

На правах рукописи

ХАЛМУРЗИНА

АЛЬФИЯ НАИЛЬЕВНА

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

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт – Петербург

2020

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

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Алексеева Татьяна Михайловна

Официальные оппоненты: Щербакова Наталья Ивановна,
доктор медицинских наук, доцент, профессор
кафедры патологии человека ФГАОУ ВО
«Первый Московский Государственный
университет им. Сеченова» МЗ РФ

Заславский Леонид Григорьевич,
доктор медицинских наук, профессор
кафедры неврологии и нейрохирургии
«Первый Санкт-Петербургский государствен-
ный медицинский университет им. акад. И.П.
Павлова» МЗ РФ

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

Защита состоится «___» _____ 2020 г. в _____ час на заседании
диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

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

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Актуальность исследования миастении у пациентов с поздним дебютом заболевания обусловлена общей тенденцией старения населения, прослеживающейся во всем мире в последние десятилетия. Согласно данным Департамента по народонаселению ООН, количество людей в возрасте 60 лет и старше в 2017 году составляло 962 миллиона, а к 2050 году вырастет до 2,1 миллиарда. Этот факт неразрывно связан и с эпидемиологическими показателями миастении. Так, в работах последних лет отмечается рост распространенности миастении за счет увеличения случаев дебюта миастении у пациентов в возрасте старше 60 лет (Lee H.S. et al., 2016; Martinka I. et al., 2018; Заславский Л.Г., 2018; Maddison P. et al., 2019).

Характерная для старшей возрастной группы полиморбидность, а также естественные процессы старения затрудняют своевременную верификацию миастении (Vincent A. et al., 2003; Aarli J., 2008). Для улучшения ранней диагностики и повышения эффективности специализированной помощи больным с поздним дебютом заболевания необходимо исследование клинических особенностей дебюта, характера течения и тяжести миастении у пожилых пациентов. Не определены терапевтические подходы к выбору медикаментозной терапии для лиц с поздним дебютом миастении с учетом сопутствующей патологии и более частого развития побочных эффектов при проведении патогенетической терапии с использованием глюкокортикостероидов (ГКС) (Murai H., 2015).

Степень разработанности темы

Существуют разные подходы в определении возрастной границы позднего дебюта миастении. Одни авторы относят к этому понятию начало миастении в 40 лет (Бардаков С.Н., 2016; Романова Т.В., 2016; Гасымлы Э.Д. и др. 2017; Misra U.K. et al., 2019), другие в 50 лет (Lee H.S. et al., 2016; Andersen J.B. et al., 2016; Fang L. et al., 2018; Celik S.Y. et al., 2019) и в 60 лет и старше (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, что

представляет трудности интерпретации клинических и терапевтических особенностей миастении в зависимости от возраста ее начала.

Несмотря на имеющиеся многочисленные исследования, остаются нерешенными вопросы о преобладании тех или иных симптомов манифестации, сроков верификации диагноза, частоты ошибочных диагнозов при первичном обращении, тяжести течения заболевания, влиянии полиморфности, подборе 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 клиничко-неврологических особенностей заболевания и оценка влияния сопутствующей патологии.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клиничко-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 исследования

Изучение и детализация клинических особенностей миастении в пожилом возрасте необходимы для представления о степени гетерогенности и вариабельности проявлений на этапе первичного обращения пациента с целью ранней диагностики миастении и своевременного начала терапии. Оценка влияния сопутствующей соматической и аутоиммунной патологии необходима для выявления особенностей диагностического и терапевтического подходов. 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. 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.

Методология и методы исследования

Методология научного исследования основана на анализе отечественных и зарубежных публикаций, посвященных проблеме клинико-диагностических особенностей и лечения миастении в зависимости от возраста манифестации заболевания.

Для решения поставленных в диссертационном исследовании задач проведено клинико-неврологическое обследование: опрос, осмотр, оценка неврологического дефицита с исследованием мышечной силы до и после нагрузочных проб и оценкой по 6 балльной шкале, предложенной А. Szobor (1976). В результате полученных клинических данных оценивали тяжесть течения миастении по классификации MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) (Jaretzki et al., 2000). Пациентам с дебютом миастении в пожилом возрасте дополнительно проводили оценку коморбидности с использованием гериатрического варианта кумулятивной шкалы коморбидности (Cumulative Illness Rately Scale for Geriatric Patients – CIRS–G) (Miller M.D., Towers A., 1991; Miller M.D. et al., 1992).

Всем пациентам для объективизации нарушений нервно-мышечной передачи проводили фармакологический тест с неостигмином, вводя подкожно - от 1,5 мл до 2,5 мл 0,05% раствора в зависимости от веса пациента с последующей повторной оценкой мышечной силы через 40-60 минут.

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

Исследовали сыворотку крови на предмет выявления антител к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) методом иммуноферментного анализа 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 им.И.П.Павлова).

На фоне отмены терапии АХЭП за 12 часов до исследования тестировали нервно-мышечную передачу (VikingNicolet 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 выполнялся 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.

Медикаментозную терапию проводили согласно схеме поэтапного лечения, впервые в России предложенной Б.М. Гехтом (1996 г.), где 1 этап - компенсирующая терапия (АХЭП, препараты калия, спиринолактон, 4-аминопиридин); 2 этап – тимэктомия и ГКС; 3 этап - иммуносупрессорная терапия с применением цитостатических средств (ЦС). Критерием эффективности проводимой патогенетической терапии являлся регресс клинических симптомов миастении как минимум на одну степень по шкале MGFA для генерализованной формы и компенсация «глазных» симптомов для окулярной формы.

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. 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. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.

Основные 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) ($p = 0,048$).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

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.), юбилейном конгрессе с международным участием XX «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 2018г.), XI Всероссийском съезде неврологов (Санкт-Петербург, 2019г.), научно-практической конференции Школа неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ «Инновации в клинической неврологии» (Санкт-Петербург, 2020).

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 ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Публикации

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, и 1 учебное пособие.

Личный вклад автора в исследование

Автор лично изучила данные литературы, участвовала в разработке дизайна, постановке цели и задач исследования. Автор самостоятельно выполнила отбор пациентов для исследования, сбор архивного материала. Автором лично были определены ключевые оцениваемые параметры, создана первичная документация и персонифицированная базы данных, проведена статистическая ее обработка, на основании материалов выполняемой научно–квалификационной подготовлены статьи и тезисы, 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 178 источников, из них 41 отечественных и 137 иностранных. Диссертация изложена на 112 страницах, содержит 29 таблиц и 12 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Проведенное нами исследование является ретро-проспективным, неинтервенционным. В него были включены 315 пациентов с миастенией с длительностью заболевания до 5 лет, проходивших лечение в период с 2001 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» . У всех пациентов был установлен несомненный (4 критерия из 4) или достоверный диагноз (3 критерия из 4) миастении согласно рекомендациям, утвержденным Всероссийским обществом неврологов (2013).

Пациенты с дебютом миастении в возрасте 60 лет и старше составили группу 162 пациента (51,4%). Сравнение проводили с двумя другими группами пациентов в зависимости от возраста дебюта миастении – группой молодого возраста от 18 до 44 лет (84 пациента - 26,7%) и группой среднего возраста - от 45 до 59 лет (69 пациентов, 21,9%) (таблица 1). Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика выборки пациентов (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	0,21
Окулярная форма	14	16,7	14	20,3	19	11,7	47	
Женский пол	61	72,6	33	47,8	104	64,2	198	0,006
Мужской пол	23	27,4	36	52,2	58	35,8	117	
Длительность заболевания, мес.	12 [9;26]		15 [10;23]		13 [11;24]		12[6;33,6]	0,06

Диагностика миастении. Информация о первично установленном диагнозе и отрезке времени, который потребовался для верификации миастении, были доступны у 280 пациентов (88,9%) из 315 (100%), включенных в работу. Из 280 пациентов (100%) 148 больных (52,9%) были с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше, 67 пациентов (23,9%) с дебютом миастении в возрасте от 18 до 44 лет и 65 (23,2%) с началом заболевания в возрасте от 45 до 59 лет.

Сроки распознавания миастении с момента манифестации ее симптомов до верификации диагноза варьировали от 3 до 12 месяцев и более. Несмотря на сложности диагностики, у 122 пациентов (43,6%) диагноз был установлен в течение

3 месяцев от момента манифестации клинических проявлений, в том числе и у пациентов старшей возрастной группы.

Таким образом, отрезок времени, который потребовался для верификации миастении, был сопоставим в разных группах пациентов и не зависел от возраста манифестации миастении ($p=0,06$) (рисунок 1).

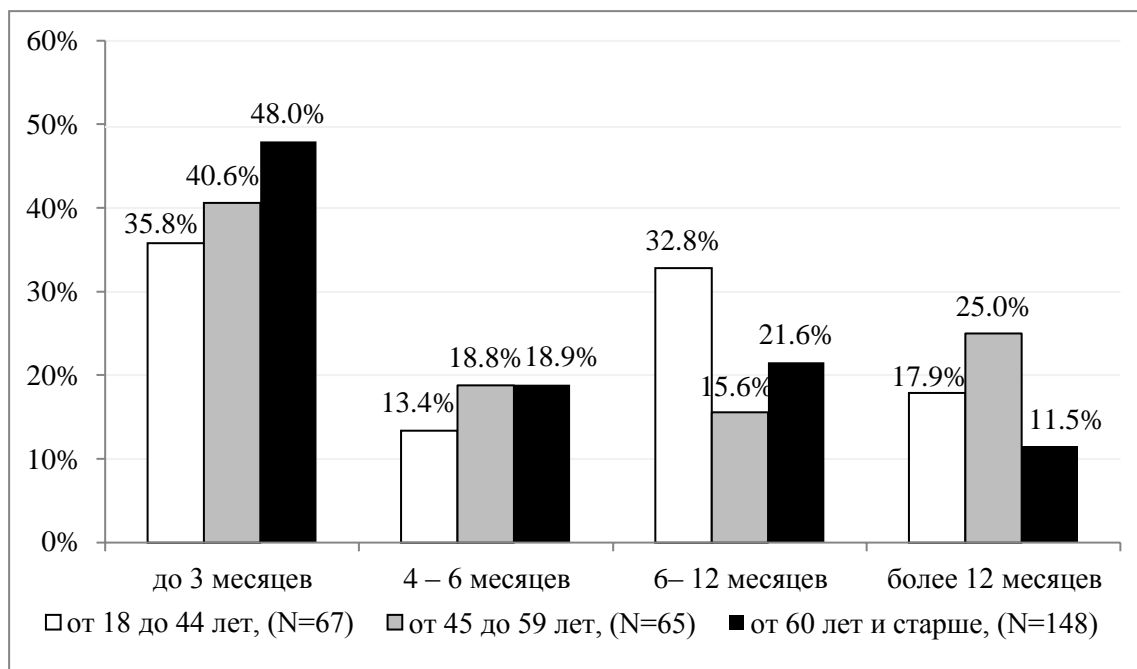


Рисунок 1 – Отрезок времени, прошедший от момента манифестации симптомов до верификации диагноза «миастения» (в абс.числах и % от числа больных с доступной информацией о первично установленном диагнозе)

Такой относительно небольшой временной промежуток, в течение которого была верифицирована миастения у значительной части пациентов нашей выборки, очевидно, связан с преобладанием в ней городского населения и, как следствие, с большей доступностью специализированной медицинской помощи.

Нами был проведен анализ диагнозов, установленных при первичном обращении за медицинской помощью, среди пациентов с доступной информацией из анамнеза (280 пациентов).

У большей части больных -186 пациентов (66,4 %) миастения была распознана незамедлительно, тогда как у 94 пациентов (33,6%) первые клинические симптомы миастении были расценены как проявления иных заболеваний, среди которых была

цереброваскулярная, офтальмологическая, оториноларингологическая патология, дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника и другие (таблица 2).

Таблица 2 – Перечень диагнозов, установленных при первичном обращении пациентов с миастенией (в абс. числах и % от числа больных с доступной информацией о первичном диагнозе)

Диагноз	Число пациентов	
	Абс. числа	%
Миастения	186	66,4
Инсульт	40	14,3
Декомпенсация хронической ишемии 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 декомпенсация хронической ишемии мозга (у 15 пациентов - 10,1%) ($p < 0,001$).

Первичные проявления миастении у пациентов молодого возраста зачастую расценивались, как симптомы других заболеваний из списка «другие диагнозы» - (16 пациентов - 23,9%) (рисунок 2).

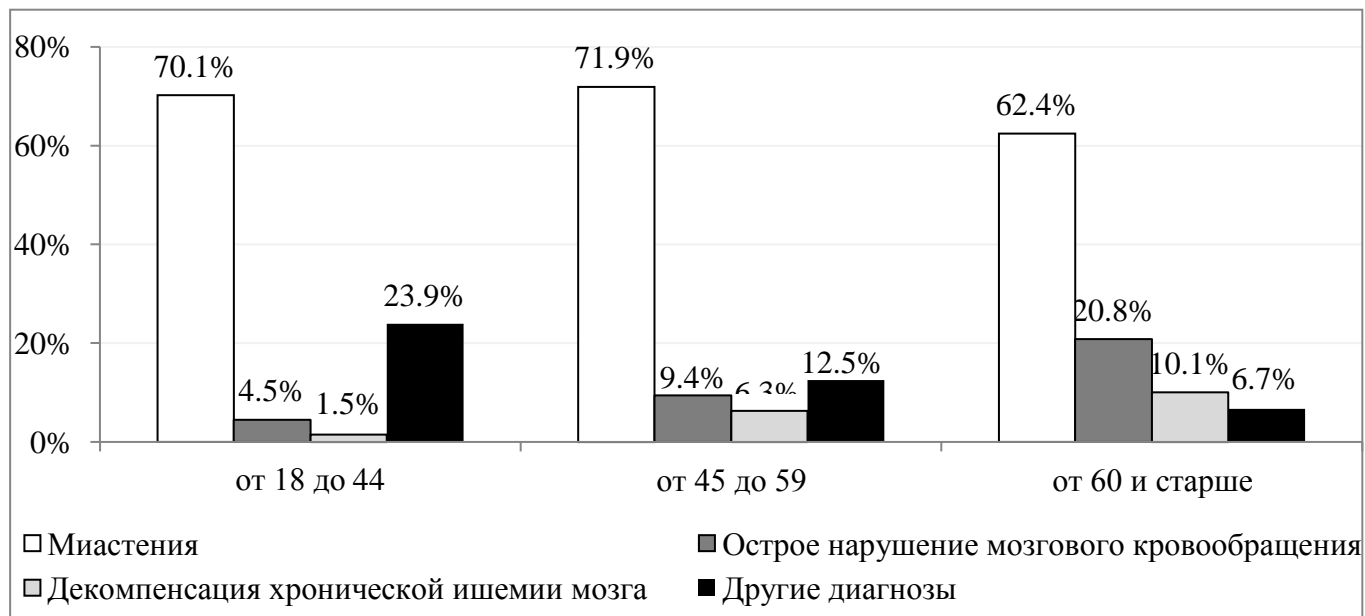


Рисунок 2 – Соотношение частоты встречаемости первично установленных диагнозов у больных миастенией разных возрастных групп (в % от числа больных в каждой возрастной группе с доступной информацией о первичном диагнозе)

Анализ результативности диагностики миастении и трудностей ее верификации в дебюте заболевания показал, что при первичном обращении пожилых пациентов в 37,6% случаев (56 пациентов) миастения была не распознана, тогда как в группе молодого и среднего возраста доля «нераспознанной» миастении в дебюте заболевания была ниже - 29% (38 пациентов). Несмотря на отсутствие статистически значимых отличий между этими группами ($p=0,13$), данный факт заслуживает внимания в виду высокой клинической актуальности.

При проведении анализа результативности диагностики миастении в разные периоды времени – с 2001 по 2008 год и с 2009 по 2017 год, показано, что на протяжении последних 2-х десятилетий прослеживается тенденция к увеличению частоты распознаваемости миастении. Так, с 2001 по 2008 года частота верифицированной миастении при первичном осмотре составила 57,38% , а с 2009

по 2017 года возросла до 68,49%. Частота ошибочной диагностики снизилась с 42,62% до 31,51% в соответствующие временные интервалы (рисунок 3).

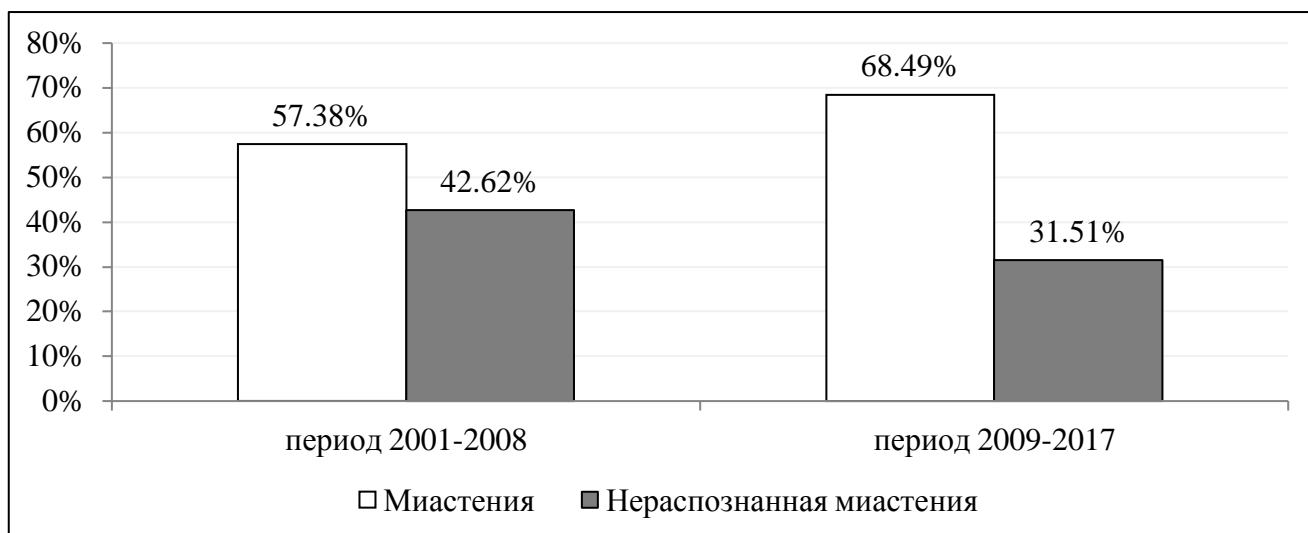


Рисунок 3 – Частота верификации миастении при первичном обращении в разные временные периоды (в % от числа больных с доступной информацией о первичном диагнозе)

Оценка клинических симптомов дебюта миастении. У пациентов пожилого возраста наиболее характерным первым симптомом заболевания был птоз (105 пациентов - 64,8% ($p < 0,001$)).

Тяжесть течения миастении. Тяжесть течения миастении в разных возрастных группах, оцениваемая по MGFA, не зависела от возраста ее дебюта и была сопоставима в разных возрастных группах ($p = 0,07$).

Частота встречаемости кризов. Кризы осложняли течение миастении в группе с поздним дебютом заболевания лишь у 5 пациентов (3,1 %), тогда как у больных молодого и среднего возраста кризы развивались значительно чаще - у 9 пациентов (10,7%) и у 8 пациентов (11,6%) соответственно ($p = 0,02$).

Иммунологические исследования. Антитела к АХР в сыворотке крови исследовали у 147 пациентов, среди них 12 пациентов были серонегативными. Среди исследуемых групп уровень антител к АХР был сопоставим ($p = 0,05$).

Антитела к титину исследовали у 119 пациентов, среди них 39 пациентов были серонегативными. Титр антител к титину у пациентов с дебютом миастении в пожилом возрасте был выше (Me 160; Q1-Q3: 0-320), в отличие от пациентов молодого (Me 0; Q1-Q3: 0-40) и среднего (Me 80; Q1-Q3: 0-120) возрастов ($p=0,001$). Уровень концентрации антител к АХР и титину не влиял на тяжесть течения миастении ($p>0,05$) и не был ассоциирован с патологией тимуса ($p>0,05$).

Оценка изменений вилочковой железы и частота проведения тимэктомии. На момент включения в исследование у 53 пациентов (16,8%) была выявлена патология тимуса, которая реже встречалась в группе пожилых больных - 12 пациентов (7,4%), по сравнению с группами молодого и среднего возраста (35 пациентов - 41,6% и 6 пациентов - 8,7% соответственно) ($p<0,001$). У 46 пациентов (14,6%) на момент включения в исследование была проведена тимэктомия.

У пациентов с дебютом миастении в пожилом возрасте тимэктомию выполняли значимо реже (6 пациентов - 3,7%), чем у пациентов молодого и среднего возраста (26 пациентов - 31% и 14 пациентов - 20,3% соответственно) ($p<0,0001$).

Сопутствующая соматическая патология. Анализ сопутствующей соматической патологии показал, что ишемическая болезнь сердца ($p<0,0001$), инфаркт миокарда ($p=0,005$), гипертоническая болезнь ($p<0,0001$) и сахарный диабет 2 типа ($p<0,001$) закономерно чаще встречались в группе лиц пожилого возраста, тогда как заболевания желудочно-кишечного тракта ($p=0,28$) и дыхательной системы ($p=0,06$) одинаково часто были выявлены среди всех возрастных групп.

Проведенная нами оценка тяжести течения миастении у пациентов с поздним дебютом не выявила связи тяжести клинических проявлений миастении по шкале MGFA ($p>0,05$) с сердечно-сосудистой патологией, заболеваниями желудочно-кишечного тракта и сахарным диабетом.

Лишь патология бронхо-легочной системы (47 пациентов – 14,9%) оказывала негативное влияние на тяжесть течения миастении, и такие пациенты значимо чаще имели окулярные симптомы, бульбарную дисфункцию и/ или слабость дыхательных мышц в сочетании со слабостью мышц туловища и конечностей средней степени тяжести (ШВ по MGFA у 14 пациентов-29,8%) ($p=0,01$). Из 47 пациентов с сопутствующими заболеваниями дыхательной системы пожилые пациенты составили большую часть – 30 пациентов (бронхиальная астма у 13 пациентов –

8,0 %, хронический обструктивный бронхит у 13 пациентов – 8,0%, острый трахеобронхит или пневмония у 2 пациентов – 1,2%), как и с тяжестью ШВ по MGFA – 10 (71,4%) из 14 пациентов (100%) также были лицами пожилого возраста (рисунок 4).

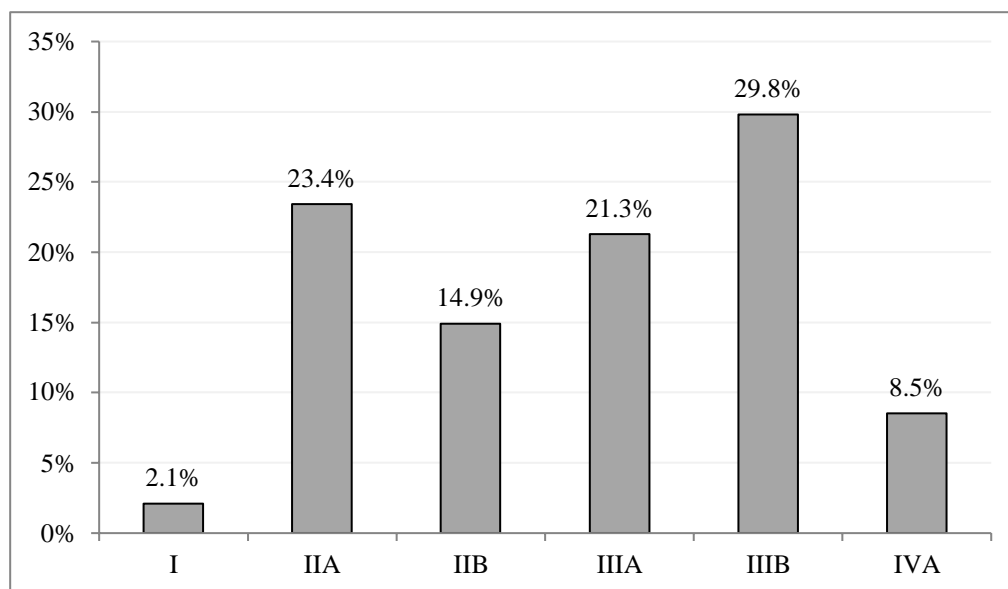


Рисунок 4 – Тяжесть миастении по MGFA у пациентов с сопутствующей бронхо-легочной патологией (в % от числа пациентов с бронхо-легочной патологией)

Сопутствующая иммуноопосредованная патология была выявлена у 71 пациента (22,5%), с одинаковой частотой встречалась во всех возрастных группах и не влияла на тяжесть течения миастении ($p=0,07$).

При комплексной оценке коморбидности с использованием шкалы CIRS-G, суммарный балл с тяжестью клинических проявлений миастении по MGFA ассоциирован не был ($p=0,1$).

Анализ тяжести течения миастении у пациентов с дебютом в возрасте 60 лет и старше в зависимости от количества сопутствующих заболеваний показал, что при количестве сопутствующих заболеваний более 4 (по шкале CIRS-G) развивается миастения с вовлечением бульбарной и дыхательной мускулатуры, соответствующая IIIВ (41 пациент-25,3%) и IVА (5 пациентов-3,1%) по MGFA.

Тогда как умеренная и средняя степень тяжести миастении, соответствующая классам I (17 пациентов -10,5%), IIА (48 пациентов- 29,6%), IIВ (26 пациентов-16%) и IIIА (25 пациентов- 15,4%) по MGFA развивается при количестве сопутствующих заболеваний, равном 4 и менее ($p=0,02$) (рисунок 5).

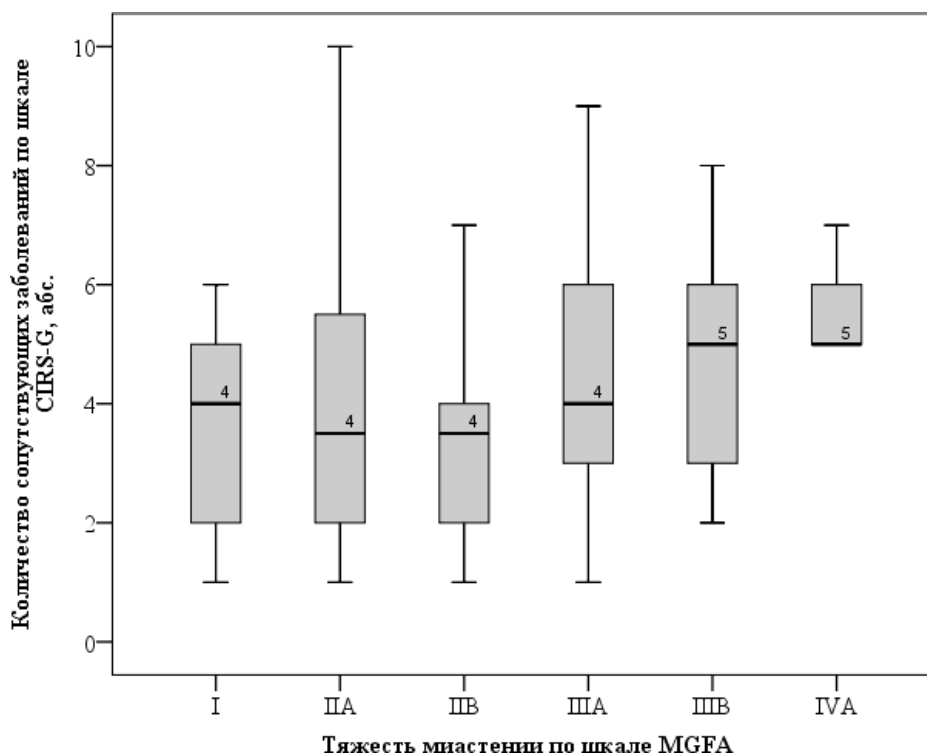


Рисунок 5 – Количество сопутствующих заболеваний у пациентов с миастенией пожилого возраста разной степени тяжести по MGFA

Это указывает на негативное влияние сопутствующей соматической патологии на тяжесть течения миастении у пожилых пациентов, когда количество сопутствующих заболеваний превышает 4 (по шкале CIRS-G).

Особенности медикаментозной терапии. Пациенты с миастенией всех возрастных групп получали медикаментозную терапию с использованием АХЭП, ГКС и ЦС в различных комбинациях.

Пациентам с дебютом миастении в пожилом возрасте для компенсации симптомов миастении как минимум на 1 степень (в пределах одного класса) по MGFA чаще было необходимо назначение азатиоприна (61 пациент- 37,7%), тогда как в группах молодого и среднего возраста этот препарат использовали реже (16 пациентов-19% и 20 пациентов- 29% соответственно) ($p=0,01$). Средняя суточная доза азатиоприна для пациентов старшей возрастной группы составила 100 мг/сут,

тогда как для пациентов молодого и среднего возраста она составляла 150 мг/сут ($p=0,03$). Другие лекарственные препараты (АХЭП, ГКС и другие ЦС) у пациентов всех возрастных групп использовали в сопоставимых средних суточных дозах.

Наши исследования показали, что для достижения компенсации симптомов миастении у пациентов пожилого возраста наиболее оптимальной оказалась трехкомпонентная терапевтическая схема - АХЭП в сочетании с ГКС и ЦС, которую использовали у 51 пациента (31,5%), в то время как для пациентов молодого (20 пациентов - 23,8%) и среднего (16 пациентов - 23,2%) возраста она применялась реже ($p=0,04$).

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 её 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 патологии бронхо-легочной 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективой дальнейшего изучения темы миастении с дебютом в пожилом возрасте является применение новых терапевтических стратегий - моноклональных антител, в особенности при неудовлетворительной переносимости ЦС. Кроме того, необходима детализация взаимосвязи сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Халмурзина, А.Н. Отдаленные результаты хирургического лечения миастении/ В.Д. Косачев, Т.М. Алексеева, А.Н. Халмурзина и соавт. // **Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова СПб.** – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 19 – 23.
2. Халмурзина, А.Н. Клинико-иммунологические особенности миастении и подходы к ее терапии у лиц пожилого возраста (обзор литературы)/ Т.М. Алексеева, В.Д. Косачев, А.Н. Халмурзина // **Нервно-мышечные болезни.** – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 10 – 16.
3. Халмурзина, А.Н. Клинико-неврологическая характеристика и принципы корригирующей терапии миастении с дебютом в пожилом и старческом возрасте/ В.Д. Косачев, Т.М. Алексеева, А.Н. Халмурзина// **Успехи геронтологии.** – 2016. – Т. 29, № 4. – С. 658 – 662.
4. Халмурзина, А.Н. Миастения / В.Д. Косачев, Т.М. Алексеева, А.Н. Халмурзина и соавт. // Учеб. пособие. СПб.: Аура Инфо. – 2016. – С. 96.
5. Халмурзина, А.Н. Эпидемиологические исследования миастении: обзор литературы/ Т.М. Алексеева, Т.Р. Стучевская, А.Н. Халмурзина и соавт. // **Нервно-мышечные болезни.** – 2018. – Т. 8, № 3.–С. 12– 18.
6. Халмурзина, А.Н. Новые аспекты патогенеза миастении/ Т.М. Алексеева, А.Н. Халмурзина // Давиденковские чтения: материалы XVIII Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2016. – С. 10 – 11.
7. Халмурзина, А.Н. Факторы риска развития миастенических кризов/ В.Д. Косачев, Т.М. Алексеева, А.Н. Халмурзина и соавт. // Давиденковские чтения: материалы XVIII Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2016. – С.122 –123.
8. Халмурзина, А.Н. Клинические особенности дебюта миастении в пожилом и старческом возрасте/ Т.М. Алексеева, В.Д. Косачев, А.Н. Халмурзина// Давиденковские чтения XVIII: материалы Всерос. науч.- практ. конф. – СПб., 2016. – С.9 – 10.
9. Халмурзина, А.Н. Миастения у пожилых: особенности клинической картины дебюта заболевания/ Т.М. Алексеева, В.Д. Косачев, А.Н. Халмурзина// Здоровье - основа человеческого потенциала: труды XI Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2016. – Т. 11, № 2. – С. 499 – 500.
10. Халмурзина, А.Н. Результаты хирургического лечения миастении в зависимости от длительности заболевания / В.Д. Косачев, Т.М. Алексеева, А.Н.

Халмурзина // Давиденковские чтения: материалы XIX Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2017. – С. 167 – 168.

11. Халмурзина, А.Н. Электромиографическая диагностика миастении с помощью накожных электродов / В.Д. Косачев, Т.М. Алексеева, А.Н. Халмурзина // Давиденковские чтения: материалы XIX Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2017. – С. 168 – 169.

12. Khalmurzina, A.N. Clinical features of myasthenia onset in the elderly / Т.М. Alexeeva, A.N. Khalmurzina //Journal of Neurological Sciences: Abstracts of XXIII World Congress of Neurology. – 2017. – № 381.–P.266 – 267.

13. Халмурзина, А.Н. Комплексная характеристика миастении с дебютом в пожилом возрасте/Т.М. Алексеева, А.Н. Халмурзина// Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова: Материалы XI Всерос. съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. – СПб., 2019. – Т.119, №5. – С.185.

14. Халмурзина, А.Н. Клинико-диагностические и терапевтические особенности миастении у пациентов с поздним дебютом/ А.Н.Халмурзина, Т.М.Алексеева, С.В.Лобзин и соавт. // **Нервно-мышечные болезни.** – 2020. – Т.10, №1. – С.53 – 63.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АХР – ацетилхолиновый рецептор

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)

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