.
114. Mertens, H.G. The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents/ H.G. Mertens , F. Balzereit, M. Leipert // *Eur. Neurol.* – 1969. – Vol.2, № 6. – P. 321–339.
115. Miller, M.D. Manual of Guidelines for Scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS–G)/ M.D. Miller, A. Towers // *Pittsburg, Pa: University of Pittsburgh.* – 1991. – P. 30.
116. Miller, M.D. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale/ Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R.et al.// *Psychiatry Res.* – 1992. – Vol. 41. – P. 237–248.
117. Misra , U.K. A study of concomitant diseases with myasthenia gravis/ U.K. Misra, J. Kalita, V. K. Singh et al. // *Acta Neurologica Belgica.* – 2020. – Vol. 120, №1 – P. 59–64.
118. Montero–Odasso, M. Dysphonia as First Symptom of Late–Onset Myasthenia Gravis/M. Montero–Odasso // *J. Gen. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 21, №6 – P.4–6.
119. Murai, H. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey./H. Murai , N. Yamashita ,M. Watanabe et al.// *J. Neurol. Sci.* –2011. – Vol.305, №1–2. – P.97–102.
120. Murai, H. Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis: putting into practice/ H. Murai// *Clin. Exp. Neuroimmunol.* – 2015. –Vol. 6. – P.21–31.
121. Murai, H. Rationale for the clinical guidelines for myasthenia gravis in Japan/ H. Murai, K. Utsugisawa, Y. Nagane, S. Suzuki et al. // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 2018. – Vol. 1413, № 1. – P.35–40.
122. Mustafa, M.S. Delayed Diagnosis of Atypical Presentation of Myasthenia Gravis/ M.S. Mustafa, M. Marshal, E.Ahern et al. // *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* – 2018. – Vol.5, №2. – 000785.

123. Nagane, Y. Two-year treatment with cyclosporine microemulsion for responder myasthenia gravis patients/Y. Nagane, S. Suzuki, N. Suzuki et al. //Eur. Neurol. – 2010. – Vol.64, №3. – P.186–190.
124. Nagappa, M. Long-term efficacy and limitations of cyclophosphamide in myasthenia gravis/ M. Nagappa, M. Netravathi, A.B. Taly et al.//J.Clin.Neurosci. – 2014. – Vol.21, №11. – P. 1909–1914.
125. Nakamura, S. Prednisolone-sparing effect of cyclosporin A therapy for very elderly patients with myasthenia gravis/ S.Nakamura, S.Kaneko, A. Shinde et al.// Neuromuscul. Disord. – 2013. – Vol.23, №2. – P. 176–179.
126. Neumann, B. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation. A multicenter analysis of 250 cases/ B. Neumann, K. Angstwurm, P. Mergenthaler et al.// Neurology. – 2020. – Vol. 94, №3. – P. 299–313.
127. Nicolle, M.W. Pseudo-myasthenia gravis and thymic hyperplasia in Graves' disease/ M.W. Nicolle /Can J Neurol Sci. –1999. – Vol. 26, №3. – P.201–203.
128. Pakzad, Z. Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada/ Z. Pakzad, T. Aziz, J. Oger // Neurology. –2011. – Vol. 76, №17. – P. 1526–1528.
129. Palace, J. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group/J. Palace , J. Newsom-Davis, B. Lecky //Neurology. – 1998. – Vol. 50, №6. – P.1778–1783.
130. Palmer, D.B. The Effect of Age on Thymic Function/ D.B.Palmer // Front. Immunol.– 2013. – Vol. 4, № 316. – P. 1–6.
131. Park, S. Y. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in Korea: a population-based study using the national health insurance claims database/ S. Y. Park, J. Y. Lee, N. G. Lim, Y. H. Hong // J. Clin. Neurol. (Korea). – 2016. –Vol.12, №3. – P.340–344.
132. Pasnoor, M. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis/M. Pasnoor , J. He , L. Herbelin et al.// Neurology. – 2016. – Vol. 87, №1. – P.57–64.

133. Pedersen, E. G. Late-onset myasthenia not on the increase: a nationwide register study in Denmark, 1996–2009/ E. G. Pedersen, J. Hallas, K. Hansen et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2013. – Vol.20, №2. – P.309–314.
134. Ponseti, J.M. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients/ J.M. Ponseti, J. Gamez, J. Azem // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2008. – Vol.1132. – P.254–263.
135. Potagas, C. Myasthenia gravis: changes observed in a 30–years retrospective clinical study of a hospital–based population/ C. Potagas, G. Dellatolas, A. Tavernarakis et al. // *J Neurol.* – 2004. – Vol.251. – P. 116–117.
136. Punga, A.R. Electrophysiological signs and the prevalence of adverse effects of acetylcholinesterase inhibitors in patients with myasthenia gravis/ A.R. Punga, M. Sawada, E. V. Stålberg // *Muscle Nerve.* – 2008. – Vol.37, №3. – P. 300–307.
137. Purvin, V. Statin-associated myasthenia gravis: report of 4 cases and review of the literature/ V. Purvin, A. Kawasaki, K.H. Smith et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2006. – Vol. 85, №2. – P.82–85.
138. Romi, F. Thymectomy and anti–muscle autoantibodies in late–onset myasthenia gravis/ F. Romi, N.E. Gilhus, J.E. Varhaug et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2002. – Vol.9, №1. – P.55–61.
139. Romi, F. Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance/ F. Romi, G.O. Skeie, N.E. Gilhus et al. // *Arch. Neurol.* – 2005. – Vol.62, №3. – P.442–446.
140. Sakai, W. Late–onset myasthenia gravis is predisposed to become generalized in the elderly/ W. Sakai, N. Matsui, M. Ishida et al. // *eNeurologicalSci.* – 2016. – Vol.2. – P.17–20.
141. Sanders, D.B. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis/ D.B. Sanders, M. McDermott, C. Thornton et al. // *Neurology.* – 2008. – Vol.71, №6. – P.394–399.
142. Sanders, D.B. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis/ D.B. Sanders, A. Evoli // *Autoimmunity.* – 2010. – Vol.43. – P.428–435.

143. Sanders, D.B. International consensus guidance for management of myasthenia gravis/ D. B. Sanders, G. I.Wolfe, M. Benatar et al. //Neurology.– 2016. – Vol. 87, №4. – P. 419–425.
144. Santos, E. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases/ E. Santos, E. Coutinho, I. Moreira // Muscle Nerve. – 2016. – Vol. 54, №3. – P. 413–421.
145. Satkunam, N. Severe asthma associated with myasthenia gravis/ N. Satkunam, Z.A. Siddiqi, D. Vethanayagam // Can Respir J. – 2014. – Vol.21, №1. – P.1–3.
146. Shea, B. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis/ B. Shea, M.V. Swinden ,E. Tanjong Ghogomu et al.//Cochrane Database Syst. Rev. – 2013.– Vol.5.– CD000951.
147. Shivamurthy, P. Cardiac manifestations of myasthenia gravis: A systematic review/ P.Shivamurthy, M. W. Parker // IJC Metab. Endocr. – 2014. – Vol.5 – P. 3–6.
148. Sih, M. Head-drop: A frequent feature of late-onset myasthenia gravis/M. Sih, B. Soliven, N. Mathenia et al.// Muscle Nerve. – 2017. – Vol.56, №3. – P.441 – 444.
149. Skeie, G.O. Titin antibodies in patients with late onset myasthenia gravis: clinical correlations/ G.O. Skeie, A. Mygland, J.A. Aarli et al. // Autoimmunity. – 1995. – Vol.20, №2. – P.99–104.
150. Slesak , G. Late-onset myasthenia gravis. Follow-up of 113 patients diagnosed after age 60/ G. Slesak , A. Melms , F. Gerneth , et al. //Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1998. – Vol. 13, № 841. – P.777–780.
151. Somnier, F.E. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis/ F.E. Somnier // Neurology. – 2005. – Vol. 65, №6. – P.928–930.
152. Souza-Machado, A. Severe Asthma Associated With Myasthenia Gravis and Upper Airway Obstruction/ A. Souza-Machado, E. Ponte, Á.A. Cruz// J Investig Allergol Clin Immunol. – 2007. – Vol. 17, № 4. – P. 267–270.
153. Szczudlik, P. Antititin antibody in early- and late-onset myasthenia gravis/P. Szczudlik, B. Szyluk, M. Lipowska et al.// Acta Neurol. Scand. – 2014. – Vol.130, №4. – P.229–233.

154. Tanovska N. Myasthenia Gravis and Associated Diseases/ N. Tanovska, G. Novotni, S. Sazdova-Burneska et al.// *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* – 2018. – Vol.6, № 3. – P. 472–478.
155. Thomas, C.E. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation/ C.E. Thomas, S.A. Mayer, Y. Gungor et al.// *Neurology.* – 1997. – Vol.48, №5. – P.1253–1260.
156. Thomas, C.R. Thymoma: state of the art/ C.R. Thomas, C.D. Wright, P.J. Loehrer // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 2280–2289.
157. Tindall, R.S. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis/ R.S. Tindall, J.T. Phillips, J.A. Rollins et al.// *Ann. N. Y. Acad. Sci.*–1993. – Vol.681. – P.539–551.
158. Tremolizzo, L. Myasthenia gravis mimicking stroke: a case series with sudden onset dysarthria/L.Tremolizzo, F. Giopato, M.L. Piatti et al.// *Neurol.Sci.* – 2015. – Vol.36, №6. – P.895–898.
159. Truffault, F. Thymic Germinal Centers and Corticosteroids in Myasthenia Gravis: an Immunopathological Study in 1035 Cases and a Critical Review/ F. Truffault, V. de Montpreville, B.Eymard et al.// *Clinic. Rev. Allerg. Immunol.* –2017. – Vol. 52, №1. – P.108–124.
160. Ucar, M. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity/M. Ucar , T. Mjörndal R. Dahlqvist // *Drug Saf.*– 2000. – Vol.22, № 6. – P. 441–457.
161. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). Published by the United Nations. [Электронный ресурс] URL: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Highlights.pdf (дата обращения 05.12.2019).
162. Utsugisawa, K. Early fast-acting treatment strategy against generalized myasthenia gravis/ K. Utsugisawa, Y. Nagane, T. Akaishi et al.// *Muscle Nerve.* – 2017. – Vol.55, №6. – P. 794–801.
163. Uzawa, A. Two-year outcome of thymectomy in non-thymomatous late-onset myasthenia gravis/ A. Uzawa, N. Kawaguchi, T. Kanai, et al. // *J.Neurol.* – 2015. – Vol. 262, №4. – P. 1019–1023.

164. Vincent, A. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people/A. Vincent, L. Clover, C. Buckley et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2003. – Vol.74, №8. – P.1105–1108.
165. Wang, L. Effectiveness and safety of tacrolimus therapy for myasthenia gravis: A single arm meta-analysis/ L. Wang, J. Xi, S. Zhang, et al. // *J.Clin. Neurosci*. – 2019. – Vol. 63. – P. 160–167.
166. Weinshilboum, R.M. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity/ R.M.Weinshilboum, S.L. Sladek // *Am. J. Hum. Genet*. – 1980. – Vol.32. – P.651–662.
167. Weizer, J.S. Myasthenia gravis with ocular involvement in older patients/ J.S. Weizer, A.G. Lee, D.K. Coats // *Can. J.Ophthalmol*.– 2001. – Vol.36, № 1.– P.26–33.
168. Wolfe, G.I. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis/ G.I. Wolfe, H.J. Kaminski, I.B. Aban et al.// *N. Engl. J. Med*. – 2016. – Vol. 375, №6. – P.511–522.
169. Woltman, A.M. The effect of calcineurin inhibitors and corticosteroids on the differentiation of human dendritic cells/ A.M. Woltman, J.W. De Fijter, S.W. Kamerling et al. // *Eur. J. Immunol*. – 2000. – Vol.30. – P.1807–1812.
170. Yamamoto, A.M. Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: tight association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients/ A.M. Yamamoto, P. Gajdos, B. Eymard et al.// *Arch Neurol*. – 2001. – Vol.58, №6. – P. 885 – 890.
171. Yildiz, C.S. Late-onset generalized myasthenia gravis: clinical features, treatment, and outcome/ C.S. Yildiz , H. Durmus , V. Yilmaz et al.// *Acta Neurol. Belg*. – 2020. – Vol. 120, №1. – P. 133–140.
172. Yonemoto, K. A case of Miller Fisher syndrome with a false-positive edrophonium test/ K. Yonemoto, S. Nomura , A. Shimizu et al. // *Rinsho Shinkeigaku*. – 2019. – Vol. 59, №6. – P.345 – 348.
173. Yoshimoto, Y. Clinical features of the late onset myasthenia gravis in the Osaka Medical College Hospital/Y. Yoshimoto, A. Tsukahara, K. Unoda et al. // *J. Neurol. Sci*. – 2017. – Vol.381. – P. 1086–1087.

174. Youssef, S. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease/ S. Youssef, O. Stüve, J.C. Patarroyo et al. // *Nature*. – 2002. – Vol. 420, № 6911. – P. 78–84.
175. Zen, M. The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system/ M. Zen, M. Canova, C. Campana et al. // *Autoimmun. Rev.* – 2011. – Vol.10. – P.305–310.
176. Zieda, A. A nationwide epidemiological study of myasthenia gravis in Latvia/A. Zieda, K. Ravina, I. Glazere et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2018. – Vol.25, №3. – P.519–526.
177. Zinman, L. IVIG treatment for myasthenia gravis: effectiveness, limitations and novel therapeutic strategies/L. Zinman, V. Brill // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2008. – Vol.1132. – P. 264–270.
178. Zivkovic, S.A. Characteristics of late-onset myasthenia gravis / S.A. Zivkovic, P.R. Clemens, D. Lacomis // *J. Neurol.* – 2012. – Vol. 259, № 10. – P. 2167–2171.

Список больных

№	ФИО	№ истории
1.	В. М. Я-в	18262/ 5
2.	Г. А. А-ва	16229/ 5
3.	А.С. Р-ко	15709 /5
4.	К.Н. Н-в	15174 /5
5.	Ю.А. К-ва	14112/ 5
6.	Л. Ф. И-на	11239/ 5
7.	С.В. Ч-ов	11086/ 5
8.	С. Г. К-ев	9842/ 5
9.	В. А. П-ха	5265/ 5
10.	О. В. К-ая	4879/ 5
11.	А.И. З-ев	1713/ 5
12.	Т. И. К-ев	1534 /5
13.	Г.В. С-на	3517
14.	Т. Б. Ш-их	19156 /5
15.	Е. П. С-на	14196/ 5
16.	Н.М. К-ва	13265 /5
17.	Л. А. Ф-ва	11547 /5
18.	А.В. Р-ин	8239/ 5
19.	Н. Е. Р-на	6410/ 5
20.	Н. Е. С-ин	5588 /5
21.	А.Д. Г-ов	2449 /5
22.	Т. Л. Б-ва	626/ 5
23.	В. Е. К-на	381 /5
24.	М.Х. Г-ва	17952 /5
25.	Н. И. Д-на	16868 /5
26.	Ю.В. Б-ин	15666 /5
27.	Г. М. А-ев	12194 /5
28.	Г. В. Д-ва	10169 /5
29.	И. И. Р-ко	8064 /5
30.	С. Н. К-ов	7997/ 5
31.	Е. В. Ш-д	6020/ 5
32.	Л. И. Б-ва	5163 /5
33.	Р. В. Ф-к	4703/ 5
34.	И. М. Т-ко	4280 /5
35.	Ю. В. К-ов	4269 /5
36.	Т. Д. З-ва	1935/ 5
37.	С.В. В-ев	736 /5

38.	Е. А. К-ва	16894 /5
39.	А. И. И-в	3183/ 1
40.	Е.В. З-ва	2628/ 1
41.	Р.Б. Х-т	1035 /1
42.	З.Г. К-ва	213 /1
43.	И.А. Н-ий	7856 /1
44.	В.И. К-ин	6910 /1
45.	Н.М. Р-ов	5371 /1
46.	В. Н. Г-ий	5364/ 1
47.	Н. А. Н-ва	5330/1
48.	Н. Н. Р-ва	5210 /1
49.	С. В. А-ин	4957/ 1
50.	В.А. Р-ов	4364/ 1
51.	Т. К. К-на	909/ 1
52.	Г. М. Б-ов	155/ 1
53.	В.Я. К-на	5691/ 1
54.	Л. А. Г-на	4277 /1
55.	В. В. В-ва	2424/ 1
56.	Б.Ф. Ш-ий	1243 /1
57.	В.В. Ч-ва	1101 /1
58.	Р.И. Г-их	813 /1
59.	М.А. Г-ев	573/ 1
60.	А.А. К-ко	4512/ 1
61.	Т.В. П-ва	4264 /1
62.	Н.Н. С-ев	3495 /1
63.	Т.И. К-ва	644/ 1
64.	В.Б. А-ев	6170/ 1
65.	Е.В. П-ва	5898
66.	Л.Н. Л-на	5343 /1
67.	В.И. В-ва	5233 /1
68.	Л.И. А-ва	4863/ 1
69.	А.В. М-ов	3889 /1
70.	Б.А. С-в	3758/ 1
71.	О. О. М-ев	3707 /1
72.	В. К. Р-ов	2938 /1
73.	В. И. Ф-ва	2734
74.	Г. А. П-ва	2636/ 1
75.	Е. С. К-ва	2662/ 1
76.	В.А. С-ин	1560/ 1

77.	С. И. В–ев	873 /1
78.	М. А. Г–на	474/ 1
79.	Т. В. А–ва	4657
80.	Н.А.А–ая	4674
81.	Ю.С. Е–ва	4601
82.	Т. Б. Е–а	4255
83.	Р. И. Т–ва	4195
84.	А. А. В–ва	4135
85.	Е.В. П–ов	4143
86.	О. Л. Н–ва	4152
87.	Б. И. Л–ов	4137
88.	А. П. К–ва	3950
89.	Л. А. К–ва	3960
90.	И.И. З–на	3710
91.	Н.О. С–ов	3852
92.	Г.Н. П–ва	3759
93.	С.Ю. К–ко	3660
94.	В. И. Ф–ко	3021
95.	В. А. К–ев	2801
96.	Ю.Н. К–ов	2217
97.	Н.С. С–на	1966
98.	Е.М. Л–ий	868
99.	Л.А. П–ва	762
100.	В. М. Г–р	693
101.	А.С. Ш–ва	3441
102.	Б. В. П–ов	3389
103.	Е.М. З–ая	3376
104.	Ю.А. Ш–ин	2816
105.	А.Г. К–ов	2564
106.	Л. М. П–ин	2378
107.	В. В. В–ин	2354
108.	Д. А. И–ов	641
109.	А.М. Д–ва	4205
110.	В.Б. Д–ер	4011
111.	М.О. Л–ва	3973
112.	Е.Г. С–в	3897
113.	С.Г. Л–ва	3470
114.	Г. Г. М–ва	114
115.	Ю. С. Б–ва	4093
116.	В.В. Ц–ва	3628
117.	Л.Е. М–ев	3040
118.	Е.А. П–ва	2772
119.	Н.А. Г–р	2340

120.	Л. Л. Р–ев	3118
121.	Н. Е. Д–ва	2211
122.	Г.В. П–ва	1732
123.	Н. Т. Б–ак	1555
124.	А.П. П–ев	1505
125.	Л.С. О–ва	3511
126.	В.Л. Ш–на	3263
127.	Н.М. А–ва	1508
128.	Б.М. С–ев	715
129.	И.И. Л–он	461
130.	О.А. О–л	10409
131.	Е.А. С–ва	10427
132.	Е.В. Х–ко	10481
133.	С.С. Р–ая	10573
134.	В. Б. Ж–ов	1106
135.	Р. Б. П–ва	11177
136.	А. Н. Б–ов	11327
137.	Н. А. П–ез	11337
138.	Е. В. П–ва	11485
139.	Е.Е. Т–ва	1152
140.	А.Е. Ц–ов	11998
141.	Л.Ю. К–ва	12094
142.	А.И. А–ва	12377
143.	К. А. М–ва	12418
144.	М.Г. В–ва	13237
145.	В. А . С–ва	13699
146.	Н.В. Д–на	13725
147.	В.Г. Н–ев	14866
148.	Е. С. А–ва	15859
149.	Ю.А. С–на	16589
150.	Я.К. Б–на	16821
151.	И.В. Т–их	16822
152.	Т.К. Б–ва	16823
153.	А. А. Н–а	17456
154.	В.П. Р–н	17720
155.	В.С. П–ва	17872
156.	Т.О. К–ва	18772
157.	С.П. И–ов	19099
158.	А.Н. Е–ев	19125
159.	В.Д. К–нд	19226
160.	Д.С. И–ая	19405
161.	А. И. К–ов	19528
162.	Е. С. К–ва	19681

163.	И. В. К–ев	19807
164.	А.В. С–ин	20038
165.	А.В. В–ов	20273
166.	М.А. Т–ая	20387
167.	В. Н. А –ва	20731
168.	Л.Б. К–йн	20908
169.	Г. А. П–ва	21240
170.	С. Ю. П–ва	21499
171.	А. А. Е–нс	21726
172.	Н.С. Б–ев	21806
173.	А. В. В–ев	22320
174.	А.С. К–ва	22895
175.	Л.А. В–ва	23311
176.	В. П. П–ва	23743
177.	З.В. Д–ва	2392
178.	С. А. И–ов	25042
179.	А.М. Ш–ва	25655
180.	В.В. Р–ва	26134
181.	В. В. И–ов	26535
182.	В.А. Г–ов	26675
183.	Т. В. С–ва	26927
184.	В.Н. Я–ва	26984
185.	Н. Н. С–ва	27072
186.	О.В. Г–ва	27279
187.	Р.П. Т–ва	2737
188.	Т.А. А–ва	27392
189.	А.А. В–ов	27541
190.	Н. А. Х–ва	27565
191.	А. В. Б–ов	27579
192.	Т.И. Г–юк	27760
193.	Ю. Д. С–ко	27765
194.	Т.А. Ф–ва	28200
195.	А.Н. З–ая	283
196.	Е. Д. З–ва	28307
197.	К.Ю. К–ев	28487
198.	М.Б. Л–иц	28771
199.	Л.Р. Р–ва	28821
200.	В.К. И–ко	29079
201.	С.Д. С–ов	29324
202.	Е. Ю. Б–на	29643
203.	Т. И. Б–ва	29714
204.	С. А. Ч–на	29740
205.	В. Ф. С–ва	30001

206.	Н.В. В–ва	30045
207.	И.В. З–ая	30604
208.	А.А. Н–на	30655
209.	И.А. С–ых	30818
210.	Т. В. Ф–ва	30862
211.	Т. М. С–та	30894
212.	Е. А. П–ко	30898
213.	Н. И. Т–ва	31149
214.	В. А. К–ва	31360
215.	С. В. С–ва	31392
216.	Е.М. М–ва	31539
217.	Н.А. К–ва	31541
218.	А.Н. Г–на	31656
219.	Т.Н. П–ва	31670
220.	В. И. В–ов	31719
221.	В.Н. Я–ов	31730
222.	Л. П. П–ва	31805
223.	Н. А. К–на	31888
224.	Ж. Н. Ч–ев	32045
225.	Е.С. Х–л	32221
226.	В. Н. Б–ва	32417
227.	Т.Б. Д–ва	32428
228.	М.И. Г–ва	32468
229.	Л. Н. Ш–на	32546
230.	Н. А. Ц–ва	32555
231.	Н. В. С–ва	3269
232.	Ю. П. К–ва	32977
233.	И.И. Т–ва	33040
234.	А. Д. К–он	33224
235.	М. А. Т–ва	33256
236.	В.Ф. С–нг	33546
237.	В.П. Т–ин	33586
238.	В.И. С–ва	33951
239.	В. Н. М–ко	3403
240.	Л.Ф. Б–ва	34089
241.	Р. И. Д–на	34201
242.	Е. С. С–ко	34319
243.	Р. Н. М–ва	34759
244.	Г. Е. Л–ва	351
245.	В.М. Л–ва	35221
246.	С. В. В–ик	3525
247.	С.Н. Б–ий	35309
248.	А.С. Р–ас	35501

249.	Л.М. К–ва	35630
250.	Л.В. Д–га	358
251.	Е.О. И–на	35899
252.	С.Ю. Л–ев	35963
253.	В.А. Л–ис	36001
254.	О. В. К–ва	36258
255.	Г. И. С–ов	36884
256.	А.Л. М–ва	37261
257.	Я.М. А–ов	37783
258.	Л. П. В–ва	37896
259.	В.Д. Ф–юк	38169
260.	Ю. В. О–ов	38235
261.	В.А. К–ва	38912
262.	Т.Ю. А–ва	39015
263.	Н.А. В–ов	39299
264.	Л. А. М–юк	39591
265.	Н.В. П–ва	39792
266.	Н.П. З–ва	40410
267.	С.Н. Ф–ан	40497
268.	Э.С. К–ко	40950
269.	О.Л. Б–ва	41818
270.	Ю.О. Б–ва	42227
271.	В. А. С–ин	42379
272.	Е. П. Р–ва	42400
273.	Е.М. Г–ко	42909
274.	А.С. П–р	43871
275.	С.Н. С–ов	44381
276.	Р.Р. А–е	4464
277.	И.П. А–на	4526
278.	А.А. П–ла	45362
279.	А.Ф. Д–ов	46174
280.	Г. В. В–ва	46585
281.	В.П. К–ко	4793
282.	Е. Г. В–ва	48460

283.	Л. В. М–ва	49369
284.	И.Ю. П–ев	50063
285.	Р.С. Б–ая	50459
286.	Р. А. Ц–ан	50522
287.	М. Я. С–на	5914
288.	Н.И.К–юк	6090
289.	В.Б. Д–ев	6277
290.	Г. В. Б–ая	6466
291.	Е. А. Р–ва	7023
292.	И.А. Б–ов	7166
293.	А.А. З–ов	7185
294.	А. Е. Б–ва	746
295.	А.А. С–ин	750
296.	А.А. Х–ва	7510
297.	У. Т. М–ев	7572
298.	С. А. У–ва	8028
299.	Ю.В.Г–нц	82278
300.	Л.В. И–ко	8497
301.	Е.Р. С–ва	858
302.	Г.А. А–ов	8652
303.	В.В. П–ин	8837
304.	В.В. Л–ин	8840
305.	И. Г. Б–ва	8885
306.	Н. Н. С–ва	9085
307.	Н.П. Б–ко	9168
308.	Е. В. С–ий	916
309.	Т.В. Х–ва	9332
310.	А.А. Л–ий	9472
311.	Н. И. М–ко	9515
312.	А.В. К–ов	9517
313.	Л. А. Б–ва	9766
314.	Г. Я. Ю–ин	9808
315.	Т. И. Б–ва	9904