

На правах рукописи



Алибеков Эйлер Ровшанович

**ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ.
КЛИНИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024 г.

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:

Голдобин Виталий Витальевич – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Алексеева Татьяна Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой неврологии с клиникой

Антипенко Елена Альбертовна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «15» мая 2024 г. в 12-00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 39, к. 2) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <https://www.gpmu.org/>

Автореферат разослан «____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости миастенией и увеличение ее распространенности (Алексеева Т.М. и др., 2018), особенно среди лиц пожилого возраста (Романова Т.В., 2012; Sanders D.B. et al., 2021). В работах отечественных и зарубежных авторов сообщается об ошибочных диагнозах, выставляемых пациентам с миастенией (Лобзин С.В., 2015; Libman R.B. et al., 2002; Sanders D.B. et al., 2021; Tremolizzo L. et al., 2015). При этом наибольшие затруднения вызывает дифференциальный диагноз дебюта миастении у лиц пожилого и старческого возраста, и частым ошибочным диагнозом является церебральный инсульт (Щербакова Н.И. и др., 2013; Aarli J.A., 2008; Vincent A., 2003). Диагностические трудности определяются сходством симптомов миастении с другими заболеваниями нервной системы и мышц, а также сопутствующей патологией, маскирующей клинические проявления миастении (Бондаренко О.К., 2016; Лобзин С.В., 2015; Basiri K. et al., 2015). Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одними из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у лиц старше 60 лет с миастенией (Халмурзина А.Н., 2020), что определяет актуальность и значимость исследований, направленных на выявление общих факторов риска, патогенетических механизмов, особенностей клинической картины, характеризующих коморбидность данных нозологических форм, а также причин, приводящих к ошибочному диагнозу острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – в дебюте миастении.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на увеличивающуюся распространенность миастении среди пациентов пожилого и старческого возраста и высокую встречаемость ЦВЗ в указанных группах населения, в настоящее время в доступной литературе недостаточно представлены вопросы взаимосвязи данных патологических состояний и их дифференциальной диагностики. Таким образом, исследования, направленные на изучение взаимодействия миастении и ЦВЗ: определение

особенностей клинических проявлений и течения заболеваний, уточнение тактики ведения пациентов с сочетанной патологией представляются актуальными и позволят практикующим специалистам четко разграничивать клинические проявления данных заболеваний, а также определиться с алгоритмом дообследования и адекватной коррекцией лечения, в результате чего уменьшится риск ошибочной диагностики и задержки начала специфического лечения.

Цель исследования – улучшение диагностики миастении у пациентов с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями.

Задачи исследования

1. Определить частоту и факторы ошибочного диагноза церебрального инсульта у пациентов с миастенией в дебюте заболевания.

2. Выявить клинико-неврологические особенности у больных с миастенией и сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями.

3. Оценить встречаемость факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенности лекарственной терапии, показатели когнитивных функций и их влияние на характер и выраженность клинических проявлений у пациентов с миастенией в зависимости от коморбидности с цереброваскулярными заболеваниями.

4. Разработать алгоритм дифференциальной диагностики дебюта миастении и церебрального инсульта.

Научная новизна исследования

Впервые в отечественной литературе определены предикторы и частота ошибочной диагностики острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в дебюте миастении. Определена доля пациентов, перенесших различные варианты ОНМК, в группе обследуемых с миастенией.

Выявлены особенности клинической картины при коморбидности миастении и цереброваскулярной патологии. Сопоставлена выраженность клинических проявлений миастении в зависимости от наличия ЦВЗ по клинико-анамнестическим данным.

Проанализировано влияние на течение миастении у коморбидных пациентов

факторов риска ЦВЗ, результатов оценки когнитивных функций по общепринятым шкалам, приема препаратов, не рекомендованных при миастении.

Разработан пошаговый алгоритм дифференциальной диагностики дебюта миастении и церебральных инсультов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определены частота и структура ошибочных диагнозов в дебюте миастении, в том числе различных форм цереброваскулярной патологии. Подсчитана частота ЦВЗ у больных миастенией. Проанализированы анамнестические данные, выявлены ошибки диагностики и определены причины, затрудняющие своевременную постановку правильного диагноза.

Уточнены особенности клинической картины и тяжесть течения миастении при наличии цереброваскулярной патологии.

Выявлены предикторы, отрицательно влияющие на течение миастении у пациентов, коморбидных по ЦВЗ.

Наличие ЦВЗ у пациентов с миастенией неблагоприятно влияет на течение основного заболевания: данное исследование демонстрирует практикующим врачам необходимость своевременного выявления коморбидной патологии и коррекции терапии, в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих в анамнезе хроническую ишемию мозга (ХИМ) или перенесших ОНМК.

Разработанный по результатам проведенного исследования алгоритм позволит практикующим специалистам своевременно диагностировать дебют миастении.

Выявленные особенности течения коморбидной патологии и использование разработанного алгоритма позволят улучшить систему оказания помощи пациентам с миастенией и цереброваскулярными заболеваниями.

Методология и методы исследования

Исследование проведено в соответствии с принципами доказательной медицины. В основу деления пациентов с миастенией на группы положены наличие или отсутствие ОНМК в анамнезе, а также выявление других клинических форм ЦВЗ, соответствующих диагностическим критериям.

Проведен анализ архивного материала пациентов ретроспективной выборки. В соответствии с критериями отбора, обследуемым проспективной выборки, включенным в исследование, в рамках госпитализации проведены: определение выраженности когнитивных нарушений по общепринятым шкалам, оценка тяжести миастении, клинико-неврологическое и лабораторно-инструментальные исследования. У пациентов всей выборки уточнены анамнестические данные дебюта миастении. Полученные данные проанализированы в соответствии с поставленными задачами.

Объектом исследования являлись пациенты с верифицированным диагнозом миастении с сопутствующими ЦВЗ и без сопутствующих ЦВЗ.

Предметом исследования были клинические проявления заболеваний, анамнестические данные сроков возникновения, характер течения и прогрессирования патологии, лабораторно-инструментальные данные, проводимая терапия.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Церебральный инсульт является наиболее распространенным ошибочным диагнозом, устанавливаемым в дебюте миастении. Острое начало заболевания, наличие бульбарных нарушений, пожилой возраст пациентов и более тяжелое течение миастении ассоциированы с ошибочной диагностикой церебрального инсульта в дебюте миастении.

2. У пациентов коморбидных по миастении и цереброваскулярным заболеваниям в неврологическом статусе чаще выявляются бульбарные нарушения и парез рук, что определяет тяжесть течения заболеваний.

3. Основным фактором риска коморбидности миастении и цереброваскулярных заболеваний является гипертоническая болезнь. Подбор гипотензивной терапии у данной группы пациентов не сопровождается значимым увеличением приема препаратов, противопоказанных при миастении. Когнитивные нарушения являются характерным клиническим проявлением у больных с миастенией и цереброваскулярными заболеваниями.

4. Более тяжелое течение миастении у пациентов коморбидных по

цереброваскулярным заболеваниям ассоциировано с наличием фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца, а также значениями госпитальной шкалы, соответствующими клинически выраженной депрессии.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается репрезентативностью выборки, дизайном исследования, адекватными методами статистической обработки данных. Полученные данные и сформулированные выводы соответствуют поставленным задачам, аргументированы и не противоречат литературным данным.

Материалы исследования представлены на: XXIII, XXIV и XXV международных конгрессах «Давиденковские чтения» (2021, 2022, 2023), научно-практической конференции «Профилактическая и клиническая медицина» (2021), конгрессе неврологов Санкт-Петербурга и СЗФО РФ с международным участием «Инновации в клинической неврологии и нейрохирургии» и Выездного заседания Президиума Правления Всероссийского Общества неврологов (2021), 8th Congress of the European Academy of Neurology (2022), Всероссийской научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых с международным участием «Эйхвальдские чтения – 2022» (2022), заседании Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области (2022), научно-практической конференции «Актуальные вопросы организации консультативно-диагностической помощи взрослому населению на современном этапе развития регионального здравоохранения» (2023), межрегиональной научно-практической конференции неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ «XXI Северная Школа» (2023), всероссийском терапевтическом конгрессе «Боткинские чтения» (2023), научно-практической конференции «NeuroRussia 2023: междисциплинарные диалоги» (2023), VII съезде неврологов и психиатров Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера ПФО «Актуальные вопросы клинической неврологии и психиатрии» (2023), городской научно-практической конференции «Инсульт: преемственность в лечении и новые технологии профилактики» (2023).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебный процесс неврологических отделений клиник ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, неврологического отделения для больных с ОНМК ГБУЗ ЛО «Всеволожская КМБ», неврологического отделения №9 для больных с ОНМК СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», неврологических отделений СПб ГБУЗ «Александровская больница», неврологического отделения №2 СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»; в учебный процесс кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Публикации

По результатам исследования опубликовано 13 печатных работ, из них 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором лично проведен аналитический обзор литературы, поставлена гипотеза, определены цель и задачи исследования. Автором разработан дизайн исследования, выполнен отбор пациентов в группы, проанализирован архивный материал. Самостоятельно проведены оценка и описание исследуемых параметров у пациентов, создана база данных, выполнена статистическая обработка полученных результатов, сформулированы основные положения диссертации и выводы. Текст диссертации и автореферата написан лично автором.

Проведение диссертационного исследования было одобрено на заседаниях локального этического комитета ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава России, протоколы №8 от 11.11.2020 г. и №1 от 17.01.2024 г.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование изложено на 146 страницах машинописного текста, содержит введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, приложения, перечень сокращений и список литературы,

включающий 244 источника, из которых 60 отечественных и 184 зарубежных работ. Диссертационная работа содержит 46 таблиц и иллюстрирована 26 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования может быть охарактеризован как поперечное неинтервенционное диагностическое обследование 164 пациентов (от 35 до 86 лет) с диагнозом МКБ-10 – G70.2 «Врожденная или приобретенная миастения», проходивших лечение на базе неврологических отделений ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России в период 2009-2022 гг. Направленный отбор и распределение пациентов на группы представлено на рисунке 1.

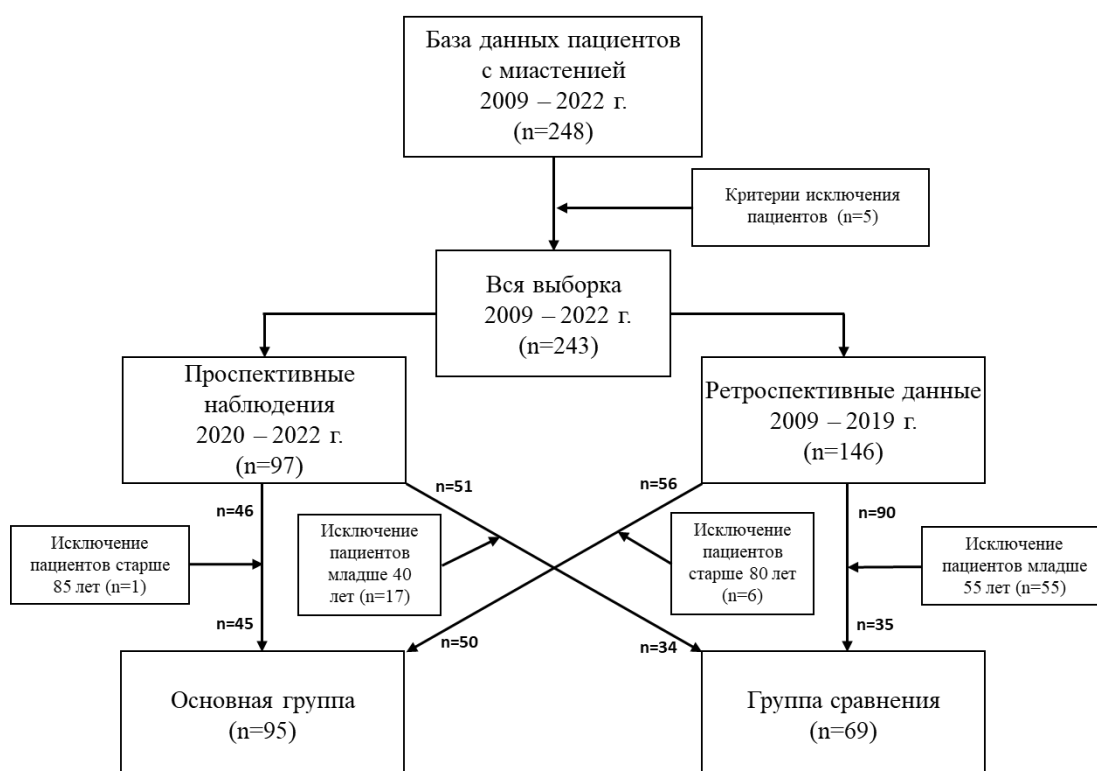


Рисунок 1 – Алгоритм распределения пациентов в группы

Основную группу составили 95 обследуемых (45 – из проспективных наблюдений и 50 – из ретроспективной выборки) в возрасте $64,8 \pm 10,2$ года с сопутствующим ЦВЗ в анамнезе (38 мужчин – 40,0% и 57 женщин – 60,0%). В

группу сравнения были включены 69 пациентов (34 – проспективных и 35 – ретроспективных) в возрасте $62,3 \pm 9,6$ года без ЦВЗ (29 мужчин – 42,0% и 40 женщин – 58,0%). Достоверных различий по возрасту и полу в сравниваемых группах не было.

Диагноз миастении у всех участников исследования был установлен в соответствии с критериями, предложенными Всероссийским обществом неврологов (Гусев Е.И. и др., 2013). Критериями включения в основную группу были выявление в анамнезе ЦВЗ: острых форм – перенесенного ОНМК или транзиторной ишемической атаки в анамнезе и/или ХИМ. В проспективных наблюдениях диагноз ХИМ пациентам устанавливался на основании критериев дисциркуляторной энцефалопатии, предложенных О.С. Левиным (2012). Пациенты ретроспективной выборки включались в основную группу при наличии сопутствующего диагноза дисциркуляторной энцефалопатии или ХИМ.

Критериями невключения и исключения пациентов были: возраст младше 35 и старше 86 лет, наличие в анамнезе последствий черепно-мозговых травм (ушибов головного мозга, травматических субарахноидальных кровоизлияний), злокачественных новообразований головного мозга, нейродегенеративных и инфекционных заболеваний центральной нервной системы, перенесенных оперативных вмешательств на головном мозге, а также отказ обследуемых проспективной выборки от участия в исследовании на любом из его этапов.

В клинический этап обследования больных включался подробный сбор жалоб и анамнеза, неврологический осмотр по стандартной методике, тестирование когнитивных функций по общепринятым шкалам, оценка тяжести миастении по количественной шкале тяжести миастении (от англ. Quantitative myasthenia gravis score – QMGS) и международной шкале Американского комитета по изучению миастении (от англ. Myasthenia gravis foundation of America – MGFA), фармакологическая проба с неостигмина метилсульфатом (при необходимости), анализ сопутствующих заболеваний и принимаемых лекарственных средств для лечения миастении, а также препаратов, не рекомендованных и противопоказанных при миастении. Оценка когнитивных функций выполнялась по

следующим шкалам: краткой шкале оценки психического статуса (от англ. *Minimal state examination* – MMSE), Монреальской шкале оценки когнитивных функций (англ. *Montreal Cognitive Assessment* – MoCA), батарее лобной дисфункции (от англ. *Frontal assessment battery* – FAB). Наряду с выявлением когнитивных нарушений был проведен скрининг тревоги и депрессии по госпитальной шкале (от англ. *Hospital anxiety and depression scale* – HADS).

Всем обследуемым в первую неделю госпитализации выполняли биохимический анализ крови и оценивали уровни калия, натрия, кальция, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы. На догоспитальном этапе пациентам проводилось определение аутоантител в сыворотке крови к структурам нервно-мышечного синапса (ацетилхолиновому рецептору, мышечно-специфической тирозинкиназе, скелетным мышцам). Всем больным через 8-12 часов после последнего приема антихолинэстеразных препаратов проводилась оценка надежности нервно-мышечной передачи на электромиографе Viasys healthcare Viking Quest (Nicolet Biomedical, США). Для оценки состояния вилочковой железы всем пациентам выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки на аппаратах Siemens Somatom Definition AS, Toshiba Aquilion и/или магнитно-резонансная томография на аппаратах Siemens (Magnetom Verio, Magnetom Symphony, Magnetom Avanto) и Philips (Panorama) с напряженностью магнитного поля 1,5 и 3 Тесла.

Полученные в процессе выполнения работы результаты обрабатывались с использованием программной системы Statistica for Windows (StatSoft Inc, США), версия 10, Лиц. BXXR310F964808FA-V. Полученные данные представлены, в зависимости от категории переменных, средними значениями со стандартным отклонением или 95% доверительным интервалом (ДИ). Сравнение качественных показателей проводилось с помощью: χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), точного критерия Фишера. Сравнение количественных значений осуществлялось с помощью тестов Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента. Взаимосвязь количественных данных оценивалась корреляционными методами (r) Спирмена. Статистически значимым различием считали величину $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Информация о диагнозе при первичном приеме неврологом в дебюте миастении была доступна у 109 (66,4%) обследуемых, среди которых доля ошибочных диагнозов составила 52,3% (n=57). Список выставленных диагнозов представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Диагнозы, первично выставленные в дебюте миастении

Диагноз	Абс.	%	95%ДИ
Миастения	52	47,7	38,2-57,2
ОНМК	23	21,1	13,3-28,9
ХИМ, декомпенсация	16	14,7	7,9-21,4
Краниальная невропатия	6	5,5	1,2-9,9
Миопатия	4	3,7	0,1-7,3
Тревожное расстройство	3	2,8	0,0-5,9
Вегето-сосудистая дистония	2	1,8	0,1-4,4
Менингит	1	0,9	0,0-2,7
Дорсопатия	1	0,9	0,0-2,7
Птоз неуточненного генеза	1	0,9	0,0-2,7

Диагноз ЦВЗ ошибочно выставлялся в 39 случаях – 35,8% (95%ДИ 26,6-44,9), при этом он фигурировал в 68,4% (95% ДИ 56,0-80,9) случаев ошибочных диагнозов.

Для поиска предикторов, предрасполагающих к ошибочной постановке диагноза церебрального инсульта, вся выборка пациентов (n=164) была разделена на 2 группы: 1-я – больные с выставленным ошибочным диагнозом ОНМК в дебюте миастении (n=23) и 2-я – с другими первичными диагнозами в т.ч. с миастенией (n=141), и проведен их сравнительный анализ. На рисунке 2 представлено выполненное перераспределение пациентов основной группы и группы сравнения на 1-ю и 2-ю группы. Возраст в дебюте заболевания был

известен у 150 (91,5%) обследуемых: в 1-й – у 23 ($66,6 \pm 9,2$ года), во 2-й – у 127 ($55,4 \pm 14,5$ года).



Рисунок 2 – Перераспределение обследуемых основной группы и группы сравнения на 1-ю и 2-ю группы

Класс миастении по шкале MGFA на момент постановки правильного диагноза был оценен у 138 (84,1%) обследуемых: 23 пациентов 1-й и 115 – 2-й группы. При сравнении в 1-й группе выявлена достоверно ($p < 0,01$) большая доля пациентов класса IIIВ – 26,1 % (95% ДИ 6,7-45,5). Также в 1-й группе доля больных с тяжелыми формами (IIIВ-V классы шкалы MGFA) составила 30,4% (95% ДИ 10,1-50,8), что было значимо ($p < 0,05$) больше, чем во 2-й – 10,4% (95% ДИ 4,8-16,1). Для пациентов с ошибочным ОНМК в дебюте миастении на момент постановки верного диагноза было характерно преобладание более тяжелых случаев с выраженным вовлечением бульбарной и дыхательной мускулатуры.

В группе с ошибочным диагнозом ОНМК достоверно ($p < 0,001$) чаще отмечалось острое развитие симптомов, чем во 2-й: соответственно, у 47,8% (95% ДИ 25,7-69,9) и 13,5% (95% ДИ 7,8-19,2). Кроме того, доля больных с поздним дебютом миастении в 1-й группе была значимо ($p < 0,05$) больше, чем во 2-й:

соответственно 73,9% (95% ДИ 54,5-93,3) и 46,8% (95% ДИ 38,5-55,1).

Жалобы пациентов в дебюте миастении удалось выяснить у 152 (92,7%) обследуемых 1-й (n=23) и 2-й (n=129) групп. Все симптомы были подразделены на 3 категории: связанные с периорбитальными мышцами (диплопия, птоз), с бульбарными нарушениями и со слабостью мышц туловища и конечностей. У пациентов 1-й группы достоверно ($p<0,01$) чаще наблюдались жалобы на дизартрию, дисфагию и дисфонию – в 39,1% (95% ДИ 17,6-60,7) случаев, чем во 2-й – в 14,7% (95% ДИ 8,5-20,9).

Сравнительный анализ особенностей миастении у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями

Для выявления особенностей миастении у пациентов с ЦВЗ (основная группа, n=95) было проведено сопоставление с аналогичной группой без ЦВЗ (группа сравнения, n=69) следующих характеристик: жалоб, результатов неврологического осмотра, параметров, характеризующих тяжесть течения миастении, частоту миастенических кризов, а также данных электронейромиографии, компьютерной томографии грудной клетки, показателей биохимических и иммунологических исследований. Кроме того, были проанализированы принимаемые пациентами лекарственные препараты.

В неврологическом статусе у пациентов основной группы достоверно чаще были отмечены дизартрия – 51,3% (95% ДИ 39,8-62,8) по сравнению с 33,9% (95% ДИ 21,1-46,7) в группе сравнения, $p<0,05$; дисфония – 62,7% (95% ДИ 51,5-73,9) и 33,9% (95% ДИ 21,5-46,3), соответственно, $p<0,001$; парезы мышц рук – 65,3% (95% ДИ 55,5-75,0) и 46,4 (95% ДИ 34,3-58,4), соответственно, $p<0,05$.

Оценка тяжести миастении по QMGS была выполнена у 82 (50,0%) пациентов: 47 (49,5%) – основной группы и 35 (50,7%) – группы сравнения, и включала данные всех больных, участвовавших в проспективном наблюдении (n=79), а также результаты QMGS 3 обследуемых из ретроспективной выборки. Был проведен анализ общего балла данной шкалы, а также вовлечения отдельных групп мышц при выделении 4 субшкал, характеризующих нарушения в периорбитальной, краниобульбарной, дыхательной и скелетной мускулатуре. У

пациентов основной группы тяжесть миастении по QMGS была достоверно выше по общему баллу – $13,0 \pm 6,3$ балла в основной, $9,6 \pm 4,9$ – в группе сравнения, $p < 0,01$, но и по субшкалам скелетной мускулатуры и дыхательных расстройств (соответственно, $8,0 \pm 4,0$ и $6,1 \pm 3,6$; $1,0 \pm 1,2$ и $0,4 \pm 0,9$ баллов; $p < 0,05$).

При сравнительном анализе числа миастенических кризов по данным анамнеза, результатов электронейромиографии, наличия патологии вилочковой железы по данным лучевых методов, значений лабораторных параметров, а также показателей, характеризующих терапию, получаемую для лечения миастении, достоверных различий отмечено не было.

У пациентов проспективной части исследования было проведено тестирование по MoCA, MMSE, FAB, HADS, проанализированы имеющиеся факторы риска ЦБЗ, а также лекарственная терапия, принимаемая в связи с ЦБЗ и другой сопутствующей патологией, но не рекомендованная или противопоказанная при миастении. На основании полученных данных проведено сопоставление тяжести миастении в подгруппах в соответствии с наличием/отсутствием когнитивных нарушений, факторов риска ЦБЗ, а также приемом лекарственных препаратов, не рекомендованных при миастении.

У обследуемых основной группы отмечались значимо ($p < 0,001$) меньшие баллы по всем трем когнитивным шкалам: MMSE: $27,4 \pm 2,3$ балла в основной группе, $29,5 \pm 0,7$ – в группе сравнения; MoCA – соответственно, $23,8 \pm 3,1$ и $27,6 \pm 1,5$; FAB – соответственно, $16,2 \pm 1,6$ и $17,6 \pm 0,7$. Статистически достоверных различий баллов HADS в сравниваемых группах не выявлено. При анализе показателей MMSE в основной группе когнитивные расстройства были выявлены у 19 (41,3%) обследуемых: у 13 – 28,3% (95%ДИ 14,7-41,8) – преддементные когнитивные нарушения, у 5 – 10,9% (95%ДИ 1,5-20,2) – деменция легкой степени выраженности, у 1 – 2,2% (95%ДИ 0-6,6) – деменция умеренной степени. В группе сравнения пациентов с когнитивными нарушениями по данным шкалы MMSE не наблюдалось. Число больных с когнитивными нарушениями по шкале MoCA в основной группе составило 33 – 73,3% (95%ДИ 59,9-86,8), в группе сравнения – 2 – 6,1% (95%ДИ 0-14,7). Доля обследуемых с когнитивными нарушениями значимо

преобладала в основной группе ($p < 0,001$). Пациентов с выраженной лобной дисфункцией среди обследуемых обеих групп выявлено не было. Число больных с умеренной лобной дисфункцией в основной группе составило 16 – 34,8% (95% ДИ 20,5-49,1), в группе сравнения – 1 – 2,9% (95% ДИ 0-8,9). Различие доли пациентов с умеренной лобной дисфункцией в исследуемых группах было статистически значимым ($p < 0,001$). Клинически выраженная тревога по данным HADS отмечалась у 10 больных: 6 – 13,6% (95% ДИ 3,1-24,2) в основной группе и 4 – 12,9% (95% ДИ 0,4-25,4) в группе сравнения. Клинически выраженная депрессия по HADS также имела место у 10 обследуемых: 4 – 9,1% (95% ДИ 0,2-17,9) в основной группе и 6 – 19,4% (95% ДИ 4,6-34,1) в группе сравнения. Достоверных различий доли пациентов с клинически выраженной тревогой или депрессией в сравниваемых группах выявлено не было.

При внутригрупповом анализе тяжести миастении по QMGS у больных с ЦВЗ в зависимости от выявления когнитивных нарушений по каждой из шкал достоверных различий получено не было. Однако, у пациентов в подгруппе с клинически выраженной депрессией балл QMGS составил $21,0 \pm 5,5$, что статистически значимо ($p < 0,01$) больше, чем в подгруппе без депрессии – $12,0 \pm 5,9$. Достоверного различия балла QMGS в подгруппах в зависимости от клинически выраженной тревоги не наблюдалось.

Среди модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений учитывались следующие заболевания: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, в т.ч. наличие в анамнезе инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий, сахарный диабет 2 типа и ожирение. В основной группе указанные факторы риска выявлялись статистически достоверно ($p < 0,01$) чаще – у 87 пациентов – 91,6% (95% ДИ 85,9-97,3), чем в группе сравнения – у 53 – 76,8% (95% ДИ 66,6-87,0). В каждой из сравниваемых групп, а также во всей выборке наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеванием была гипертоническая болезнь, при этом в основной группе она встречалась значимо ($p < 0,001$) чаще – 88,4% (95% ДИ 81,9-95,0), чем в группе сравнения – 65,2 (95% ДИ 53,7-76,7).

Наблюдались достоверно ($p < 0,05$) более высокие баллы QMGS в подгруппах

пациентов основной группы с фибрилляцией предсердий – $17,8 \pm 7,2$, по сравнению с обследуемыми без фибрилляции предсердий – $12,3 \pm 5,9$, а также с ишемической болезнью сердца – соответственно, $15,0 \pm 5,8$ и $10,6 \pm 6,0$.

Был проанализирован прием пациентами на момент госпитализации лекарственных препаратов, противопоказанных при миастении, но назначенных в связи с сопутствующими заболеваниями. Лекарственные средства, потенциально ухудшающие течение миастении, принимал 71 (43,3%) пациент: 46 в основной – 48,4% (95%ДИ 38,2-58,7) и 25 – в группе сравнения – 36,2% (95%ДИ 24,6-47,9). Достоверного различия доли больных, принимающих данные препараты, а также суточных дозировок отдельных групп лекарственных средств в исследуемых группах не отмечалось.

В подгруппе больных основной группы, принимающих потенциально ухудшающие течение миастении препараты ($n=46$), балл QMGS составил $14,5 \pm 5,1$, в подгруппе не принимающих ($n=49$) – $11,7 \pm 7,0$, достоверного различия значений выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика дебюта миастении у пожилых людей может представлять значительные трудности, особенно когда имеет место острое начало симптомов, раннее появление бульбарных расстройств. Такие пациенты нередко попадают в региональные сосудистые центры с диагнозом инсульта или транзиторной ишемической атаки в вертебрально-базилярном бассейне, а невозможность окончательно отвергнуть лакунарное сосудистое поражение стволовой локализации ввиду недостаточной информативности компьютерной томографии головного мозга, не позволяет с полной уверенностью исключить ОНМК. Полученные в результате исследования данные позволили дополнить разобщенную картину клинических случаев ошибочных диагнозов ОНМК в дебюте миастении и определить факторы, способствующие постановке ошибочного диагноза.

Наличие ЦВЗ характерно для многих лиц пожилого и старческого возраста. Выполненное исследование позволило определить особенности клинической картины миастении при коморбидности с ЦВЗ. При этом факторами, ухудшавшими состояние пациентов с миастенией и ЦВЗ были фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, клинически выраженная депрессия по данным HADS.

ВЫВОДЫ

1. Церебральный инсульт в дебюте миастении выставляется у 21,1% (95% ДИ 13,3-28,9) пациентов и является наиболее частым ошибочным диагнозом – 40,4% (95% ДИ 27,2-53,5) наблюдений. К ошибочному диагнозу церебрального инсульта в дебюте миастении предрасполагают старший возраст (основная группа – $66,6 \pm 9,2$ года, группа сравнения – $55,4 \pm 14,5$ года; $p < 0,001$), наличие бульбарных нарушений – 39,1% (95% ДИ 17,6-60,7) наблюдений, острое начало заболевания – 47,8% (95% ДИ 25,7-69,9) обследуемых и более тяжелое состояние пациентов в дебюте заболевания – 30,4% (95% ДИ 10,1-50,8) пациентов.

2. У пациентов с миастенией и цереброваскулярными заболеваниями в неврологическом статусе по сравнению с обследуемыми с миастенией без цереброваскулярных нарушений значимо чаще встречаются бульбарные проявления: дизартрия – у 51,3% (95% ДИ 39,8-62,8) обследуемых, дисфония – у 62,7% (95% ДИ 51,5-73,9), а также парез рук – у 65,3% (95% ДИ 55,5-75,0). Коморбидность миастении с цереброваскулярной патологией увеличивает тяжесть течения миастении (балл количественной шкалы оценки тяжести миастении в основной группе и группе сравнения, соответственно, $13,0 \pm 6,3$ и $9,6 \pm 4,9$, $p < 0,01$).

3. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с миастенией и цереброваскулярными нарушениями встречаются у 91,6% (95% ДИ 85,9-97,3) пациентов. Гипертоническая болезнь является основным фактором риска и в данной группе пациентов выявляется у 88,4% (95% ДИ 81,9-95,0) обследуемых. Доля больных в группе с цереброваскулярными заболеваниями, принимающих

противопоказанные при миастении препараты, составила 48,4% (95% ДИ 38,2-58,7) и значимо не отличалась от показателя группы сравнения – 36,2% (95% ДИ 24,6-47,9). У пациентов с миастенией и сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями частота выявления когнитивных нарушений составила: по краткой шкале оценке психического статуса – 41,4% (95% ДИ 26,5-56,1), по Монреальской шкале оценки когнитивных функций – 73,3% (95% ДИ 59,9-86,8), батарея лобной дисфункции – 34,8% (95% ДИ 20,5-49,1), что достоверно выше ($p<0,05$), чем в группе сравнения.

4. Предикторами более тяжелых клинических проявлений миастении у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями являются: фибрилляция предсердий (балл по количественной шкале оценки тяжести миастении у пациентов с фибрилляцией предсердий и без фибрилляций предсердий, соответственно, $17,8\pm 7,2$ и $12,3\pm 5,9$, $p<0,05$); ишемическая болезнь сердца (баллы, соответственно, $15,0\pm 5,8$ и $10,6\pm 6,1$, $p<0,05$); значения госпитальной шкалы тревоги и депрессии, соответствующее клинически выраженной депрессии (соответственно, $21,0\pm 5,5$ и $12,0\pm 5,9$, $p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Острое возникновение у пациентов изолированных бульбарных расстройств определяет необходимость исследования патологической мышечной утомляемости в различных группах мышц и оценки динамики состояния после назначения антихолинэстеразного препарата для исключения дебюта миастении.

2. В условиях приемного отделения регионального сосудистого центра при подозрении на дебют миастении рекомендовано дообследование пациентов в соответствии с разработанным алгоритмом, представленном на рисунке 3.

3. Выявление миастении у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями предусматривает необходимость коррекции проводимой лекарственной терапии,

направленной на модификацию факторов риска цереброваскулярных заболеваний.



Рисунок 3 – Алгоритм дифференциальной диагностики ОНМК и острого дебюта миастении

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лобзин, С.В. Трудности дифференциальной диагностики миастении / С.В. Лобзин, В.В. Голдобин, Э.Р. Алибеков [и др.] // XXIII конгресс с международным участием «Давиденковские чтения». Сборник тезисов. СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2021. – С.182-183.
2. Лобзин, С.В. Клинический случай поздней диагностики манифестной генерализованной миастении / С.В. Лобзин, В.В. Голдобин, Э.Р. Алибеков [и др.] // XXIII конгресс с международным участием «Давиденковские чтения». Сборник тезисов. СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2021. – С. 184-185.

3. **Алибеков, Э.Р.** Влияние приема статинов на тяжесть миастении с поздним дебютом / Э.Р. Алибеков, В.В. Голдобин, Е.Г. Ключева // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения». Сборник тезисов. СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2022. – С.11.

4. **Алибеков, Э.Р.** Ошибочная диагностика инсульта у пациентов с миастенией / Э.Р. Алибеков // Эйхвальдские чтения-2022: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых с международным участием, посвященной 185-летию профессора Э.Э. Эйхвальда / под ред. В.И. Мазурова, С.А. Артюшкина. – СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022. – С.11-15.

5. **Лобзин, С.В.** Сложности дифференциальной диагностики миастении (клинический случай) / С.В. Лобзин, Э.Р. Алибеков, Е.Г. Ключева [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – №32. – С.13-16.

6. Goldobin, V.V. Effect of statin use on severity of late onset myasthenia gravis / V.V. Goldobin, E.G. Klocheva, **A.R. Alibekov** // European Journal of Neurology. – 2022. – Vol.29, Suppl.1. – P.300.

7. Голдобин, В.В. Анемия как фактор, ухудшающий течение миастении / В.В. Голдобин, **Э.Р. Алибеков** // Молодежь и инновации-2022: Сборник материалов 8-й научно-практической конференции студентов, молодых ученых и специалистов, Санкт-Петербург, 10 ноября 2022 года. – Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2022. – С.10-11.

8. **Алибеков, Э.Р.** Взаимосвязь когнитивных нарушений и клинических проявлений миастении / Э.Р. Алибеков, В.В. Голдобин, Х.Ф. Юлдашев, Е.Г. Ключева, А.А. Зувев // Неврологический вестник. – 2023. – Т.55, №1. – С.15-24.

9. Голдобин, В.В. Особенности миастении у пациентов с ожирением / В.В. Голдобин, **Э.Р. Алибеков** // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения». Сборник тезисов. СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2023. – С.67-68.

10. **Алибеков, Э.Р.** Ошибки диагностики в дебюте миастении / Э.Р. Алибеков, В.В. Голдобин, Х.Ф. Юлдашев // Юбилейная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы организации консультативно-диагностической помощи взрослому населению на современном этапе развития регионального здравоохранения». Сборник тезисов. СПб.: Изд-во ГКДЦ №1, 2023. – С.35.
11. Голдобин, В.В. Оценка динамики терапии миастении на базе неврологического отделения / В.В. Голдобин, И.А. Лубенец, **Э.Р. Алибеков** // XXV конгресс с международным участием «Давиденковские чтения». Сборник тезисов. СПб.: Изд-во "Человек и его здоровье", 2023. – С.80-81.
12. Голдобин, В.В. Динамическое наблюдение пациентов с впервые диагностированной миастенией / В.В. Голдобин, **Э.Р. Алибеков**, Х.Ф. Юлдашев [и др.] // Opinion Leader. 2023 – Т.4, №61. – С.22-27.
13. **Алибеков, Э.Р.** Факторы ошибочной диагностики инсульта в дебюте миастении / Э.Р. Алибеков, В.В. Голдобин, Х.Ф. Юлдашев [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2023. – Т.15, №4. – С.41–50.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ХИМ – хроническая ишемия мозга

FAB – батарея лобной дисфункции (от англ. Frontal assessment battery)

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии (от англ. Hospital anxiety and depression scale)

QMGS – шкала количественной оценки симптомов миастении (от англ. Quantitative myasthenia gravis score)

MGFA – международная шкала оценки тяжести клинических

проявлений миастении (от англ. Myasthenia gravis foundation of America)

MMSE – краткая шкала оценки психического статуса (от англ. Mini-mental state examination)

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций (от англ. Montreal Cognitive Assessment)