

На правах рукописи

КРЮЧКОВА

ВАЛЕНТИНА ВИКТОРОВНА

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ МИАСТЕНИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Санкт – Петербург

2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент  
Алексеева Татьяна Михайловна

Официальные оппоненты: Заславский Леонид Григорьевич  
доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Скрипченко Наталья Викторовна  
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России

Защита состоится «\_\_\_»\_\_\_\_\_2022г. в \_\_\_\_\_ час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12)

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

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_2022 г.

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

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

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

потребности населения в специализированных видах медицинской помощи и повышения эффективности диагностики и лечения миастении.

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

#### Степень разработанности темы

В России изучение показателей эпидемиологии миастении было проведено лишь в нескольких регионах: в Краснодарском и Красноярском краях, Московской, Самарской и Ленинградской областях и некоторых других. В мире подобного рода исследования также немногочисленны и были проведены в отдельных странах ближнего и дальнего зарубежья – Беларуси, Финляндии, Греции, Дании, Норвегии, Словакии, Канаде и др. (Пономарева Е.Н., 2002; Ишмухаметова А.Т., 2006; Phillips L. et al., 2003; Oorik M. et al., 2008; Breiner A. et al., 2015). Часть авторов в своих исследованиях большое внимание уделяли возрасту пациентов на момент дебюта заболевания, и этот показатель варьировал в широких пределах – от 34 до 60,2 года (Гехт Б.М., 2003; Кривошук М. Е., 1980; Сидорова О.П. и др., 2006; Романова Т.В., 2012; Заславский Л.Г., Хуршилов А.Б., 2015). В более ранних исследованиях средний возраст дебюта миастении у женщин был значительно меньше, чем у мужчин (40 и 54 года соответственно), в более поздних исследованиях эта разница была менее выражена. Продемонстрирована более высокая заболеваемость женщин в молодом и среднем возрасте (Andersen J.B. et al., 2014). Таким образом, несмотря на разнообразие эпидемиологических данных по проблеме миастении, в большинстве научных работ отчетливо прослеживаются следующие тенденции: рост заболеваемости миастенией в течение последних 10–15 лет и увеличение

числа больных старше 50 лет, что, по мнению большинства исследователей, связано с увеличением продолжительности жизни и доступности медицинской помощи в целом, а также с улучшением диагностики и лечения миастении, в частности.

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

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

#### Цель исследования

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

#### Задачи исследования

1. Изучить основные эпидемиологические характеристики миастении в Санкт-Петербурге за период с 2008 по 2017гг.
2. Изучить клинические особенности миастении в Санкт-Петербурге в зависимости от пола, возраста дебюта заболевания и клинической формы.

3. Оценить частоту патологии вилочковой железы у больных миастенией и особенности течения болезни при ее наличии.
4. Оценить прогностическую значимость титра антител к ацетилхолиновым рецепторам и скелетной мускулатуре на основе клинико-серологических характеристик и особенностей иммунного ответа в зависимости от возраста дебюта миастении.
5. Проанализировать стратегию и тактику терапии миастении в зависимости от тяжести течения и возраста пациентов.

#### Научная новизна

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

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

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

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

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

### Теоретическая и практическая значимость исследования

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

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

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

В ходе исследования создана и зарегистрирована база данных «Миастения: клинико-иммунологические особенности, коморбидность и терапевтические аспекты» (№ 2022620527 от 15.03.2022), которая может служить основой для создания регистра пациентов с миастенией.

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

### Основные положения, выносимые на защиту

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

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

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

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

#### Степень достоверности и апробация результатов исследования

Основные результаты исследования представлены на XIX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Давиденковские чтения" (Санкт-Петербург, 2017 г.), на конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения» (Санкт Петербург, 2018 г.), XI Всероссийском съезде неврологов (Санкт-Петербург, 2019 г.), на конгрессе с международным участием XXII "Давиденковские чтения" (Санкт-Петербург, 2020 г.), на международной научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2021г.), на конгрессе с международным участием XXIII "Давиденковские чтения" (Санкт-Петербург, 2021г.), на I Всероссийской НПК "Амбулаторная неврология" (Москва, 2021г.).



### Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику неврологических отделений клиники имени Петра Великого, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», а также учебный процесс кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

### Публикации

По результатам исследования опубликовано 8 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, зарегистрирована 1 база данных.

### Личное участие автора

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

### Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, указателя литературы, включающего 169 источников, из них 34 отечественных и 135 иностранных. Диссертация изложена на 139 страницах, содержит 57 таблиц и 19 рисунков.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведенное исследование является ретро- и проспективным, в него были включены 376 пациентов с установленным диагнозом приобретенной аутоиммунной миастении, проживающие в Санкт-Петербурге, проходившие лечение в период с 2008 по 2017 годы в неврологических отделениях Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова и Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2». Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Распределение пациентов по формам заболевания и полу

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

Таблица 2 – Распределение пациентов возрасту дебюта миастении и полу

Группа дебюта, лет	Пол				Всего		P
	Мужчины		Женщины		Абс.	%	
	Абс.	%	Абс.	%			
0-17	1	0,8	5	2	6	1,6	0,56
18-39	30	24	65	25,9	95	25,3	
40-59	29	23,2	67	26,7	96	25,5	
60 и старше	65	52	114	47,4	179	47,6	

Всем пациентам проводили клинико-неврологическое обследование: опрос, осмотр, оценку неврологического статуса с исследованием мышечной силы до и после нагрузочных проб и оценкой по 6 балльной шкале, предложенной А. Szobor (1976). Также оценивали тяжесть течения миастении по классификации MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) (Jaretzki et al., 2000). Всем пациентам

проводили прозериную пробу с введением 2мл 0,05% р-ра прозерина (неостигмина метилсульфат) внутримышечно. Результат оценивали через 40 минут, с последующим наблюдением в динамике в течение 1,5 часов. Исследовали сыворотку крови пациентов на предмет выявления антител к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) методом ИФА, с референсными значениями  $<0.45$  нмоль/л. Сыворотку крови для выявления титра антител к скелетной мускулатуре (титину) исследовали методом реакции непрямой иммунофлуоресценции с референсными значениями  $<1:20$  (лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета).

Для исключения патологии вилочковой железы проводили МСКТ органов переднего средостения (Siemens Somaton emotion 16 (Германия); Toshiba Aquilion 64(Япония); Siemens Somatom Definition AS (Германия)) или МРТ органов грудной клетки (Magnetom Espree (Siemens) 1,5T (Германия); GE Signa Excite HD 1,5T (США)).

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

С помощью эпидемиологического метода были рассчитаны общие и скорректированные по возрасту показатели: заболеваемость и распространенность, а также смертность среди пациентов с миастенией. Показатели заболеваемости, распространенности и смертности рассчитывали по формуле расчета эпидемиологических показателей. Заболеваемость исчисляли как соотношение числа впервые выявленных случаев миастении к среднегодовой численности населения, умноженное на 100 000. Распространенность — соотношение всех больных миастенией в текущем году к среднегодовой численности населения, умноженное на 100000. Смертность рассчитывали, как соотношение между количеством умерших пациентов к общей численности населения в изучаемый период времени.

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 IBM SPSS. Сравнения двух групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнения трех и более групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Статистическую значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определяли с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05.

### Результаты исследования

Распространенность миастении в Санкт-Петербурге. Общий показатель распространенности миастении в Санкт-Петербурге непрерывно увеличивался за весь период наблюдения с 3,17 в 2007 г. до 6,38 в 2017 г. на 100 000 населения. В 2016 году мы зарегистрировали самую высокую общую распространенность миастении для обоих полов – 6,41 на 100 000 населения, тогда как в 2008 этот показатель составил лишь 3,17 на 100 000 населения (Рисунок 1).

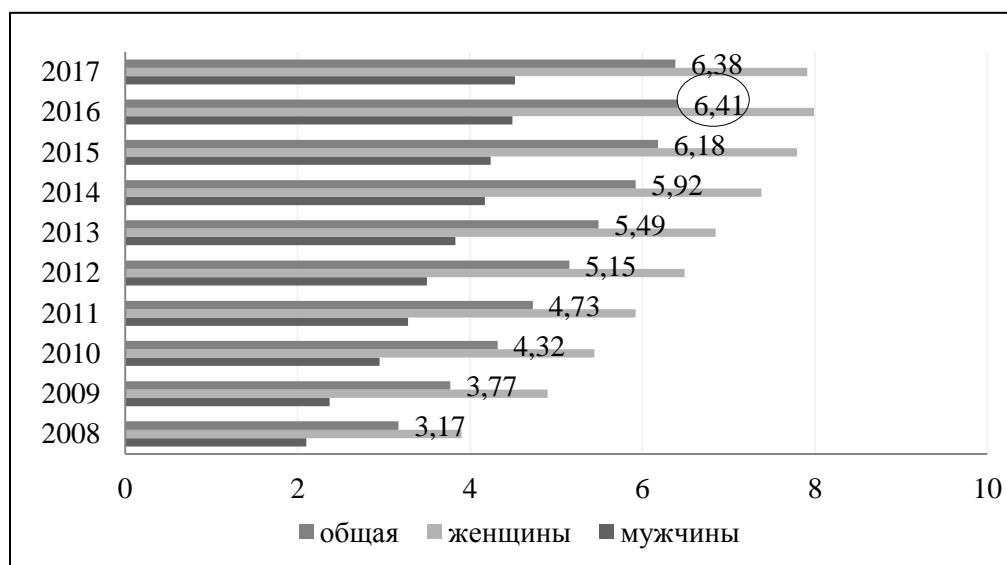


Рисунок 1 – Распространенность миастении в Санкт-Петербурге в 2008 – 2017 гг., на 100 тыс. человек

Заболееваемость миастенией в Санкт-Петербурге. Разброс показателя заболеваемости миастенией, стандартизованного по полу и возрасту, в Санкт-Петербурге за период с 2008 по 2017 год составил от 0,17 до 0,65 на 100 000 населения в год. Однозначного увеличения заболеваемости миастенией в Санкт-

Петербурге в течение этого периода времени нами не получено ( $p=0,032$ ). С 2008 по 2015 гг. данный показатель составил от 0,52 до 0,65 человек на 100 000 населения в год. В последующие 2016 и 2017 годы заболеваемость несколько снизилась (0,36 и 0,17 на 100 000 населения). Заболеваемость миастенией была значимо выше среди женщин, по сравнению с данным показателем у мужчин ( $p=0,032$ ). Такая тенденция была отмечена практически во все годы наблюдения, кроме 2010 и 2013гг., когда мужская заболеваемость незначительно превышала женскую (Рисунок 2).

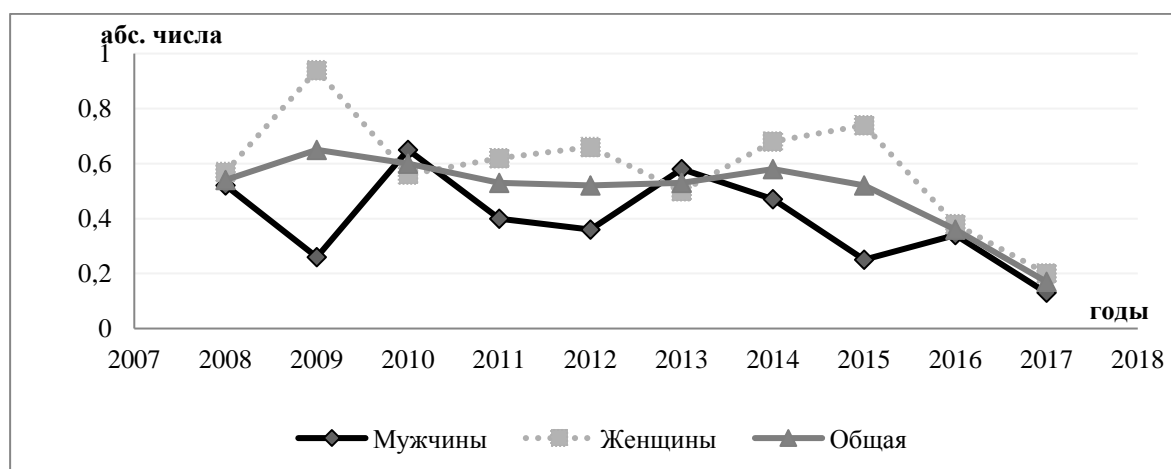


Рисунок 2 – Заболеваемость миастенией в Санкт-Петербурге в 2008 – 2017 гг., на 100 тыс. человек

Смертность среди больных миастенией. В целом, из 376 пациентов к окончанию 2019 г. умерло 52 человека (13,83%), из них 26 мужчин (50 %), 26 женщин (50%). 3 пациента (5,8% от числа умерших, 0,8% от общего числа пациентов) умерли от осложнений, связанных с миастеническим кризом. Смерть остальных пациентов не была связана с миастенией и произошла в связи с декомпенсацией жизненно важных функций на фоне сопутствующих заболеваний, в подавляющем большинстве патологии сердечно-сосудистой системы. Детальный анализ причин летальности был затруднен в связи с отсутствием проведения у ряда пациентов результатов патологоанатомического исследования. Основные данные отображены на рисунке 3.

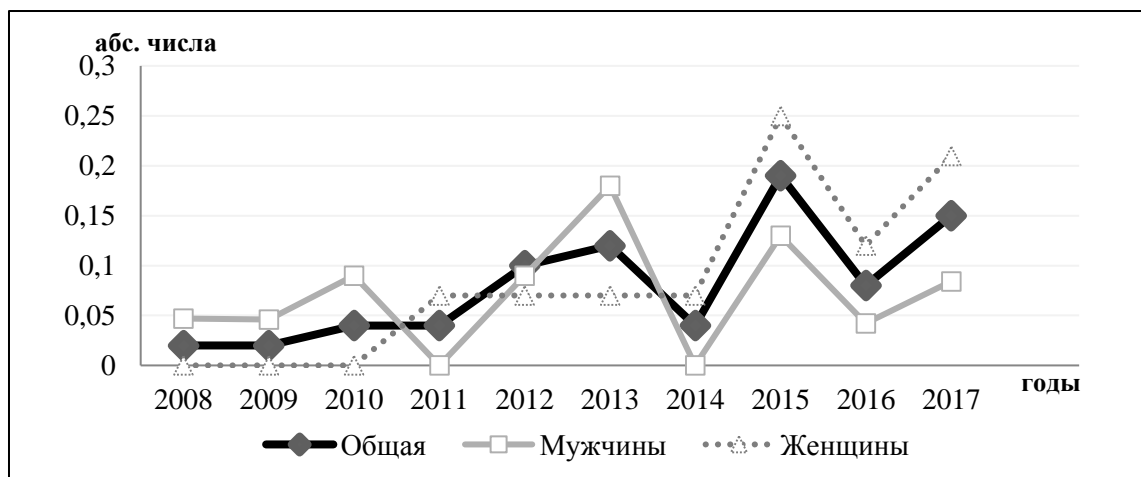


Рисунок 3 – Смертность среди пациентов с миастенией в Санкт-Петербурге в 2008 – 2017 гг., на 100 тыс. человек

Клинические особенности дебюта миастении. Анализ частоты появления того или иного симптома миастении в дебюте заболевания у пациентов разных возрастных групп показал, что только один симптом, птоз, встречался достоверно чаще у пациентов пожилого возраста - 60 лет и старше ( $p=0,027$ ). Остальные симптомы дебюта встречались с одинаковой частотой среди всех возрастных групп. При изучении симптомов манифестации миастении у пациентов в зависимости от пола нами было установлено, что такие симптомы, как слабость конечностей ( $p=0,002$ ) и дисфагия ( $p=0,04$ ) в дебюте заболевания достоверно чаще встречались у женщин, в то время как слабость жевательной мускулатуры достоверно чаще выявлялась у мужчин ( $p=0,02$ ). Остальные симптомы дебюта миастении с одинаковой частотой встречались как у мужчин, так и у женщин.

Тяжесть течения миастении и встречаемость кризов. Среди обследованных больных миастенией – жителей Санкт-Петербурга преобладали пациенты с умеренной слабостью мышц конечностей и туловища с умеренным вовлечением в процесс бульбарной мускулатуры, что соответствовало умеренной степени тяжести заболевания, классу 2А по шкале MGFA – 132 пациента (35,1%). Тяжелые формы течения заболевания, сопровождающиеся тяжелой степенью слабости мышц конечностей и туловища, бульбарной и дыхательной мускулатуры (4А, 4В, V) встречались редко (2 пациента - 0,5%; 16 пациентов - 4,3%; 1 пациент - 0,5%

соответственно). Нами не было выявлено достоверных различий по тяжести течения миастении среди мужчин и женщин ( $p=0,23$ ).

Общая доля пациентов с кризами в анамнезе составила 9% (34 пациента). Медиана возраста у данных пациентов составила 52,5 года, у пациентов без данного осложнения - 63,0 года. Установлено, что в Санкт-Петербурге кризы осложняли течение миастении более часто у пациентов молодого и среднего возраста (41,2% - 15 пациентов и 32,3% - 11 пациентов соответственно) ( $p=0,04$ ).

Патология вилочковой железы у пациентов с миастенией в Санкт-Петербурге. Диагноз миастении, ассоциированной с патологией тимуса, был установлен 125 пациентам (33 %), в том числе 29 мужчинам, 98 женщинам. Из них у 62 человек (16%) была выявлена тимома, у 41 (11%) - гиперплазия тимуса, у 22 (6%) - задержка инволюции тимуса. Нами было установлено, что патологические изменения вилочковой железы чаще встречались в молодом возрасте ( $p < 0,001$ ) (рисунок 4). Среди женщин патологические изменения вилочковой железы были отмечены чаще, чем у мужчин – в 39% и 23,4% случаев соответственно ( $p=0,003$ ).

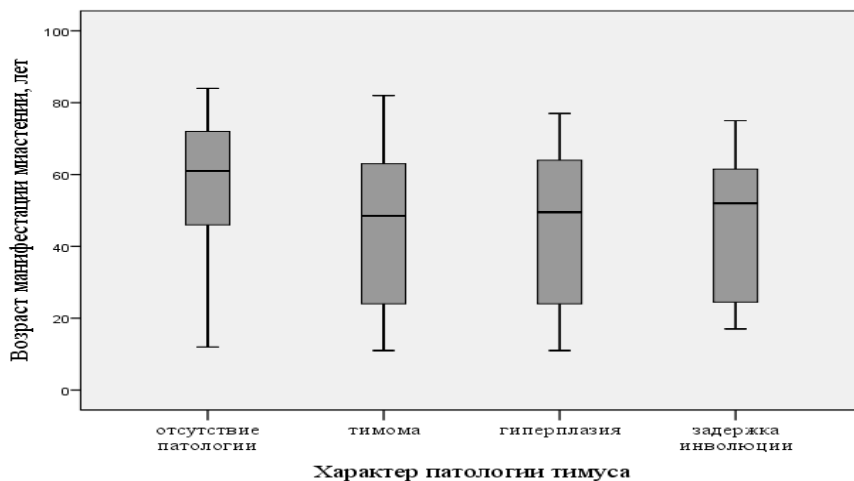


Рисунок 4 – Возраст манифестации миастении в зависимости от характера патологии тимуса

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

Антитела к ацетилхолиновым рецепторам исследовали у 164 пациентов, среди них 12 (7,3% от 164) пациентов были серонегативными; антитела к титину исследовали у 131 пациента, среди них 46 (35,1% от 131) пациентов были серонегативными. Достоверных статистических различий у мужчин и женщин с миастенией по

уровню антител к ацетилхолиновым рецепторам и к титину получено не было ( $p=0,405$  и  $p=0,422$  соответственно). Исследования показали, что степень тяжести заболевания не влияет на уровни антител к АХР и к титину ( $p=0,07$  и  $p=0,466$  соответственно). При исследовании титра антител к титину в зависимости от возраста и наличия патологии тимуса выявлены следующие закономерности: титр антител к титину был существенно выше у пациентов без патологических изменений вилочковой железы и у пациентов в возрасте старше 60 лет ( $p=0,002$ ).

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

Пациенты с миастенией разных возрастных групп получали базисную терапию ингибиторами ацетилхолинэстеразы (АХЭП), патогенетическую терапию глюкокортикостероидными (ГКС) и цитостатическими препаратами (ЦС). Все пациенты с миастенией не зависимо от возраста дебюта заболевания получали сравнимые среднесуточные дозы препаратов. Изолированную базисную терапию АХЭП без использования препаратов патогенетического действия чаще получали пациенты молодого возраста (18-39 лет) (32,2% – 39/121). Патогенетическую терапию ГКС и/или ЦС получали в Санкт-Петербурге только 67,8 % пациентов с миастенией: АХЭП и ГКС в 29% случаев, АХЭП и ЦС в 8,5% случаев, совместное применение ГКС и ЦС в 30,3 % случаев. Изолированную патогенетическую терапию без АХЭП получали в большинстве случаев пациенты с миастенией среднего возраста (40-59 лет) – 42,9% (4/7). У пациентов старших возрастных групп преимущественно использовалась комбинированная терапевтическая схема: АХЭП в сочетании с ГКС в 55% случаев (60/109) и/или ЦС в 46,9% случаев (15/32) ( $p=0,039$ ). Терапию, включающую АХЭП, ГКС и ЦС, получали преимущественно пациенты с тяжелым течением миастении с развитием бульбарных и дыхательных нарушений (стадии 3В и 4В) ( $<0,001$ ). Плазмаферез как метод лечения использовали в случае развития миастенического криза и в качестве предоперационной подготовки у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести миастении – 3А, 4А, 4В ( $p <0,001$ ) (25% – 94/376).



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании мы провели анализ клинико-эпидемиологических и иммунологических характеристик миастении в Санкт-Петербурге.

За период с 2008 по 2017 гг. произошел рост распространённости миастении в Санкт-Петербурге за счет увеличения числа пациентов с дебютом заболевания в возрасте старше 60 лет, а также на фоне увеличения продолжительности жизни пациентов, что может быть связано с повышением эффективности терапии миастении. При этом однозначного роста заболеваемости миастенией в Санкт-Петербурге выявлено не было. Полученные данные существенно не отличаются от общемировых тенденций (Ишмухаметова, А.Т, 2006; Бондаренко Л.О., 2009; Заславский Л.Г., 2015; Сидорова О.П., 2006; McGrogan, A. et al., 2010;). Показано, что осложнения миастении (миастенический криз) редко (в 5,8% случаев) становятся непосредственной причиной летального исхода, что соответствует данным других исследований (McGrogan A. et al., 2010; Somnier F.E., 1994; Grob D. et al., 2008) и демонстрирует представление о том, что миастения является курабельным заболеванием.

При анализе возможной зависимости наличия патологии тимуса, возраста дебюта заболевания с уровнем аутоантител выявлено, что повышенный титр аутоантител к титину наиболее часто выявляется у пациентов с дебютом миастении в возрасте старше 60 лет и у пациентов без патологии вилочковой железы.

Знание симптомов манифестации миастении у пациентов разных возрастных групп позволяет своевременно распознавать заболевание и вовремя начинать лечение. Своевременное начало патогенетической терапии необходимо для более быстрого наступления ремиссии, лучшего контроля над заболеванием и снижением вероятности возможных осложнений миастении.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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

## ВЫВОДЫ

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

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

чаще осложняется кризами ( $p=0,017$ ), с увеличением возраста дебюта миастении частота кризовых состояний снижается ( $p=0,002$ ).

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

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

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

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Крючкова, В.В. Эпидемиологические исследования миастении: обзор литературы / Т.М. Алексеева, В.В. Крючкова, Т.Р. Стучевская, А.Н. Халмурзина // **Нервно-мышечные болезни.** – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 12–18.

2. Крючкова, В.В. Клинико-диагностические и терапевтические особенности миастении у пациентов с поздним дебютом / Т.М. Алексеева, С.В. Лобзин, В.В. Крючкова и соавт. // **Нервно-мышечные болезни.** – 2020. – Т.10, №1. – С. 54–61

3. Крючкова, В.В. Эпидемиологические аспекты миастении в Санкт-Петербурге / В.В. Крючкова, Т.М. Алексеева, С.В. Лобзин, Д.И. Руденко // **Современные проблемы науки и образования.** – 2021. – № 3. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/article/view?id=30878>

4. Крючкова, В.В. Региональные и возрастные аспекты эпидемиологии миастении гравис / Т.М. Алексеева, В.В. Крючкова // Давиденковские чтения: материалы XIX Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2017. – С.12–15.

5. Крючкова, В.В. Гендерные и возрастные аспекты эпидемиологии миастении в Санкт-Петербурге / Т.М. Алексеева, В.В. Крючкова // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова: Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. – СПб., 2019. – Т.119, №5. – С.184.

6. Крючкова, В.В. Эпидемиологические аспекты миастении в Санкт-Петербурге / Т.М. Алексеева, В.В. Крючкова // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 5. – С. 103

7. Крючкова, В.В. Особенности медикаментозной терапии пациентов с миастенией в Санкт-Петербурге / В.В. Крючкова // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 5. – С. 57

8. Крючкова, В.В. Клинические особенности дебюта миастении в Санкт-Петербурге / В.В. Крючкова // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 5. – С. 57.

9. Крючкова, В.В. Миастения: клинико-иммунологические особенности, коморбидность и терапевтические аспекты: Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022620527 / Т.М. Алексеева, П.Ш. Исабекова, В.В. Крючкова и соавт. // Бюл. – 2022. – № 3. – С. 1.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АХР – ацетилхолиновый рецептор

АХЭ – ацетилхолинэстераза

АХЭП – антихолинэстеразные препараты

ГКС – глюкокортикостероидные средства

ЦС – цитостатические средства

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