

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

На правах рукописи

АЛИБЕКОВ
ЭЙЛЕР РОВШАНОВИЧ

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
МИАСТЕНИЕЙ. КЛИНИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук доцент
Голдобин Виталий Витальевич

Санкт–Петербург
2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Эпидемиология и патогенез миастении.....	12
1.2. Трудности диагностики миастении у лиц пожилого возраста.....	14
1.3. Ошибочная диагностика острых нарушений мозгового кровообращения в дебюте миастении	18
1.4. Факторы риска цереброваскулярных заболеваний у больных миастенией.....	23
1.5. Когнитивные и аффективные нарушения у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и миастенией	26
1.6. Факторы, ухудшающие течение миастении.....	29
1.7. Терапия миастении у пациентов с цереброваскулярной патологией....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Общая характеристика клинического материала	36
2.2. Методы обследования	40
2.2.1. Клинические методы	40
2.2.2. Лабораторные методы	44
2.2.3. Инструментальные методы.....	45
2.3. Статистическая обработка данных.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	47
3.1. Общая характеристика сравниваемых групп	47
3.2. Предикторы ошибочного диагноза острого нарушения мозгового кровообращения в дебюте миастении	53
3.3. Сравнительный анализ особенностей миастении у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями	58
3.3.1. Клиническая картина миастении	58
3.3.2. Тяжесть течения миастении.....	62
3.3.3. Лабораторно-инструментальные данные	67
3.3.4. Анализ проводимого лечения пациентов	72
3.4. Результаты обследования пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и их влияние на течение миастении	76
3.4.1. Анализ показателей, характеризующих когнитивные функции.....	76

3.4.2. Анализ наличия факторов риска цереброваскулярных заболеваний	86
3.4.3. Анализ приема лекарственных препаратов, ухудшающих течение миастении.....	97
3.5. Клинический случай	104
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	119
ВЫВОДЫ	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Миастения относится к аутоиммунным нервно-мышечным заболеваниям и характеризуется преходящей слабостью и патологической утомляемостью скелетных мышц [46]. В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости миастенией и увеличение ее распространенности [60], особенно среди лиц пожилого возраста [44; 224]. Диагностика и дифференциальный диагноз миастении с поздним дебютом вызывают значительные затруднения [4; 67; 238], при этом частым ошибочным диагнозом у пациентов пожилого и старческого возраста является церебральный инсульт [40; 50]. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются значимой медико-социальной проблемой, в частности, инсульт занимает второе место среди причин смертности во всем мире и является основной причиной инвалидизации у взрослых [140]. Лица пожилого и старческого возраста составляют основную группу риска развития острых нарушений мозгового кровообращения [196]. Несмотря на различия патогенеза и клинической картины данных заболеваний, дебют миастении зачастую ошибочно принимают за клинические проявления ЦВЗ [50]. Ошибки диагностики миастении связаны со сходством ее симптомов с признаками других заболеваний нервной системы и мышц, а также сопутствующей патологией, маскирующей клинические проявления миастении [7; 30; 88]. Нередко миастения развивается у пациентов с проявлениями ЦВЗ. Высокая распространенность у лиц старше 60 лет таких сопутствующих заболеваний, как ЦВЗ и гипертоническая болезнь (ГБ) [55], определяет актуальность и значимость исследований, направленных на выявление общих факторов риска, патогенетических механизмов, а также особенностей клинической картины, характеризующих коморбидность данных нозологических форм с миастенией. Общие патофизиологические процессы, способствующие развитию миастении и прогрессированию ЦВЗ, остаются малоизученными. При этом сохраняются трудности своевременной диагностики и

дифференциальной диагностики данных нозологий, что свидетельствует о необходимости персонифицированного подхода к указанным пациентам.

Степень разработанности темы

Несмотря на увеличивающуюся распространенность миастении среди пациентов пожилого и старческого возраста и высокую встречаемость ЦВЗ в указанных группах, 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.

Гипотеза исследования

Наличие цереброваскулярной патологии влияет на развитие и течение миастении: изменяет клинические проявления, ухудшает течение миастении, что обосновывает изменение тактики ведения пациентов.

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-anamнестическим данным.

Проанализировано влияние на течение миастении у коморбидных пациентов факторов риска ЦВЗ, результатов оценки когнитивных функций по общепринятым шкалам, препаратов, не рекомендованных при миастении.

Разработан пошаговый алгоритм дифференциальной диагностики дебюта миастении и церебральных инсультов.

Теоретическая значимость исследования

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.

Практическая значимость исследования

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 в России.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. 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.

Объект исследования

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

Предмет исследования

Клинические проявления заболеваний, анамнестические данные сроков возникновения, характер течения и прогрессирования патологии, лабораторно-инструментальные данные, проводимая терапия.

Методы: клинико-неврологическое обследование, включающее оценку по клиническим шкалам для пациентов с миастенией и тестирование когнитивных функций, электрофизиологическое, лабораторно-биохимическое, иммунологическое, лучевая диагностика: компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансное исследование органов грудной клетки, анализ архивного материала, статистическая обработка полученных данных.

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 обоснованности результатов исследования

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

Внедрение результатов работы в практическую деятельность

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебный процесс неврологических отделений клиник ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГБУЗ ЛО «Всеволожская КМБ», неврологического отделения №9 для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения 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.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены на заседаниях кафедры неврологии имени акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава России от 25.12.2023 г., протокол №17 и от 29.01.2024 г., протокол №3. Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании научной проблемной комиссии №9 «Нервные и психические болезни» ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава России от 24.01.2024 г., протокол №3.

Материалы исследования представлены на: XXIII, XXIV и XXV всероссийских конгрессах с международным участием «Давиденковские чтения» (2021 г., 2022 г., 2023 г., Санкт-Петербург), научно-практической

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

Публикации

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

Личное участие автора

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 работы. Диссертационная работа содержит 46 таблиц и иллюстрирована 26 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и патогенез миастении

Миастения – это аутоиммунное заболевание, главным клиническим проявлением которого является патологическая мышечная утомляемость, обусловленная образованием антител к различным мишеням нервно-мышечного синапса [30; 46].

Распространенность миастении в мире по данным различных источников варьирует от 1,5 до 36,7 на 100 тыс. населения, а заболеваемость составляет от 0,22 до 2,8 на 100 тыс. населения в год [60; 225]. В городе Санкт-Петербурге распространенность в период с 2008 по 2017 года колебалась от 3,17 до 6,41 на 100 тыс. населения ($5,15 \pm 1,13$ на 100 тыс. населения), а заболеваемость составляла от 0,17 до 0,65 на 100 тыс. населения в год (среднее значение 0,53) [59].

В последние десятилетия отмечаются рост заболеваемости и увеличение распространенности миастении [43; 60; 64; 66; 122; 123]. Если ранее считалось, что миастении чаще подвержены лица молодого возраста [10; 24; 37], то сейчас во многих исследованиях показан рост частоты дебюта заболевания в пожилом возрасте [31; 44; 59; 62; 64; 122; 123; 146; 224; 244]. Увеличение числа больных пожилого возраста связано с увеличением продолжительности жизни, доступности медицинской помощи, улучшением диагностики миастении, а также, вероятно, снижением иммунитета и воздействием факторов окружающей среды [44; 60; 67; 225]. Средний возраст дебюта миастении в городе Санкт-Петербург составляет 58 лет [59], в мире варьирует от 50 до 69 [64; 122; 123; 146; 224].

В настоящее время в литературе нет единого мнения по поводу возраста начала позднего дебюта миастении [46; 100; 113]. Согласно действующей периодизации возрастов Всемирной организации здравоохранения, пожилым считается возраст от 60 до 74 лет, поэтому к миастении с дебютом в пожилом возрасте следует относить лиц старше 60 лет [30; 46]. Однако, границы

данного понятия весьма широки, разные авторы относят начало «поздней» миастении к возрастному диапазону от 40 до 70 лет [43; 65; 67; 71; 96; 97; 98; 99; 113; 136; 143; 170; 244]. Некоторые исследователи выделяют понятие «миастении с очень поздним дебютом», характерное для лиц возраста старше 65 лет [69; 98].

В возрасте до 40-45 лет заболевание чаще проявляется у женского пола в соотношении 3:1 (женщины и мужчины), в возрасте старше 45-50 лет заболевание чаще возникает у мужчин [66; 98; 99; 100; 143; 162; 159; 225].

Патогенез миастении в большинстве случаев обусловлен образованием аутоантител (ААТ), направленных против ацетилхолинового рецептора (АХР), что приводит к уменьшению их числа [128; 163] и нарушает формирование потенциала действия в синапсе [194; 209]. Кроме того, были выявлены и другие антигенные мишени нервно-мышечного соединения [73; 76; 77; 85; 233], с развитием к ним аутоиммунных реакций [101; 167], что позволило классифицировать миастению на серопозитивную и серонегативную. Все ААТ можно разделить на две основные группы: ААТ, направленные против трансмембранных структур: АХР, мышечно-специфической тирозинкиназы (от англ. muscle-specific tyrosine kinase – MuSK), белку 4, связанному с липопротеиновым рецептором низкой плотности, а также ААТ к внутриклеточным аутоантигенам: титину, рианодиновым рецепторам, потенциал-зависимым калиевым каналам. [55; 169]. Более чем у 80% всех пациентов с миастенией выявляются ААТ к АХР [75; 168], где АХР являются основой антигенной мишенью [163; 237].

В прогрессировании мышечной слабости важную роль играет возраст-зависимая потеря мышечной массы – саркопения, являющаяся дополнительным фактором, способным ухудшать клиническую картину миастении [152]. Литературные данные, описывающие саркопению, свидетельствуют о возрастных изменениях в нервно-мышечном синапсе [153; 205; 221], а также о неопределенных механизмах снижения мышечной массы [68; 93]. С возрастом мышечные волокна циклически подвержены денервации

и реиннервации, что приводит к ремоделированию двигательных единиц. Когда денервация опережает реиннервацию, популяция мышечных волокон подвергается дегенерации и волокна атрофируются. При этом потеря мышечной массы, в конечном итоге, приводит к нарушению сократительной функции [153]. Однако, рядом авторов было отмечено несоответствие тяжести миастении, длительности заболевания и наличия тимомы с выраженностью мышечной атрофии [10; 186]. У больных миастенией атрофия мышц наблюдается в 10-18% случаев [24; 186].

Более выраженная слабость у пожилых людей с миастенией может быть вызвана иммуноопосредованной миопатией [86], чаще выявляющейся у больных с поздним дебютом миастении [120]. В проспективном исследовании С.С. Chang с соавторами (2021) наблюдали 35 больных с миастенией. Было замечено, что низкий процент мышечной массы коррелировал с возрастом и тяжестью миастении по международной шкале (от англ. Myasthenia gravis foundation of America – MGFA), но не был связан с применением кортикостероидов [80]. У небольшого числа больных с поздним дебютом миастении ранним проявлением заболевания бывает выраженная атрофия мышц. Такая атрофия не является следствием бездействия: данные электрофизиологических и патоморфологических исследований свидетельствуют о типичной денервации [27]. Возрастные изменения в мышцах как дополнительное звено патогенеза миастении изучены недостаточно [152; 153].

1.2. Трудности диагностики миастении у лиц пожилого возраста

Диагностика миастении основывается на клинических рекомендациях, предложенных президиумом Всероссийского общества неврологов [13]:

1. Клинический – наличие патологической мышечной утомляемости, феномена генерализации мышечного утомления, а также жалоб на двоение,

птоз, слабость в определенных группах мышц, степень тяжести которых изменяется в течение дня.

2. Фармакологический – проба с подкожным введением антихолинэстеразного препарата (АХП) – 0,05% неостигмина сульфата в объеме 1,5-2,5 мл.

3. Электрофизиологический – исследование изменений вызванных электрических ответов мышц (М-ответов) при их непрямой стимуляции различными частотами; так называемый декремент-тест, в котором оценивается отношение амплитуды пятого М-ответа к первому. Декремент-тест считается положительным при отношении амплитуд более 10%.

4. Иммунологический – определение ААТ к структурам нервно-мышечного аппарата, в первую очередь к АХР.

Сложности распознавания миастении возникают, в основном, на начальных стадиях развития заболевания, когда имеются единичные симптомы болезни или атипичное течение [53; 179]. Еще большие затруднения вызывает диагностика и дифференциальный диагноз у лиц пожилого возраста [4; 50; 67; 238]. По данным Т.В. Романовой (2017) в 28,6% случаев миастения у пациентов пожилого и старческого возраста выставлялась отсрочено, когда заболевание уже носило тяжелый характер. Данный факт, вероятно, связан с наличием полиморбидной патологии у лиц пожилого возраста и малой настороженностью врачей по отношению к нервно-мышечным заболеваниям [43]. Несвоевременная постановка диагноза и отсутствие адекватной патогенетической терапии могут приводить к миастеническому кризу в первый год болезни [40]. Нередки и случаи неверных диагнозов в виде гипердиагностики миастении [24; 72].

Ошибки диагностики связаны со сходством симптомов миастении с другими заболеваниями нервной системы и мышц [7; 50; 88; 114; 240]. Дебют миастении у пациентов пожилого возраста при наличии изолированной бульбарной дисфункции, отсутствии птоза и глазодвигательных нарушений, а также при сохранной силе скелетных мышц, вызывает значительные

затруднения в диагностике, особенно на ранних этапах [55]. Больные с дизартрией или дисфагией могут быть госпитализированы по поводу ЦВЗ без рекомендаций дообследования на нервно-мышечную патологию [67]. Развитию миастенического процесса у пациентов старших возрастных групп могут предшествовать и обострения какого-либо соматического заболевания. Например, птоз и нарушения речи часто возникают у больных на фоне перенесенного гипертонического криза или инфекции, что дает основание лечащим врачам при первом обращении заподозрить цереброваскулярную патологию или остаточные признаки перенесенной нейроинфекции [2; 11].

Если дебют миастении начинается с глазодвигательных симптомов, то необходимо проводить дифференциальный диагноз с дистиреоидной офтальмопатией, окулофарингеальной миодистрофией, митохондриальными миопатиями (синдром Кернса – Сейра), синдромом верхней глазничной щели при травмах или опухолях орбиты, невропатией черепных нервов при ботулизме, менингите, герпес-вирусной инфекции, синдроме Миллера-Фишера, диабете и т.д., прогрессирующей надъядерной офтальмоплегией [1; 24; 121; 131; 165; 216]. Если клиническая картина начинается с бульбарных расстройств, то в дифференциальном ряду должны рассматриваться: опухоль ствола головного мозга, различные формы болезни двигательного нейрона, сосудистые и демиелинизирующие заболевания стволовой локализации, синдром Ламберта-Итона, базальный менингит, синдром Гийена-Барре, порфирия [27; 30; 88; 92; 121; 165]. Дебют с дыхательных нарушений необходимо дифференцировать с заболеваниями легких, острой демиелинизирующей полирадикулоневропатией [25; 235].

Клиническая оценка степени тяжести миастении проводится по следующим шкалам: количественной шкале оценки тяжести миастении (от англ. Quantitative myasthenia gravis score – QMGs) [204], MGFA [178], индексу нарушений при миастении [112], шкале исходов, сообщаемых пациентами при миастении [125], при этом основным маркером тяжести миастении в клинических исследованиях следует считать шкалу QMG [228].

В 50-60% случаев миастения, в том числе и у пожилых людей, дебютирует с глазодвигательных расстройств [10; 27; 46; 162]. Старение приводит к уменьшению общей площади век с провисанием нижних век, особенно у мужчин, поэтому птоз у пожилых людей бывает труднее диагностировать. Диплопия может не быть выявлена из-за ухудшения зрения вследствие дегенерации макулы или катаракты. Таким образом, у пожилых людей можно не выявить начальных глазных симптомов миастении [67]. Дебют миастении с бульбарных расстройств возникает в 35-40% случаев [10; 27] и является предиктором злокачественного течения [40]. В 20-30% случаев миастения начинается со слабости мышц конечностей и туловища, где часто поражаются мышцы шеи [27]. Однако по данным Б.М. Гехта и соавт. (1982) на основании изучения данных более 2000 больных миастенией было отмечено, что поражение рук возникало в 77% случаев, ног – в 55%, при этом избирательно страдали проксимальные отделы, преимущественно трехглавая и четырёхглавая мышцы [10]. Для пациентов с поздним дебютом миастении была более характерна одышка в начале заболевания [219]. Нарушения дыхания, по различным данным, определяются у 30-64% таких больных [45; 130].

Иммунологический анализ в последнее время считается «золотым стандартом» диагностики [14], однако определено, что уровень ААТ к АХР не коррелирует с полом, возрастом, тяжестью клинических проявлений миастении по шкалам QMG, MGFA и шкале повседневной активности при миастении, длительностью симптомов, приемом глюкокортикостероидов (ГКС) [75; 184]. Исследования уровня ААТ к АХР у пациентов с поздним дебютом миастении неоднозначны. По одним литературным источникам уровень ААТ к АХР в группе более старшего возраста был выше [98], в других наоборот – ниже [143]. У пациентов с поздним дебютом миастении чаще обнаруживались ААТ к структурам скелетных мышц (титину, рианодиновым рецепторам) по сравнению с больными с ранним дебютом миастении [97; 208; 231].

Лучевое исследование грудной клетки является важным компонентом обследования больного миастенией [27]. Изменения вилочковой железы, такие как тимома, гиперплазия или неполная инволюция тимуса (персистирующий тимус), не являются строго специфичными для миастении и могут встречаться при других аутоиммунных заболеваниях [27; 138]. Опухоли вилочковой железы встречаются у 9-16% больных миастенией [24], поэтому верификация изменений переднего средостения с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) является важным этапом дообследования, однако не может быть отнесена к критериям диагностики [13]. Среди пациентов с поздним дебютом миастении патология тимуса выявляется редко [24; 98; 143; 193].

1.3. Ошибочная диагностика острых нарушений мозгового кровообращения в дебюте миастении

Многие авторы сообщают об ошибочных диагнозах, выставляемых при первичной диагностике миастении [4; 30; 50; 57; 132; 161; 165; 175; 180; 224]. Среди лиц пожилого возраста наиболее частым ошибочным диагнозом является именно инсульт [3; 4; 40; 50; 57; 180]. Еще в 1895 F. Jolly предложил обозначать это заболевание «*myasthenia gravis pseudoparalytica*» [106], так как клиническая картина миастении может быть сравнима с парезами, возникающими при ОНМК.

Анализ данных 927 больных, проходивших лечение на кафедре неврологии имени академика С.Н. Давиденкова, показал, что диагноз ОНМК ошибочно выставлялся в 21% случаев [30]. Именно в группе пациентов пожилого возраста наиболее частым ошибочным диагнозом был инсульт – 20,8% [4]. По данным эпидемиологического исследования в Ленинградской области диагноз ОНМК ставился в 23,1% случаев при первичном осмотре в амбулаторно-поликлиническом звене [57]. В исследовании Д.Ю. Коньковой при анализе амбулаторных карт 88 больных миастенией в возрасте, на момент

осмотра, $50,5 \pm 13,8$ года (27% – старше 60 лет) только 4 (4,55%) обследуемым был выставлен ошибочный диагноз – инсульт; а 6 (6,8%) – дисциркуляторная энцефалопатия, возраст которых, в основном, был старше 60 лет [23]. По данным реестра больных миастенией клиники Дьюка наиболее частыми ошибочными диагнозами при первичном приеме были именно сосудистые заболевания – 13,1% [224]. До 38% пациентов, поступающих в отделения неотложной помощи с подозрением на инсульт, таковыми не являются. По данным ретроспективного анализа Страсбургской университетской клиники, у пациентов, которые поступали с клиникой инсульта в терапевтическом окне в 2 (0,4%) случаях среди ошибочных диагнозов обнаруживалась миастения [217].

В исследовании Н.И. Щербаковой (2013) у пяти пациентов при позднем начале заболевания (в возрасте 58-85 лет) наблюдался дебют в виде миастенического криза, во всех случаях был установлен ошибочный диагноз, при этом 3 пациентам выставлен диагноз стволового инсульта [9; 40].

В своем исследовании А.Н. Халмурзина (2020) приводит пример 76-летней больной с дизартрией, нозолалией, которой был выставлен диагноз ОНМК по ишемическому типу в вертебрально-базилярном бассейне. В дальнейшем, ввиду сохранности дизартрии, возникавшей в основном к вечеру и появившимся впоследствии птозом, пациентке была диагностирована миастения [55].

В другом клиническом случае [50] при анализе анамнеза заболевания показано поэтапное прогрессирование глазодвигательных, бульбарных и дыхательных расстройств, которые изначально были приняты за инсульт в вертебрально-базилярном бассейне (ВББ), а в дальнейшем за проявления энцефалоневромиопатии. Подобные клинические случаи с ошибочно выставленным диагнозом ОНМК у лиц пожилого и старческого возраста также описаны и в мировой литературе [48; 61; 132; 151; 161; 164; 166; 175; 176; 213], что представлено в таблице 1.

Таблица 1. Клинические случаи миастении, имитировавшие церебральный инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА)

Автор	Возраст и пол	Первоначальные жалобы	Первоначальный диагноз
K.G. Fisman et al., 1998 [132]	Женщина 91 год	Прогрессирующая в течение двух недель дизартрия и дисфагия	Инсульт
	Женщина 77 лет	Невнятная речь	Инсульт
R. Libman et al., 2002 [161]	Женщина 66 лет	Остро возникшее нарушение речи, двусторонняя слабость ног	ТИА
	Женщина 58 лет	Остро возникшая нечеткость зрения, невнятность речи, трудность при ходьбе	Ишемический инсульт в ВББ
M.M. Odasso 2006 [166]	Мужчина 77 лет	Остро возникшая дисфония и дизартрия	ТИА
S. Shaik et al., 2014 [213]	Мужчина 85 лет	Дизартрия и дисфагия, возникшая и сохраняющаяся три дня	Инсульт
L. Tremolizzo et al., 2015 [175]	Женщина 70 лет	Краткие эпизоды острой дизартрии, повторяющиеся несколько раз в течение дня	Инсульт
	Мужчина 69 лет	Остро возникшая дизартрия	ТИА
	Мужчина 81 год	Легкая дизартрия, начавшаяся накануне	Лакунарный инсульт
	Мужчина 62 лет	Остро возникшая легкая дизартрия	ТИА

Продолжение таблицы 1

Автор	Возраст и пол	Первоначальные жалобы	Первоначальный диагноз
S.K. Golden et al., 2015 [176]	Мужчина 58 лет	Слабость правого века и небольшое правостороннее опущение лица	Инсульт
А.В. Сердюк и др., 2018 [48]	Женщина 60 лет	Остро развившаяся дисфагия, возникшая и сохраняющаяся три дня	Ишемический инсульт в ВББ
S.R. Menon et al., 2020 [164]	Мужчина 48 лет	Дисфагия, дизартрия в течение 2 дней	Ишемический инсульт в ВББ
Y. Yamaguchi et al., 2021 [61]	Женщина 80 лет	Дизартрия и паралич левой верхней конечности	ТИА
W. Li et al., 2022 [151]	Мужчина 62 года	Эпизодическая изолированная дизартрия	ТИА в ВББ

Почти у всех пациентов первоначальные жалобы проявлялись в виде остро развившихся бульбарных расстройств. В дальнейшем при присоединении других симптомов миастении, путем подробного сбора анамнеза и проведения дополнительных лабораторно-инструментальных исследований, была диагностирована миастения.

А. Vinsent (2003) в своем исследовании оценивала наличие ААТ к АХР у 2000 обследуемых в возрасте старше 60 лет (853 – в возрасте 60-74 года и 1147 – старше 75 лет). Среди пожилых людей был найден лишь один обследуемый с положительными ААТ к АХР, в то время как среди лиц старческого возраста (≥ 75 лет) было 8 человек с положительными ААТ. Обращало внимание, что предварительный клинический диагноз миастении был выставлен лишь у одного из восьми, у остальных 7 человек с положительными ААТ к АХР диагноз миастении не фигурировал. Также автор

обратила внимание на то, что у 4 из 7 обследуемых в анамнезе были инсульты и ТИА [238].

В исследовании L. Digala (2020), включавшем 21 пациента с миастенией, которым первоначально ошибочно был выставлен инсульт, было показано, что наиболее частым симптомом в данной группе была дизартрия – в 38,1% случаев [115]. Однако стоит заметить, что инсульт, клинически проявляющийся в виде изолированной дизартрии, встречается достаточно редко [78; 102]. Среди других характеристик неврологического статуса были отмечены: гемипарез – в 33,3% случаев, дисфагия – в 14,3%, птоз – в 9,5%, двоение – в 9,5%. Автор указывает, что 18 (85,7%) пациентов изначально обратились в отделение неотложной помощи с остро возникшей симптоматикой [115].

В работе F. Durand с соавт. (2005) приведены клинические данные 23 больных миастенией с поздним дебютом. Автор указывает, что в 12 случаях изначально рассматривались другие заболевания, в 10 из которых первоначально был ошибочно установлен диагноз ОНМК [180].

Таким образом, из вышеперечисленных клинических случаев и приведенных работ, можно сделать вывод о том, что остро развившаяся бульбарная симптоматика у пожилых лиц наталкивает в первую очередь на диагноз ОНМК в ВББ, однако, более точных исследований по данному вопросу не проводилось. Процент ошибочной диагностики ОНМК при миастении составлял от 5 до 23%, а сохраняющаяся в литературе тенденция разбора клинических случаев ошибочно выставленного ОНМК в дебюте миастении говорит об актуальности данной проблемы.

Наличие клинико-анамнестических сведений, схожих с сосудистым эпизодом ишемического характера у пожилых пациентов при отсутствии очагового поражения мозга по данным КТ головного мозга, могут расцениваться как течение инсульта в первые часы. При этом агрессивная тромболитическая терапия у таких больных может вызвать серьезные последствия в виде геморрагических осложнений [53; 132].

Установление правильного диагноза на ранних этапах заболевания представляет важность не только с целью своевременного адекватного лечения, но и для не назначения лекарственных средств, ухудшающих нервно-мышечную передачу. Несмотря на относительную редкость миастении по сравнению с ЦВЗ, при возникновении слабости глазодвигательной, лицевой и бульбарной мускулатуры в сочетании с парезами мышц конечностей следует проводить тщательную дифференциальную диагностику между данными видами ургентной патологии для исключения или подтверждения клинических проявлений миастении [50].

1.4. Факторы риска цереброваскулярных заболеваний у больных миастенией

С увеличением возраста растет и количество сопутствующих заболеваний [26], в том числе хронических форм ЦВЗ, что определяет необходимость ранней диагностики и терапии последних [41]. Сопутствующая патология у больных с поздним дебютом миастении также часто встречается и имеет тенденцию к накоплению с возрастом [44; 57; 65; 158; 171]. В ряде исследований доля сопутствующих заболеваний у больных миастенией варьирует от 73,0 до 94,5% [65; 158; 171]. Миастения с поздним дебютом сопровождается ЦВЗ в 37,4% случаев [30]. По данным Самарского миастенического центра – доля пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией составляет 15,8% [44].

По данным В.С. Diaz и соавт. (2015) среди факторов риска ЦВЗ у больных миастенией были выявлены следующие заболевания: дислипидемия диагностирована у 60% больных, сахарный диабет (СД) – у 20% и ГБ – у 16%. Все перечисленные заболевания проявлялись чаще у мужчин, при этом распространенность их была достоверно выше, чем в общей популяции вне зависимости от приема ГКС [171]. В исследовании Е. Klimiec-Moskal с соавт. (2022) было определено, что сопутствующие заболевания более

распространены в группе пациентов с поздним дебютом миастении по сравнению с обследуемыми с ранним дебютом: артериальная гипертензия (58,4% и 31,7%), гиперхолестеринемия (41,2% и 23,8%), СД (24,8% и 11,9%) [158].

В ретроспективном исследовании пациентов старше 60 лет, проведенном А.Н. Халмурзиной (2020), доля сопутствующих заболеваний от общего числа больных составила: для ГБ – 88,9%, ишемической болезни сердца (ИБС) – 45,7%, СД 2 типа – 24,1%, ОНМК – 86,7%, инфаркта миокарда – 6,8%. Перечисленные заболевания достоверно чаще встречались в группе пациентов старшего возраста по сравнению с группами молодого (18-44 года) и среднего (45-59 лет) возраста, однако, возраст-зависимая соматическая патология не влияла на тяжесть клинических проявлений миастении по шкале MGFA [4].

N. Tanovska с соавт. (2018) также оценивали клиническое значение таких сопутствующих заболеваний как ГБ, СД, дислипидемия, заболевания сердца, однако, значимой связи между тяжестью миастении и перечисленными заболеваниями выявлено не было [170].

По данным L. Digala (2020) факторами риска инсульта среди пациентов с ошибочно выставленным ОНМК в дебюте миастении были: курение (57,1%), артериальная гипертензия (52,4%), СД (19,0%) и гиперлипидемия (9,5%) [116].

Несомненное значение как фактор риска ЦВЗ у пожилых имеет и избыточная масса тела, которая ухудшает течение миастении. Имеется исследование, демонстрирующее негативное влияние избыточной массы тела на качество жизни пациентов с миастенией [111]. Доказано, что среди больных миастенией чаще встречается ожирение [90; 239]. С другой стороны, наличие миастении в анамнезе связано с повышенным риском развития ожирения и СД (ОР=1,26, 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,04-1,53) вне зависимости от приема ГКС. Однако, при терапии ГКС риск развития ожирения и СД значительно увеличивается по сравнению с пациентами, которые не принимают ГКС [80; 207]. Более низкий процент мышечной массы коррелирует с возрастом и

тяжестью миастении, но не с использованием ГКС [80]. По данным другого исследования более высокий уровень общего жира в организме и более низкая мышечная масса тела были связаны с усилением симптомов миастении [90]. У больных миастенией и индексом массы тела (ИМТ) более 23 наблюдались значимо более высокая частота серьезных неблагоприятных осложнений послеоперационной дыхательной недостаточности и более длительный послеоперационный период после проведенной тимэктомии [148].

В исследовании С. Liu с соавт. (2017) к факторам риска летального исхода в когорте 2195 больных миастенией были отнесены: предшествующие инсульты в анамнезе, наличие хронической обструктивной болезни легких, СД, фибрилляции предсердий (ФП), гиперлипидемии, инфаркта миокарда и злокачественных опухолей (отношение рисков составило, соответственно, 3,251; 4,173; 3,738; 3,886; 1,945; 2,177 и 14,7; $p < 0,05$) [70]. Однако по данным другого исследования летальность от сердечно-сосудистых заболеваний при миастении встречалась реже, чем в контрольной группе [188].

Наличие двух и более сопутствующих заболеваний ассоциировано с неблагоприятным прогнозом в виде ухудшения тяжести миастении [65]. Пациентов с внезапным ухудшением состояния, отсутствием ответа на проводимую патогенетическую терапию или с появлением новых симптомов миастении следует дополнительно обследовать для исключения сопутствующих заболеваний, которые обуславливают необходимость модификации проводимого лечения, влияют на качество жизни и определяют прогноз краткосрочных и долгосрочных результатов, а также риск летального исхода [138; 173].

Пациенты с миастенией, имеющие факторы риска ЦВЗ, подвержены возникновению ОНМК, являющегося тяжелым заболеванием, которое занимает лидирующее место в структуре инвалидизации и смертности в мире [140], вследствие чего ЦВЗ, среди другой сопутствующей патологии, являются актуальными и значимыми.

1.5. Когнитивные и аффективные нарушения у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и миастенией

С увеличением возраста нарастает доля лиц с когнитивным дефицитом и деменцией, увеличивается выраженность интеллектуально-мнестических нарушений [187; 197; 198]. Важную роль в развитии когнитивной дисфункции играют факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, приводящие к церебральной гипоперфузии, которая определяет развитие острых и хронических форм цереброваскулярной патологии [19; 106; 154; 192]. Было выявлено, что основными факторами, определяющими когнитивные нарушения у больных с хронической ишемией мозга, являются возраст пациента, наличие атеросклероза церебральных артерий, патологии сердца, а также уровень диастолического артериального давления. Основным кардиальным фактором, влияющим на выраженность когнитивных нарушений, является снижение фракции выброса крови левым желудочком [47].

Кроме того, с возрастом увеличивается риск возникновения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, лобно-височная деменция, прогрессирующий надъядерный паралич, кортико-базальная дегенерация, болезнь Паркинсона и другие [124], которые также могут развиваться у пациентов с миастенией [160].

Распространенность деменции среди людей старше 65 лет составляет 65%, умеренных когнитивных нарушений – до 20% [35]. На долю ЦВЗ приходится 20-40% всех деменций [236]. Сосудистые когнитивные нарушения считаются второй наиболее распространенной причиной деменции после болезни Альцгеймера [6].

В последние годы активно обсуждается значимость роли возбудителя новой коронавирусной инфекции в патогенезе как когнитивных нарушений, так и миастении [129; 174]. По данным мета-анализа F. Seban с соавторами (2022), включившем 43 исследования, показано, что среди 13232 пациентов,

перенесших новую коронавирусную инфекцию, в 22% случаев (95%ДИ 17-28) определялись когнитивные нарушения [129]. При этом в исследуемых группах не отмечалось статистически значимых различий в зависимости от пола, необходимости госпитализации, а также длительности наблюдения за пациентами (до 6 месяцев или более).

Доля интеллектуально-мнестических расстройств среди больных миастенией составляет от 36,6% до 53,8% [32; 56; 134]. В мета-анализе Х. Ну с соавт. (2015), включившем 8 исследований, было продемонстрировано снижение когнитивных функций у обследуемых с миастенией по сравнению со здоровыми лицами. Пациенты с миастенией хуже всего справлялись с заданиями на вербальное обучение и память [82]. По данным других мета-анализов у больных миастенией было обнаружено снижение показателей тестов оценки памяти (вербальной и визуальной) по сравнению со здоровыми людьми, а именно способности к немедленному и отсроченному запоминанию; а также выявлены когнитивные расстройства, связанные с речью, зрительно-пространственными функциями, обработкой информации [79; 81]. В литературе также представлено исследование, по данным которого у обследуемых с миастенией наблюдались значительный дефицит зрительно-пространственной памяти и трудности вербального обучения, что сопровождалось снижением объема серого вещества в поясной извилине, нижней теменной доле и латеральной височно-затылочной извилине при морфометрии по данным МРТ головного мозга [218]. Однако в ряде других исследований статистически значимого различия значений когнитивных шкал у больных миастенией и в сопоставимых по возрасту и полу группах сравнения найдено не было [56; 110]. Выдвигалась теория, что когнитивные нарушения могут быть связаны с хронической гипоксией вследствие слабости орофарингеальных, межреберных и диафрагмальной мышц [157], в ситуациях, когда дыхательные нарушения при миастении носят малосимптомный характер [51]. В литературе описан клинический случай гипоксической

энцефалопатии, подтвержденной нейровизуализационными данными, из-за слабости дыхательных мышц при миастении [91].

Больные миастенией имеют более высокий уровень тревоги и депрессии по сравнению со здоровыми людьми [22] и с пациентами с другими аутоиммунными заболеваниями [199]. В мета-анализе 38 исследований было показано, что суммарная распространенность депрессии у больных миастенией составляет 36% (95%ДИ 28-45), распространенность тревоги – 33% (95%ДИ 25-42) [199]. Для больных с поздним дебютом миастении, в частности для женщин, характерны более высокие баллы тревоги и депрессии (по опроснику Гамильтона) [219].

Депрессия, как осложнение, часто возникает и в раннем восстановительном периоде после перенесенного инсульта [195]. Частота постинсультной депрессии колеблется от 11 до 41% [222]. Факторами риска развития депрессии являются женский пол, наличие психических заболеваний в анамнезе, большой размер очага инсульта или множественный характер инсультов [195]. Пожилой возраст является важным фактором риска более тяжелого и стойкого течения депрессии [83]. При этом развитие депрессии связано с повышенным риском возникновения ОНМК, неблагоприятным функциональным прогнозом и высокой смертностью после инсульта [95; 107]. Имеется гипотеза «сосудистой депрессии» предполагающей, что аффективное расстройство может быть результатом дисфункции лобно-подкорковых цепей, участвующих в регуляции настроения, вследствие микроангиопатии у пациентов с ЦВЗ [5; 95; 108; 155].

Когнитивно-аффективные расстройства являются связующим звеном патогенеза ЦВЗ и миастении, выступая в обоих случаях одновременно индуктором ухудшения и/или обострения, и осложнением, вследствие развития и прогрессирования указанных заболеваний.

1.6. Факторы, ухудшающие течение миастении

По данным разных авторов в большинстве случаев факторы, провоцирующие дебют или обострение миастении, не выявляются. У части пациентов развитию или ухудшению течения заболевания предшествуют: инфекционные (бактериальные и вирусные) в т.ч. респираторные заболевания, эмоциональный стресс, травмы, оперативные вмешательства, выполняемые под общей анестезией, тяжелые физические нагрузки, гормональные изменения у женщин (беременность, роды, менструации), прием лекарственных препаратов, противопоказанных при миастении, неадекватная терапия миастении, обострения сопутствующих заболеваний, анемия, гипокалиемия, гипофосфатемия [30; 38; 44; 127; 162; 172].

К независимым друг от друга факторам риска обострения миастении относят генерализованную форму миастении в дебюте заболевания, высокий балл по QMGS в дебюте, выявление ААТ к MuSK и наличие тимомы. Независимыми факторами, повышающими риск развития миастенического криза, считают более высокие показатели балла по QMGS – отношение шансов (ОШ) 1,23 (95%ДИ 1,14–1,66; $p<0,0001$) и класса по клинической классификации MGFA – ОШ 1,83 (95%ДИ 1,65–1,97; $p<0,001$) при постановке диагноза, а также выявление ААТ к MuSK – ОШ 2,18 (95%ДИ 1,76–2,59; $p<0,05$) и наличие тимомы – ОШ 3,71 (95%ДИ 3,01–4,41; $p<0,0001$). При этом тяжесть миастении на момент госпитализации, более старший возраст пациентов, наличие сопутствующих заболеваний, инфекционные заболевания и низкая жизненная емкость легких ассоциированы с неблагоприятным исходом при миастеническом кризе [147].

Отдельным фактором, оказывающим влияние на состояние больных миастении, считают инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом, появившимся в 2019 г. (от англ. COrona VIrus Disease 2019 – COVID-19) и вызвавшим пандемию. Наиболее ярким клиническим проявлением указанного заболевания является острый респираторный дистресс-синдром (от англ.

Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 – SARS-CoV-2) [241]. К настоящему времени установлено патологическое воздействие вируса не только на дыхательную систему, но и на центральную и периферическую нервную систему, а также на скелетные мышцы [33; 34]. По данным литературы, SARS-CoV-2 доказанно провоцирует развитие миастении, повышает риск обострений, развития миастенического криза, дыхательной недостаточности и летального исхода при миастении [174; 229]. Также в литературе приведены случаи дебюта миастении после вакцинации против SARS-CoV-2 [183; 211].

При миастении категорически запрещен целый ряд препаратов, способных усилить дефект синаптической передачи [117]. Лекарственные средства могут влиять на нервно-мышечную передачу различными механизмами: путем пресинаптического ингибирования секреции ацетилхолина, постсинаптической блокады АХР, нарушающей возникновение потенциала действия, а также комбинированным пре- и постсинаптическим воздействием [118]. Например, 25% раствор сульфата магния, часто используемый в терапевтической практике у больных с миастенией, может привести к миастеническому кризу [18; 38].

Влияние возраста на клиническое состояние пациентов с миастенией оценивается неоднозначно. С одной стороны, по данным ряда авторов возраст пациентов не оказывал влияния на тяжесть и исход лечения миастении [4; 71; 143]. С другой стороны, было выявлено, что у пациентов старше 75 лет миастения протекает тяжелее [44], поздний дебют заболевания связан с более высоким риском обострений – ОШ 9,33 (95%ДИ 2,43-35,87; $p = 0,001$) и необходимостью экстренного лечения в ближайшие 3 года – ОШ 5,25 (95%ДИ 1,21-22,80; $p=0,027$) [180]; а также, что поздний дебют миастении предполагал более частую генерализацию глазной формы [99; 126].

В исследовании А. Bogdan и соавт. (2020) было определено, что высокий уровень стресса в дебюте миастении был связан с более высокой частотой обострений. В работе была предложена математическая модель линейной

регрессии, где значения показателей депрессии (шкала Бека) и возраста пациентов имели прогностическое значение для тяжести заболевания [202]. В другом исследовании отмечено, что пациенты с более тяжелыми формами миастении по классификации Оссермана имели более высокий балл тревоги по опроснику Бека, а также более высокий балл тревоги и депрессии по шкалам Гамильтона [230]. В многоцентровом опросе пациентов из разных стран была выявлена тенденция к увеличению доли пациентов с клинически выраженной тревогой и депрессией по госпитальной шкале (от англ. Hospital anxiety and depression scale – HADS) по мере повышения тяжести миастении по классификации MGFA: тревоги – от 21,2% в классе I по MGFA до 41,4% в классе IV; депрессии – от 5,9% в классе I по MGFA до 27,3% в классе IV. При этом средний балл подшкалы депрессии также повышался с увеличением тяжести заболевания: с 4,6 баллов в классе I по MGFA до 7,7 в классе III и 8,3 в классе IV [190]. Однако в работе Ю.В. Гаврилова и соавт. (2020), напротив, не было выявлено различия тяжести миастении (MGFA) между группами пациентов с депрессией и без депрессии [109].

Было продемонстрировано, что когнитивные нарушения также могут ухудшать течение миастении. В группе больных с баллом по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (англ. Montreal Cognitive Assessment – MoCA) менее 26 балл по QMGs был значимо больше по сравнению с группой, набравшей более 26 баллов по MoCA, при этом группы были сопоставимы по возрасту и субшкалам тревоги и депрессии HADS [186]. Также в литературе показано, что доля больных с более тяжелыми формами миастении по шкале MGFA (III и IV) преобладала в группе с умеренными когнитивными нарушениями по сравнению с группой без умеренных когнитивных нарушений [134].

Таким образом, вопрос связи ухудшения состояния больных миастенией с прогрессированием аутоиммунного процесса вследствие основного заболевания или же с влиянием сопутствующих заболеваний, депрессии или возраста остается окончательно не изученным [173].

1.7. Терапия миастении у пациентов с цереброваскулярной патологией

Б.М. Гехтом (1996) была предложена поэтапная схема лечения больных миастенией, где 1 этапом является компенсирующая терапия антихолинэстеразными препаратами, 2 – тимэктомия и лечение глюкокортикостероидами, 3 – иммуносупрессорная терапия [24].

АХП являются препаратами первой линии, назначаемыми при легких симптомах миастении. Успешно применяемым в течение уже более 70 лет лекарственным препаратом для лечения симптомов миастении является пиридостигмин [94]. Начальная доза для взрослых определена 30 мг 3 раза в день с постепенным повышением дозировки до достижения необходимого клинического эффекта. При этом режим дозирования для каждого пациента должен быть индивидуальным, чтобы получить максимально возможное купирование симптомов и ограничить побочные холинергические эффекты [214].

С целью достижения долгосрочной ремиссии патогенетическую терапию миастении дополняют приемом пероральных иммуносупрессивных препаратов: ГКС и цитостатиков (ЦС) [138; 142]. Среди данных лекарственных средств, первой линией выступают преднизолон и азатиоприн [149]. Существуют различные подходы к назначению и коррекции дозировки преднизолона [191] [212]. Вариант медленного наращивания дозировки до терапевтической связан с тем, что начало терапии высокими дозами ГКС может вызвать преходящее ухудшение миастенических симптомов, особенно у пациентов с бульбарными нарушениями [87].

Если на фоне приема преднизолона положительный эффект наступает у 80% пациентов в течение 4-8 недель и дальнейшая терапия сопровождается минимально поддерживающими дозами ГК, то лечение азатиоприном предусматривает более длительные сроки назначения препарата, а клинический эффект наступает только через несколько месяцев постоянной

терапии [52; 100; 210]. Для ЦС рекомендованная продолжительность лечения составляет от 6 месяцев до 2 лет, а коррекция дозы проводится не ранее чем через 3–6 месяцев. Снижение дозировок ЦС увеличивает риск ухудшения клинических проявлений, поэтому возможен вариант пожизненного приема ЦС [100; 149]. ЦС назначают при наличии противопоказаний к применению ГКС, их неэффективности или развитии побочных эффектов [149]. Однако чаще азатиоприн применяется не в качестве монотерапии, а в комбинации со стероидным препаратом. Доказано, что комбинация азатиоприна с преднизолоном значительно улучшает течение миастении, является более эффективной и безопасной [142; 189]. Лечение азатиоприном предусматривает дозировки 2-3 мг/сутки на кг массы тела [100]. Внезапное прекращение приема может спровоцировать рецидив миастенических симптомов вплоть до миастенического криза даже у пациентов с клинически стабильным течением заболевания [177].

Иммуносупрессивными препаратами второй линии являются циклоспорин А, микофенолата мофетил, метотрексат, такролимус. Данные лекарственные средства используются при наличии противопоказаний, непереносимости или недостаточном клиническом эффекте на фоне адекватно проводимой терапии первой линии [100; 149]. Было определено, что наибольшая частота побочных эффектов иммунотерапии была у пациентов с поздним дебютом миастении [210].

Кроме симптоматического лечения АХП и долгосрочной иммунотерапии ГКС и ЦС выделяют «краткосрочную иммунотерапию»: внутривенное введение иммуноглобулинов и проведение сеансов плазмафереза [52]. Данные методы успешно применяют для лечения миастенического криза [149] и считаются одинаково эффективными в клинической практике [105]. Плазмаферез также проводят больным перед тимэктомией или пациентам, имеющим повышенный риск развития миастенического криза. В метаанализе, включавшем данные 20 проведенных исследований, было определено, что лечение ГКС, ЦС, проведение сеансов

плазмафереза и внутривенное введение иммуноглобулинов снижают тяжесть миастении по QMGs при сравнении с плацебо [139].

К хирургическим методам лечения относится тимэктомия, считающаяся эффективным методом лечения, однако, эффект от нее проявляется не сразу. Пациенты перенесшие тимэктомию по поводу тимомы имеют менее благоприятный прогноз по сравнению с больными, перенесшими тимэктомию в связи с другими изменениями тимуса [232].

Выбор терапии у пожилых пациентов ограничивается наличием сопутствующих заболеваний [44]. Длительный прием ГКС связан с развитием и прогрессированием артериальной гипертензии, ожирения, стероидного диабета, катаракты и глаукомы, дислипидемии, остеопороза и т.д. [63]. При этом пероральные ГКС достаточно часто используются для лечения пациентов в возрасте 70-79 лет [234]. Определено, что больным старшей возрастной группы чаще назначается трехкомпонентная схема: использование АХП в сочетании с ГКС и ЦС [4].

Из списка препаратов, не рекомендованных при миастении, пациенты, имеющие ЦВЗ и сопутствующие факторы риска, вынуждены принимать лекарственные средства, которые могут спровоцировать обострение миастении: статины, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, антиаритмические средства, диуретики, магнийсодержащие препараты, нейролептики и другие [117; 150]. По данным литературы, пациенты с миастенией, особенно находящиеся в стадии ремиссии, которым необходимы блокаторы адренергических бета-рецепторов или кальциевых каналов, могут получать данные препараты в минимальной эффективной дозе. Однако, указанная терапия требует строгого контроля, особенно на начальном этапе, вследствие возможного ухудшения клинических проявлений миастении [117]. В своем исследовании S.J. Oh с соавт. (2008) определили, что терапия ингибиторами КоА-редуктазы (статинами) более характерна для обследуемых пожилого возраста и мужского пола. Доля больных, принимающих статины составляет 31,8% [215]. В случае возникновения у пациента ОНМК, если

расценивать коморбидную миастению как противопоказание к назначению статинов, может быть рекомендовано назначение ингибиторов действия пропротеиновой конвертазы субтилизина/кексина типа 9 – эволокумаб, алирокумаб или ингибитора ее синтеза – инклизиран [21; 191]. В то же время приводятся исследования, не показавшие отрицательного влияния ингибиторов КоА-редуктазы на клиническую картину миастении [141].

Таким образом, в настоящее время установлено, что распространенность миастении увеличивается с возрастом [225], и у лиц пожилого возраста миастения имеет особенности клинической картины, диагностики и лечения [4]. Однако, ввиду наличия у каждого пациента старших возрастных групп как минимум одного сопутствующего заболевания [41] вопрос детерминированности особенностей миастении у пожилых людей возрастными изменениями или взаимосвязью с другими заболеваниями остается недостаточно изученным [173]. Тенденция к увеличению числа заболеваний у людей с возрастом свидетельствует о необходимости учитывать возможное влияние сопутствующей патологии на миастению и предусматривает изменение тактики ведения таких пациентов [104]. Сердечно-сосудистая патология и, в частности, ЦВЗ занимают лидирующие позиции по заболеваемости и распространенности [140] и нередко выявляются у пациентов с поздним дебютом миастении, что предполагает необходимость более глубокого изучения указанной коморбидности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

Дизайн проведенного исследования может быть охарактеризован как поперечное неинтервенционное диагностическое исследование 164 пациентов (от 35 до 86 лет) с диагнозом по МКБ-10 – G70.2 «Врожденная или приобретенная миастения», проходивших лечение на базе неврологических отделений ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России в период 2009-2022 гг. В исследование включены данные 85 пациентов из 146 больных ретроспективной выборки, проходивших лечение с 2009 по 2019 гг. и 79 из 97 пациентов проспективной выборки, проходивших лечение с 2020 по 2022 гг. Распределение обследуемых на группы представлено на рисунке 1.

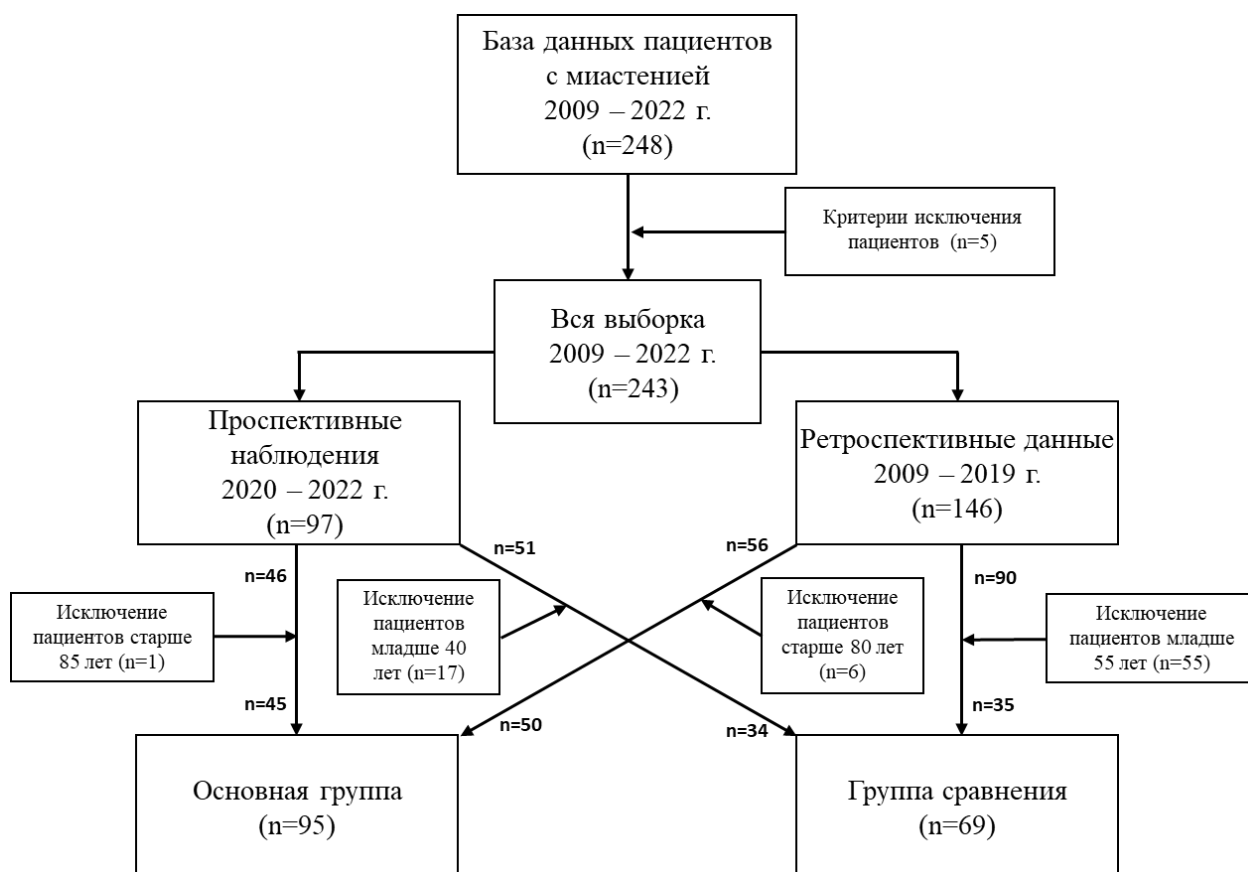


Рисунок 1 – Алгоритм распределения пациентов в группы

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 был установлен в соответствии с критериями, предложенными Всероссийским обществом неврологов [13].

1. Клинический критерий – анамнестические данные эпизода слабости и утомляемости, полностью или частично регрессировавшие после отдыха; патологическая мышечная утомляемость и/или феномен генерализации мышечного утомления выявляемые при неврологическом осмотре, а также парезы различной локализации, преимущественно экстраокулярной.

2. Фармакологический – проба с введением АХП (1,5-2,5 мл 0,05% неостигмина сульфата) с последующей оценкой компенсации симптомов миастении: позитивная, сомнительная, негативная.

3. Электрофизиологический критерий – исследование изменений вызванных электрических М-ответов мышц при их непрямой супрамаксимальной стимуляции частотой 3 импульса в секунду – декремент-тест.

4. Иммунологический критерий – выявление ААТ к структурам нервно-мышечного синапса, преимущественно к АХР при исследовании сыворотки крови.

Всем включенным в исследование пациентам диагноз миастении был установлен на основании 3 из 4 критериев (достоверный диагноз) или 4 (несомненный) критериев миастении. Также всем пациентам была проведена КТ органов грудной клетки с целью исключения патологии вилочковой железы.

Критерием включения пациента в основную группу было наличие в анамнезе двух форм цереброваскулярной патологии:

- 1) острые эпизоды – перенесенные ОНМК или ТИА в анамнезе;
- 2) ХИМ;
- 3) возраст от 35 до 85 лет.

У 14 (14,7%) пациентов было выявлено перенесенное ОНМК в анамнезе (в т.ч. у 2 (2,1%) – внутримозговое кровоизлияние) и у 2 (2,1%) больных – ТИА. У 13 (13,7%) пациентов с ОНМК на момент госпитализации также в анамнезе выявлялись данные, свидетельствующие о ХИМ. В таблице 2 представлены клинические формы ОНМК.

Таблица 2 – Распределение пациентов с ОНМК

Характер ОНМК	Пораженный бассейн / подтип кровоизлияния	Значения			
		Абс.	% от всех ОНМК (n=14)	% от основной группы (n=95)	% от всей выборки (n=164)
Ишемический	ЛСМА	2	14,2	2,1	1,2
	ПСМА	2	14,2	2,1	1,2
	ЛЗМА	2	14,2	2,1	1,2
	ВББ	5	36,0	5,3	3,0
Геморрагический	ВМК	2	14,2	2,1	1,2
	САК	1	7,2	1,1	0,6
Всего		14	100	14,7	8,5

Примечание: ЛСМА – бассейн левой средней мозговой артерии; ПСМА – бассейн правой средней мозговой артерии; ЛЗМА – бассейн левой задней мозговой артерии; ВББ – вертебрально-базилярный бассейн; ВМК – внутримозговое кровоизлияние; САК – субарахноидальное кровоизлияние.

У 3 пациентов ОНМК возникло до дебюта миастении, у 6 – после дебюта, среди которых 2 больных перенесли инсульт до установления

основного диагноза, и еще у 5 обследованных перенесенное ОНМК было выявлено ретроспективно по данным нейровизуализации.

В проспективных наблюдениях диагноз ХИМ пациентам устанавливался на основании критериев дисциркуляторной энцефалопатии, предложенных О.С. Левиным (2012) [28]:

- 1) признаки поражения головного мозга: объективно выявляемые нейропсихологические или неврологические симптомы, имеющие тенденцию к прогрессированию;
- 2) признаки цереброваскулярного заболевания: факторы риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, СД и др.) и/или анамнестические или инструментально подтвержденные признаки поражения мозговых сосудов и/или вещества мозга;
- 3) причинно-следственная связь между клиническими проявлениями и ЦВЗ;
- 4) исключение других заболеваний, способных объяснить клиническую картину.

Пациенты из ретроспективной выборки включались в основную группу, если сопутствующим диагнозом была выставлена дисциркуляторная энцефалопатия. Распределение пациентов по стадиям дисциркуляторной энцефалопатии в группах представлено на рисунке 2.

15 (15,5%) пациентам из проспективных наблюдений несмотря на отсутствие дисциркуляторной энцефалопатии по критериям Левина О.С. в выписном эпикризе выставлялся диагноз ХИМ.

Критериями невключения пациентов в исследование и исключения из исследования были: наличие в анамнезе перинатальной энцефалопатии, черепно-мозговых травм (ушибов головного мозга, травматических субарахноидальных кровоизлияний), церебральных злокачественных новообразований, нейродегенеративных и инфекционных заболеваний центральной нервной системы, оперативные вмешательства на головном

мозге, возраст младше 35 лет, отказ пациентов проспективной выборки от участия в исследовании на любом из его этапов.

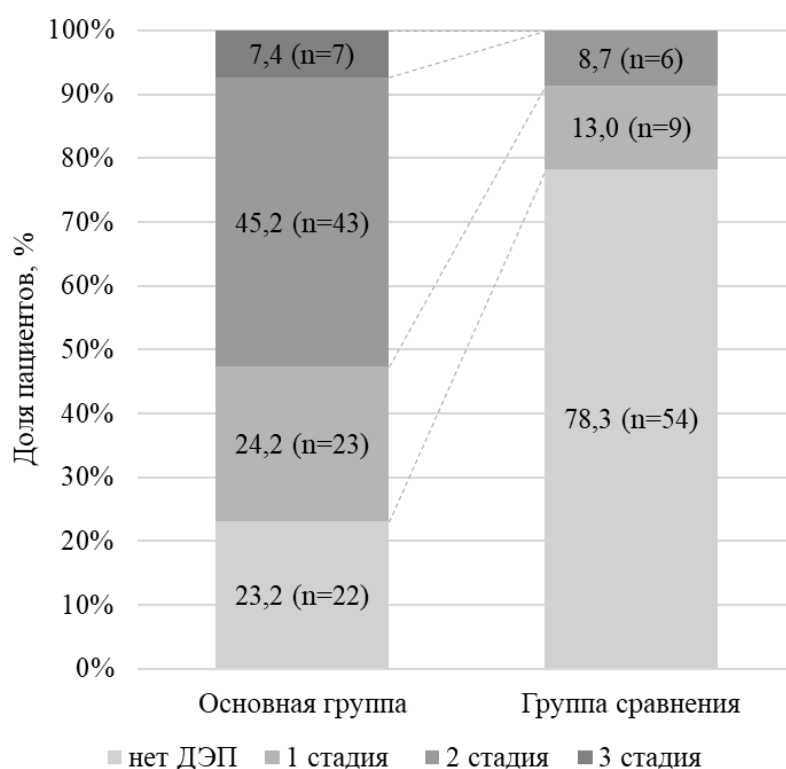


Рисунок 2 – Распределение пациентов по стадиям дисциркуляторной энцефалопатии

2.2. Методы обследования

2.2.1. Клинические методы

В клинический этап обследования пациентов включался подробный сбор анамнеза, неврологический осмотр по стандартной методике [49], оценка когнитивных функций по общепринятым шкалам, тестирование по шкалам QMG, MGFA, фармакологическая проба с неостигмином.

Проведение работы было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (протокол заседания №8 от 11.11.2020 г.).

При опросе обследуемых в проспективном наблюдении и анализе анамнеза заболевания пациентов ретроспективных выборки учитывались

следующие показатели: возраст и симптомы на момент начала заболевания, характер дебюта миастении, первично выставленный диагноз; сроки от момента дебюта первых симптомов миастении до момента постановки диагноза, подтвержденного хотя бы 1 из 4 критериев (сомнительный диагноз). Систематизировались жалобы пациентов на момент поступления. В рамках отбора больных в основную группу проводилась оценка факторов риска инсульта: наличие у исследуемых в анамнезе таких сопутствующих заболеваний как ГБ, СД, ожирение, ИБС, ФП, ранее перенесенных ОНМК, инфаркта миокарда. Подсчитаны их количество у каждого пациента и комбинации в группах.

В неврологическом статусе у всех исследуемых пациентов определялась сила мышц, которая оценивалась по 6-балльной шкале [220], учитывалось наличие двусторонней пирамидной недостаточности, статико-локомоторных расстройств, анизорефлексии, псевдобульбарного синдрома (ПБС). Определялся феномен патологической мышечной утомляемости при проведении нагрузочных проб и оценке силы мышц после физической нагрузки. Также проверялось наличие феномена генерализации мышечного утомления, в т.ч. предложенного профессором В.С. Лобзиным (1960) [29].

Оценку тяжести миастении определяли по шкале QMG представленной в приложении А [204]. Тестирование по QMGs было проведено у 81 пациента. Исследование выполнялось после перерыва в приеме АХП более 6-12 часов. При оценке использовали: стакан с водой для выявления дисфагии, секундомер с целью фиксации времени мышечного утомления при статических нагрузках, кистевой динамометр для определения силы мышц в дистальных отделах рук. Спирометром определяли объем форсированной жизненной ёмкости легких (фЖЕЛ), который сравнивали с нормативными величинами фЖЕЛ для соответствующего пола, возраста и роста, и определяли долю фЖЕЛ от должной. Полученные результаты переводились в баллы (от 0 до 3 за каждый из подпунктов шкалы) и суммировались. Кроме общей суммы баллов оценивали сумму баллов по каждой группе мышц. 13

оцениваемых параметров шкалы QMG, оцениваемые каждый от 0 до 3 баллов (максимально 39 баллов), были объединены в 4 группы: суммарный балл поражения периокулярной мускулатуры (максимально 9 баллов), мимической и бульбарной мускулатуры (6 баллов), дыхательной (3 балла) и скелетной (21 балл). Отдельно сравнивался процент фЖЕЛ от должной величины.

Шкала QMG позволяет объективно оценить мышечную утомляемость в различных группах мышц и рекомендована отечественными и зарубежными учеными [15; 228]. Преимуществом использования QMGs является возможность оценки выраженности симптомов миастении, а также локальной утомляемости мышц в динамике.

Проводилась оценка стадии миастении по международной шкале MGFA [178]. Классификация по шкале MGFA позволяет достаточно быстро оценить состояние пациента. Ранжирование MGFA предусматривает: 1 – слабость окулярных мышц любой степени выраженности, 2, 3 и 4 стадии соответствуют легкому, умеренному и тяжелому парезу мышц кроме периоокулярных. Также имеются добавочные индексы: А – говорит о преимущественном вовлечении скелетной мускулатуры и В – преобладании поражения дыхательной и/или бульбарной мускулатуры.

Оценка когнитивных функций выполнялась по следующим шкалам: MoCA [213], краткая шкала оценки психического статуса (от англ. Mini-mental state examination – MMSE) [133], батарея лобной дисфункции (от англ. Frontal assessment battery – FAB) [226]. Наряду с тестированием пациентов на выраженность когнитивных нарушений был проведен скрининг тревоги и депрессии по госпитальной шкале [8; 243].

Обследование по шкале MoCA предусматривает оценку ряда когнитивных функций: внимания и концентрации, управляющих функций, памяти, речевых функций, зрительно-конструктивных навыков, абстрактного мышления, счета и ориентации. Максимальный балл составляет 30, наличие у обследуемого менее 26 баллов свидетельствует о когнитивных нарушениях.

Оценка по MMSE включает ответы пациента на вопросы схожие с шкалой MoCA, направленные на оценку ориентированности в пространстве и времени, внимания, памяти, способности к счету, речевых функций, чтения, письма. Максимальный балл также 30, при этом 28-30 баллов – свидетельствуют об отсутствии когнитивных нарушений; 24-27 – о легких когнитивных нарушениях (преддементные расстройства); 20-23 – о деменции легкой степени; 11-19 – об умеренной деменции; 0-10 – о тяжелой деменции.

Оценка по FAB выявляет когнитивные нарушения, связанные с дисфункцией лобных долей. Максимальный балл составляет 18, 16-18 баллов являются нормальными показателями, 12-15 – свидетельствуют об умеренной лобной дисфункции; 11 и менее – о выраженной лобной дисфункции.

Оценка по шкале HADS предусматривает ответ пациента на 14 утверждений, 7 из которых относятся к субшкале тревоги и 7 – депрессии. Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию выраженности симптома от 0 баллов (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). При интерпретации показателей учитывали суммарный показатель по каждой из субшкал со следующими областями значений: 0-7 баллов – норма; 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога / депрессия; 11 и более баллов – клинически выраженная тревога / депрессия.

Всем пациентам для подтверждения нарушения нервно-мышечного проведения была выполнена фармакологическая проба с неостигмина метилсульфатом: обследуемому подкожно вводился 0,05% раствор неостигмина метилсульфата в дозе от 1,5 до 2,5 мл в зависимости от веса (1,5 мл при весе пациента 50-60 кг; 2,0 мл – 60-80 кг; 2,5 мл – 80-100 кг) и через 20-40 минут повторно оценивалась клиническая картина. Больным с верифицированным диагнозом миастении при повторной госпитализации прозериновая проба не проводилась.

Для обобщения и оценки данных по лечению пациентов были определены количественные значения в сравниваемых группах сроков

госпитализации, дозировок АХП (пиридостигмина бромид, неостигмина метилсульфат), ГКС (в перерасчете на преднизолон), азатиоприна. Кроме того, были уточнены препараты, принимаемые пациентами из перечня лекарств, не рекомендованных при миастении (в т.ч. их дозировки), подсчитано количество пациентов получивших плазмаферез и пульс-терапию на момент госпитализации, а также систематизированы комбинации лекарственных препаратов. Случаев назначения внутривенных иммуноглобулинов у обследуемых нами пациентов не было. 1 (1,1%) пациент из основной группы получал циклоспорин.

2.2.2. Лабораторные методы

Всем обследуемым в первую неделю госпитализации выполняли биохимический анализ крови и оценивали уровни калия, натрия, кальция, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК). Забор венозной крови проводился из кубитальной вены в утренние часы натощак в пробирки-вакутейнеры с активатором свертывания. Сыворотку отделяли от клеток крови путем центрифугирования в течение 10 минут 1000g при комнатной температуре. Получаемая надосадочная жидкость переносилась в отдельные пробирки для дальнейшего анализа. Исследование биоматериала проводилось в центральной клиничко-диагностической лаборатории ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (руководитель – д.м.н. Гайковая Лариса Борисовна). Оценка ЛДГ и КФК проводилась на биохимических анализаторах Cobas Integra 400 Plus (Roche, Швейцария), Konelab-20 (Thermo Scientific, Финляндия), анализ электролитов крови – на AVL-9180 (Roche, Швейцария).

На догоспитальном этапе пациентам проводилось определение уровня ААТ в сыворотке крови к структурам нервно-мышечного синапса. Исследование выполнялось в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний научно-методического центра по молекулярной медицине ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. ААТ к АХР в сыворотка крови определяли

методом твердофазного иммуноферментного анализа, ААТ к скелетной мускулатуре – методом непрямой реакции иммунофлюоресценции, ААТ к MuSK – радиоиммунным анализом.

2.2.3. Инструментальные методы

ЭлектронеЙромиографическое исследование выполнялось больным через 8-12 часов после последнего приема АХП. Оценка надежности нервно-мышечной передачи проводилась на электромиографе Viasys healthcare Viking Quest (Nicolet Biomedical, США). Метод состоит в оценке изменений вызванных электрических М-ответов мышц при их непрямой (накожной) ритмичной стимуляции с частотой 3 импульса в секунду и дальнейшем подсчете отношения амплитуды 4 или 5 М-ответов к 1, выраженном в процентах (декремент-тест).

Регистрация М-ответов проводилась поверхностными электродами площадью 0,8-1,0 см² при ритмической стимуляции в покое, после мышечного напряжения в течение 20 с (постактивационное облегчение) и через 3 мин после мышечной нагрузки (постактивационное истощение) в m. orbicularis oculi (иннервируется n. facialis), переднем брюшке m. digastricus (иннервируется n. trigeminus), горизонтальной порции m. trapezius (иннервируется n. accessorius) и m. deltoideus (иннервируется n. axillaris) с 2 сторон. Значимым считался декремент амплитуды М-ответа более 10%.

Для оценки состояния вилочковой железы всем пациентам выполнялась КТ органов грудной клетки на аппаратах Siemens Somatom Definition AS, Toshiba Aquilion и/или МРТ средостения на аппаратах Siemens (Magnetom Verio, Magnetom Symphony, Magnetom Avanto) и Philips (Panorama) с напряженностью магнитного поля 1,5 и 3 Тесла. Пациентам ранее перенесшим тимэктомию КТ органов грудной клетки проводилась по необходимости.

2.3. Статистическая обработка данных

Полученные в процессе выполнения работы результаты обрабатывались с использованием программной системы Statistica for Windows (StatSoft Inc, США), версия 10, Лиц. BXXR310F964808FA-V.

Для всех количественных показателей нормальность распределения была оценена по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Описательные статистики количественных показателей рассчитывались по следующему набору характеристик: среднее значение, разброс, медиана и 25- и 75-перцентильные квартили. Для качественных данных определяли абсолютные значения и долю в процентах. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов: Хи-квадрата Пирсона (χ^2), χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), точным критерием Фишера. Сравнение 2 групп по количественным шкалам проводилось на основе непараметрического критерия Манна-Уитни и параметрического t-критерия Стьюдента. Взаимосвязь количественных данных оценивалась корреляционными методами (r) Спирмена. Полученные данные, в зависимости от вида распределения переменных, представлены 95% доверительным интервалом, средними значениями со стандартными ошибкой и отклонением ($M \pm SE$; $M \pm SD$).

Для наглядного визуального представления данных мы использовали графические возможности программ Microsoft Office Excel и Statistica for Windows. Представление частотных данных выполнялось в столбиковых и круговых диаграммах. Количественные показатели для удобства сравнения представлены в форме «Box & Whisker Plot», диаграммах с доверительным интервалом, диаграммах рассеяния и гистограммах.

Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общая характеристика сравниваемых групп

В исследование были включены 164 пациента, которые были распределены на 2 группы: основную – 95 обследуемых с миастенией и сопутствующим ЦВЗ и группу сравнения – 69 больных миастенией без сопутствующего ЦВЗ.

На рисунке 3 приведено распределение обследуемых обеих групп (n=164) по возрасту, достоверного различия в сравниваемых группах не наблюдалось. В обеих группах преобладали лица пожилого возраста: в основной группе – 54 пациента – 56,8% (95%ДИ 46,7-67,0), в группе сравнения – 37 больных – 53,6% (95%ДИ 41,6-65,7).

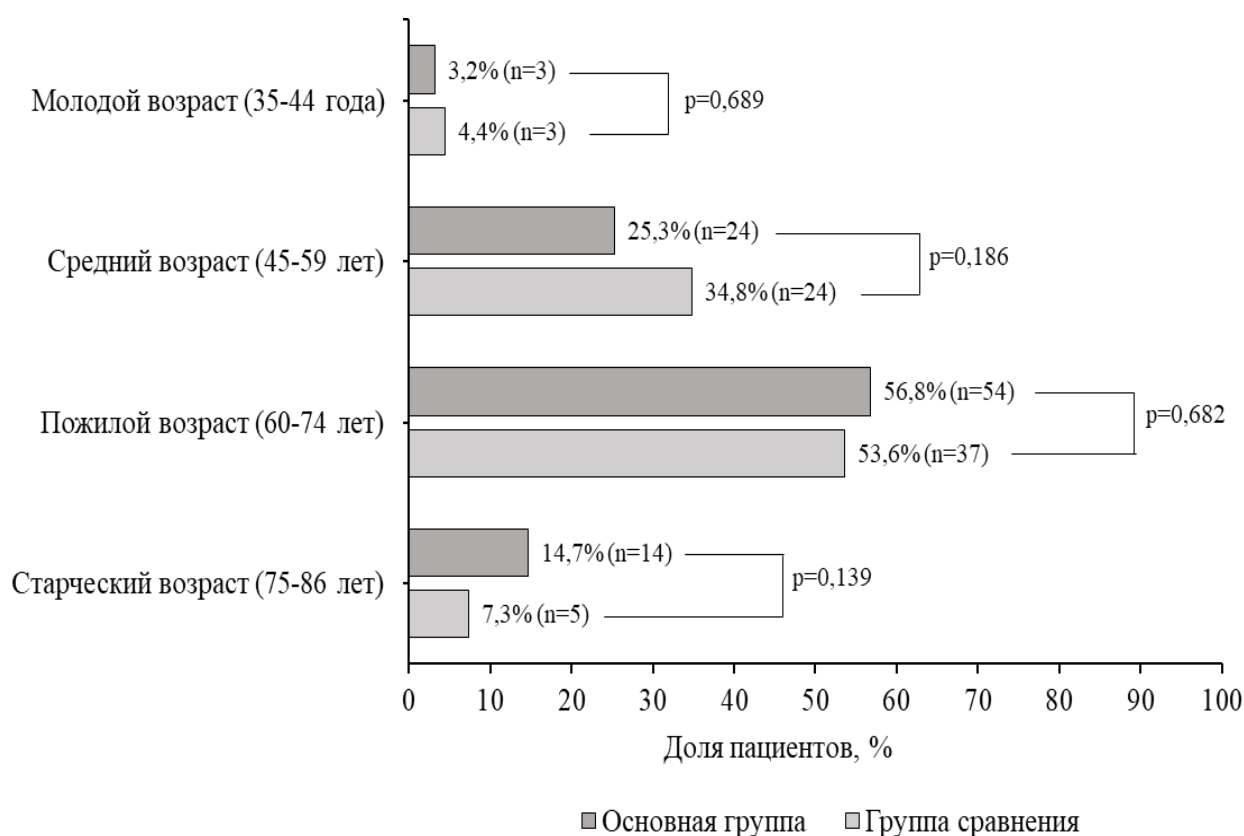


Рисунок 3 – Распределение пациентов по возрастным группам

В таблице 3 представлено распределение обследуемых основной группы и группы сравнения по форме миастении (глазная – I стадия по MGFA и генерализованная – IIА-IVB), возрасту и варианту дебюта, полу, а также

длительности течения миастении. Значимого различия по указанным характеристикам не отмечалось.

Таблица 3 – Общая характеристика выборки

Параметры	Основная группа (n=95)		Группа сравнения (n=69)		p	Вся выборка (n=164)	
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%
MGFA I	9	9,5	10	14,5	0,321	19	11,6
MGFA II-IVB	86	90,5	59	85,5		145	88,4
Мужчины	38	40,0	29	42,0	0,794	67	40,9
Женщины	57	60,0	40	58,0		97	59,1
Поздний дебют	51	53,7	32	46,4	0,356	83	50,6
Ранний дебют	44	46,3	37	53,6		81	49,4
Возраст госпитализации, года	64,8±10,2		62,3±9,6		0,053	63,7±10,0	
Возраст дебюта заболевания, года	58,7±13,3		55,1±15,6		0,184	57,2±14,4	
Длительность заболевания, года	5,8±7,8		7,5±10,9		0,864	6,5±9,3	

Продолжительность госпитализации в основной группе составила 17,0±10,7 койко-дней, в группе сравнения – 14,6±6,6, статистически достоверного различия сравниваемых значений не наблюдалось. В основной группе острое начало заболевания было у 16 (16,8%) больных, в группе сравнения – у 14 (20,3%). Достоверных различий по указанным показателям в сравниваемых группах также не наблюдалось.

Сопоставление обследуемых обеих групп по полу и возрастной подгруппе на момент дебюта миастении представлено на рисунке 4.

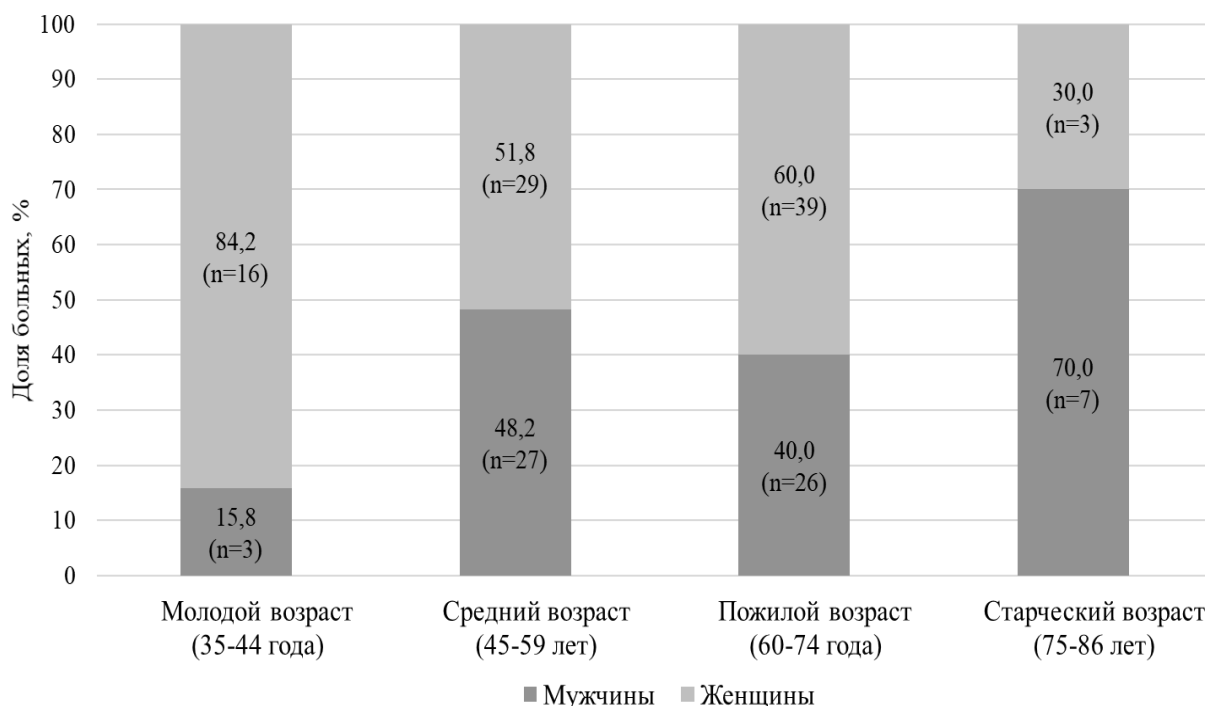


Рисунок 4 – Распределение пациентов в дебюте миастении (n=150) по полу и возрастным группам

При анализе всей представленной выборки отмечена тенденция к повышению доли мужчин и уменьшению доли женщин с увеличением возрастного периода. При этом отмечено достоверное различие соотношения мужчин и женщин в периоды молодого и среднего возраста ($p < 0,05$), а также молодого и старческого возраста ($p < 0,01$).

На основании анамнестических данных факторы, предшествовавшие манифестации миастении, были выявлены у 50 пациентов, включенных в исследование – 30,5% (95%ДИ 23,4-37,6), что приведено в таблице 4. Новая коронавирусная инфекция предшествовала дебюту миастении у 6 больных – 3,7% (95%ДИ 0,8-6,6), у 1 – 0,6% (95%ДИ 0,6-1,8) – миастения дебютировала после вакцинации от новой коронавирусной инфекции.

Таблица 4 –Анамнестические факторы, предшествующие дебюту миастении у обследуемых (n=164)

Фактор	Абс.	%	95%ДИ
Стресс	18	11,0	6,1-15,8
Инфекционное заболевание	12	7,3	3,3-11,3
Физическая нагрузка или переутомление	7	4,3	1,1-7,4
Жаркая погода или инсоляция	4	2,4	0,0-4-8
Вакцинация или прием лекарственных препаратов	3	1,8	0,2-3,9
Гипертонический криз	2	1,2	0,5-2,9
Беременность или роды	1	0,6	0,6-1,8
Гормональные изменения (климакс)	1	0,6	0,6-1,8
Травма	1	0,6	0,6-1,8
Массаж	1	0,6	0,6-1,8
Не выявлен	114	69,6	62,4-76,6

У пациентов, включенных в исследование, 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 5.

Диагноз ЦВЗ ошибочно выставлялся в 39 случаях – 35,8% (95%ДИ 26,6-44,9). Среди всех ошибочных диагнозов церебральный инсульт был диагностирован у 23 пациентов – 40,4% (95%ДИ 27,2-53,5).

Маршрутизация пациентов с подозрением на ОНМК при первичном осмотре неврологом в дебюте миастении (n=23) представлена на рисунке 5.

Таблица 5 – Диагнозы, первично выставленные в дебюте миастении
(n=109)

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

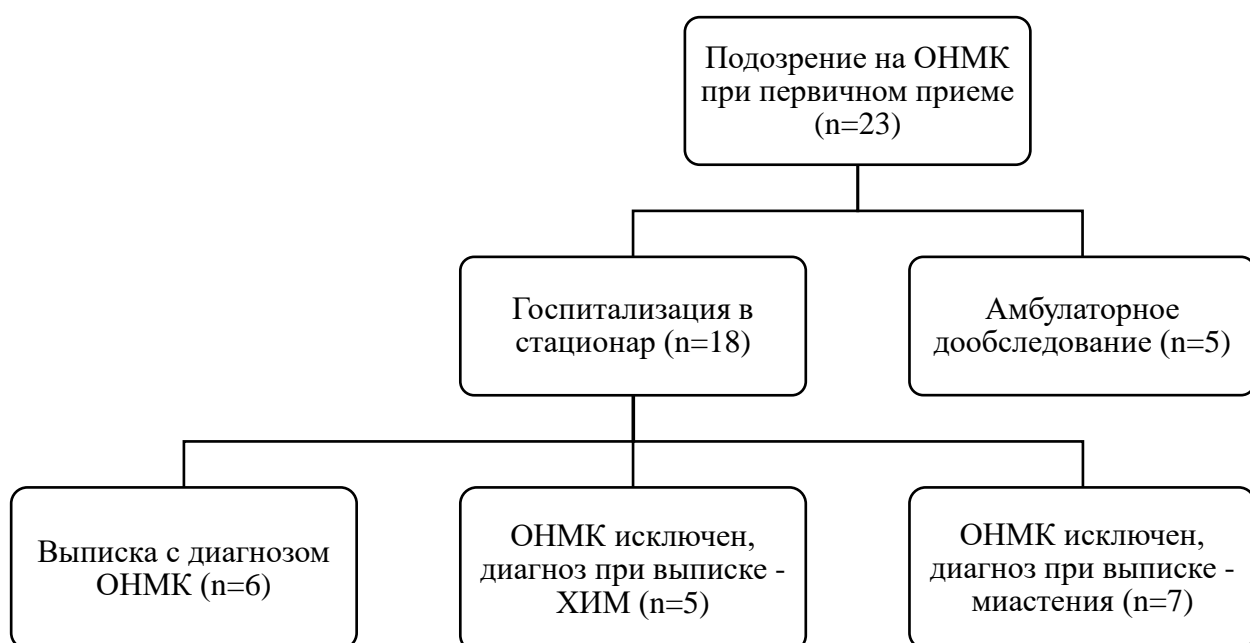


Рисунок 5 – Тактика ведения пациентов с подозрением на ОНМК в дебюте миастении (по анамнестическим данным)

При этом 2 пациентов госпитализировали с ошибочным диагнозом церебрального инсульта дважды. Всем обследуемым была проведена нейровизуализация, данных за острую цереброваскулярную патологию выявлено не было, в выписных эпикризах пациентов, расцененных как церебральный инсульт ($n=6$), был сформулирован диагноз: «ОНМК в вертебрально-базилярном бассейне».

В проспективной выборке 4 из 5 пациентов врач-невролог на амбулаторном приеме в дебюте миастении озвучивал возможный диагноз церебрального инсульта, однако, госпитализация не проводилась, было рекомендовано выполнение МРТ головного мозга амбулаторно с целью исключения очагового поражения. При этом в 1 случае (из ретроспективной выборки) был выставлен диагноз «микроинсульт», при этом госпитализации в специализированное отделение также не последовало.

Сравнительный анализ доли пациентов с ошибочным ОНМК, выставленным в дебюте миастении в сравниваемых группах, значимых различий не выявил, что представлено на рисунке 6.

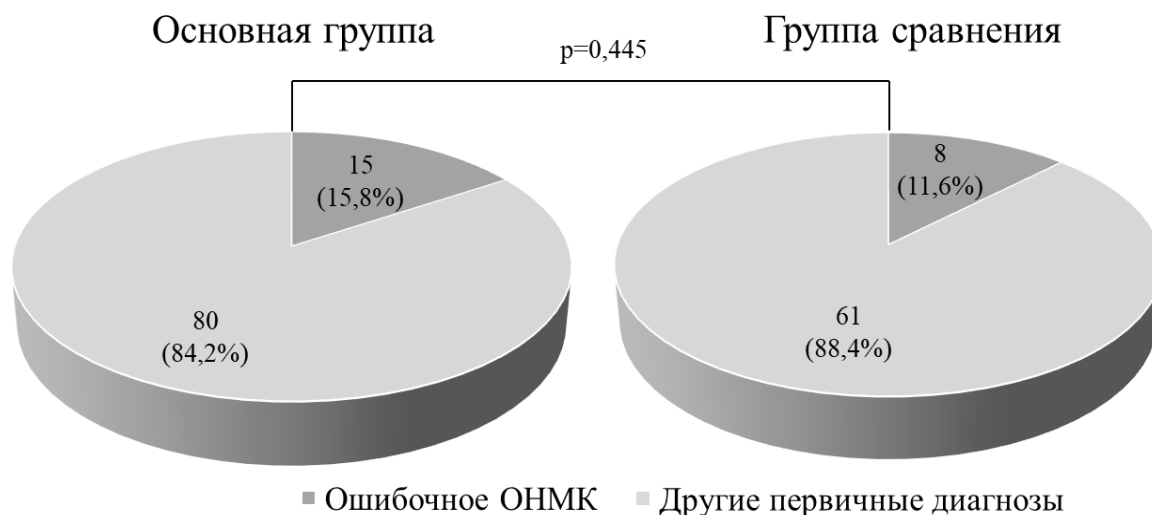


Рисунок 6 – Соотношение доли ошибочного диагноза ОНМК в дебюте миастении в основной группе и группе сравнения

3.2. Предикторы ошибочного диагноза острого нарушения мозгового кровообращения в дебюте миастении

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 7 представлено выполненное распределение пациентов основной группы и группы сравнения на 1-ю и 2-ю группы.

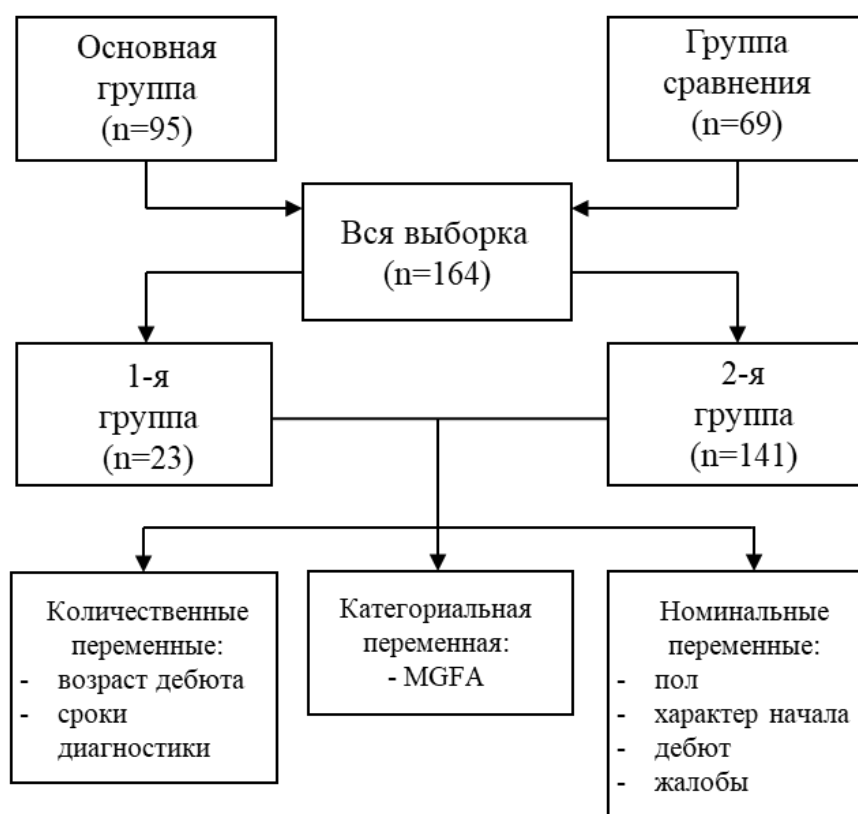


Рисунок 7 – Перераспределение обследуемых основной группы и группы сравнения на 1-ю и 2-ю группы

В таблице 6 сопоставлены количественные данные возраста манифестации миастении и сроков постановки диагноза в исследуемых группах. Возраст в дебюте заболевания был известен у 150 (91,5%) пациентов:

в 1-й – у 23, во 2-й – у 127, сроки диагностики у 128 (78,0%) обследуемых, соответственно, у 23 и 105.

Таблица 6 – Количественные значения, характеризующие дебют миастении у пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Возраст дебюта заболевания, годы	66,6±9,2 (n=23)	55,4±14,5 (n=127)	<0,001
Время от дебюта миастении до постановки диагноза, месяцы	7,1±13,5 (n=23)	17,1±35,4 (n=105)	0,095

Обследуемые 1-й группы были достоверно старше, чем 2-й, что характеризовало более частую ошибочную диагностику ОНМК у пациентов старшей возрастной группы. Сроки диагностики в обеих группах значимо не различались.

Тяжесть миастении на момент постановки диагноза по классификации MGFA была оценена у 138 (84,1%) обследуемых: 23 пациентов 1-й и 115 – 2-й группы. На рисунке 8 представлен сравнительный анализ распределения больных в соответствии с классами шкалы MGFA.

При попарном сравнении в 1-й группе значительно чаще преобладали пациенты класса IIIB по шкале MGFA – 26,1% (95%ДИ 6,7-45,5).

В обеих группах дебют миастении начинался с глазной формы (I класс по шкале MGFA). Обращало внимание установление диагноза у 1 пациента 2-й группы после развития миастенического криза, при этом ретроспективный анализ динамики клинических симптомов отчетливо указывал на постепенное прогрессирование миастении.

Также у обследуемых 1-й и 2-й групп был проведен анализ легких (с I по IIIA классы шкалы MGFA) и тяжелых (IIIB-V классы шкалы MGFA) форм миастении, что представлено на рисунке 9.

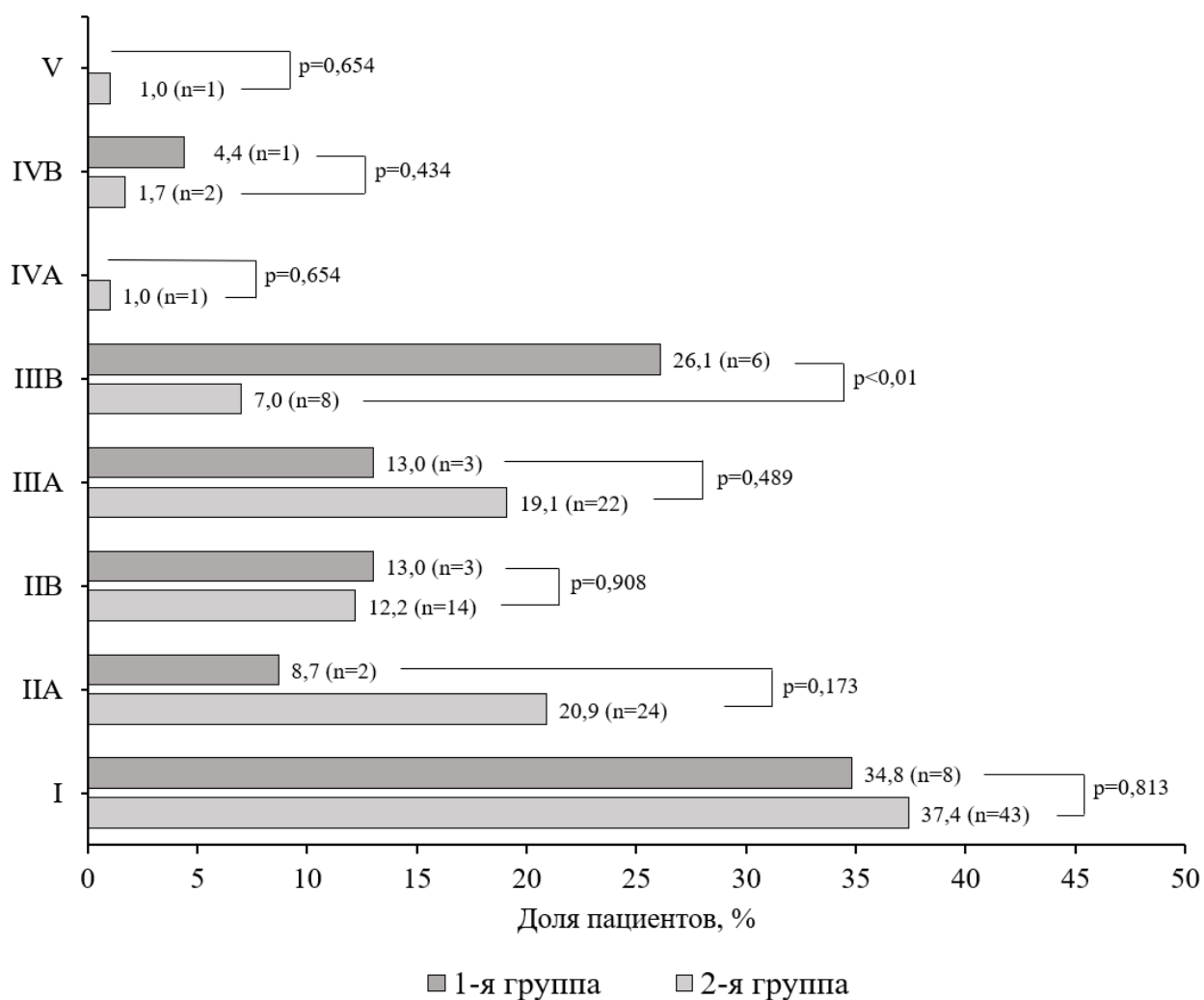


Рисунок 8 – Тяжесть миастении по классификации MGFA на момент постановки диагноза при попарном сравнении (n=138)

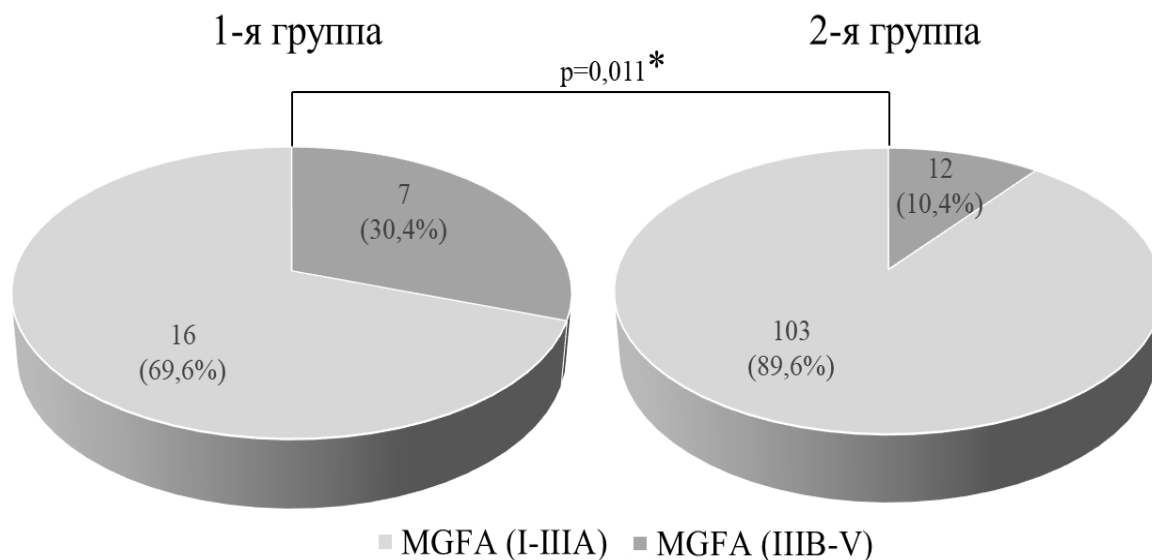


Рисунок 9 – Сравнительный анализ деления пациентов 1-й и 2-й групп на формы в соответствии с классификацией MGFA (n=138)

Примечание: * – $p < 0,05$

В 1-й группе – с ошибочным ОНМК в дебюте миастении – на момент постановки правильного диагноза достоверно чаще выявлялись более тяжелые случаи с преимущественным вовлечением бульбарной и дыхательной мускулатуры ($p<0,05$).

Среди бинарных переменных сравнивались: характер начала заболевания: острое / постепенное; пол; вариант дебюта миастении: с ранним началом – до 60 лет / с поздним началом – старше 60 лет. Анализ перечисленных показателей у обследуемых 1-й и 2-й групп представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Данные номинальных переменных у пациентов в дебюте миастении

Параметры	1-я группа (n=23)		2-я группа (n=141)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Острое начало	11	47,8	19	13,5	<0,0001
Постепенное начало	12	52,2	122	86,5	
Мужчины	13	56,5	54	38,3	0,099
Женщины	10	43,5	87	61,7	
Поздний дебют	17	73,9	66	46,8	0,016*
Ранний дебют	6	26,1	75	53,2	

Примечание: * – $p<0,05$

У пациентов 1-й группы миастения достоверно ($p<0,0001$) чаще начиналась остро. В группе с ошибочным ОНМК внезапное возникновение симптомов отмечалось у 47,8% (95%ДИ 25,7-69,9) пациентов, во 2-й – у 13,5% (95%ДИ 7,8-19,2).

Другим фактором, способствующим ошибочной диагностике ОНМК, был возраст. Доля пациентов с поздним дебютом миастении в 1-й группе составила 73,9% (95%ДИ 54,5-93,3), во 2-й – 46,8% (95%ДИ 38,5-55,1).

Полученное достоверное ($p < 0,05$) различие, также как и описанное выше различие возраста дебюта миастении подтверждает важность возраста, как фактора, влияющего на постановку ошибочного диагноза ОНМК у данной категории пациентов.

Были проанализированы первичные жалобы обследованных в дебюте миастении. Достоверные анамнестические данные были получены 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. При попарном статистическом сравнении симптомов между 1-й и 2-й группами достоверное различие определялось только по наличию бульбарных расстройств, что представлено на рисунке 10.

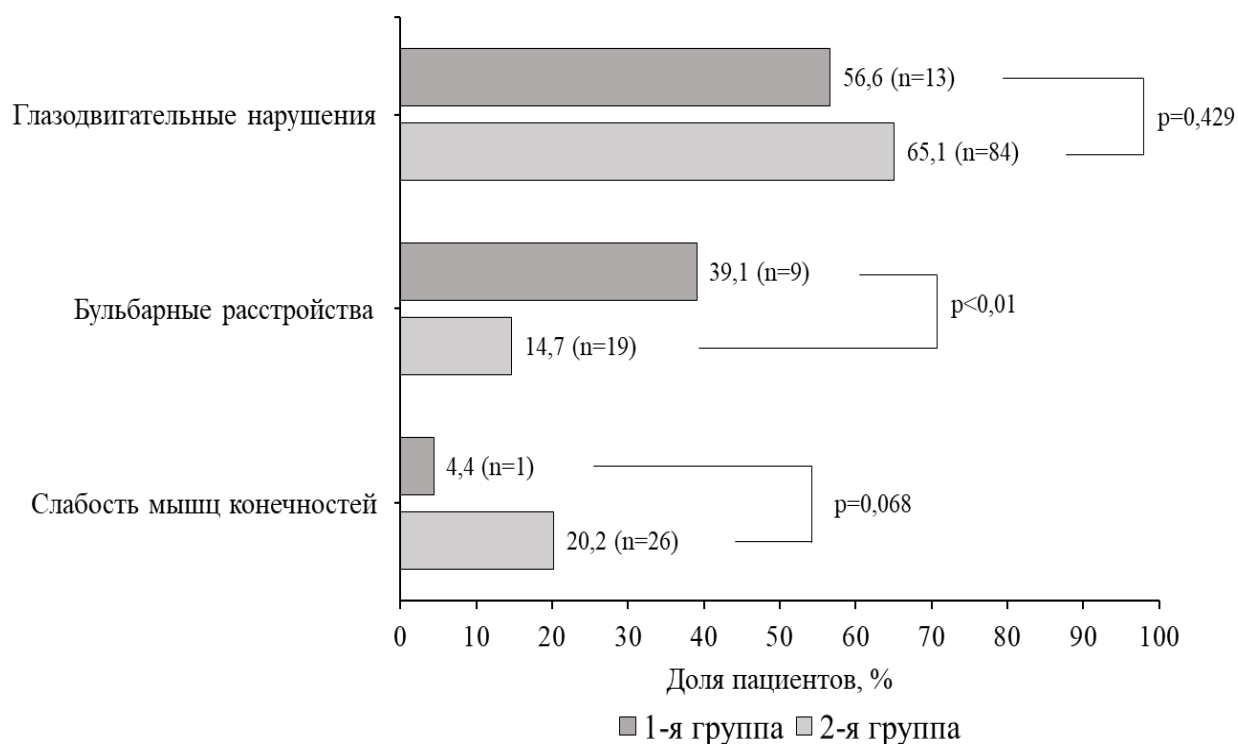


Рисунок 10 – Соотношение жалоб пациентов в дебюте миастении в сравниваемых группах

У пациентов 1-й группы значимо ($p < 0,01$) чаще встречались жалобы на дизартрию, дисфагию и дисфонию – 39,1% (95%ДИ 17,6-60,7).

3.3. Сравнительный анализ особенностей миастении у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями

Для выявления особенностей миастении у пациентов с ЦВЗ (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, КТ грудной клетки, показателей биохимических и иммунологических исследований. Кроме того, были проанализированы принимаемые пациентами лекарственные препараты.

3.3.1. Клиническая картина миастении

Все жалобы пациентов на момент госпитализации были структурированы на категории: двоение; опущение века/век; локальная мышечная слабость (в т.ч. лицевой мускулатуры); общая слабость; утомляемость; нарушение и/или трудности при глотании (в т.ч. поперхивание); трудности при жевании; опущение головы / «трудность при удержании головы»; нарушение речи / гнусавость; нарушение голоса / осиплость; одышка (как в покое, так и при легкой физической нагрузке).

Анализ указанных жалоб в основной группе и группе сравнения представлен в таблице 8. Значимого различия доли пациентов основной группы и группы сравнения по какой-либо из оцениваемых жалоб не наблюдалось.

В обеих группах самой распространенной жалобой была общая слабость. В основной группе указанную жалобу предъявляли – 65,3% (95%ДИ 55,5-75,0) пациентов, а в группе сравнения – 66,7% (95%ДИ 55,3-78,1).

Таблица 8 – Частота жалоб у пациентов сравниваемых групп

Жалобы	Основная группа (n=95)		Группа сравнения (n=69)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Диплопия	53	55,8	32	46,4	0,234
Птоз	56	59,0	39	56,2	0,756
Локальная слабость	22	22,2	10	14,5	0,168
Общая слабость	62	65,3	46	66,7	0,852
Быстрая утомляемость	27	28,4	29	42,0	0,070
Дисфагия	43	45,3	24	34,8	0,178
Слабость при жевании	29	30,5	16	23,2	0,298
Слабость мышц шеи	13	13,7	7	10,1	0,494
Дизартрия	34	35,8	16	23,2	0,084
Дисфония	11	11,6	8	11,6	0,998
Одышка	23	24,2	21	30,4	0,375

Также был проведен анализ показателей неврологического статуса пациентов и оценена частота встречаемости неврологических синдромов, характеризующих как миастению, так и ЦВЗ.

При отсутствии у пациента какой-либо характеристики в неврологическом статусе показатель не учитывался. Частота выявления клинических проявлений поражения нервной системы при объективном осмотре, имеющие отношение к миастении, представлены в таблице 9.

У пациентов с ЦВЗ в анамнезе в неврологическом статусе достоверно чаще были отмечены дизартрия 51,3% (95%ДИ 39,8-62,8) и дисфония 62,7% (95%ДИ 51,5-73,9), а также слабость рук – 65,3% (95%ДИ 55,5-75,0).

Таблица 9 – Основные неврологические симптомы миастении у
пациентов обследуемых групп

Характеристики неврологического статуса	Основная группа (n=95)		Группа сравнения (n=69)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Ограничение движения глазных яблок	30	35,3	19	29,2	0,433
Диплопия	48	54,6	32	51,6	0,723
Птоз/асимметрия глазных щелей	77	81,1	53	77,9	0,626
Слабость мимической мускулатуры	64	81,0	49	84,5	0,598
Слабость жевательной мускулатуры	25	52,1	10	31,3	0,066
Дизартрия	39	51,3	19	33,9	0,047*
Дисфагия	37	49,3	22	35,5	0,103
Дисфония	47	62,7	20	33,9	<0,001
Патологическая мышечная утомляемость	63	84,0	38	77,6	0,366
Генерализация мышечного утомления	25	58,1	16	50,0	0,484
Слабость мышц шеи	31	46,3	16	32,0	0,119
Слабость мышц рук	62	65,3	32	46,4	0,016*
Слабость мышц ног	47	50,0	32	46,4	0,647

Примечание: * – $p < 0,05$

Также была рассчитана доля пациентов с наиболее часто встречающимися неврологическими симптомами и синдромами при ЦВЗ, что представлено в таблице 10.

Таблица 10 – Основные неврологические симптомы ЦВЗ у пациентов обследуемых групп

Характеристики неврологического статуса	Основная группа (n=95)		Группа сравнения (n=69)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Анизорефлексия	52	54,7	21	30,4	<0,01
Рефлексы орального автоматизма	64	67,4	23	33,3	<0,0001
Псевдобульбарный синдром	24	25,3	5	7,3	<0,01
Пирамидный синдром	56	59,0	27	39,1	0,012
Вестибулярная атаксия	74	77,9	39	56,5	<0,01
Нарушение выполнения пальце-носовой пробы	36	37,9	14	20,3	0,016
Нарушение выполнения пяточно-коленной пробы	43	45,3	23	33,3	0,124
Шаткость/неустойчивость в позе Ромберга	60	63,2	27	39,1	<0,01

У пациентов основной группы при объективном осмотре статистически значимо чаще выявлялись анизорефлексия ($p<0,01$), рефлексы орального автоматизма ($p<0,001$), пирамидная недостаточность и вестибулярная атаксия ($p<0,01$). При оценке координаторных проб у пациентов основной группы достоверно чаще наблюдалось нарушение выполнения пальце-носовой пробы ($p<0,05$), при этом значимого различия частоты выявления атаксии при выполнении пяточно-коленной пробы в сравниваемых группах не было.

3.3.2. Тяжесть течения миастении

Оценка тяжести миастении по шкале MGFA была проведена всем пациентам (n=164). Распределение обследуемых в сравниваемых группах по каждому классу шкалы MGFA представлено на рисунке 11. Достоверных различий распределения пациентов не определено.

В основной группе подавляющее число пациентов соответствовали классу IIIA по шкале MGFA – 26,3% (95%ДИ 17,3-35,3), в группе сравнения – IIA – 30,4% (95%ДИ 19,3-41,6).

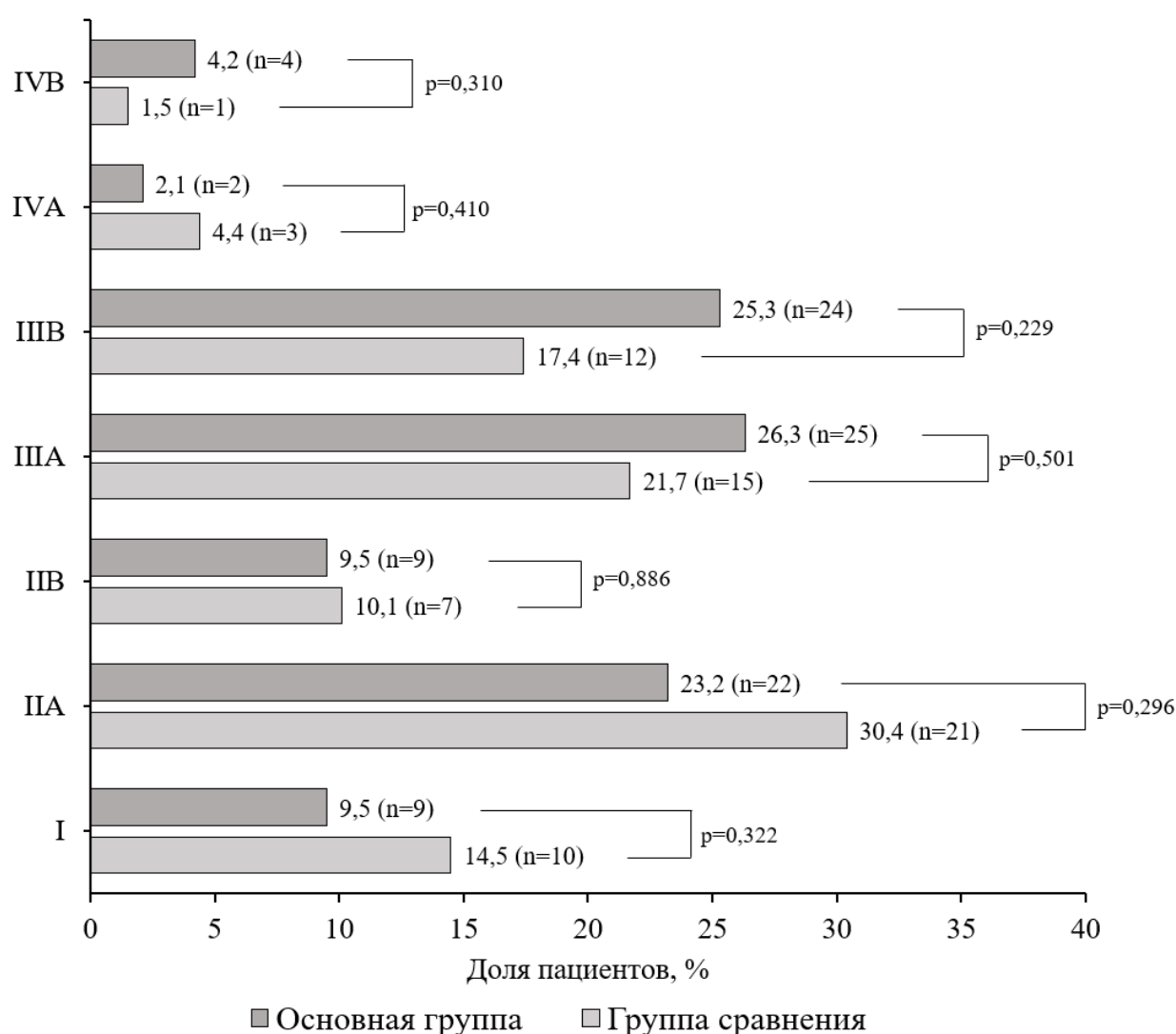


Рисунок 11 – Оценка проявлений миастении по шкале MGFA в группах при попарном сравнении

Также у обследуемых основной группы и группы сравнения был проведен анализ сравнительно легких (с I по IIIA классы MGFA) и более тяжелых (IIIB-V классы MGFA) форм миастении, что представлено на рисунке 12. Статистически значимых различий между группами выявлено не было.

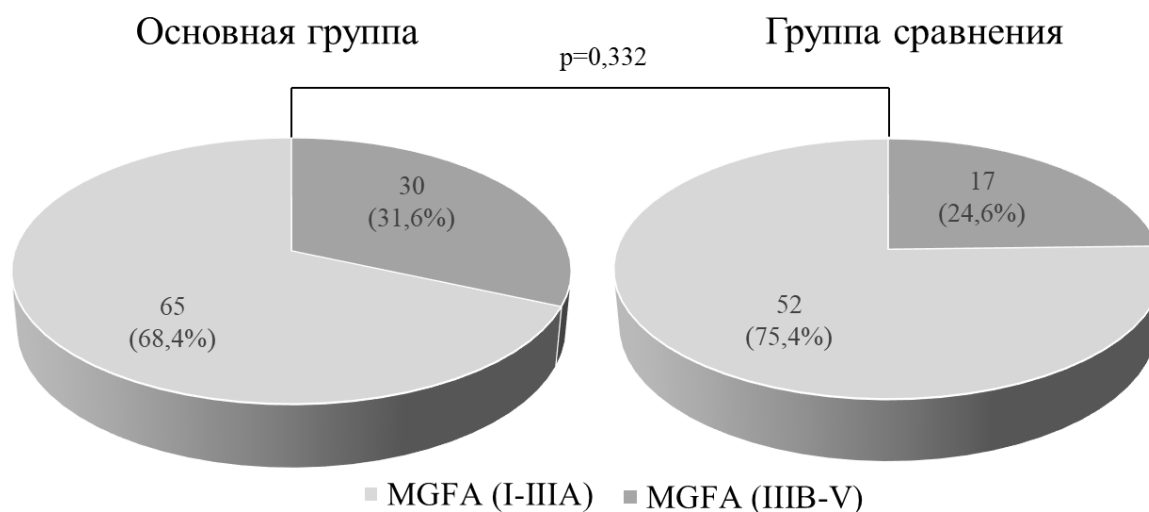


Рисунок 12 – Сравнительный анализ форм миастении в исследуемых группах в соответствии с классами шкалы MGFA

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 пациентов из ретроспективной выборки. Доля больных, которым было проведено тестирование QMGS, в обеих группах значимо не различалось. Был проведен анализ общего балла данной шкалы, а также вовлечения отдельных групп мышц. Были выделены 4 субшкалы, характеризующие поражение периорбитальной, краниобульбарной, дыхательной и скелетной мускулатуры, что представлено на рисунке 13.

Было отмечено, что у пациентов основной группы тяжесть миастении по шкале QMG была достоверно выше не только по общему баллу ($13,0 \pm 6,3$ балла в основной, $9,6 \pm 4,9$ – в группе сравнения; $p < 0,01$), но и в субшкалах 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; $p < 0,05$). Среднее значение тяжести миастении по

QMGS у пациентов с ЦВЗ было выше на 3,4 балла по общему баллу QMGS, на 1,9 балла по субшкале скелетной мускулатуры и на 0,6 балла – по субшкале дыхательных расстройств. При этом показатели субшкал глазодвигательных и бульбарных расстройств также были выше у пациентов с ЦВЗ ($2,8 \pm 1,8$ и $1,3 \pm 1,5$ при сравнении с $2,3 \pm 2,0$ и $0,7 \pm 0,9$), однако статистически значимого различия не было.

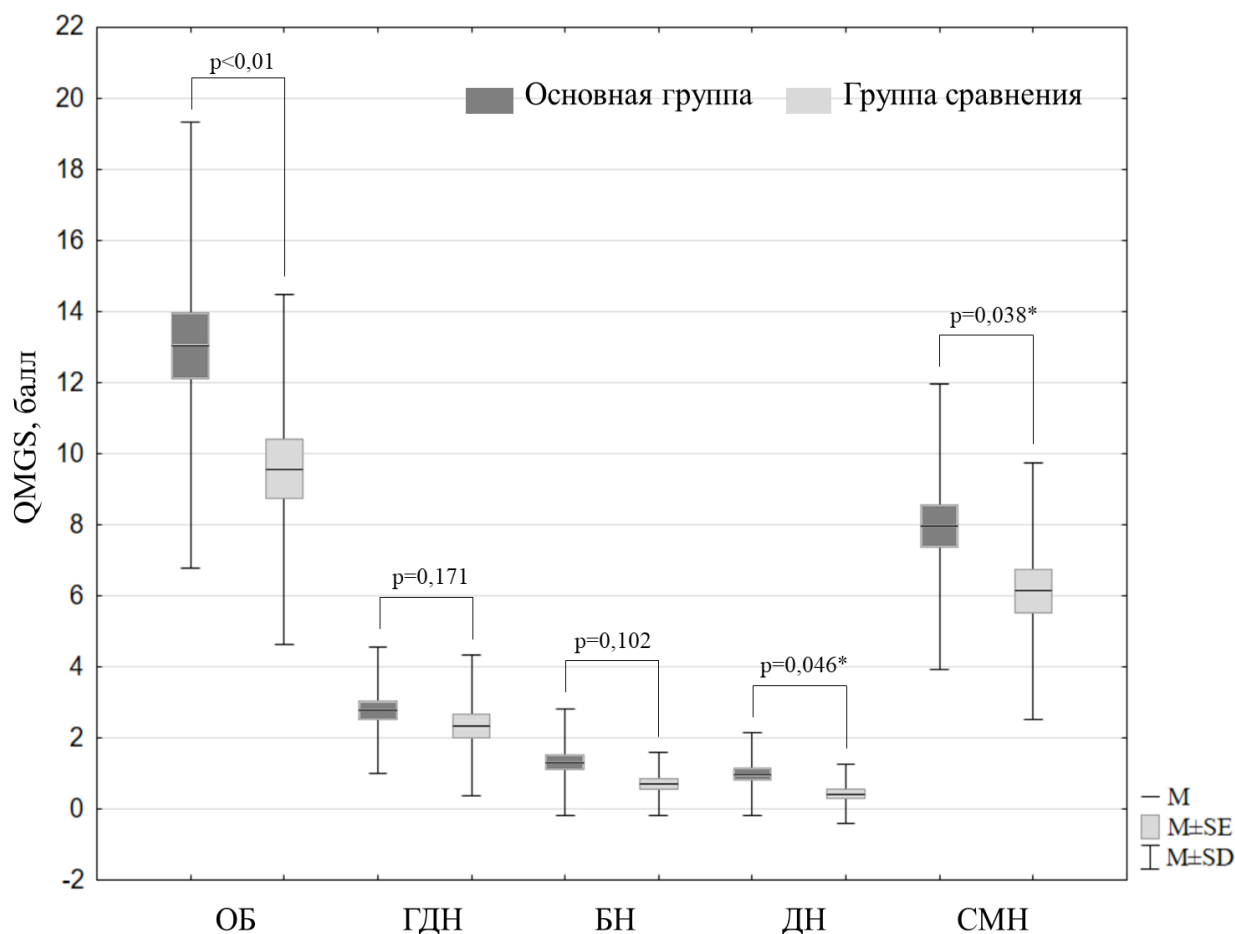


Рисунок 13 – Оценка тяжести миастении по QMGS в сравниваемых группах

Примечание: ОБ – общий балл QMGS; ГДН – глазодвигательные нарушения; БН – бульбарные нарушения; ДН – дыхательные нарушения; СМН – скелетно-мышечные нарушения; * – $p<0,05$.

При сопоставлении значений доли фЖЕЛ от должной для данного возраста, пола и роста в основной группе и группе сравнения достоверного

различия выявлено не было (соответственно, $79,5 \pm 31,6\%$ и $87,1 \pm 22,7\%$). Диаграмма рассеяния указанного показателя приведена на рисунке 14.

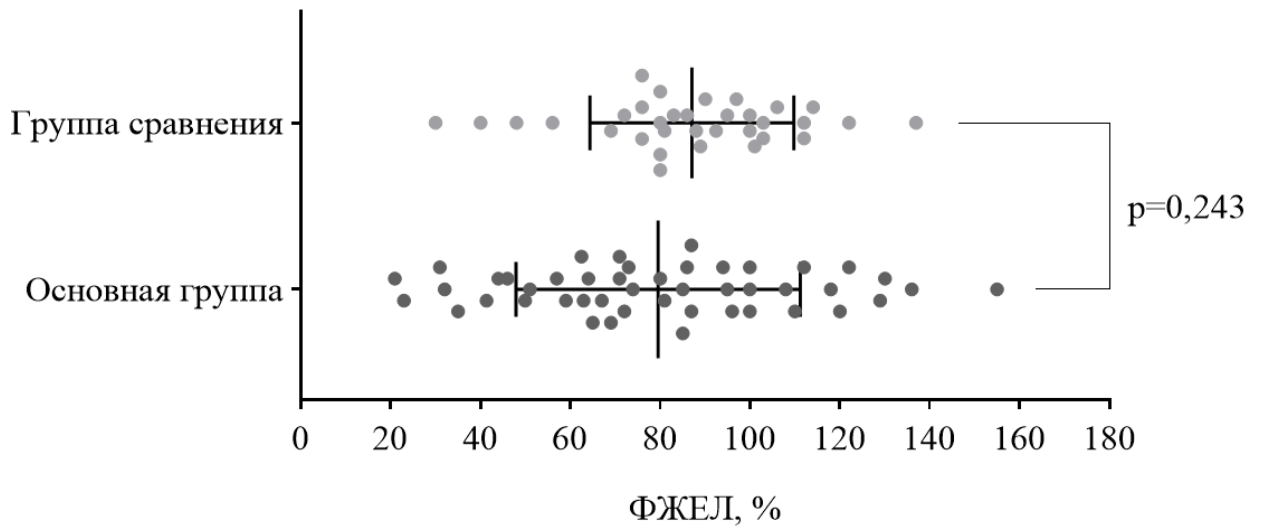


Рисунок 14 – Сравнение процента фЖЕЛ от нормативного значения у пациентов исследуемых групп ($M \pm SD$)

Был выполнен меж- и внутригрупповой сравнительный анализ тяжести миастении по шкале QMG в подгруппах пациентов в зависимости от наличия псевдобульбарного синдрома (ПБС), представленный на рисунке 15.

Балл QMGs пациентов основной группы с псевдобульбарными нарушениями составлял $18,7 \pm 5,4$ и был статистически значимо ($p < 0,0001$) выше, чем у пациентов этой же группы без ПБС – $10,6 \pm 5,0$, а также выше чем у пациентов с ПБС из группы сравнения – $12,0 \pm 5,1$ ($p < 0,05$).

Миастенический криз за время нахождения в стационаре развился у 7 (4,3%) пациентов, включенных в исследование. Перенесенные в анамнезе кризы были у 12 (7,3%) обследуемых. Сравнительный анализ доли пациентов, перенесших миастенический криз в сравниваемых группах представлен в таблице 11.

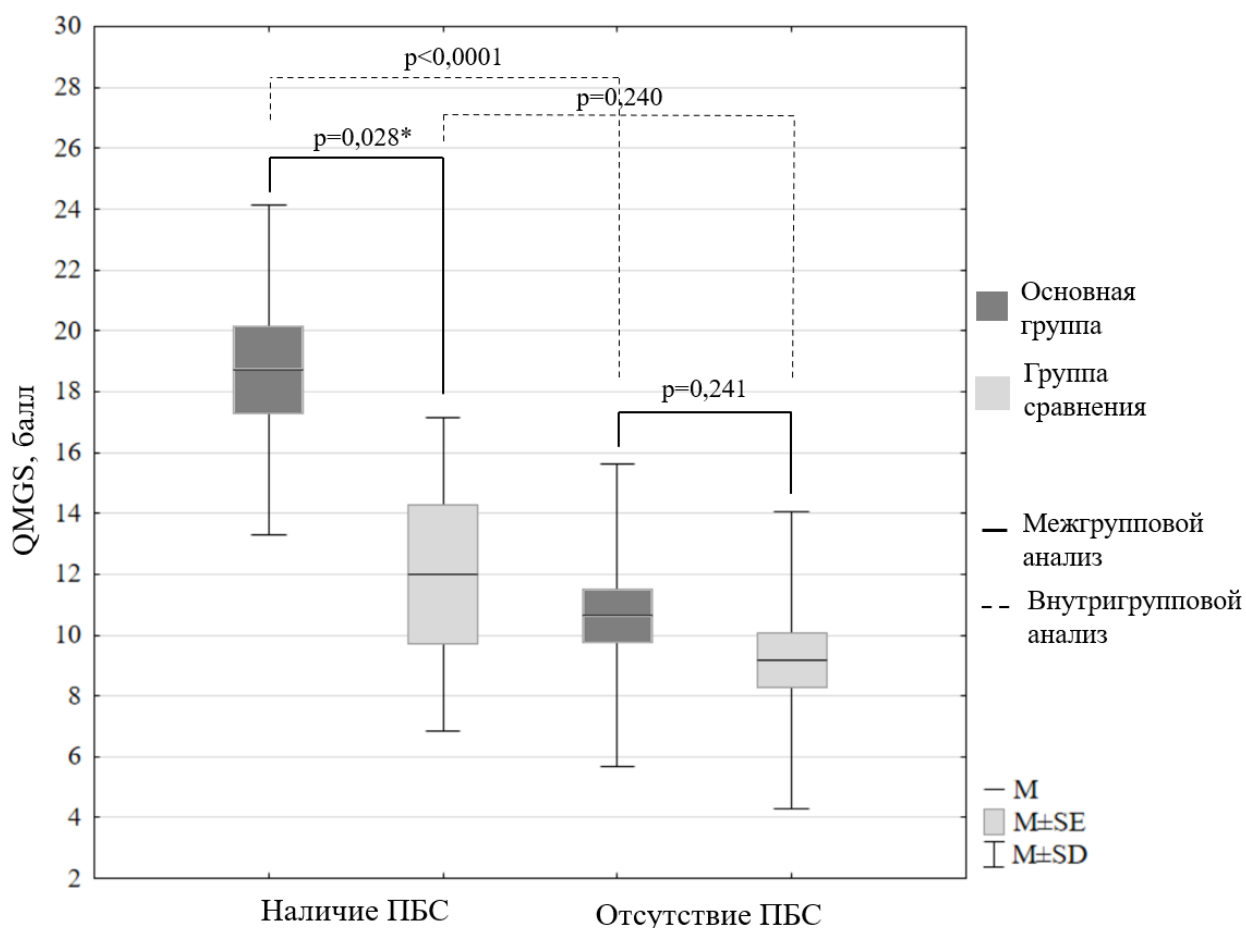


Рисунок 15 – Меж- и внутригрупповая оценка тяжести миастении по шкале QMG у пациентов сравниваемых групп в зависимости от наличия ПБС

Примечание: * – $p < 0,05$

Таблица 11 – Встречаемость миастенических кризов у пациентов обследуемых групп

Миастенический криз	Основная группа (n=95)		Группа сравнения (n=69)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
В течение госпитализации	5	5,3	3	4,4	0,778
В анамнезе	10	10,5	2	2,9	0,064

Больные, у которых за время госпитализации развился миастенический криз (n=8), при поступлении соответствовали следующим классам по MGFA: основная группа: 1 пациент – 3А, 3 – 3В, 1 – 4В; группа сравнения: 1 – 3А, 1 –

3В, 1 – 4А. Статистически достоверных различий встречаемости пациентов с миастеническим кризом за время госпитализации при сравнительном анализе с учетом класса по шкале MGFA также не отмечалось. Несмотря на то, что доля пациентов с анамнестическими данными о перенесенных миастенических кризах в основной группе была больше, факт наличия ЦВЗ у обследуемых данной группы на момент криза был неизвестен. У 2 (2,1%) пациентов основной группы развившийся миастенический криз привел к летальному исходу. В группе сравнения летальных исходов не наблюдалось.

3.3.3. Лабораторно-инструментальные данные

Данные электронейромиографии были доступны у 83 (50,6%) пациентов: 48 (50,5%) обследуемых основной и 35 (50,7%) – группы сравнения, что приведено в таблице 12. Доля больных, которым была выполнена электронейромиография, в обеих группах значимо не различалась. При проведении анализа учитывали процент декремента в покое, после мышечного напряжения – постактивационное облегчение (ПАО) и через 3 минуты после мышечной нагрузки – постактивационное истощение (ПАИ) в круговой мышце глаза, двубрюшной и дельтовидной мышцах.

Участвующим в исследовании пациентам обеих групп была выполнена КТ органов грудной клетки и/или МРТ средостения. Была проанализирована частота встречаемости патологии тимуса в сравниваемых группах, результаты сравнительного анализа представлены в таблице 13.

Патология вилочковой железы на момент госпитализации в основной группе была выявлена у 5 (5,3%) обследуемых, в группе сравнения – у 9 (13,0%). Достоверного различия частоты встречаемости новообразований вилочковой железы в сравниваемых группах не наблюдалось.

Таблица 12 – Результаты электрофизиологического исследования

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p
	n	M±SD	n	M±SD	
m.orbicularis oculi (n.facialis), декремент (в покое), %	48	13,2±17,3	35	9,0±11,7	0,342
m.orbicularis oculi (n.facialis), декремент (ПАО), %	43	5,8±7,3	34	5,1±7,5	0,583
m.orbicularis oculi (n.facialis), декремент (ПАИ), %	47	15,0±15,9	34	11,7±12,8	0,421
m.digastricus (n.trigeminus), декремент (в покое), %	16	16,3±17,4	9	21,1±20,2	0,533
m.digastricus (n.trigeminus), декремент (ПАО), %	12	13,0±18,0	9	17,1±16,5	0,598
m.digastricus (n.trigeminus), декремент (ПАИ), %	15	20,7±18,9	9	21,3±21,9	0,938
m.deltoideus (n.axillaris), декремент (в покое), %	47	23,0±21,0	34	16,7±14,0	0,198
m.deltoideus (n.axillaris), декремент (ПАО), %	38	15,2±16,7	31	13,6±15,4	0,682
m.deltoideus (n.axillaris), декремент (ПАИ), %	41	22,9±19,4	31	19,5±16,0	0,712

В рамках госпитализации в течение первой недели пребывания в стационаре пациентам выполнялся забор крови и оценивались следующие биохимические показатели: уровень ЛДГ, КФК и анализ электролитов: калия, общего и ионизированного кальция, натрия. Перечисленные параметры и их значения в сравниваемых группах представлены в таблице 14.

Таблица 13 – Частота встречаемости патологии тимуса в оцениваемых группах

Патология тимуса	Основная группа (n=95)		Группа сравнения (n=69)		p	Всего (n=164)	
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%
Тимома	2	2,1	4	5,8	0,214	6	3,7
Персистенция тимуса	3	3,2	5	7,3	0,230	8	4,9

Таблица 14 – Сопоставление результатов показателей крови в группах

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p
	n	M±SD	n	M±SD	
ЛДГ, ед/л	57	236,8±259,1	48	200,3±63,0	0,574
КФК, ед/л	65	119,5±92,1	50	119,9±79,1	0,948
Калий, ммоль/л	93	4,4±0,6	67	4,4±0,5	0,875
Кальций общий, ммоль/л	37	2,4±0,1	24	2,4±0,1	0,392
Кальций ионизированный, ммоль/л	41	1,2±0,1	30	1,2±0,1	н.д.
Натрий, ммоль/л	39	140,3±2,8	24	140,8±2,5	0,506

У 30 (28,6%) обследуемых уровень ЛДГ был выше референтного интервала: у 19 (33,3%) – основной группы и у 11 (22,9%) – группы сравнения. Уровень КФК был выше референсных значений у 16 (13,9%) пациентов: у 8 (12,3%) обследуемых основной и 8 (16,0%) – группы сравнения. Статистического различия доли пациентов со значениями ЛДГ и КФК выше референсных в сравниваемых группах не наблюдалось.

Исследование уровня ААТ к АХР на амбулаторном этапе было выполнено 88 (53,7%) обследуемым: 50 (52,6%) – основной группы и 38 (55,1%) – группы сравнения; титр ААТ к скелетным мышцам был определен у 53 (32,3%) пациентов: 31 (32,6%) – основной, 22 (31,9%) – группы сравнения; уровень ААТ к MuSK – у 31 (18,9%) пациента: 20 (21,1%) – основной, 11 (15,9%) – группы сравнения. Соотношение обследуемых с положительными и отрицательными результатами иммунологических исследований в сравниваемых группах представлено в таблице 15, достоверно значимого различия количества серопозитивных пациентов выявлено не было.

Таблица 15 – Распределение пациентов с аутоантителами к структурам нервно-мышечного синапса в исследуемых группах

ААТ	Основная группа		Группа сравнения		p	Всего	
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%
АХР (+)	45	90,0	33	86,8	0,644	78	88,6
АХР (-)	5	10,0	5	13,2		10	11,4
Скелетные мышцы (+)	18	58,1	15	68,2	0,454	33	62,3
Скелетные мышцы (-)	13	41,9	7	31,8		20	37,7
MuSK (+)	0	0,0	1	9,1	0,171	1	3,2
MuSK (-)	20	100,0	10	90,9		30	96,7

Примечание: (+) – позитивные; (-) – негативные.

У 31 (59,6%) из 52 обследуемых, которым проводилось определение ААТ к АХР и скелетной мускулатуре, были выявлены и ААТ к АХР, и повышенный титр ААТ к скелетным мышцам. В указанной подгруппе 18 (58,1%) больных были из основной группы, 13 (61,9%) – из группы сравнения. Не наблюдалось ААТ к АХР и скелетным мышцам у 8 (15,4%) обследуемых: 5 (16,1%) – основной и 3 (13,3%) – группы сравнения. Достоверного различия

указанных показателей в исследуемых группах не отмечено. У 1 пациентки были одновременно выявлены ААТ к MuSK и АХР.

В таблице 16 приведены количественные значения уровней ААТ в крови в сравниваемых группах, значимого различия оцениваемых показателей не наблюдалось.

Таблица 16 – Результаты иммунологического исследования в сравниваемых группах

Антитела	Основная группа		Группа сравнения		p
	n	M±SD	n	M±SD	
АХР, нмоль/л	50	9,7±6,6	38	7,5±6,3	0,123
MuSK, ед/мл	20	0,05±0,07	11	1,13±3,6	0,509

Проведен анализ взаимосвязей уровня ААТ и тяжести миастении, что представлено в таблице 17.

Таблица 17 – Данные корреляционного анализа (r Спирмена) показателей тяжести миастении и уровня ААТ

Шкалы	АХР	MuSK
Основная группа		
QMG	0,27	0,12
MGFA	0,34*	0,16
Группа сравнения		
QMG	0,09	0,41
MGFA	-0,01	0,19
Вся выборка		
QMG	0,24*	0,12
MGFA	0,23*	0,10

Примечание: * – статистически достоверные связи ($p < 0,05$)

Была выявлена прямая линейная связь слабой силы уровня ААТ к АХР с баллом по QMGS ($r=0,24$; $p<0,05$) во всей выборке, а также с классом шкалы MGFA в основной группе ($r=0,34$ $p<0,05$) и во всей выборке ($r=0,23$; $p<0,05$).

3.3.4. Анализ проводимого лечения пациентов

В проведенном исследовании 1 (1,1%) обследуемый из основной группы получал лечение циклоспорином. Остальные пациенты, получавшие ЦС ($n=53$), принимали азатиоприн. Данные об используемых препаратах, проведении во время госпитализации сеансов плазмафереза (ПФ) и пульс-терапии (ПТ) ГКС представлены в таблице 18. Статистически значимого различия выявленных значений в сравниваемых группах не наблюдалось.

Таблица 18 – Частота назначения лекарственных препаратов и методов терапии миастении

Терапия	Основная группа ($n=95$)		Группа сравнения ($n=69$)		p	Всего ($n=164$)	
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%
АХП	95	100,0	68	98,6	0,239	163	99,4
ГКС	54	56,8	31	44,9	0,132	85	51,8
ЦС	31	32,6	23	33,3	0,925	54	32,9
ПФ	20	21,1	22	31,9	0,117	42	25,6
ПТ ГКС	10	10,5	3	4,4	0,148	13	7,9

Были подсчитаны суточные дозировки лекарственных средств, принимаемых пациентами исследуемых групп. Полученные данные приведены в таблице 19, достоверного различия значений не наблюдалось.

Таблица 19 – Суточные дозировки препаратов для лечения миастении в сравниваемых группах

Препарат	Основная группа		Группа сравнения		p
	n	M±SD	n	M±SD	
Пиридостигмина бромид, мг	95	225,1±761	65	223,4±97,2	0,629
Неостигмина метилсульфат, мг	31	40,6±15,6	19	36,3±17,7	0,234
Преднизолон, мг	54	42,8±21,6	31	38,8±23,0	0,404
Азатиоприн, мг	30	110,0±54,8	23	97,8±46,4	0,473

Результаты анализа взаимосвязей суточных дозировок принимаемых препаратов с тяжестью миастении представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Взаимосвязи тяжести миастении и суточных дозировок препаратов (г Спирмена)

Шкалы	Пиридостигмина бромид	Неостигмина метилсульфат	Преднизолон	Азатиоприн
Основная группа				
QMG	0,35*	0,53	0,07	0,28
MGFA	0,32*	0,20	-0,05	0,34
Группа сравнения				
QMG	0,45*	-0,02	-0,03	-0,04
MGFA	0,41*	0,02	0,07	0,16
Вся выборка				
QMG	0,38*	0,31	0,08	0,04
MGFA	0,35*	0,19	-0,0	0,27*

Были выявлены прямые корреляционные связи умеренной силы показателей тяжести миастении по используемым шкалам с суточной дозировкой пиридостигмина бромида, что указывало на применение более

высоких дозировок препарата при большей выраженности клинических проявлений заболевания. При этом значения коэффициентов корреляции в группе сравнения были выше, чем в основной (соответственно, $r=0,45$ и $r=0,41$ по сравнению с $r=0,35$ и $r=0,32$), однако статистически значимого различия показателей в оцениваемых группах выявлено не было.

В таблице 21 проанализировано распределение пациентов сравниваемых групп в соответствии с этапностью лечения миастении, предложенной Б.М. Гехтом (1996). При этом 8 (4,9%) пациентов, получавших монотерапию АХП после выполненной тимэктомии (по анамнестическим данным), были включены в подгруппу 2 этапа лечения. Также в подгруппу 2 этапа были отнесены 5 (5,1%) больных, получавших на момент госпитализации ПТ ГКС, но не принимавших пероральных ГКС. Достоверных различий распределения по этапам лечения в обследуемых группах не наблюдалось.

Таблица 21 – Распределение пациентов в соответствии с этапами лечения
(по Б.М. Гехту)

Этапы	Основная группа (n=95)		Группа сравнения (n=69)		p	Всего (n=164)	
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%
1 – компенсирующая	23	24,2	21	30,4	0,374	44	26,8
2 – патогенетическая	41	43,2	25	36,3	0,372	66	40,3
3 – иммуносупрессивная	31	32,6	23	33,3	0,925	54	32,9

В таблице 22 представлены результаты анализа комбинаций принимаемых пациентами лекарственных препаратов и сочетания различных методов терапии миастении. Значимых различий в сравниваемых группах выявлено не было.

Таблица 22 – Варианты лечения у обследуемых пациентов

Комбинации	Основная группа (n=95)		Группа сравнения (n=69)		p	Всего (n=164)	
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%
АХП+ГКС	29	30,4	12	17,4	0,055	41	25,1
Монотерапия АХП	21	22,0	14	20,3	0,779	35	21,3
АХП+ГКС+ЦС	9	9,5	10	14,4	0,322	19	11,6
АХП+ЦС	9	9,5	8	11,6	0,660	17	10,4
АХП+ПФ	6	6,3	11	15,9	0,046*	17	10,4
АХП+ГКС+ЦС+ПФ	8	8,4	2	2,9	0,145	10	6,1
АХП+ГКС+ПФ	2	2,1	6	8,7	0,053	8	4,9
АХП+ПТ	2	2,1	2	2,9	0,745	4	2,4
АХП+ЦС+ПФ	1	1,1	2	2,9	0,384	3	1,8
АХП+ГКС+ПТ+ЦС	3	3,2	0	0,0	0,136	3	1,8
АХП+ГКС+ПТ	2	2,1	0	0,0	0,225	2	1,2
АХП+ПТ+ЦС+ПФ	1	1,1	1	1,5	0,819	2	1,2
АХП+ПТ+ПФ	1	1,1	0	0,0	0,393	1	0,6
АХП+ГКС+ПТ+ПФ	1	1,1	0	0,0	0,393	1	0,6
Монотерапия ГКС	0	0,0	1	1,5	0,239	1	0,6

Примечание: * – $p < 0,05$

В основной группе преобладали пациенты, получавшие комбинацию АХП и пероральным кортикостероидом (30,5%), в группе сравнения – монотерапию АХП (20,3%). В основной группе сочетание приема АХП с сеансами ПФ наблюдалось достоверно реже – у 6 – 6,3% (95%ДИ 1,3-11,3) обследуемых, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). При анализе других комбинаций терапевтических средств значимых различий выявлено не было.

Хирургическое лечение – тимэктомия – было проведено 23 (14,0%) обследуемым обеих групп: 10 (10,5%) – из основной группы и 13 (18,8%) – из группы сравнения. Достоверного различия доли пациентов, перенесших тимэктомию, в исследуемых группах не отмечалось.

3.4. Результаты обследования пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и их влияние на течение миастении

Пациентам, вошедшим в проспективную выборку, было выполнено тестирование когнитивных функций по общепринятым шкалам, а также проведены оценка факторов риска ЦВЗ и анализ лекарственной терапии, принимаемой по поводу ЦВЗ и других сопутствующих заболеваний, но противопоказанных при миастении. Также была проанализирована степень тяжести миастении внутри основной группы в соответствии с наличием/отсутствием когнитивных нарушений, факторов риска ЦВЗ и приема лекарственных препаратов, не рекомендованных при миастении.

Выполнены сравнительный анализ значений QMGS в оцениваемых подгруппах, сопоставление доли пациентов по каждому из классов MGFA, а также сравнение доли пациентов с легкими (I-IIIА) и тяжелыми (IIIВ-V) проявлениями в соответствии с классами шкалы MGFA; проанализированы корреляционные взаимосвязи баллов QMGS со значением шкал когнитивных тестов, количеством факторов риска ЦВЗ, проводимой лекарственной терапией, противопоказанной при миастении.

3.4.1. Анализ показателей, характеризующих когнитивные функции

Оценка когнитивных функций была выполнена всем пациентам проспективной выборки (n=79): 45 (47,4%) – основной группы и 34 (49,3%) – группы сравнения, куда также были включены представленные по выписным

справкам данные шкалы MMSE 1 обследуемого из ретроспективной выборки. Оценка тревоги и депрессии была проведена с помощью HADS у 75 (45,7%) пациентов: 44 (46,3%) – основной и 31 (44,9%) – группы сравнения.

Доля обследуемых, которым было проведено тестирование по когнитивным шкалам и HADS, в обеих группах достоверно не различалась. Полученные результаты количественных показателей когнитивных тестов представлены на рисунке 16.

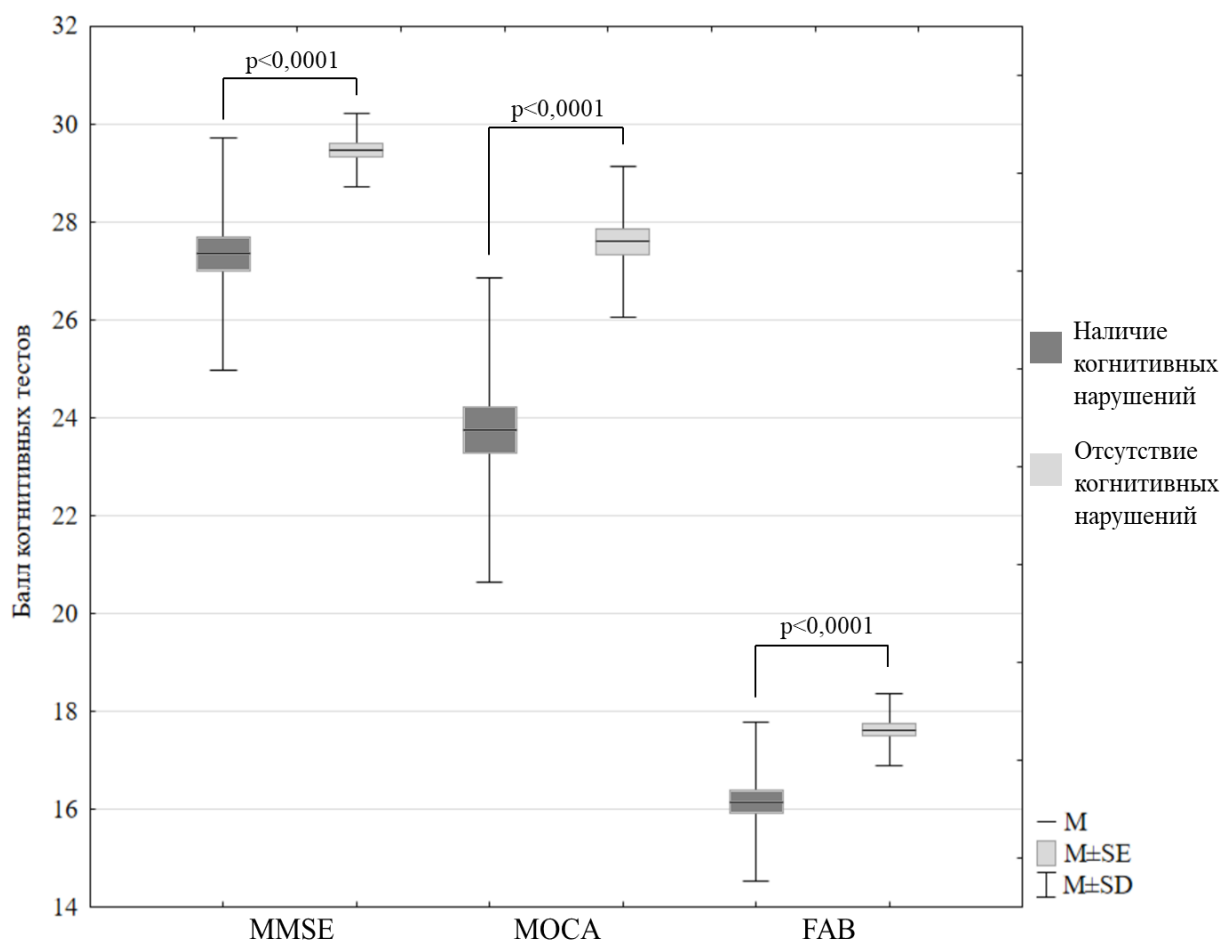


Рисунок 16 – Сравнительная оценка показателей тестов когнитивных функций в исследуемых группах

У обследуемых основной группы отмечались значимо ($p < 0,0001$) 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 $17,6 \pm 0,7$.

Результаты количественных показателей тревоги и депрессии приведены в таблице 23. Статистически достоверных различий баллов HADS в сравниваемых группах не выявлено.

Таблица 23 – Сравнительная оценка показателей HADS в группах

Субшкала	Основная группа		Группа сравнения		p
	n	M±SD	n	M±SD	
HADS тревоги	44	6,3±3,8	31	5,3±3,8	0,303
HADS депрессии	44	6,4±3,6	31	5,6±3,9	0,413

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 ($p<0,0001$).

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 ($p<0,001$).

Распределение результатов тестирования когнитивных функций по применяемым шкалам в основной группе представлено на рисунке 17.

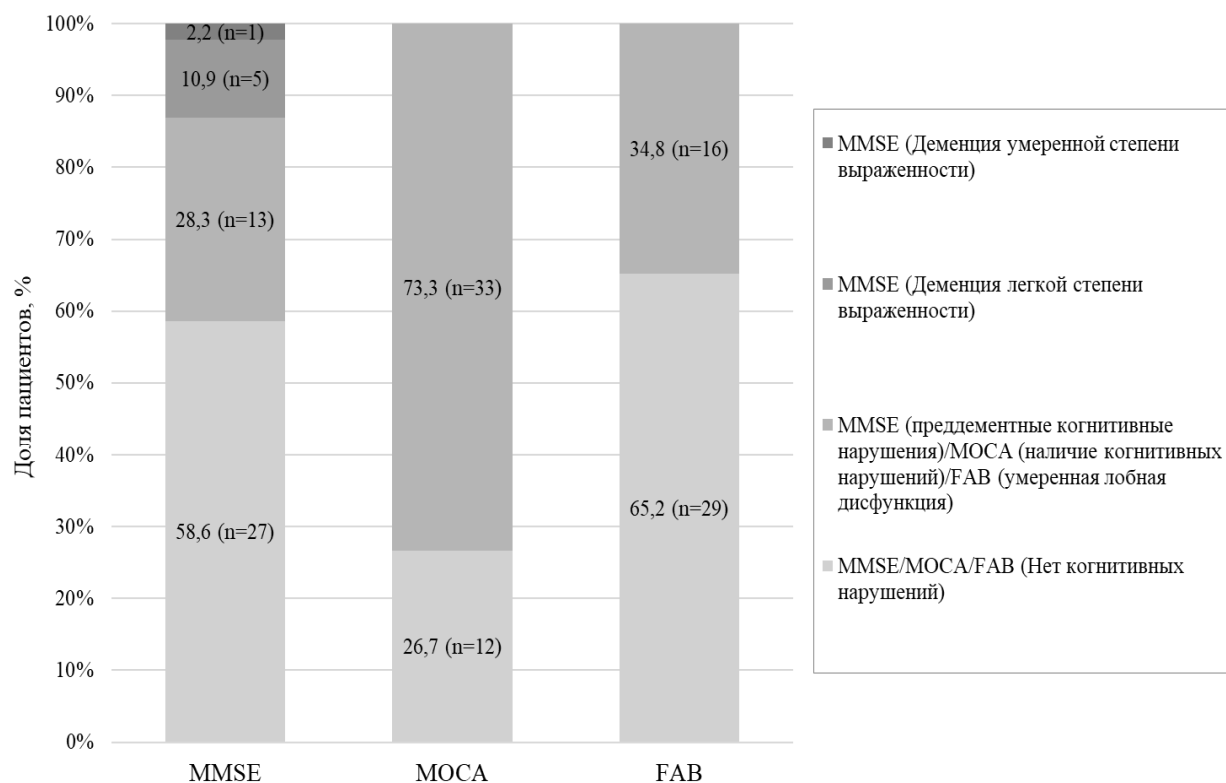


Рисунок 17 – Частота встречаемости когнитивных нарушений у пациентов основной группы

Наибольшая доля пациентов с когнитивными нарушениями в основной группе была выявлена при обследовании по шкале МоСА (73,3%), что, вероятно, связано с чувствительностью данной методики к умеренным когнитивным нарушениям по сравнению с MMSE [16].

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.

Был проведен внутригрупповой анализ тяжести миастении по результатам QMGs у больных с ЦВЗ в зависимости от выявления когнитивных нарушений, что представлено на рисунке 18.

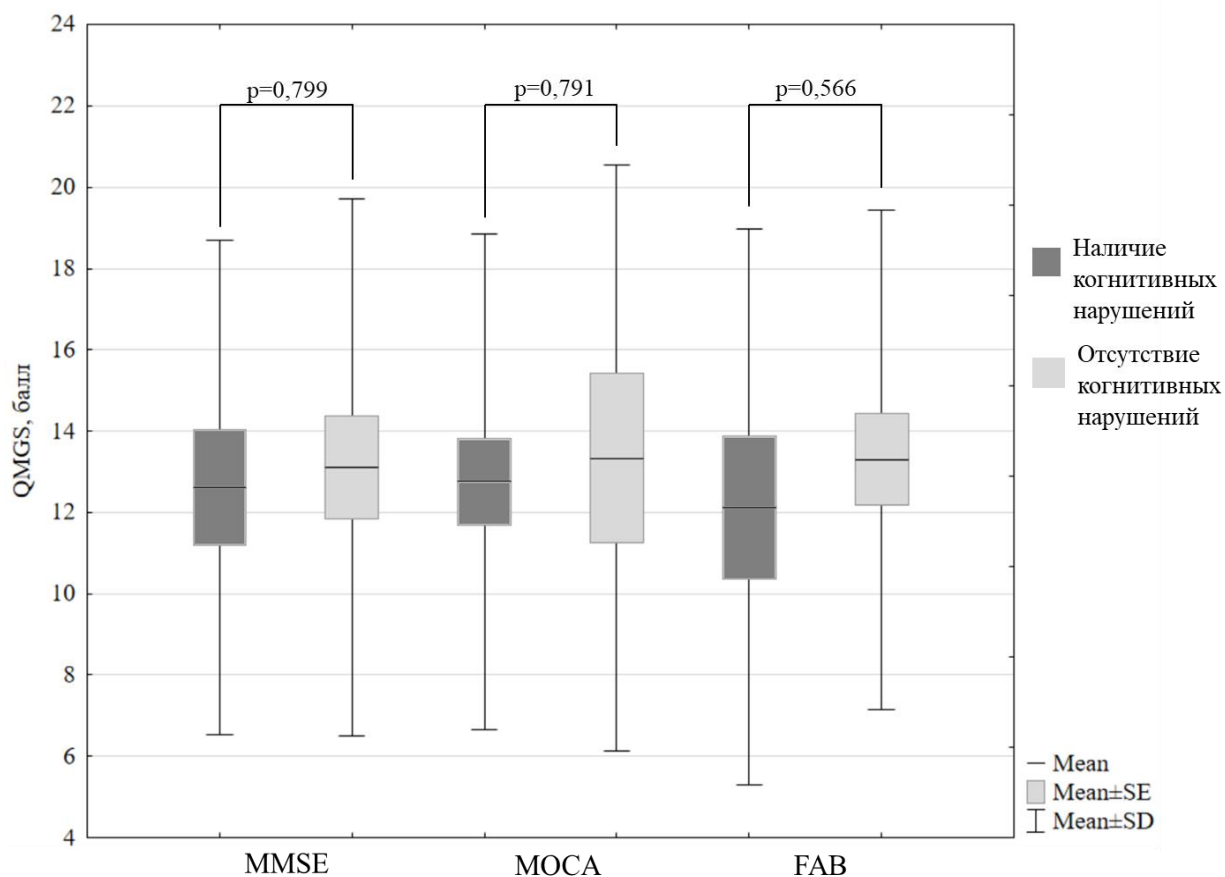


Рисунок 18 – Оценка тяжести миастении по QMGs в зависимости от выявления когнитивных нарушений у обследуемых основной группы

Распределение доли пациентов в соответствии с классами MGFA в зависимости от выявления когнитивных нарушений в основной группе представлено в таблицах 24-26. Статистически достоверных различий при попарном сравнении числа пациентов в полученных в соответствии с классами шкалы MGFA подгруппах отмечено не было.

Таблица 24 – Оценка тяжести миастении по шкале MGFA в основной группе в зависимости от выявления когнитивного дефицита по MMSE

Класс MGFA	Отсутствие когнитивных нарушений (28-30 баллов)		Когнитивные нарушения (<28 баллов)		p попарный	p общий
	Абс.	%	Абс.	%		
I	2	7,4	2	10,5	0,712	0,405
IIA	7	25,9	10	52,6	0,065	
IIB	6	22,2	1	5,3	0,115	
IIIA	3	11,1	3	15,8	0,643	
IIIB	8	29,6	3	15,8	0,289	
IVA	1	3,8	0	0,0	0,396	

Таблица 25 – Оценка тяжести миастении по шкале MGFA в основной группе в зависимости от выявления когнитивного дефицита по MoCA

Класс MGFA	Отсутствие когнитивных нарушений (26-30 баллов)		Когнитивные нарушения (<26 баллов)		p попарный	p общий
	Абс.	%	Абс.	%		
I	0	0,0	3	9,1	0,280	0,458
IIA	5	41,7	12	36,4	0,746	
IIB	2	16,6	5	15,1	0,901	
IIIA	0	0,0	6	18,2	0,113	
IIIB	5	41,7	6	18,2	0,105	
IVA	0	0,0	1	3,0	0,542	

Таблица 26 – Оценка тяжести миастении по шкале MGFA в основной группе в зависимости от выявления лобной дисфункции

Класс MGFA	Отсутствие лобной дисфункции (16-18 баллов)		Лобная дисфункция (<16 баллов)		p попарный	p общий
	Абс.	%	Абс.	%		
I	2	6,7	2	12,5	0,504	0,533
IIA	11	36,7	6	37,5	0,956	
IIB	5	16,7	2	12,5	0,708	
IIIA	2	6,7	4	25,0	0,079	
IIIB	9	30,0	2	12,5	0,185	
IVA	1	3,2	0	0,0	0,460	

Проведено распределение пациентов с тяжелыми (IIIB-V) и легкими (I-IIIA) вариантами течения в соответствии с классами MGFA внутри основной группы в зависимости от наличия когнитивных нарушений, что представлено в таблице 27. Достоверных различий числа пациентов в полученных подгруппах также не наблюдалось.

Таблица 27 – Результаты распределения больных основной группы по классам MGFA в зависимости от когнитивных нарушений

Класс MGFA	Отсутствие когнитивных нарушений		Наличие когнитивных нарушений		p
	Абс.	%	Абс.	%	
MMSE					
Легкие формы (I-IIIА)	18	66,7	16	84,2	0,182
Тяжелые формы (IIIВ-V)	9	33,3	3	15,8	
MoCA					
Легкие формы (I-IIIА)	7	58,3	26	78,8	0,170
Тяжелые формы (IIIВ-V)	5	41,7	7	21,2	

Продолжение таблицы 27

Класс MGFA	Отсутствие когнитивных нарушений		Наличие когнитивных нарушений		p
	Абс.	%	Абс.	%	
FAB					
Легкие формы (I-IIIА)	20	66,7	14	87,5	0,125
Тяжелые формы (IIIВ-V)	10	33,3	2	12,5	

Аналогичный анализ был проведен в подгруппах больных с выраженной тревожной и депрессией, что представлено на рисунке 19 и в таблицах 28, 29.

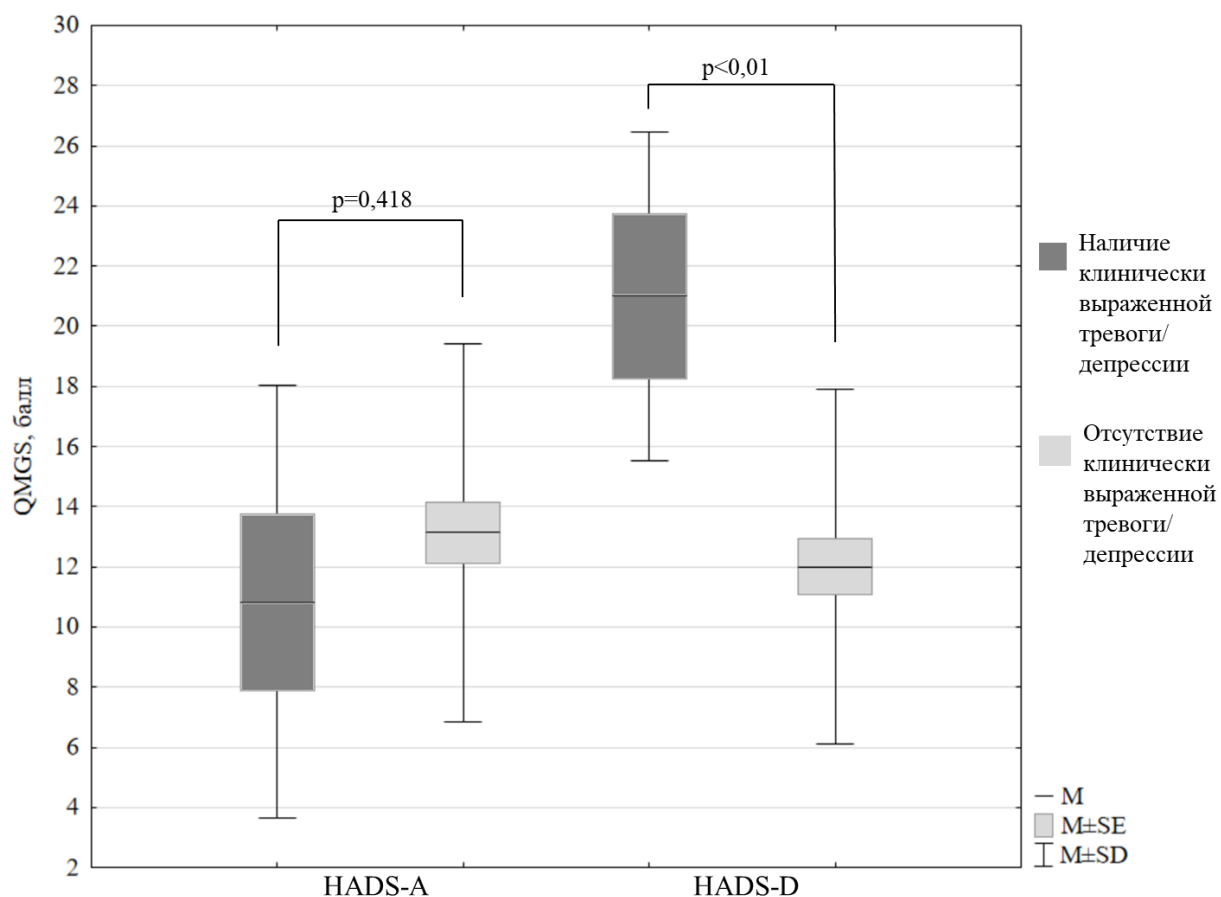


Рисунок 19 – Оценка тяжести миастении по QMGs у обследуемых основной группы с выраженной тревогой (HADS-A) / депрессией (HADS-D)

Наибольшая выраженность проявлений миастении по QMGs наблюдалась у пациентов в подгруппе с клинически выраженной депрессией – $21,0 \pm 5,5$ балла, что достоверное выше по сравнению с баллом в подгруппе без депрессии – $12,0 \pm 5,9$ ($p < 0,01$). Различий балла QMGs в подгруппах в зависимости от клинически выраженной тревоги не выявлено.

Таблица 28 – Результаты оценки тяжести миастении по MGFA у пациентов основной группы в зависимости от клинически выраженной тревоги или депрессии

Класс MGFA	Присутствует		Отсутствует		p попарный	p общий
	Абс.	%	Абс.	%		
Клинически выраженная тревога						
I	1	16,7	2	5,3	0,303	0,657
IIА	2	33,3	15	39,5	0,774	
IIВ	2	33,3	5	13,2	0,209	
IIА	1	16,7	5	13,2	0,816	
IIВ	0	0,0	10	26,3	0,153	
IVА	0	0,0	1	2,5	0,688	
Клинически выраженная депрессия						
I	0	0,0	3	7,5	0,570	0,787
IIА	1	25,0	16	40,0	0,557	
IIВ	0	0,0	7	17,5	0,362	
IIА	1	25,0	5	12,5	0,487	
IIВ	2	50,0	8	20,0	0,172	
IVА	0	0,0	1	2,5	0,749	

Таблица 29 – Результаты распределения больных основной группы по классам MGFA в зависимости от клинически выраженной тревоги или депрессии

Класс MGFA	Присутствует		Отсутствует		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Клинически выраженная тревога					
Легкие формы (I-IIIА)	6	100,0	27	71,1	0,128
Тяжелые формы (IIIВ-V)	0	0,0	11	28,9	
Клинически выраженная депрессия					
Легкие формы (I-IIIА)	2	50,0	31	77,5	0,226
Тяжелые формы (IIIВ-V)	2	50,0	9	22,5	

Достоверных различий доли обследуемых с различными классами MGFA в подгруппах пациентов основной группы в зависимости от клинически выраженной тревоги или депрессии не наблюдалось.

Данные корреляционного анализа значений шкал оценки тяжести миастении с показателями тестов когнитивных функций и HADS представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Показатели взаимосвязи (r Спирмена) тяжести миастении с данными тестов когнитивных функций и HADS в основной группе

Шкалы	MMSE	MoCA	FAB	HADS-A	HADS-D
QMG	0,04	0,06	0,13	-0,21	0,33*
MGFA	0,28	0,18	0,28	-0,21	0,23

Примечание: * – статистически значимые связи ($p < 0,05$)

Наблюдалась прямая корреляция слабой силы балла QMGs и показателя субшкалы депрессии HADS.

3.4.2. Анализ наличия факторов риска цереброваскулярных заболеваний

Среди модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений учитывались следующие заболевания: ГБ, ИБС, в т.ч. наличие в анамнезе инфаркта миокарда, ФП, СД 2 типа и ожирение. К немодифицируемым факторам были отнесены мужской пол и возраст старше 60 лет на момент госпитализации. Перечисленные факторы были уточнены у всех обследуемых (n=164). Сравнительный анализ полученных клиничко-анамнестических данных в исследуемых группах представлен в таблице 31.

Таблица 31 – Факторы риска ЦВЗ в сравниваемых группах

Факторы риска	Основная группа (n=95)		Группа сравнения (n=69)		p	Всего (n=164)	
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%
Немодифицируемые факторы риска							
Возраст ≥ 60 лет	68	71,6	42	60,9	0,150	110	67,1
Мужской пол	38	40,0	29	42,0	0,794	67	40,9
Модифицируемые факторы риска							
ГБ	84	88,4	45	65,2	<0,001	129	78,7
ИБС	49	51,6	26	36,2	0,078	75	45,7
Ожирение	31	32,6	23	33,3	0,925	54	32,9
СД	20	21,1	19	27,5	0,336	39	23,8
ФП	12	12,6	10	14,5	0,730	22	13,4
Инфаркт миокарда	7	7,4	4	5,8	0,691	11	6,7

В каждой из сравниваемых групп, а также во всей выборке наиболее часто встречающимся заболеванием была ГБ, которая в основной группе встречалась значимо чаще, чем в группе сравнения – у 88,4% (95%ДИ 81,9-95,0) обследуемых.

За время госпитализации уровень общего холестерина в сыворотке крови был определен у 51 (31,1%) пациента: 29 (30,5%) – основной группы и 22 (31,9%) – группы сравнения. Гиперхолестеринемия в основной группе была выявлена у 15 обследуемых – 51,7% (95%ДИ 32,4-71,1), в группе сравнения у 11 – 50,0% (95%ДИ 27,3-72,7). Достоверного различия значений в сравниваемых группах не определялось.

Факт курения на момент госпитализации был достоверно известен только у пациентов проспективной выборки (n=79). В основной группе курили 3 – 6,5% (95%ДИ 0,9-13,9), в группе сравнения 5 – 14,7% (95%ДИ 2,1-27,2), значимого различия значений в сравниваемых группах не выявлено.

Ввиду возможного влияния ожирения, фактором риска ЦВЗ, на тяжесть миастении был проведен анализ ИМТ пациентов. Значение ИМТ на момент поступления было известно у 108 (65,9%) обследуемых, степень ожирения – у 42 (25,6%) пациентов. ИМТ в основной группе составил $28,5 \pm 5,4$ кг/м², в группе сравнения – $29,2 \pm 7,0$, статистически достоверного различия указанных показателей не наблюдалось.

Распределение обследуемых с ожирением в исследуемых группах представлено на рисунке 20. Статистически значимого различия доли пациентов с ожирением различной степени в сравниваемых группах не выявлено. В основной группе преобладали пациенты с ожирением I степени – 20,2% (95%ДИ 11,7-28,7), в группе сравнения – II – 11,3% (95%ДИ 3,2-19,4).

Корреляционных связей ИМТ со значениями QMGS и класса шкалы MGFA не наблюдалось.

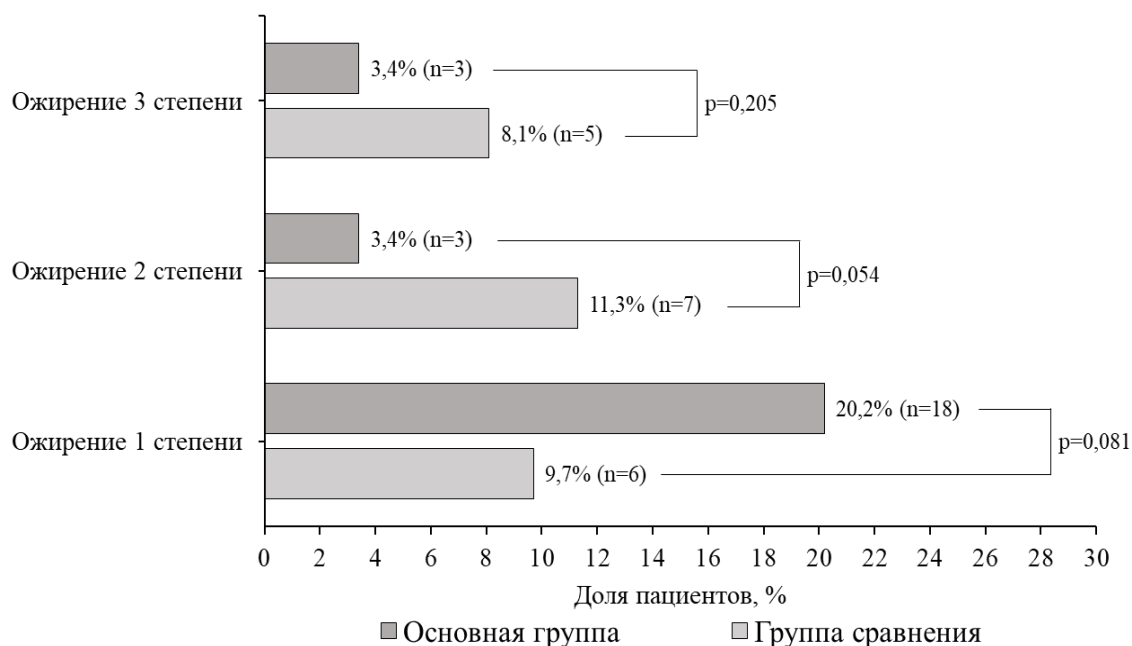


Рисунок 20 – Распределение обследуемых сравниваемых групп по степени ожирения

Частота встречаемости модифицируемых факторов риска показана на рисунке 21, отмечено достоверное различие частоты встречаемости факторов риска в сравниваемых группах ($p < 0,01$).

По частоте встречаемости в основной группе преобладали пациенты, имевшие в анамнезе 3 модифицируемых фактора риска – 27,4%, в группе сравнения – 2 – 30,4%.

При попарном сравнении количества факторов в исследуемых группах в основной групп статистически значимо чаще встречались пациенты с 3 факторами риска ЦВЗ – 26 пациентов – 27,4% (95%ДИ 18,2-36,5).

В основной группе модифицируемые факторы риска наблюдались у 87 пациентов – 91,6% (95%ДИ 85,9-97,3), в группе сравнения – у 53 больных – 76,8% (95%ДИ 66,6-87,0). В основной группе достоверно чаще преобладали обследуемые, имевшие в анамнезе хотя бы один фактор риска и более ($p < 0,01$).

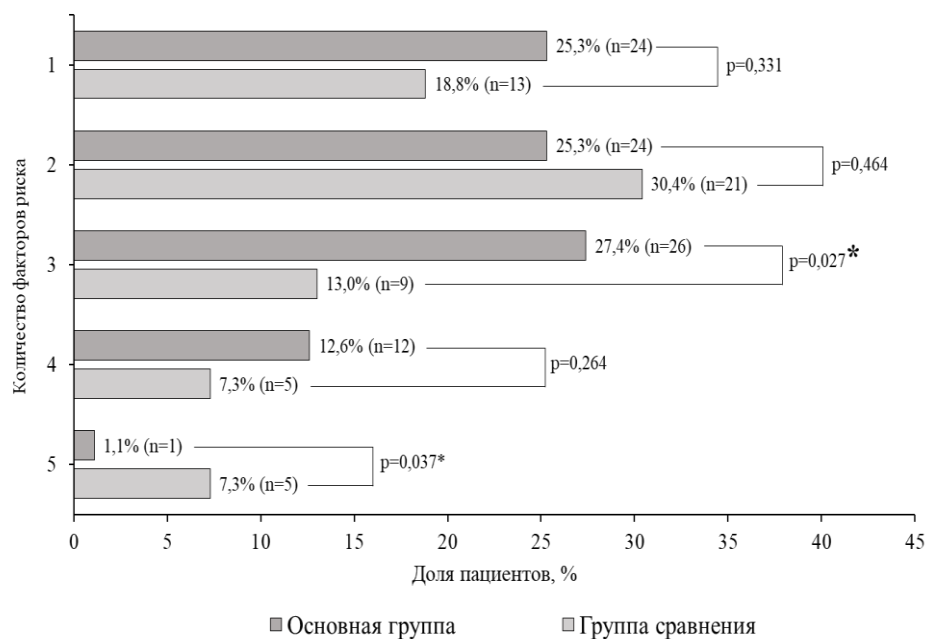


Рисунок 21 – Распределение пациентов по количеству модифицируемых факторов риска

Примечание: * – $p < 0,05$

Оценка тяжести миастении по шкале QMG в зависимости от пола и возраста у пациентов основной группы приведена на рисунке 22.

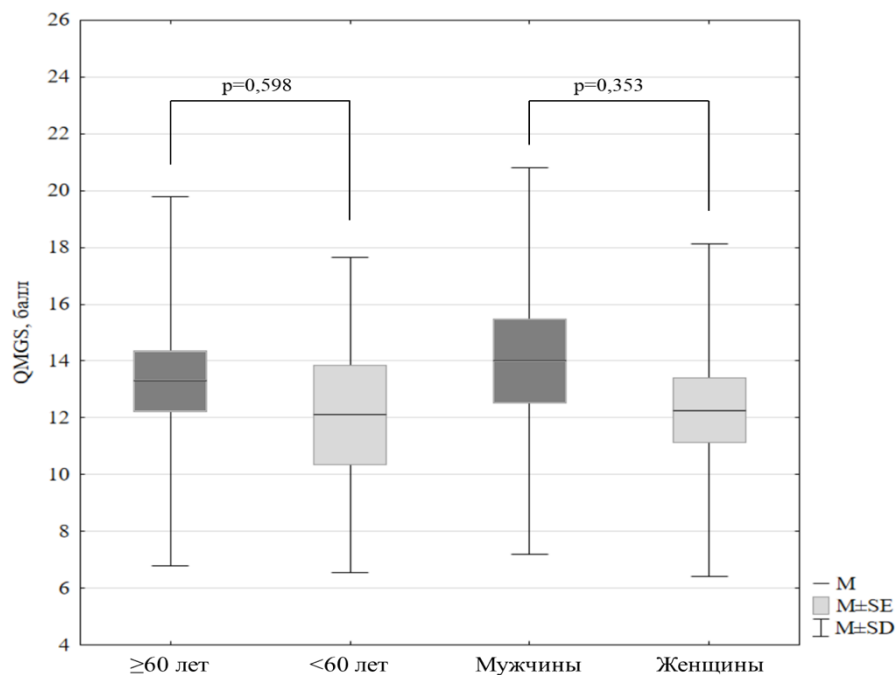


Рисунок 22 – Результаты оценки по QMG у обследуемых основной группы, распределенных по возрасту и полу

Также выполнен анализ балла QMGs у пациентов основной группы, распределенных по наличию модифицируемых факторов риска, представленный на рисунке 23.

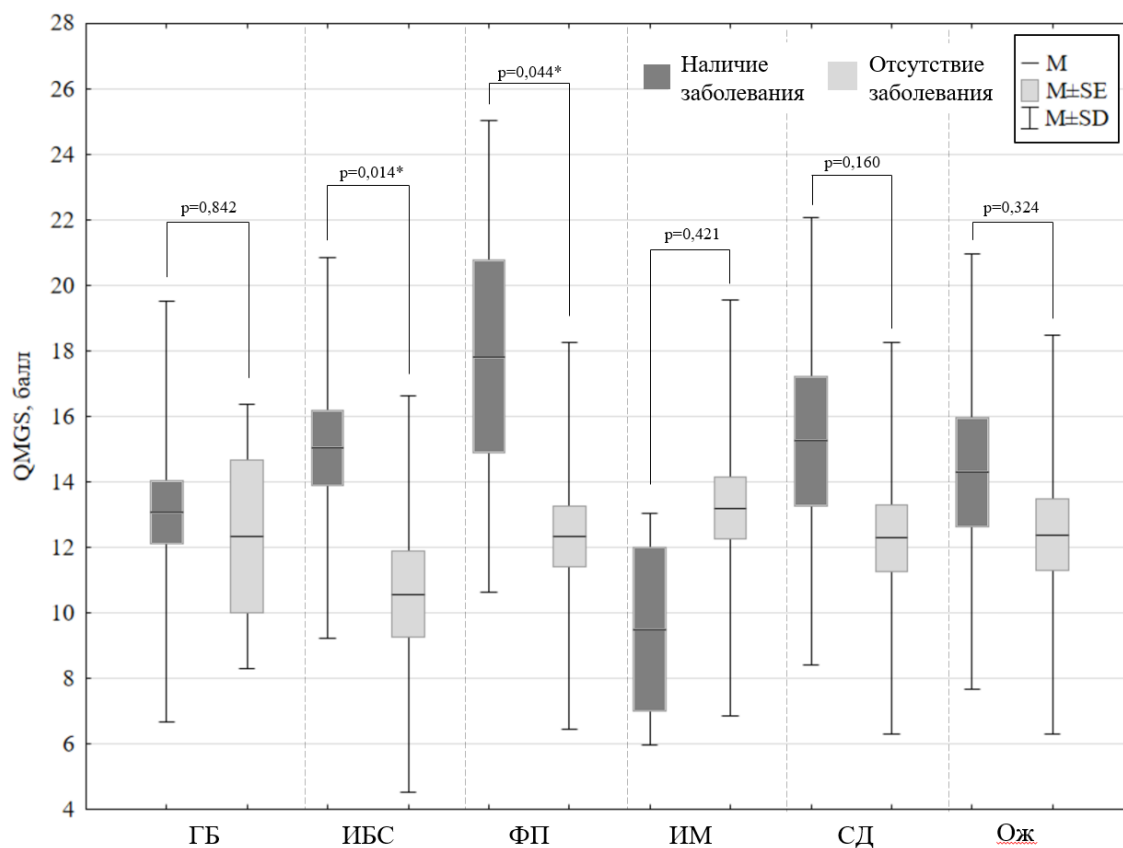


Рисунок 23 – Результаты анализа значений QMGs в основной группе (n=95) в зависимости от сопутствующей патологии

Примечание: * – $p < 0,05$

Было выявлено более высокое значение балла QMGs у обследуемых, в каждой из подгрупп с анализируемыми сопутствующими заболеваниями. При этом статистически достоверное различие выявлялось в подгруппах обследуемых, имеющих в анамнезе ФП и ИБС – соответственно, $17,8 \pm 7,2$ и $12,3 \pm 5,9$, $p < 0,05$; $15,0 \pm 5,8$ и $10,6 \pm 6,0$, $p < 0,05$.

Проведена оценка распределения больных основной группы (n=95) в соответствии с классами MGFA и наличием или отсутствием факторов риска, что приведено в таблицах 32-39.

Достоверных различий распределения обследуемых в соответствии с немодифицируемыми факторами риска и классами шкалы MGFA не отмечалось.

Таблица 32 – Распределение обследуемых основной группы по классам MGFA в зависимости от возраста

Класс MGFA	Возраст старше 60 лет (n=68)		Возраст младше 60 лет (n=27)		р попарный	р общий
	Абс.	%	Абс.	%		
I	6	8,8	3	11,1	0,731	0,888
IIA	14	20,6	8	29,6	0,346	
IIB	7	10,3	2	7,5	0,665	
IIIA	20	29,4	5	18,5	0,277	
IIIB	17	25,0	7	25,9	0,925	
IVIA	1	1,5	1	3,7	0,494	
IVIB	3	4,4	1	3,7	0,877	

Таблица 33 – Распределение пациентов основной группы по MGFA в зависимости от пола

Класс MGFA	Мужской пол (n=38)		Женский пол (n=57)		р попарный	р общий
	Абс.	%	Абс.	%		
I	4	10,5	5	8,7	0,775	0,709
IIA	8	21,1	14	24,5	0,691	
IIB	6	15,8	3	5,3	0,086	
IIIA	10	26,3	15	26,3	н.д.	
IIIB	8	21,1	16	28,1	0,441	
IVIA	1	2,6	1	1,8	0,771	
IVIB	1	2,6	3	5,3	0,532	

Таблица 34 – Распределение обследуемых основной группы по MGFA в зависимости от наличия ГБ

Класс MGFA	Наличие ГБ (n=84)		Отсутствие ГБ (n=11)		p попарный	p общий
	Абс.	%	Абс.	%		
I	9	10,7	0	0,0	0,254	0,153
IIA	19	22,6	3	27,2	0,731	
IIB	9	10,7	0	0,0	0,254	
IIIA	23	27,4	2	18,2	0,515	
IIIB	20	23,8	4	36,4	0,368	
IVIA	2	2,4	0	0,0	0,605	
IVB	2	2,4	2	18,2	0,014*	

Примечание: * – $p < 0,05$

Среди больных основной группы с ГБ отмечена достоверно меньшая доля обследуемых с классом IVB по MGFA – 2,4% (95%ДИ 1,0-5,7).

Таблица 35 – Распределение пациентов основной группы по классам MGFA в зависимости от наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда

Класс MGFA	Наличие инфаркта миокарда (n=7)		Отсутствие инфаркта миокарда (n=88)		p попарный	p общий
	Абс.	%	Абс.	%		
I	0	0,0	9	10,2	0,374	0,228
IIA	2	28,6	20	22,7	0,724	
IIB	0	0,0	9	10,2	0,374	
IIIA	4	57,1	21	23,9	0,054	
IIIB	0	0,0	24	27,3	0,110	
IVIA	0	0,0	2	2,3	0,687	
IVB	1	14,3	3	3,4	0,168	

Таблица 36 – Распределение обследуемых основной группы по классам
MGFA в зависимости от ФП

Класс MGFA	Наличие ФП (n=12)		Отсутствие ФП (n=83)		p попарный	p общий
	Абс.	%	Абс.	%		
I	1	8,3	8	9,6	0,885	0,030*
IIA	0	0,0	22	26,5	0,042*	
IIB	2	16,8	7	8,5	0,363	
IIIA	7	58,3	18	21,7	<0,01	
IIIB	1	8,3	23	27,7	0,149	
IVIA	1	8,3	1	1,2	0,108	
IVB	0	0,0	4	4,8	0,437	

Примечание: * – $p < 0,05$

Отмечена достоверно ($p < 0,01$) более высокая частота класса MGFA IIIA у больных основной группы с ФП – 58,3% (95%ДИ 25,6-91,1).

Таблица 37 – Распределение пациентов основной группы по MGFA в
зависимости от ИБС

Класс MGFA	Наличие ИБС (n=49)		Отсутствие ИБС (n=46)		p попарный	p общий
	Абс.	%	Абс.	%		
I	4	8,2	5	10,9	0,653	0,676
IIA	10	20,4	12	26,1	0,512	
IIB	7	14,3	2	4,4	0,098	
IIIA	11	22,5	14	30,4	0,337	
IIIB	14	28,6	10	21,6	0,444	
IVIA	1	2,0	1	2,2	0,964	
IVB	2	4,0	2	4,4	0,949	

Таблица 38 – Распределение обследуемых основной группы по классам MGFA в зависимости от наличия ожирения

Класс MGFA	Наличие ожирения (n=31)		Отсутствие ожирения (n=64)		р попарный	р общий
	Абс.	%	Абс.	%		
I	4	12,9	5	7,8	0,427	0,377
IIA	9	29,0	13	20,3	0,345	
IIB	5	16,1	4	6,3	0,123	
IIIA	5	16,1	20	31,3	0,117	
IIIB	7	22,6	17	26,6	0,675	
IVIA	0	0,0	2	3,1	0,320	
IVB	1	3,3	3	4,6	0,739	

Таблица 39 – Распределение пациентов основной группы по классам MGFA в зависимости о выявления СД 2 типа

Класс MGFA	Наличие СД 2 типа (n=20)		Отсутствие СД 2 типа (n=75)		р попарный	р общий
	Абс.	%	Абс.	%		
I	1	5,0	8	10,7	0,442	0,192
IIA	3	15,0	19	25,3	0,330	
IIB	5	25,0	4	5,3	0,008*	
IIIA	6	30,0	19	25,3	0,674	
IIIB	4	20,0	20	26,7	0,542	
IVIA	0	0,0	2	2,7	0,461	
IVB	1	5,0	3	4,0	0,843	

Среди больных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа отмечено значимое ($p < 0,01$) преобладание доли пациентов со стадией MGFA IIB – 25,0 (95%ДИ 4,2-45,8).

Проведен сравнительный анализ доли пациентов с легким (I-IIIА) и тяжелыми (IIIВ-V) классами миастении по MGFA в основной группе с учетом факторов риска, что представлено в таблице 40. Значимых различий в сравниваемых подгруппах выявлено не было.

Таблица 40 – Распределение больных основной группы с легкими (I-IIIА) и тяжелыми (IIIВ-IVА) формами миастении по классам шкалы MGFA в зависимости от факторов риска ЦВЗ

Класс MGFA	Наличие фактора		Отсутствие фактора		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Возраст старше 60 лет					
Легкие формы (I-IIIА)	47	69,1	18	66,7	0,817
Тяжелые формы (IIIВ-V)	21	30,9	9	33,3	
Мужской пол					
Легкие формы (I-IIIА)	28	73,7	37	64,9	0,368
Тяжелые формы (IIIВ-V)	10	26,3	20	35,1	
ГБ					
Легкие формы (I-IIIА)	60	71,4	5	45,5	0,081
Тяжелые формы (IIIВ-V)	24	28,6	6	54,5	
ИМ					
Легкие формы (I-IIIА)	6	85,7	59	67,1	0,307
Тяжелые формы (IIIВ-V)	1	14,3	29	32,9	
ФП					
Легкие формы (I-IIIА)	10	83,3	55	66,3	0,235
Тяжелые формы (IIIВ-V)	2	16,7	28	33,7	

Продолжение таблицы 40

Класс MGFA	Наличие фактора		Отсутствие фактора		p
	Абс.	%	Абс.	%	
ИБС					
Легкие формы (I-IIIА)	32	65,3	33	71,7	0,500
Тяжелые формы (IIIВ-V)	17	34,7	13	28,3	
Ожирение					
Легкие формы (I-IIIА)	23	74,2	42	65,6	0,400
Тяжелые формы (IIIВ-V)	8	25,8	22	34,4	
СД					
Легкие формы (I-IIIА)	15	75,0	50	66,7	0,476
Тяжелые формы (IIIВ-V)	5	25,0	25	33,3	

Был проведен корреляционный анализ количества модифицируемых факторов риска с тяжестью миастении по QMGS. Выявлена прямая корреляционная связь слабой силы количества факторов риска с баллом шкалы QMG в основной группе ($r=0,34$; $p<0,05$), что представлено на рисунке 24. Аналогичной связи количества модифицируемых факторов риска с классом шкалы MGFA не отмечено.

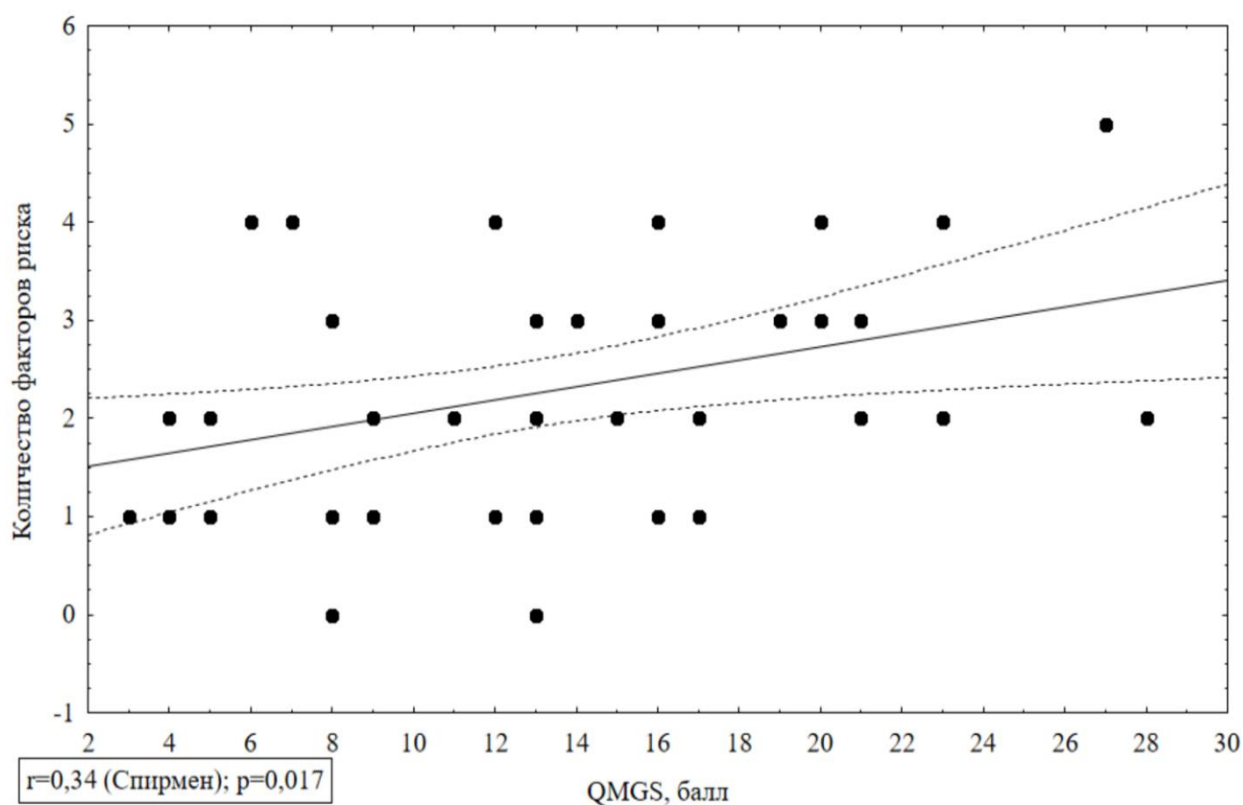


Рисунок 24 – Диаграмма рассеяния балла QMGS и количества модифицируемых факторов риска у пациентов основной группы (n=47)

3.4.3. Анализ приема лекарственных препаратов, ухудшающих течение миастении

Был проанализирован прием пациентами на момент госпитализации лекарственных препаратов, противопоказанных при миастении, но назначенных в связи с сопутствующими заболеваниями. Группы указанных лекарственных средств и их международные непатентованные названия (МНН) приведены в таблице 41.

Таблица 41 – Лекарственные средства, принимаемые пациентами
исследуемых групп на момент госпитализации (n=164)

Группа препаратов и МНН	Абс.	%
Ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А (статины) <ul style="list-style-type: none"> • Аторвастатин – 63,0% • Розувастатин – 33,3% • Симвастатин – 3,7% 	27	16,5
Бета-адреноблокаторы <ul style="list-style-type: none"> • Бисопролол – 48,0% • Метопролол – 36,0% • Соталол – 12,0% • Карведилол – 4,0% 	24	14,6
Мочегонные препараты <ul style="list-style-type: none"> • Индапамид – 47,8% • Гидрохлортиазид – 30,4% • Фуросемид – 13,1% • Хлорталидон – 8,7% 	23	14,0
Препараты, содержащие магний <ul style="list-style-type: none"> • Калия аспарагинат и магния аспарагинат – 66,7% • Ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид – 33,3% 	17	10,4
Противосудорожные препараты <ul style="list-style-type: none"> • Прегабалин – 66,7% • Карбамазепин – 33,3% 	3	1,8
Анксиолитики – гидроксизин	2	1,2
Нейролептики – хлорпротиксен	1	0,6
Антитиреоидное средство – тиамазол	1	0,6

Среди обследуемых нами пациентов лекарственные средства, потенциально ухудшающие течение миастении, принимал 71 (43,3%): 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 противопоказанные препараты, в исследуемых группах не отмечалось.

В основной группе статины принимали 18 обследуемых – 19,0% (95%ДИ 10,9-27,0), в группе сравнения – 9 – 13,0% (95%ДИ 4,9-21,2), статистически значимого различия доли пациентов, получающих указанную терапию, выявлено также не было. У 2 больных: 1 в основной и 1 – в группе сравнения, принимающих статины, наблюдалось легкое повышение уровня КФК в крови, не предполагающее диагноза статин-индуцированной миопатии.

Были сопоставлены суточные дозировки статинов в исследуемых группах, что представлено в таблице 42. Достоверного различия применяемых дозировок в сравниваемых группах не наблюдалось.

Таблица 42 – Суточные дозировки статинов в сравниваемых группах

МНН	Основная группа		Группа сравнения		p
	n	M±SD	n	M±SD	
Аторвастатин	11	18,2±8,7	6	18,3±4,1	0,725
Розувастатин	6	15,0±5,5	3	13,3±5,8	0,685
Симвастатин	1	10,0	0	-	-

В основной группе терапия бета-адреноблокаторами имела место у 16 обследуемых – 16,8% (95%ДИ 9,2-24,5), в группе сравнения – у 8 – 11,6% (95%ДИ 3,8-19,3). Статистически значимого различия доли пациентов, в сравниваемых группах получено не было.

Суточные дозировки бета-адреноблокаторов у обследуемых основной группы и группы сравнения представлены в таблице 43. Достоверного различия оцениваемых значений не наблюдалось.

Таблица 43 – Суточные дозировки бета-адреноблокаторов в исследуемых группах

МНН	Основная группа		Группа сравнения		p
	n	M±SD	n	M±SD	
Бисопролол	6	4,6±1,9	5	3,5±1,4	0,313
Метопролол	7	26,8±11,3	2	50,0	0,107
Соталол	2	80,0	1	320	н.д.
Карведилол	1	50,0	0	–	–

В основной группе 15 обследуемых – 15,8% (95%ДИ 8,3-23,3) принимали калий-выводящие мочегонные препараты, в группе сравнения – 8 – 11,6% (95%ДИ 3,8-19,3). Средние суточные дозировки указанных препаратов в исследуемых группах приведены в таблице 44.

Таблица 44 – Суточные дозировки мочегонных препаратов в исследуемых группах

МНН	Основная группа		Группа сравнения		p
	n	M±SD	n	M±SD	
Индапамид	8	2,0±0,7	3	1,7±0,5	0,419
Гидрохлортиазид	5	17,5±6,8	2	25,0	0,333
Фуросемид	2	40,0	1	40,0	н.д.
Хлорталидон	0	-	2	12,5	-

Достоверного различия доли пациентов, принимавших указанные препараты, получено не было. В рамках госпитализации имели место однократные назначения фуросемида для коррекции выявленной гиперкалиемии.

В основной группе 12 обследуемых – 12,6% (95%ДИ 5,8-19,4) принимали магний-содержащие препараты, в группе сравнения – 5 – 7,3% (95%ДИ 1,0-13,5), значимого различия указанных значений при

сравнительном анализе не обнаружено. В течение госпитализации всем пациентам препарат ацетилсалициловой кислоты был заменен на безмагниевую форму.

Терапия противосудорожными лекарственными средствами по поводу нейропатических болей проводилась 3 пациентам: 1 больная получала карбамазепин и 2 пациента принимали прегабалин.

В основной группе 2 (2,1%) обследуемых получали гидроксизин в дозах 12,5 мг/сутки и 50 мг/сутки для купирования тревожного расстройства. У 1 (1,5%) больной из группы сравнения в анамнезе имелась токсическая аденома щитовидной железы, в связи с чем пациентка принимала тиамазол. 1 (1,1%) обследуемый из основной группы на момент поступления принимал хлорпротиксен по поводу аффективных нарушений, препарат был отменен во время госпитализации.

Одновременно 3 противопоказанных или не рекомендованных при миастении препарата на момент госпитализации получали 7 (4,3 %) пациентов: 3 (3,2%) – из основной и 4 (5,8%) – из группы сравнения; 2 препарата принимали 24 (14,6%) обследуемых: соответственно, 18 (19,0%) и 6 (8,7%); 1 – 40 (24,4%): соответственно, 25 (26,3%) и 15 (21,7%). Статистически достоверных различий в сравниваемых группах по числу одновременно принимаемых противопоказанных и не рекомендованных лекарственных средств выявлено не было.

Для оценки влияния лекарственных средств, неблагоприятно влияющих на течение миастении, на состояние обследуемых с ЦВЗ (n=95), было проведено распределение пациентов на подгруппы, принимающих (n=46) и не принимающих (n=49) данные препараты. Проведен сравнительный анализ выраженности проявлений миастении по шкале QMG в полученных подгруппах, что представлено на рисунке 25.

В подгруппе принимающих не рекомендованные лекарственные средства балл QMGs составил $14,5 \pm 5,1$, в подгруппе не принимающих – $11,7 \pm 7,0$, достоверного различия выявлено не было.

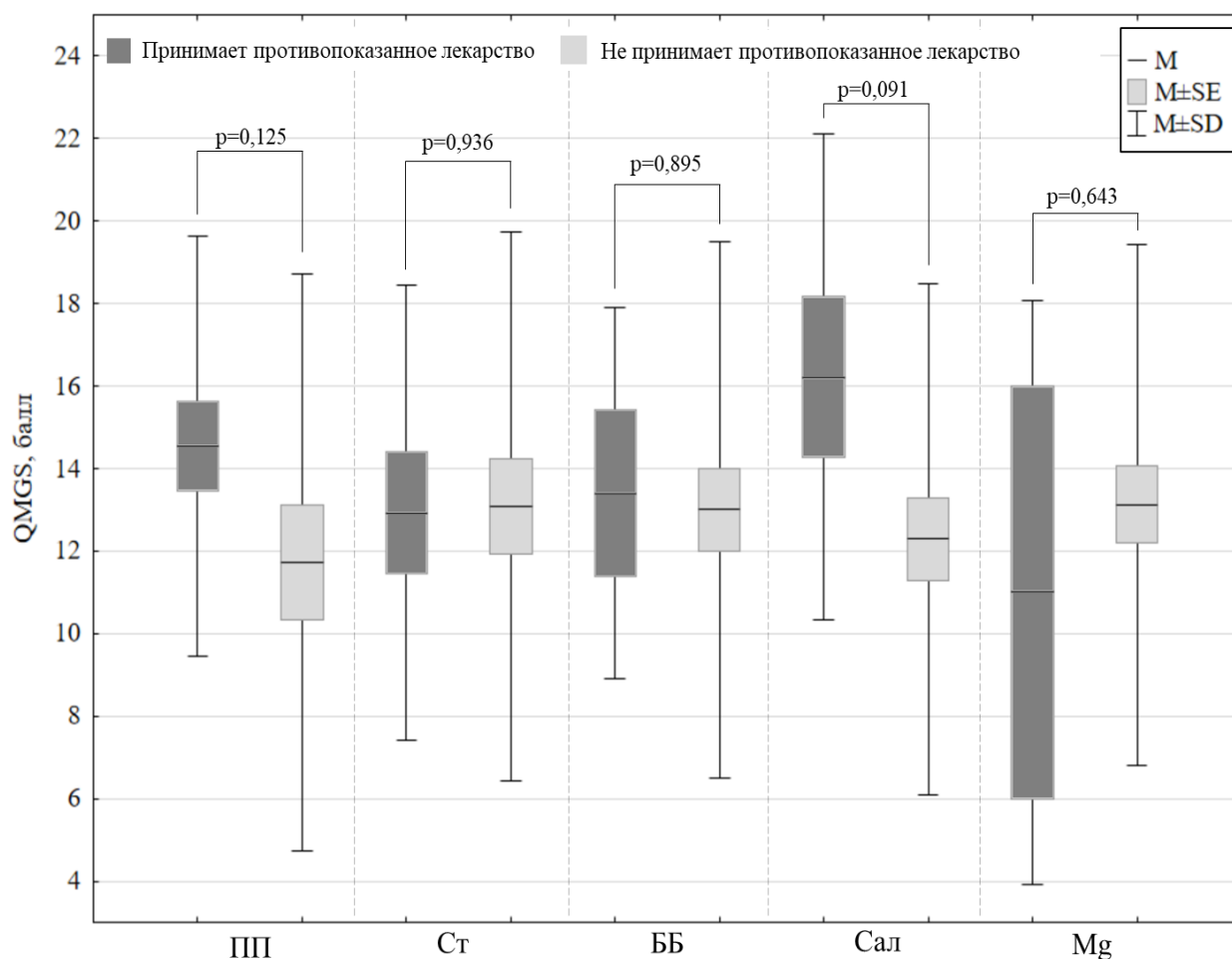


Рисунок 25 – Оценка тяжести миастении по QMGs у пациентов с ЦВЗ в зависимости от сопутствующей лекарственной терапии

Примечание: ПП – прием любого лекарственного средства, не рекомендованного при миастении; Ст – статины; ББ – бета-блокаторы; Сал – калий-выводящие мочегонные; Mg – магний-содержащие препараты

Также была выполнена сравнительная оценка подгрупп обследуемых с ЦВЗ, распределенных в зависимости от приема препаратов, не рекомендованных при миастении, по классам шкалы MGFA, что представлено в таблице 45.

Таблица 45 – Оценка миастении по классам MGFA у пациентов основной группы в зависимости от приема препаратов, ухудшающих течение миастении

Класс MGFA	Принимают препараты, ухудшающие проявления миастении		Не принимают препараты, ухудшающие проявления миастении		p попарный	p общий
	Абс.	%	Абс.	%		
I	4	8,7	5	10,2	0,802	0,155
IIA	6	13,0	16	32,7	0,024*	
IIB	4	8,7	5	10,2	0,802	
IIIA	15	32,6	10	20,4	0,177	
IIIB	14	30,4	10	20,4	0,261	
IVIA	2	4,4	0	0,0	0,140	
IVIB	1	2,2	3	6,1	0,338	

При сравнении распределения обследуемых полученных подгрупп в соответствии с классами шкалы MGFA отмечена значимо ($p < 0,05$) более высокая доля пациентов с классом IIA среди не принимающих препараты, ухудшающие течение миастении – 32,7 (95%ДИ 19,0-46,3) по сравнению с 13,0% (95%ДИ 2,9-23,2).

Результаты корреляционного анализа показателей тяжести миастении по шкалам QMG, MGFA с количеством групп принимаемых пациентами лекарственных препаратов, ухудшающих проявления миастении, представлены в таблице 46. Статистически значимых корреляционных связей выявлено не было.

Таблица 46 – Взаимосвязи (r Спирмена) значений шкал оценки состояния пациентов и количества групп лекарственных препаратов, ухудшающих течение миастении

Шкалы	Основная группа	Группа сравнения	Вся выборка
QMG	0,21	-0,09	0,15
MGFA	0,15	-0,04	0,09

3.5. Клинический случай

Для иллюстрации актуальности и значимости выполненного исследования приводится клиническое наблюдение ошибочного диагноза ОНМК. Пациент Д., 63 года, госпитализирован в неврологическое отделение №1 СЗГМУ им. И.И. Мечникова 27.11.2020 г. с жалобами на общую слабость, усиливающуюся ближе к вечеру, утомляемость, опущение век, трудность при жевании, заторможенность и гнусавость речи при длительном разговоре, а также шум в голове.

Больной работает электросварщиком, вредных привычек не имеет. Из сопутствующих факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у пациента наблюдались ГБ 3 стадии, ИБС, склеродегенеративный аортальный стеноз, хроническая сердечная недостаточность 2А стадии, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, гемодинамически не значимый.

Анамнез заболевания: болен с марта 2020 года, когда появилось опущение левого века, тяжело стало выговаривать букву «р». В июле 2020 г. пациент был проконсультирован неврологом, выставлен диагноз дисциркуляторной энцефалопатии и рекомендовано выполнение МРТ головного мозга.

По данным нейровизуализации (от 19.07.2020 г.) имели место очаговые изменения вещества мозга дистрофического и постишемического характера, участки гипointенсивного сигнала при исследовании в программе

суспензионно-взвешенного изображения в левой теменной доле и в скорлупе справа, что было расценено как проявления церебральной ангиопатии. Результаты МРТ исследования головного мозга приведены на рисунке 26.

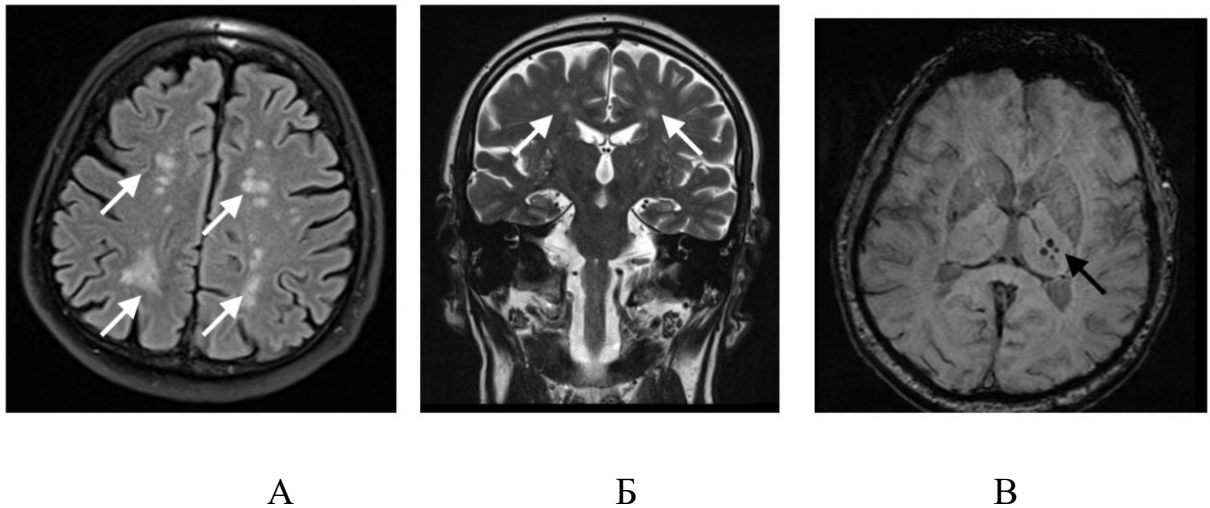


Рисунок 26 – Результаты МРТ головного мозга (томограф 3 Тл) у пациента Д. в режимах: T2-FLAIR (А), T2-взвешенного изображения (Б) и SWI (В); указаны очаги лейкоареоза (белые стрелки); гипоинтенсивного сигнала левой теменной доли (черная стрелка)

При повторных консультациях диагностическое представление сохранялось прежним, по рекомендации врача-невролога поликлиники пациент принимал курс нейрометаболических препаратов без значимого эффекта.

С 22.10.2020 г. состояние пациента значительно ухудшилось, возник полный птоз век, заторможенность и невнятность речи. В связи с прогрессированием симптомов 27.10.2020 г. пациент самостоятельно обратился в районную больницу. Учитывая наличие в анамнезе факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, возраст больного, дежурным неврологом было принято решение о госпитализации в неврологическое отделение с диагнозом: ОНМК по ишемическому типу в вертебрально-базиллярном бассейне. Была выполнена КТ головного мозга, не выявившая патологических изменений. Учитывая давность симптомов реперфузионная

терапия не проводилась, за время госпитализации было выполнено триплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, где была выявлена атеросклеротическая бляшка в области бифуркации общей сонной артерии, стенозирующая просвет на 20%. Было проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы, где определили узловое образование правой доли.

Пациент получал ацетилсалициловую кислоту 100 мг утром, аторвастатин 20 мг вечером, кандесартан 16 мг утром, индапамид 2,5 мг утром, амлодипин 10 мг вечером; внутримышечные инъекции цианкобаламина и внутривенные капельные растворы цитиколина и 25% раствора магния сульфата. На фоне проведенного лечения положительного эффекта отмечено не было, при этом пациент неоднократно информировал медицинский персонал об ухудшении состояния после введения сульфата магния.

Пациент был выписан с диагнозом ОНМК в вертебрально-базилярном бассейне (лакунарный подтип) от 22.10.2020 г.

На амбулаторном этапе при осмотре врачом-неврологом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова была заподозрена миастения, проведена проба с подкожным введением неостигмина метилсульфата, которая оказалась резко положительной, назначен прием пиридостигмина бромид в дозе 60 мг 3 раза в день и рекомендована плановая госпитализация в неврологическое отделение №1 СЗГМУ им. И.И. Мечникова с целью дообследования и подбора терапии.

В неврологическом статусе обращали на себя внимание: положительный симптом патологической утомляемости мышц век, умеренный бульбарный синдром, легкая слабость мимической мускулатуры и мышц шеи, а также разгибателей и сгибателей дистальных фаланг пальцев. Проведена оценка тяжести миастении по QMGs – 12 баллов. Пациенту была выполнена электронейромиография, где выявлено нарушение надежности проведения нервно-мышечной передачи по постсинаптическому типу (в круговой мышце

глаза декремент в покое – 24%, после нагрузки – до 21%, в дельтовидной мышце справа декремент в покое – 21%, после нагрузки – до 39%).

На основании данных жалоб и анамнеза, неврологического статуса (патологический феномен мышечной утомляемости и легкий парез в различных группах мышц), положительной реакции на назначение АХП, на догоспитальном этапе и положительного декремент-теста выставлен диагноз – миастения, генерализованная форма, 3В стадия по MGFA с умеренно выраженными нарушениями краниальных, бульбарных мышц, мускулатуры конечностей, вовлечением дыхательной мускулатуры.

Пациенту была назначена симптоматическая терапия пиридостигмином бромидом в дозе 240 мг в сутки и патогенетическая – метилпреднизолоном в дозе 48 мг в сутки, на фоне приема которых отмечена положительная динамика. Ввиду наличия атеросклероза церебральных артерий и отсутствия отрицательной динамики на фоне приема аторвастатина было принято решение продолжить гипохолестеринемическую терапию в подобранной дозе под контролем клинических проявлений и лабораторных показателей.

Приведенный пример показывает трудность дифференциальной диагностики клинических проявлений у пациентов с классическим дебютом миастении, которые ошибочно были приняты за проявления церебрального инсульта стволовой локализации. Наличие птоза в сочетании с бульбарными расстройствами, не укладывающихся в топический диагноз стволового поражения, а также данных о длительном анамнезе болезни было достаточно для проведения диагностических мероприятий, направленных на подтверждение генерализованной миастении и исключение диагноза ОНМК.

Также обращало на себя внимание назначение пациенту лекарственных препаратов, категорически противопоказанных пациенту с миастенией и способных спровоцировать развитие миастенического криза.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время вследствие тенденции к повышению среднего возраста дебюта миастении [59; 224] и увеличения продолжительности жизни пациентов [60; 225], а также с учетом накопления с возрастом сопутствующей патологии [26], в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний [223], вопрос коморбидности миастении с сопутствующими болезнями и в первую очередь с ЦВЗ является актуальным и значимым.

В проведенном исследовании мы сравнивали показатели у обследуемых с миастенией двух групп: основной – с сопутствующим ЦВЗ в анамнезе (n=95) и сравнения – без клинических признаков ЦВЗ (n=69). Несмотря на наличие публикаций, указывающих, что возраст не играет значимой роли для выраженности клинических проявлений миастении [4; 71; 143], нами были введены возрастные границы и сформированы подгруппы для сравнительного анализа. В основной группе доля больных с поздним дебютом миастении незначительно преобладала над пациентами с ранним дебютом – 53,7% и 46,3%, в группе сравнения – наоборот, 46,4% против 53,6%, достоверного различия сравниваемых показателей не наблюдалось.

По последним опубликованным данным отмечен рост числа больных с дебютом в пожилом возрасте [60; 64; 122; 123]. В нашей работе доля обследованных старше 60 лет на момент госпитализации составила 67,1%, больных с поздним дебютом миастении – 50,6%, что соответствует современным представлениям о «старении» миастении [60; 67; 224]. Однако, стоит учесть, что минимальный возраст пациентов, включенных в наше исследование, был 35 лет.

Статистически значимых различий по полу между сравниваемыми группами отмечено не было, в то же время, доля женщин в каждой из групп и по всей выборке была больше, чем мужчин, и соотношение женщин и мужчин составило – 1,5:1.

Однако, с повышением возраста доля женщин в выборке уменьшалась, тогда как доля мужчин возрастала. Полученные данные в нашем исследовании сопоставимы с эпидемиологическими показателями, приведенными в литературе [42; 66; 98; 99; 143].

Доля больных с генерализованной формой миастении во всей выборке составила 88,4%, соотношение генерализованной и глазной форм было 7,6:1. Полученные показатели также согласуются с литературными данными [119].

Среди известных провоцирующих факторов развития миастении первое место занимал стресс – 11,0% (95%ДИ 6,1-15,8), второе – инфекционные заболевания – 7,3% (95%ДИ 3,3-11,3). Полученные показатели также не противоречат общемировым литературным данным [30; 162]. Коронавирусная инфекция, которая нередко предшествует развитию миастении [174; 229], в нашем исследовании была диагностирована перед дебютом миастении в 3,7% (95%ДИ 0,8-6,6) случаев. В 1 (0,6%) случае миастения развилась у мужчины 69 лет через 2 недели после вакцинации от SARS-CoV-2, что соотносится с аналогичными случаями по данным литературы, где преобладали лица мужского пола пожилого возраста [183; 211].

Выставление диагноза миастении при первичном приеме в нашем исследовании составило 47,7% (95%ДИ 38,2-57,2), что согласуется с данными реестра клиники Дьюка – 48,0% (n=294) [224], но отличается с данными отечественных авторов [4; 57]. В исследовании А.Н. Халмурзиной и соавт. (2020), правильно выставленный диагноз миастении при первичном приеме в сравнении с нашими данными был значимо выше 66,4% (n=186, p<0,05), а в исследовании А.Б. Хуршилова и соавт. (2017), наоборот, ниже – 32% (n=25, p<0,05) [55; 57]. Различия показателей, вероятно, связаны с объемом выборки и демографическими данными.

Наиболее частным ошибочным заболеванием, выставляемым в дебюте миастении, было ОНМК – 21,1% (95%ДИ 13,3-28,9). Полученные данные согласуются с результатами, полученными другими отечественными исследователями 14,3-23,1% [7, 104]. Среди ошибочных диагнозов ОНМК

фигурировало в 40,4% (95%ДИ 27,2-53,5), что также соответствуют данным других исследований, где инсульт занимал первое место [4; 30; 57; 224].

Вторым по частоте встречаемости ошибочным диагнозом выставлялась хроническая ишемия мозга – в 14,7% (95%ДИ 7,9-21,4) случаев среди первично выставленных диагнозов и в 28,1% (95%ДИ 16,0-40,1) среди ошибочных диагнозов. Полученные данные отличаются от результатов А.Н. Халмурзиной и соавт. (2020): 14,7% и 7,1% ($p<0,05$), что вероятно связано с разным возрастом обследуемых, включенных в исследование, объемом выборки и особенностями дизайна исследований.

Таким образом, в 35,8% (95%ДИ 26,6-44,9) всех случаев при первичном приеме пациента врачом-неврологом выставлялся диагноз ЦВЗ, что составило 2/3 всех случаев ошибочных диагнозов – 68,4% (95%ДИ 56,0-80,9), и является подтверждением актуальности данного исследования и необходимости более тщательной дифференциальной диагностики данных состояний. По данным D.B. Sanders и соавт. (2021) сосудистые заболевания в дебюте миастении также выставлялись чаще других заболеваний, однако, статистически значимо реже, чем в проведенном нами исследовании – 13,1% ($n=80$, $p<0,05$) [224]. Указанное различие объясняется демографическими данными и объемом выборки исследуемых, включенных в работу.

Для выяснения причин, наталкивающих клиницистов к ошибочной диагностике ОНМК, вся выборка была перераспределена на две группы: 1-я – пациенты с ошибочным ОНМК в дебюте миастении ($n=23$); 2-я – больные с другими первично-выставленными диагнозами в т.ч. с миастенией ($n=141$). Между данными группами проводилось сопоставление жалоб, тяжести миастении, возраста и характера начала заболевания. Для больных 1-й группы были характерны: пожилой возраст ($p<0,001$), поздний дебют миастении ($p<0,05$), большая выраженность по классам шкалы MGFA, более частое вовлечение бульбарной мускулатуры с жалобами на дизартрию, дисфагию, дисфонию ($p<0,05$), острое начало заболевания ($p<0,001$).

Согласно полученным нами данным острый дебют в группе пациентов с ошибочным ОНМК (n=23) фигурировал в 47,8% (95%ДИ 25,7-69,9) случаев, что достоверно ($p<0,05$) меньше, чем в исследовании L. Digala и соавт. (2020) – 86%, но соответствует данным другого исследования – 48% [54]. Дебют миастении с бульбарных нарушений в 1 группе определен в 39,1% (95%ДИ 17,6-60,7) случаев, что согласуется ($p>0,05$) с данными других исследований – 35,5% [54], 38,1% [115] и сходится с описаниями различных клинических случаев, приведенными в таблице 1 [48; 132; 161; 164; 166; 175; 213].

Из всех пациентов (n=23), которым при первичном приеме было заподозрено ОНМК, в стационар госпитализировались 18 (78,3%) человек. Всем поступившим было выполнено КТ головного мозга, однако, данных за острую патологию вещества головного мозга обнаружено не было. Ввиду того, что КТ исследование может не выявлять очагового поражения головного мозга в 50% случаев в течение первых 6 часов и в 20% – в течение первых суток [12; 58]: 6 пациентов были выписаны с диагнозом «ОНМК в вертебрально-базилярном бассейне». Остальным диагноз церебрального инсульта был исключен: 5 больным выставлена декомпенсация хронической ишемии мозга, 7 – подтверждена миастения. В приводимых клинических случаях (таблица 1) пациенты поступали или выписывались с ОНМК/ТИА, где предполагаемым сосудистым бассейном также был ВББ [50; 48; 132; 161; 164; 166; 175; 213]. По нашим данным в 61% (n=11) случаев после госпитализации миастения не была выявлена и пациент оставался с ошибочным диагнозом ЦВЗ.

Стоит отметить, что отсутствие данных о наличии ЦВЗ на момент дебюта миастении и/или сопутствующих факторах риска, не позволяет сказать: являлось ли имеющееся в анамнезе ЦВЗ и/или его факторы риска предикторами к постановке ОНМК в дебюте миастении.

В литературе описаны симптомы, характерные для пациентов с миастенией, манифестирующей в пожилом возрасте [2; 4; 67; 97; 98], однако особенностей миастении в сочетании с цереброваскулярной патологией нам

не встретилось. В проведенном исследовании мы не отметили различий в жалобах пациентов при госпитализации в группах пациентов в зависимости от наличия ЦВЗ ($p>0,05$), при этом самой частой жалобой в основной группе была общая слабость – 66,7% (95%ДИ 55,3-78,1).

При оценке неврологического статуса между группами были выявлены достоверные различия доли обследованных, имеющих дизартрию ($p<0,05$), дисфонию ($p<0,001$), слабость в руках ($p<0,05$), анизорефлексию ($p<0,01$), рефлексы орального автоматизма ($p<0,001$), псевдобульбарный синдром ($p<0,01$), пирамидную недостаточность ($p<0,05$), вестибулярные расстройства ($p<0,01$).

Пирамидная недостаточность, ПБС чаще выявлялись у пациентов основной группы, что независимо от миастении характерно для больных с ХИМ при ЦВЗ [49]. Однако, такие симптомы как дизартрия и дисфония при объективном осмотре могли трактоваться двояко: в пользу слабости бульбарной мускулатуры при миастении или как проявление ПБС у больных с ЦВБ. С одной стороны, бульбарные проявления в дебюте миастении у лиц пожилого возраста могут натолкнуть клиницистов на диагноз ОНМК, или, в комплексе с рефлексами орального автоматизма, расцениваться как проявления ПБС при ХИМ. С другой стороны, изначально имеющийся ПБС у пациентов с ЦВЗ может привести к неверной оценке тяжести симптомов в дебюте миастении: дизартрия и/или дисфония будут трактоваться как бульбарные проявления миастении, что приведет завышению тяжести клинической картины. Сравнительный анализ тяжести миастении (QMGS) у пациентов в зависимости от ПБС, наглядно показал, что при наличии ПБС у пациентов в основной группе балл QMGS был статистически значимо выше при межгрупповом ($p<0,05$) и внутригрупповом ($p<0,0001$) сравнении. При этом аналогичного результата при сопоставлении подгрупп без ПБС выявлено не было, что позволяет говорить о возможном завышении балла QMGS у обследованных с дисфонией, дисфагией и дизартрией.

При оценке вестибулярных расстройств было определено, что доля больных с атаксией при пальце-носовой пробе в основной группе была больше ($p < 0,05$), чем при пяточно-коленной, что, вероятно, можно объяснить достоверно большим процентом больных в основной группе с выявленной слабостью в руках ($p < 0,05$), но не в ногах ($p > 0,05$). Слабость в руках вызвана ранним и избирательным поражением дельтовидных мышц [20], однако, не объясняет причину по которой большее число больных со слабостью в верхних конечностях преобладало именно в группе обследуемых с ЦВБ.

При оценке тяжести миастении по шкале QMG был выявлен более высокий балл в основной группе по сравнению с группой без ЦВБ: $13,0 \pm 6,7$ против $9,6 \pm 4,9$ ($p < 0,01$), при этом значимого различия классов шкалы MGFA не отмечалось ($p > 0,05$). Несмотря на прямую взаимосвязь QMGs с классами MGFA по всей выборке ($r = 0,71$ $p < 0,0001$), которая согласуется с данными С. Barnett и соавт. (2012) ($r = 0,54$ $r < 0,0001$), достоверное различие было определено только по QMGs, что, вероятно, связано с более детальной оценкой состояния по сравнению с шкалой MGFA и свидетельствует о целесообразности использования QMGs в качестве основной шкалы тяжести миастении [15; 228].

При детальном анализе вовлеченности разных групп мышц отличия были выявлены не только по общему баллу QMGs ($p < 0,01$), но и по субшкалам: скелетно-мышечным ($p < 0,05$) и дыхательным ($p < 0,05$). Несмотря на то, что в основной группе средний балл дыхательных расстройств, который выставляется в зависимости от процента фЖЕЛ от должной, был выше: при сравнении абсолютных значений фЖЕЛ достоверного различия между группами выявлено не было. Это позволяет признать маловероятным вариант возможного развития опосредованной гипоксической энцефалопатии [91; 235], как фактора развития ХИМ [36].

При анализе результатов инструментальных методов (КТ органов грудной клетки, электронейромиографии) значимых особенностей в сравниваемых группах не замечено, в то же время, при сравнении

лабораторных показателей, в первую очередь, электролитного состава крови – было выявлено статистически значимое различие уровня свободного кальция крови. В группе больных с ЦВЗ показатель был ниже ($1,204 \pm 0,06$ ммоль/л – в основной группе, $1,239 \pm 0,05$ ммоль/л – группе сравнения; $p < 0,01$), однако значения в обеих группах были в пределах референтных значений. Полученные данные могут отражать начинающуюся хроническую почечную недостаточность вследствие последствия гипертонического нефросклероза [145], что требует дальнейшего изучения.

Сопоставление иммунологических показателей крови между группами не выявило особенностей как в процентном соотношении положительных форм, так и в абсолютных значениях. При корреляционном анализе была определена прямая линейная связь слабой силы уровня ААТ к АХР в крови с тяжестью миастении по шкалам QMG ($r=0,24$), MGFA ($r=0,23$) по всей выборке и MGFA ($r=0,34$) в основной группе. В общемировых источниках подобные данные неоднозначны: часть исследователей также выявила корреляцию между данными показателями [74; 84; 206], однако, большинство исследователей указывали на отсутствие четкой зависимости между уровнем ААТ к АХР и тяжестью миастении [135; 137; 185; 203; 228]. Указанное обстоятельство не позволяет, в частности, считать снижение ААТ в крови маркером улучшения клинического течения миастении [116].

Оценка суточной нагрузки лекарств и других методов лечения миастении (ПФ, ПТ ГКС, тимэктомия), а также сравнение доли больных, которым были назначены данные виды терапии – различий не показало ($p > 0,05$). В то же время при корреляционном анализе показателей тяжести миастении (QMGs, MGFA) с суточной дозировкой пиридостигмина бромиды была выявлена достоверная линейная взаимосвязь по всей выборке и в каждой из групп. Выявленная корреляция была прямой и имела умеренную или слабую силу. Данная корреляционные взаимосвязи логично обосновываются тем, что при отягощении течения миастении присутствует необходимость повышения дозировки АХП [149].

Нами была проведена оценка когнитивных функций, проанализированы сопутствующие факторы риска и лекарственные препараты, принимаемые пациентами, но противопоказанные при миастении между сравниваемыми группами. Выполнен сравнительный внутригрупповой анализ по наличию/отсутствию определенного фактора в анамнезе, наличию/отсутствию когнитивных нарушений, приему/не приему лекарственного препарата, а также корреляционный анализ с клиническими проявлениями у пациентов с ЦВЗ.

При оценке когнитивных функций у пациентов основной группы определялся достоверно меньший балл по всем трем шкалам: MMSE, МОСА и FAB ($p < 0,0001$), что подтверждает наличие когнитивного дефицита, характерного для больных с ЦВЗ [17]. В литературе представлено несколько мета-анализов, показавших, что у пациентов с миастенией наблюдается снижение показателей различных когнитивных функций в сравнении со здоровыми людьми [79; 81; 82]. Было доказано, что в группе больных миастенией и когнитивным дефицитом балл QMGS был выше, чем у пациентов с миастенией без когнитивного дефицита [9]. Определено, что более высокий класс по шкале MGFA ассоциирован с умеренными когнитивными нарушениями [134]. На основании данных работ может быть сформировано мнение, что когнитивная дисфункция, лежащая в основе ЦВЗ [19], играет роль в ухудшении миастении, что и показано в нашем исследовании на основании различия баллов QMGS в группах в зависимости от наличия ЦВЗ. Однако, при сравнении тяжести миастении внутри основной группы в подгруппах в зависимости от наличия когнитивного дефицита, значимого различия нами не отмечено.

С другой стороны, скорость выполнения некоторых когнитивных задач может зависеть от мышечной утомляемости, сопутствующих заболеваний (СД 2 типа), а также из-за замедленности восприятия и моторики [110; 182]. Имеются исследования, показавшие, что причиной когнитивного дефицита может быть центральный холинергический дефицит при миастении [103] и

структурно-функциональные изменения головного мозга – уменьшение объема серого вещества в поясной извилине и нижней теменной доле [218]. Если предположить, что первопричиной когнитивной дисфункции является прямое или/и опосредованное воздействие миастении, а не ХИМ, то наличие имеющихся в анамнезе факторов риска ЦВЗ у пожилых людей плюс ошибочная интерпретация неврологического статуса, как в примере с ПБС, могут натолкнуть клиницистов на ошибочный диагноз ЦВЗ, однако данный вопрос остается дискуссионным.

Более высокий исходный уровень стресса приводит к ухудшению течения миастении, а уровень депрессии и возраст могут рассматриваться предикторами тяжести миастении [202]. В нашей работе обе группы были сопоставимы по баллам HADS и доле больных с выраженной тревогой и депрессией, что исключало возможный факт влияния аффективных расстройств на тяжесть и течение миастении. В тоже время при внутригрупповом анализе пациентов с ЦВЗ статистически значимо более высокий балл QMGS был у в подгруппе обследуемых с клинически выраженной депрессией, что подтверждается наличием прямой корреляцией между данными показателями QMGS и HADS-D и согласуется с литературными данными [202; 230]. По шкале MGFA аналогичный результат получен не был, что, вероятно, связано с более простой градацией шкалы MGFA.

Сравнение доли больных, имеющих такие факторы риска ЦВЗ как ГБ, ИБС, ожирение, СД, ФП, инфаркт миокарда определило, что в общей выборке и в каждой из групп чаще остальных встречалась ГБ, при этом в основной группе пациентов с ГБ было достоверно больше ($p < 0,001$) чем в группе сравнения. Отсутствие значимого различия по другим факторам дает основание предполагать, что именно ГБ является основной причиной развития ЦВЗ у больных с миастенией. Уровень артериального давления и распространенность ГБ увеличиваются с возрастом [223], что подтверждается полученными нами результатами, где большая часть больных (67,1%) была

представлена лицами пожилого и старческого возраста. Известно, что ГБ является наиболее значимым фактором риска ЦВЗ [89; 144], полученные нами результаты не противоречат литературным данным.

Гиперлипидемия также является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта [181; 242], однако, в нашем исследовании уровень холестерина на момент госпитализации был определен лишь у 31% больных, при этом различия доли больных с гиперхолестеринемией между группами не отмечалось.

В 2020 году была опубликована работа, где демонстрировалось отрицательное влияние ожирения на качество жизни больных с миастенией [111]. В другом исследовании было доказано, что пациенты с миастенией и ИМТ более 23 имели более высокую частоту послеоперационных осложнений после тимэктомии [148]. В нашем исследовании группы были сопоставимы по доле пациентов, имеющих ожирение, пациенты были абсолютным значениям ИМТ, не было найдено взаимосвязи тяжести миастении с ИМТ. Полученные результаты не позволяют однозначно утверждать о возможном влиянии данного фактора на тяжесть миастении.

При сравнении комбинаций модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у обследуемых с миастенией в зависимости от коморбидности с ЦВЗ различий выявлено не было. Почти во всех комбинациях присутствовала ГБ, что может быть объяснено тем, что ГБ является наиболее распространенным заболеванием не только среди больных с ЦВЗ, но и в популяции в целом [144; 200].

Внутригрупповой анализ тяжести миастении по баллу QMGS по каждому из факторов риска ЦВЗ выявил различия среди обследуемых, имеющих в анамнезе ФП ($p < 0,05$) и ИБС ($p < 0,05$): пациенты основной группы, у которых присутствовали данные патологии набрали более высокий балл QMGS, чем обследуемые этой же группы, но без данных заболеваний. Анализ тяжести миастении по классам шкалы MGFA в основной группе схожих различий не показал. Отличия, выявленные только по QMGS, могут быть

объяснены форматом статистического анализа: в градации шкалы QMG сравнивались абсолютные показатели, в то время как по MGFA оценивалось различие частоты встречаемости согласно классу шкалы.

В нашем исследовании была обнаружена взаимосвязь количества модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и QMGS. Аналогичная корреляция количества сопутствующих заболеваний и тяжести миастении по классификации MGFA была выявлена в диссертационной работе А.Б. Хуршилова (2017). В исследовании А.Н. Халмурзиной было показано, что пациенты с более тяжелыми классами по шкале MGFA (IIIB и IVA) имели больше сопутствующих патологий, чем с легкими (I-IIIА). Из полученных данных следует, что количество сопутствующих заболеваний, в т.ч. фактор риска сердечно-сосудистых осложнений играет значимую роль в ухудшении течения миастении.

Среди лекарственных препаратов, противопоказанных при миастении, пациенты обеих групп были вынуждены принимать препараты, корригирующие факторы сердечно-сосудистого риска, а именно: статины (16,5%), бета-адреноблокаторы (14,6%), калий-выводящие мочегонные (14,0%) и магний-содержащие препараты (10,4%). Реже использовались антиконвульсанты (1,8%) для купирования болевых синдромов. Различий в процентном соотношении доли больных, получающих не рекомендованные лекарственные средства, количества групп препаратов, а также различия абсолютных значений суточных дозировок в сравниваемых группах не определялось. По данным литературы для пациентов с ЦВЗ свойственна недостаточная приверженность лечению [39].

При оценке тяжести миастении по QMGS внутри основной группы у больных, принимающих и не принимающих данные группы препаратов, значимого различия не отмечалось. Анализ тяжести миастении по классам шкалы MGFA при внутригрупповом сравнении также не показал различий.

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 малой информативности КТ головного мозга, не позволяет с полной уверенностью исключить ОНМК. Инсульт как наиболее распространенная патология среди заболеваний, поражающий нервную систему, занимает лидирующее место в списке ошибочных диагнозов в дебюте миастении и выставляется по данным литературы в 14,3-23,1% случаев. По полученным нами данные ОНМК также находилось на первом месте среди ошибочных диагнозов и составило – 21,1%.

Для определения причин, приводящих к ошибочному ОНМК, мы разделили всю выборку на группы пациентов, которым был выставлен ошибочный диагноз инсульта в дебюте миастении (n=23) и больных, которым были установлены другие диагнозы, в т.ч. миастения (n=141) и проведен сравнительный анализ анамнестических данных. Полученные результаты исследования позволили дополнить разобщенную картину клинических случаев ошибочных диагнозов ОНМК в дебюте миастении и определить факторы, приводящие к ошибочному диагнозу: пожилой возраст пациентов; поздний дебют миастении, жалобы бульбарного характера, острое начало симптомов, более тяжелые формы миастении по шкале MGFA (IIIB-V) в дебюте заболевания.

Для многих лиц пожилого и старческого возраста в т.ч. и с миастенией, характерно наличие ЦВЗ в анамнезе. Нами были определены особенности клинической картины аутоиммунного заболевания коморбидного с ЦВЗ. Для решения поставленной задачи все пациенты с миастенией были поделены на

две группы в зависимости от наличия ЦВЗ: основную – с ЦВЗ (n=95) и группу сравнения – без ЦВЗ (n=69). Для обследуемых основной группы были характерны неврологические симптомы и синдромы, типичные для пациентов с ЦВЗ: рефлексы орального автоматизма, анизорефлексия, пирамидная недостаточность, в то же время, в этой группе была отмечена большая частота больных с дизартрией и дисфонией. Показано, что бульбарные проявления могут носить двойственный характер: трактоваться как проявления псевдобульбарного синдрома или как клинические проявления миастении. При оценке тяжести миастении был отмечен достоверно более высокий балл шкалы QMG у пациентов с ЦВЗ в анамнезе по сравнению с группой сравнения, что говорит о более тяжелом течении миастении.

В рамках сравнительного анализа и уточнения особенностей ЦВЗ у больных миастенией были оценены факторы риска в группах, проведено тестирование когнитивных функций в обеих группах и уточнены лекарственные препараты, принимаемые пациентами по поводу сопутствующих заболеваний, но не рекомендованных при миастении. В основной группе в значительной степени преобладала доля больных с когнитивными нарушениями, что является основой ЦВЗ и главной причиной, отягощающей течение миастении. Среди основных сердечно-сосудистых факторов риска – ГБ, ИБС, инфаркт миокарда, ФП, СД и ожирение – только ГБ определялась достоверно чаще в основной группе и была расценена как фактор, влияющий на ЦВЗ у больных миастенией. Особенности дозировок, приема не рекомендованных при миастении препаратов в сравниваемых группах не наблюдалось.

Для уточнения дополнительных предикторов, оказывающих влияние на течение миастении у пациентов с ЦВЗ нами был проведен внутригрупповой анализ тяжести миастении методом деления обследуемых на подгруппы по наличию/отсутствию фактора риска, наличию/отсутствию когнитивных и тревожных расстройств, приему/не приему лекарственных средств, не рекомендованных при миастении. По полученным данным предикторами,

ухудшавшими состояние пациентов с миастенией и ЦВЗ были: клинически выраженная депрессия, ИБС и ФП.

Таким образом, проведенное исследование позволило уточнить причины ошибочной диагностики инсульта в дебюте миастении и особенности клинической картины у пациентов коморбидных по миастении и ЦВЗ, а также определить большую выраженность клинических проявлений при наличии когнитивных нарушений, депрессии по HADS, клинико-анамнестических сведений о ФП и ИБС.

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 оценки 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, $17,8\pm7,2$ и $12,3\pm5,9$, $p<0,05$); ишемическая болезнь сердца (баллы, соответственно, $15,0\pm5,8$ и $10,6\pm6,1$, $p<0,05$); значения госпитальной шкалы тревоги и депрессии, соответствующее клинически выраженной депрессии (соответственно, $21,0\pm5,5$ и $12,0\pm5,9$, $p<0,05$).

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 в приложении Б.

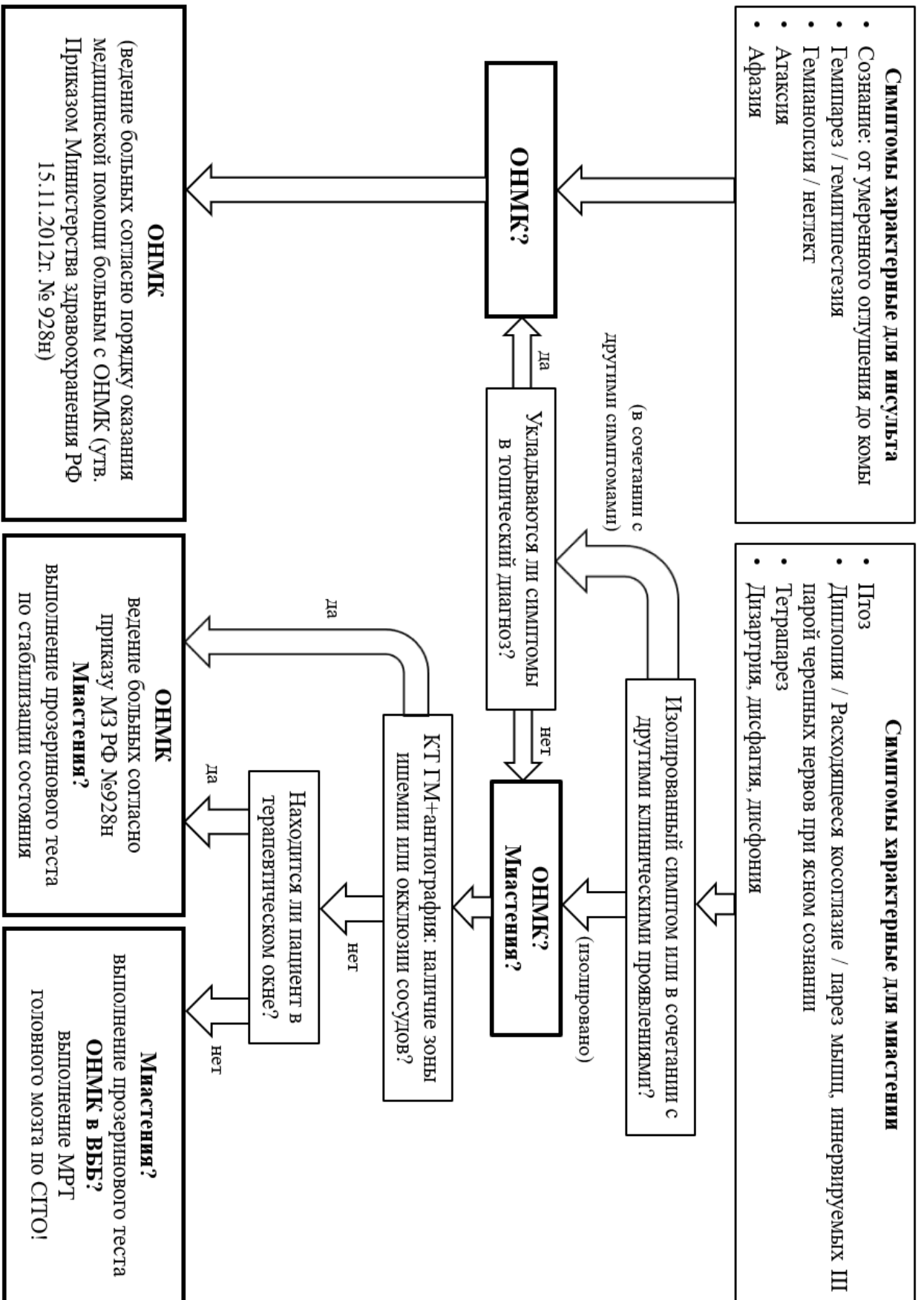
3. Выявление миастении у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями предусматривает необходимость коррекции проводимой лекарственной терапии, направленной на модификацию факторов риска цереброваскулярных заболеваний.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А – Шкала количественной оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS)

Предмет исследования	Отсутствует	Умеренный	Средний	Тяжелый
Тяжесть (выраженность симптома)	0	1	2	3
Диплопия при боковом взгляде влево или вправо, с	61	11-60	1-10	Спонтанно
Птоз (взгляд вверх), с	61	11-60	1-10	Спонтанно
Мышцы лица	Нормальное закрытие века	Полное, слабое, некоторое сопротивление	Полное, без сопротивления	Неполное
Глотание ½ стакана воды	Нормальное	Минимальное покашливание	Тяжелое кашлянье, удушье или носовая регургитация	Не может глотать
Разговор после счета вслух от 1 до 50 (начало дизартрии)	Отсутствует на 50	Дизартрия на 30-49	Дизартрия на 10-29	Дизартрия на 9
Вытягивание правой руки (90°, сидячее положение), с	240	90-239	10-89	0-9
Вытягивание левой руки (90°, сидячее положение), с	240	90-239	10-89	0-9
Жизненная емкость легких, % от должного	≥80	65-79	50-64	<50
Динамометрия, правая рука, кгВ				
мужчина	≥45	15-44	5-14	0-4
женщина	≥30	10-29	5-9	0-4
Динамометрия, левая рука, кгВ				
мужчина	≥35	15-34	5-14	0-4
женщина	≥25	10-24	5-9	0-4
Подъем головы (45° в положении лежа на спине), с	120	30-119	1-29	0
Вытягивание правой ноги (45° в положении лежа на спине), с	100	31-99	1-30	0
Вытягивание левой ноги (45° в положении лежа)	100	31-99	1-30	0

Приложение Б – Алгоритм дифференциальной диагностики ОНМК и острого дебюта миастении



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААТ – аутоантитела

АХП – антихолинэстеразные препараты

АХР – ацетилхолиновый рецептор

ГБ – гипертоническая болезнь

ГКС – глюкокортикостероидные средства

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

КФК – креатинфосфокиназа

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МНН – международное непатентованное название

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ – отношение шансов

ПАИ – постактивационное истощение

ПАО – постактивационное облегчение

ПБС – псевдобульбарный синдром

ПТ – пульс-терапия

ПФ – плазмаферез

СД – сахарный диабет

ТИА – транзиторная ишемическая атака

фЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФП – фибрилляция предсердий

ХИМ – хроническая ишемия мозга

ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

ЦС – цитостатик

COVID-19 – Коронавирусная инфекция 2019 года (от англ. COrona VIRus Disease 2019)

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

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

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)

MuSK – мышечно-специфическая тирозинкиназа (от англ. Muscle-specific tyrosine kinase)

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

SARS-CoV-2 – тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2 (от англ. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, Т.М. Дифференциальная диагностика дебюта генерализованной формы миастении / Т.М. Алексеева, В.Д. Косачев, О.А. Крейс // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием Давиденковские чтения: Сборник тезисов, 2015. – С. 13–14.
2. Алексеева, Т.М. Клинико-иммунологические особенности миастении и подходы к ее терапии у лиц пожилого возраста (обзор литературы) / Т.М. Алексеева, В.Д. Косачев, А.Н. Халмурзина // Нервно-мышечные болезни – 2016. – с. Т. 6, № 3. – С. 10–16.
3. 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, Санкт-Петербург, 14 апреля 2022 года. – Санкт-Петербург: ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022. – С. 11-15.
4. Анализ клинических проявлений и диагностики миастении с дебютом в пожилом возрасте / А.Н. Халмурзина, Т.М. Алексеева, С.В. Лобзин [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 53–63.
5. Боголепова, А.Н. Депрессия у пациентов с церебральной микроангиопатией / А.Н. Боголепова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 83–90.
6. Боголепова, А.Н. Сосудистые когнитивные нарушения / А.Н. Боголепова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 10. – С. 17–23.
7. Бондаренко, О.К. Трудности диагностики миастении и полимиозита / О.К. Бондаренко, Д.Б. Бондаренко // Молодой ученый. – 2016. – Т. 133, № 29-2. С. 5-7.
8. Валидация русскоязычной версии госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции / М.А. Морозова, С.С. Потанин, А.Г. Бениашвили [и др.] // Профилактическая медицина. – 2023. Т. 26, № 4. – С. 7–14.
9. Взаимосвязь когнитивных нарушений и клинических проявлений миастении / Э.Р. Алибеков, В.В. Голдобин, Х.Ф. Юлдашев [и др.] // Неврологический вестник. – 2023. – Т. 55, № 1. – С. 15-24.
10. Гехт, Б.М. Нервно-мышечные болезни / Б.М. Гехт, Н.А. Ильина – М.: Медицина, 1982. – 352 с.
11. Гладышев, С.С. Особенности клиники, течения и лечения миастении у лиц пожилого и старческого возраста / С.С. Гладышев, Б.М. Гехт, Е.А. Коломенская // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1986. – Т. 11. – С. 23–24.
12. Гомбоева, Н.А. Нейровизуализация инфаркта головного мозга в клинической практике / Н.А. Гомбоева // Вестник Бурятского

Государственного университета Медицина и Фармация. – 2014. – № 12-1. – С. 129–133.

13. Гусев, Е.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миастении. / Гусев Е.И., Гехт А.Б. – Москва: Всероссийское общество неврологов, 2013. – 29 с.

14. Дедаев, С.И. Антитела к аутоантигенным мишеням при миастении и их значение в клинической практике / С.И. Дедаев // Нервно-мышечные болезни. – 2012. – № 2. – С. 6–15.

15. Дедаев, С.И. Использование шкалы QMGs для количественной оценки тяжести двигательных расстройств у больных миастенией / С.И. Дедаев, А.Г. Санадзе, Д.В. Сиднев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 7. – С. 32-35.

16. Емелин, А.Ю. Когнитивные нарушения: руководство для врачей / А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, С.В. Воробьев. – Москва, 2019. – 416 с.

17. Емелин, Ю.А. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни / Ю.А. Емелин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 4. – С. 11–8.

18. Иванов, К.М. Миастения и миастенический синдром: проблема назначения лекарственных средств / К.М. Иванов, Т.А. Краснова // Вятский медицинский вестник. – 2018. – № 4 (60). – С. 15–20.

19. Итоги круглого стола: современные подходы к медикаментозной терапии когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии/ И.А. Вознюк, Н.Н. Заваденко, П.Р. Камчатнов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 8. – С. 147–152.

20. Клинические, электрофизиологические и иммунологические особенности миастении пожилого возраста и миастении в сочетании с тимомой / А.Г. Санадзе, Д.В. Сиднев, В.Б. Ланцова [и др.] // Патогенез. – 2003. – Т. 1, № 2. – С. 62–66.

21. Контроль дислипидемии в профилактике повторных ишемических нарушений мозгового кровообращения (заключение экспертов) / М.М. Танащян, Н.А. Шамалов, И.А. Вознюк [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 108–113.

22. Конькова, Д.Ю. Аффективные нарушения при миастении / Д.Ю. Конькова, В.Н. Карнаух В.Н. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 21–4.

23. Конькова, Д.Ю. Эпидемиология и клиническая характеристика миастении в Амурской области: дисс. ...канд. мед. наук. / Д.Ю. Конькова – Благовещенск, 2017. – 128 с.

24. Кузин, М.И. Миастения / М.И. Кузин, Б.М. Гехт – М.: Медицина, 1996. – 221 с.

25. Кутепов, Д.Е. Синдром Гийена-Барре / Д.Е. Кутепов, Н.И. Литвинов // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 6. – С. 1027–1034.

26. Лазебник, Л.Б. Старение и полиморбидность / Л.Б. Лазебник // *Consilium Medicum*. – 2005. – Т. 7, № 12. – С. 993–996.
27. Лайсек, Р.П. Миастения пер. с англ. / Р.П. Лайсек, Р.Л. Барчи. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
28. Левин, О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? / О.С. Левин // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. – 2012. – № 3. – С. 40–46.
29. Лобзин, В.С. Миастения / В.С. Лобзин. – М.: Медгиз, 1960. – 156 с.
30. Лобзин, С.В. Миастения: диагностика и лечение / под ред. С. В. Лобзина. – СПб: СпецЛит, 2015. – 160 с.
31. Миастения гравис у лиц пожилого и старческого возраста / В.В. Пономарев, П.А. Синевич, Е.П. Пономарева [и др.] // *Неврологический журнал*. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 19–23.
32. Налькин, С.А. Комплексная клиничко-нейропсихологическая оценка когнитивных функций у больных миастенией: дисс. ...канд. мед. наук. / С.А. Налькин – СПб., 2021. – 134 с.
33. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, А.Н. Бойко [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2020. Т. 120, № 6. – С. 7–16.
34. Особенности симптоматики и патогенеза поражения центральной нервной системы при COVID-19 по данным научных исследований (обзор) / Н.В. Цыган, А.П. Трашков, А.В. Рябцев [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 65–77.
35. Парфенов, В.А. Когнитивные расстройства / В.А. Парфенов, В.В. Захаров, И.С. Преображенская. – М.: Ремедиум, 2015. – 192 с.
36. Пилипович, А.А. Хроническая ишемия мозга при обструктивных заболеваниях легких / А.А. Пилипович // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2018. – Т. 118, № 12-2. – С. 105-111.
37. Пономарева, Е.Н. Миастения: клиника, патогенез, дифференциальная диагностика, тактика ведения / Е.Н. Пономарева – Минск: МЕТ, 2002. – 175 с.
38. Препараты, противопоказанные при миастении. клинические наблюдения манифестации скрытых форм миастении после применения Д-пенициллина, тимолола, сульфата магния, ботулинического токсина типа А, мерказолила / Н.И. Щербакова, Н.А. Хрущева, Н.А. Супонева [и др.] // *Неврологический журнал*. – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 112-121.
39. Приверженность отдельных лиц у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями как мультифакториальная проблема / М.М. Танащян, К.В. Антонова, О.В. Лагода [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2023 – Т. 15, № 1. – С. 18–27.

40. Причины, факторы риска, клинические предикторы развития кризов у больных миастениями / Н.И. Щербакова, М.А. Пирадов, Е.М. Павлова [и др.] // Неврологический журнал. – 2013. – Т. 18, №2. – С. 11–19.
41. Путилина, М.В. Коморбидность у пациентов пожилого возраста / М.В. Путилина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 5. – С. 106–111.
42. Романова, Т.В. Миастения с ранним и поздним началом заболевания / Т.В. Романова, Е.И. Повереннова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 287–292.
43. Романова, Т.В. Особенности иммуносупрессивной терапии миастении у пациентов старшего возраста / Т.В. Романова // Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии. Самара: Самар. Гос. мед. ун–т. – 2017. – С. 388–396.
44. Романова, Т.В. Пути оптимизации диагностической и лечебной помощи больным миастениями (анализ опыта работы регионального миастенического центра). / Т.В. Романова // Практическая медицина. – 2012. Т. 2, № 57. – С.153–157.
45. Рушкевич, Ю.Н. Особенности функции внешнего дыхания пациентов с нервно-мышечной патологией / Ю.Н. Рушкевич, С.А. Лихачев, В.В. Ващилин // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 395–400.
46. Санадзе, А.Г. Миастения и миастенические синдромы: руководство / А.Г. Санадзе. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2019. – 256 с.
47. Семушкина, Е.Г. Кардиальные нарушения и когнитивная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга / Е.Г. Семушкина, А.Н. Боголепова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 2. – С. 9–13.
48. Сердюк, А.В. Случай тяжелой поздней генерализованной миастении с преимущественным поражением бульбарной мускулатуры: описание случая и обзор литературы / А.В. Сердюк, Е.А. Ковражкина, Н.В. Вяткина // Consilium Medicum. – 2018. Т. 20, № 2. – С. 59–62.
49. Скоромец, А.А. Нервные болезни: учебное пособие / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец; под ред. проф. А.В. Амелина, проф. Е.Р. Баранцевича. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 568 с.
50. Сложности дифференциальной диагностики миастении (клинический случай) / С.В. Лобзин, Э.Р. Алибеков, Е.Г. Клочева [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – Т. 1, №32. – С. 13–16.
51. Случай выявления дыхательных нарушений во сне у пациента с миастенией гравис / О.В. Галиевская, Н.М. Чечик, Т.Г. Гвищ [и др.] // Медицинские новости. – 2019. – № 2 (293). – С. 13–5.
52. Современные представления о рациональной диагностике и лечении приобретенной миастении. Часть 2: лечение / С.Н. Бардаков, С.А. Живолупов, Е.Р. Баранцевич [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2016. – Т. 23, № 3. – С. 6–11.

53. Трудности дифференциальной диагностики миастении / С.В. Лобзин, В.В. Голдобин, Э.Р. Алибеков Э.Р. [и др.] // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием Давиденковские чтения: Сборник тезисов, 2021. – С. 182–183.
54. 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.
55. Халмурзина, А.Н. Клинико-диагностические и терапевтические аспекты миастении с дебютом в пожилом возрасте: дисс. ...канд. мед. наук. / А.Н. Халмурзина – СПб., 2020. – 114 с.
56. Ходжиева, Д.Т. Определение состояния когнитивных функций у больных миастенией по данным комплексного нейропсихологического тестирования / Д.Т. Ходжиева, Н.Б. Исмоилова // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2022. – Т. 3, № 3. – С. 48-51.
57. Хуршилов, А. Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика миастении в Ленинградской области: дисс. ...канд. мед. наук. / А.Б. Хуршилов – СПб., 2017. – 116 с.
58. Что влияет на выявляемость ишемического инсульта при нейровизуализации? / З.А. Ахатова, Р.С. Мусин, П.Н. Власов [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – № 14. – С. 32–37.
59. Эпидемиологические аспекты миастении в Санкт-Петербурге / В.В. Крючкова, Т.М. Алексеева, С.В. Лобзин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – №3.
60. Эпидемиологические исследования миастении: обзор литературы / Т.М. Алексеева, В.В. Крючкова, Т.Р. Стучевская [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 12-18.
61. A case of elderly-onset myasthenia gravis mimicking stroke with dysarthria and left upper extremity paresis / Y. Yamaguchi, T. Fujimoto, N. Hayashi [et al.] // Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology. – 2021. – Vol. 61, № 4. – P. 234–238.
62. A nationwide epidemiological study of myasthenia gravis in Latvia / A. Zieda, K. Ravina, I. Glazere [et al.] // European journal of neurology. – 2018. – Vol. 25, № 3. – P. 519–526.
63. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy / D. Liu, A. Ahmet, L. Ward [et al.] // Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. 30.
64. A prospective study of the incidence of myasthenia gravis in the East Midlands of England / P. Maddison, P.A. Ambrose, G. Sadalage [et al.] // Neuroepidemiology. – 2019. – Vol. 53, № 1-2. – P. 93–99.
65. A study of comorbidities in myasthenia gravis / U.K. Misra, J. Kalita, V.K. Singh [et al.] // Acta neurologica Belgica. – 2020. – Vol. 120, № 1. – P. 59–64.

66. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis / A.S. Carr, C.R. Cardwell, P.O. McCarron [et al.] // *BMC neurology*. – 2010. – Vol.10. – P. 46.
67. Aarli, J.A. Myasthenia gravis in the elderly / J.A. Aarli // *Annals of the New York Academy of Sciences* – 2008. – Vol. 1132. – P.238–243
68. Age-associated changes in motor unit physiology: observations from the Baltimore longitudinal study of aging / S.M. Ling, R.A. Conwit, L. Ferrucci [et al.] // *Archives of physical medicine and rehabilitation*. – 2009. – Vol. 90, № 7. – P. 1237–1240.
69. Alkhawajah, N.M. Late-onset myasthenia gravis: a review when incidence in older adults keeps increasing: late-onset MG / N.M. Alkhawajah, J. Oger // *Muscle & nerve*. – 2013. – Vol. 48, № 5. – P. 705–710.
70. Analysis of mortality and related factors in 2195 adult myasthenia gravis patients in a 10-year follow-up study / C. Liu, Q. Wang, Z. Qiu [et al.] // *Neurology India*. – 2017. – Vol. 65, № 3. – P. 518-524.
71. Andersen, J.B. Factors affecting outcome in myasthenia gravis / J.B. Andersen, N.E. Gilhus, S.B. Sanders // *Muscle & nerve*. – 2016. – Vol. 54, № 6. – P. 1041–1049.
72. Andrapalliyal, N. Incidence and causes of overdiagnosis of myasthenia gravis / N. Andrapalliyal, B. Claytor, Y. Li // *Muscle & nerve*. – 2023. – Vol. 67, № 6. – P. 464–468.
73. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis / C. Gasperi, A. Melms, B. Schoser [et al.] // *Neurology*. – 2014. – Vol. 82, № 22. – P. 1976–1983.
74. Antibodies against the main immunogenic region of the acetylcholine receptor correlate with disease severity in myasthenia gravis / T. Masuda, M. Motomura, K. Utsugisawa [et al.] // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 2012. Vol. 83, № 9. – P. 935–940.
75. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value / J.M. Lindstrom, M.E. Seybold, V.A. Lennon [et al.] // *Neurology* – 1976. – Vol. 26, № 11. – P. 1054–1059.
76. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis / A. Pevzner, B. Schoser, K. Peters [et al.] // *Journal of neurology*. – 2012. – Vol. 259, № 3. – P. 427–435.
77. Anti-MuSK patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction / R.N. Cole, S.W. Reddel, O.L. Gervásio [et al.] // *Annals of neurology*. – 2008. – Vol. 63, № 6. – P. 782–789.
78. Arboix, A. Clinical study of 227 patients with lacunar infarcts / A. Arboix, J.L. Martí-Vilalta, J.H. García // *Stroke*. – 1990. – Vol. 21, № 6. – P. 842–847.
79. Association between myasthenia gravis and memory: a systematic review and meta-analysis / X. Zhou, Y. Zhou, J. Hua [et al.] // *Frontiers in neurology*. – 2021. – Vol. 12. – 680141.
80. Assessment of sarcopenia and obesity in patients with myasthenia gravis using dual-energy x-ray absorptiometry: a cross-sectional study / C.C. Chang,

Y.K. Chen, H.C. Chiu [et al.] // Journal of personalized medicine. – 2021. – Vol. 11, № 11. – P. 1139.

81. Association between myasthenia gravis and cognitive disorders: a PRISMA-compliant meta-analysis / X. Zhou, S. Cao, J. Hou [et al.] // Int The International journal of neuroscience. – 2023. – Vol. 133, № 9. – P. 987–998.

82. Association between myasthenia gravis and cognitive function: a systematic review and meta-analysis / X. Hu, Z. Lu, Z. Mao [et al.] // Annals of Indian academy of neurology. – 2015. – Vol. 18, № 2. – P. 131–137.

83. Associations between age and the course of major depressive disorder: a 2-year longitudinal cohort study / R. Schaakxs, H.C. Comijs, F. Lamers [et al.] // The lancet. Psychiatry. – 2018. – Vol. 5, № 7. – P. 581–590.

84. Autoantibodies in acquired myasthenia gravis: clinical phenotype and immunological correlation / M. Nagappa, A. Mahadevan, Y. Gangadhar [et al.] // Acta neurologica Scandinavica. – 2019. – Vol. 139, № 5. – P. 428–437.

85. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis / B. Zhang, J.S. Tzartos, M. Belimezi [et al.] // Archives of neurology. – 2012. – Vol. 69, № 4. – P. 445–451.

86. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis / S. Suzuki, K. Utsugisawa, H. Yoshikawa [et al.] // Archives of neurology. – 2009. – Vol. 66, № 11. – P. 1334–1338.

87. Bae, J.S. Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis / J.S. Bae, S.M. Go, B.J. Kim // Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia. – 2006. – Vol. 13, № 10. – P. 1006–1010.

88. Basiri, K. Life-threatening misdiagnosis of bulbar onset myasthenia gravis as a motor neuron disease: How much can one rely on exaggerated deep tendon reflexes / K. Basiri, B. Ansari, A. Okhovat // Advanced biomedical research. – 2015. – Vol. 4. – P. 58.

89. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews / C.M.M. Lawes, D.A. Bennett, V.L. Feigin [et al.] // Stroke. – 2004. – Vol. 35, № 4. – P. 776–785.

90. Body composition and adipokines plasma levels in patients with myasthenia gravis treated with high cumulative glucocorticoid dose / N.F.T. Braz, N.P. Rocha, E.L.M. Vieira [et al.] // Journal of the neurological sciences. – 2017. – Vol. 381. – P. 169–175.

91. Brain changes in myasthenia gravis-related hypoxia / A. Oikonomou, E. Astrinakis, I. Pnevmatikos [et al.] // Wiener klinische wochenschrift. – 2011. – Vol. 123, № 15–16. P. 477–478.

92. Brain stem lesion mimicking myasthenia gravis / Ö.F. Akkaya, H.A. Şahin, A. Şenel [et al.] // Clinical neurology and neurosurgery. – 2005. – Vol. 107, № 3. – P. 246–248.

93. Brown, M. Complexity of age-related change in skeletal muscle / M. Brown, E.M. Hasser // Biological sciences and medical sciences. – 1996. – Vol. 51, № 2. – P. 117–123.

94. Celebrating the 70 years of pyridostigmine on therapy of myasthenia gravis: historical aspects of the preliminary trials / P.J. Lorenzoni, C.S.K. Kay, R.D. Ducci [et al.] // *Arquivos de neuro-psiquiatria*. – 2020. – Vol. 78, № 3. – P. 179–181.
95. Cerebrovascular diseases and depression: epidemiology, mechanisms and treatment / F. Göthe, D. Enache, L.O. Wahlund [et al.] // *Panminerva medica*. – 2012. – Vol. 54, № 3. – P. 161–170.
96. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey / H. Murai, N. Yamashita, M. Watanabe [et al.] // *Journal of the neurological sciences*. – 2011. – 305, № 1-2. – P. 97–102.
97. Clinical and immunological differences between early and late-onset myasthenia gravis in Japan / S. Suzuki, K. Utsugisawa, Y. Nagane [et al.] // *Journal of neuroimmunology*. – 2011. – Vol. 230, № 1-2. – P. 148–152.
98. Clinical and therapeutic features of myasthenia gravis in adults based on age at onset / E. Cortés-Vicente, R. Álvarez-Velasco, S. Segovia [et al.] // *Neurology*. – 2020. – Vol. 94, № 11. – P. 1171–1180.
99. Clinical differences of early and late-onset myasthenia gravis in 985 patients / L. Fan, S. Ma, Y. Yang [et al.] // *Neurological research*. – 2019. – Vol. 41, № 1. – P. 45–51.
100. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German neurological society / N. Melzer, T. Ruck, P. Fuhr [et al.] // *Journal of neurology*. – 2016. – Vol. 263, № 8. – P. 1473–1494.
101. Clinical heterogeneity of seronegative myasthenia gravis / A. Evoli, A.P. Batocchi, M. Lo Monaco [et al.] // *Neuromuscular disorders: NMD*. – 1996. – Vol. 6, № 3. – P. 155–161.
102. Clinical study of 35 patients with dysarthria-clumsy hand syndrome / A. Arboix, Y. Bell, L. Garcia-Eroles [et al.] // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 2004. – Vol. 75, № 2. – P. 231–234.
103. Cognitive impairment as a central cholinergic deficit in patients with myasthenia gravis / A. Kaltsatou, D. Fotiou, D. Tsiptsios [et al.] // *BBA clinical*. – 2015. Vol. 3 – P. 299–303.
104. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study / M. Zhang, C.D.J. Holman, S.D. Price [et al.] // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2009. – Vol. 338. – a2752.
105. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis / D. Barth, M. Nabavi Nouri, E. Ng [et al.] // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76, № 23. – P. 2017–2023.
106. De la Torre, J.C. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia / J.C. De la Torre // *Cardiovascular psychiatry and neurology*. – 2012. – 367516.
107. Depression and the risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review / A. Pan, Q. Sun, O.I. Okereke [et al.] // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306, № 11. P. 1241–1249.

108. Depression as the cause and consequence of cerebrovascular diseases / T. Rabi-Zikić, M. Zarkov, A. Nedić [et al.] // *Medicinski pregled*. – 2007. – Vol. 60, № 5-6. – P. 255–260.
109. Depression in myasthenia gravis: a heterogeneous and intriguing entity / Y.V. Gavrilov, T.M. Alekseeva, O.A. Kreis [et al.] // *Journal of neurology*. – 2020. – Vol. 267, № 6. – P. 1802–1811.
110. Determinants of cognitive impairment in elderly myasthenia gravis patients / C. Marra, F. Marsili, D. Quaranta [et al.] // *Muscle & nerve*. – 2009. – Vol. 40, № 6. P. 952–959.
111. Determinants of quality of life in myasthenia gravis patients / P. Szczudlik, E. Sobieszczuk, B. Szyluk [et al.] // *Frontiers in neurology*. – 2020. – Vol. 11. – 553626.
112. Development and validation of the myasthenia gravis impairment index / C. Barnett, V. Bril, M. Kapral [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87, № 9. – P. 879–886.
113. Deymeer, F. Myasthenia gravis: MuSK MG, late-onset MG and ocular MG / F. Deymeer // *Acta myologica: myopathies and cardiomyopathies: official journal of the Mediterranean society of myology*. – 2020. – Vol. 39, № 4. – P. 345–352.
114. Diagnostic problems in patients with myasthenia gravis / D. Lavrnić, V. Rakocević-Stojanović, I. Tripković [et al.] // *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. – 2000 – Vol. 128, № 7-8. – P. 247–52.
115. Digala L. Myasthenia gravis mimicking acute cerebrovascular events / L. Digala, E. Bailey, R. Govindarajan // *RRNMF neuromuscular journal*. – 2020. – Vol. 1, № 3. – P. 9–12.
116. Does change in acetylcholine receptor antibody level correlate with clinical change in myasthenia gravis? / D.B. Sanders, T.M. Burns, G.R. Cutter [et al.] // *Muscle & nerve*. – 2014. – Vol. 49, № 4. – P. 483–486.
117. Drugs that induce or cause deterioration of myasthenia gravis: an update / S. Sheikh, U. Alvi, B. Soliven [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2021. – Vol. 10, № 7. – P. 1537.
118. Drugs that may trigger or exacerbate myasthenia gravis / A. Elsaïs, T.H. Popperud, Ø. Melien [et al.] // *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*. – 2013. Vol. 133, № 3. – P. 296–299.
119. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia / E. Kerty, A. Elsaïs, Z. Argov [et al.] // *European journal of neurology*. – 2014. – Vol. 21, № 5. – P. 687–693.
120. EMG evidence of myopathy and the occurrence of titin autoantibodies in patients with myasthenia gravis / F.E. Somnier, G.O. Skeie, J.A. Aarli [et al.] // *European journal of neurology*. – 1999. – Vol. 6, № 5. – P. 555–563.
121. Engstrom, J.W. Myasthenia gravis: diagnostic mimics. *Seminars in neurology*. – 2004. – Vol. 24, № 2. – P. 141-147.

122. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada / A. Breiner, J. Widdifield, H.D. Katzberg [et al.] // *Neuromuscular disorders*. – 2016. Vol. 26, №1. – P. 41–46.
123. Epidemiology of myasthenia gravis in Slovakia in the years 1977–2015 / I. Martinka, M. Fulova, M. Spalekova [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2018. – Vol.50, № 3-4. – P.153–159.
124. Erkinen, M.G. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases / M.G. Erkinen, M.O. Kim, M.D. Geschwind // *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. – 2018. – Vol. 10, № 4. – a033118.
125. Evaluation of a scale of patient-reported outcomes for the assessment of myasthenia gravis patients in China / F. Liu, X. Chen, L. Guo [et al.] // *Chinese journal of integrative medicine*. – 2012. – Vol. 18, № 10. – P. 737–745.
126. Factors affecting outcome in ocular myasthenia gravis / M. Mazzoli, A. Ariatti, F. Valzania [et al.] // *The International journal of neuroscience*. – 2018. – Vol. 128, № 1. – P. 15–24.
127. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis / R.R. Gummi, N.A. Kukulka, C.B. Deroche [et al.] // *Muscle & nerve*. – 2019. – Vol. 60, № 6. – P. 693–699.
128. Fambrough, D.M. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors / D.M. Fambrough, D.B. Drachman, S. Satyamurti // *Science (New York, N.Y.)*. – 1973. – Vol. 182, № 4109. – P. 293–295.
129. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis / F. Ceban, S. Ling, L.M.W. Lui [et al.] // *Brain, behavior, and immunity*. – 2022. – Vol. 101. – P. 93–135.
130. Fermin, A.M. Sleep in neuromuscular diseases / A.M. Fermin, U. fzal, A. Culebras // *Sleep medicine clinics*. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 53–64.
131. Feuer, H. Myasthenia gravis presenting as a unilateral abducens nerve palsy / H. Feuer, A. Jagoda // *The American journal of emergency medicine*. – 2001. – Vol. 19, № 5. – P. 410–412.
132. Fisman, G.K. Myasthenia gravis mimicking stroke in elderly patients / G.K. Fisman, H.S. Kott // *Mayo clinic proceedings*. – 1998. – Vol. 73, № 11. – P. 1077–1078.
133. Folstein, M.F. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // *Journal of psychiatric research*. – 1975. Vol. 12, № 3. – P. 189–198.
134. Frequency and correlates of mild cognitive impairment in myasthenia gravis / S. Iacono, V. Di Stefano, V. Costa [et al.] // *Brain sciences*. – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 170.
135. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis / D.B. Drachman, R.N. Adams, L.F. Josifek [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 1982. – Vol. 307, № 13. – P. 769–775.
136. Gilhus, N.E. Autoimmune myasthenia gravis / N.E. Gilhus // *Expert review of neurotherapeutics*. – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 351–358.

137. Gilhus, N.E. Myasthenia and the neuromuscular junction / N.E. Gilhus // *Current opinion in neurology*. – 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 523–529.
138. Gilhus, N.E. Myasthenia gravis / N.E. Gilhus // *The New England journal of medicine*. – 2016. – Vol. 375, № 26. – P. 2570–2581.
139. Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis / N. Salari, B. Fatahi, Y. Bartina [et al.] // *Journal of translational medicine*. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 516.
140. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / GBD 2019 stroke collaborators // *The Lancet neurology*. – 2021. – Vol. 20, № 10. – P. 795–820.
141. 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, № 1 suppl. – P. 300.
142. Hart, I.K. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis / I.K. Hart, S. Sathasivam, T. Sharshar // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2007. – № 4. – CD005224.
143. Hellmann, M.A. Myasthenia gravis in the elderly / M.A. Hellmann, R. Mosberg-Galili, I. Steiner // *Journal of the neurological sciences*. – 2013. – Vol. 325, № 1-2. – P. 1–5.
144. Hypertension and cerebrovascular disease / W.J. Jones, L.S. Williams, A. Bruno [et al.] // *Seminars in cerebrovascular diseases and stroke*. – 2003. Vol. 3, № 3. – P. 144–154.
145. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure / E.R. Caetano, R. Zatz, L. Saldanha [et al.] // *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. – 2001. – Vol. 38, № 2. – P. 171-176.
146. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in Korea: a population-based study using the national health insurance claims database / S.Y. Park, J.Y. Lee, N.G. Lim [et al.] // *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*. – 2016. – Vol. 12, № 3. – P. 340-344.
147. Independent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients / C. Nelke, F. Stascheit, C. Eckert [et al.] // *Journal of neuroinflammation*. – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 89.
148. Influence of body mass index on postoperative complications after thymectomy in myasthenia gravis patients / X.D. Liu, M.R. Shao, L. Sun [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 55. – P. 94944–94950.
149. International consensus guidance for management of myasthenia gravis / D.B. Sanders, G.I. Wolfe, M. Benatar [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87, № 4. – P. 419–425.
150. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update / P. Narayanaswami, D.B. Sanders, G. Wolfe [et al.] // *Neurology*. – 2021. – Vol. 96, № 3. – P. 114–122.

151. Isolated dysarthria as the sole manifestation of myasthenia gravis: a case report / W. Li, L. He, X. Jin [et al.] // *he Journal of international medical research*. – 2022. – Vol. 50, № 8. – 03000605221109395.
152. Iyer, S.R. The neuromuscular junction: roles in aging and neuromuscular disease / S.R. Iyer, S.B. Shah, R.M. Lovering // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 15. – P. 8058.
153. Jang, Y.C. Age-associated alterations of the neuromuscular junction / Y.C. Jang, H. Van Remmen // *Experimental gerontology*. – 2011. – Vol. 46, № 2-3. – P. 193–198.
154. Jellinger, K.A. Morphologic diagnosis of “vascular dementia” — A critical update. *Journal of the neurological sciences*. – 2008. – Vol. 270. – P. 1–12.
155. Jellinger, K.A. Pathomechanisms of vascular depression in older adults / K.A. Jellinger // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 308.
156. Jolly, F. Ueber myasthenia gravis pseudoparalytica / F. Jolly // *Berliner klinische wochenschrift*. – 1895. – Vol. 32. – P. 1-7.
157. Keesey, J.C. Does myasthenia gravis affect the brain? / J.C. Keesey // *Journal of the neurological sciences*. – 1999. – Vol. 170, № 2. – P. 77–89.
158. Klimiec-Moskal, E. Comorbidities in older patients with myasthenia gravis - comparison between early- and late-onset disease / E. Klimiec-Moskal, M. Quirke, M.I. Leite // *Acta neurologica Scandinavica*. – 2022. – Vol. 145, № 3. – P. 371–374.
159. Late-onset generalized myasthenia gravis: clinical features, treatment, and outcome / S. Yildiz Celik, D. Durmus, V. Yilmaz [et al.] // *Acta neurologica Belgica*. – 2020. – Vol. 120, № 1. – P. 133–140.
160. Levin, N. Parkinson’s disease associated with myasthenia gravis. A report of 4 cases / N. Levin, D. Karussis, O. Abramsky // *Journal of neurology*. – 2003. – Vol. 250, № 6. – P. 766–767.
161. Libman, R. Myasthenia mimicking vertebrobasilar stroke / R. Libman, R. Benson, K. Einberg // *Journal of neurology*. – 2002. – Vol. 249, № 11. – P. 1512–1514.
162. Lifetime course of myasthenia gravis / D. Grob, N. Brunner, T. Namba [et al.] // *Muscle & nerve*. – 2008. – Vol. 37, № 2. – P. 141–149.
163. Mechanisms of acetylcholine receptor loss in myasthenia gravis / D.B. Drachman, R.N. Adams, E.F. Stanley [et al.] // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 1980. Vol.43, № 7. – P. 601–610.
164. Menon, S.M. R. Myasthenia gravis masquerading as acute stroke: a case report / S.M.R. Menon, N.R. Mekkath // *The Pan African medical journal*. – 2020. – Vol. 37. – P. 305.
165. Misdiagnosis of myasthenia gravis and subsequent clinical implication: a case report and review of literature / A. Al-Asmi, R. Nandhagopal, P.C. Jacob [et al.] // *Sultan qaboos university medical journal*. – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 103–108.

166. Montero-Odasso, M. Dysphonia as first symptom of late-onset myasthenia gravis / M. Montero-Odasso // *Journal of general internal medicine*. – 2006. – Vol. 21, № 6. – P. 4–6.
167. Mossman, S. Myasthenia gravis without acetylcholine-receptor antibody: a distinct disease entity / S. Mossman, A. Vincent, J. Newsom-Davis // *Lancet* (London, England). – 1986. Vol. 1, № 8473. – P. 116–119.
168. Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients / F. Romi, G.O. Skeie, J.A. Aarli [et al.] // *Journal of neurology*. – 2000. – Vol. 247, № 5. – P. 369–375.
169. Myasthenia gravis / N.E. Gilhus, S. Tzartos, A. Evoli [et al.] // *Nature reviews. Disease primers*. – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 30.
170. Myasthenia gravis and associated diseases / N. Tanovska, G. Novotni, S. Sazdova-Burneska [et al.] // *Open access Macedonian journal of medical sciences*. – 2018. – Vol. 6, № 3. – P. 472–478.
171. Myasthenia gravis and its comorbidities / B.C. Diaz, P. Flores-Gavilán, G. García-Ramos [et al.] // *Journal of neurology & neurophysiology*. – 2015. – Vol. 6, № 5. – P. 1–5.
172. Myasthenia gravis and other neuromuscular junction disorders / S. Jacob, S. Viegas, D. Lashley [et al.] // *Practical neurology*. – 2009. – Vol. 9, № 6. – P. 364–371.
173. Myasthenia gravis and risks for comorbidity / N.E. Gilhus, A. Nacu, A.B. Andersen [et al.] // *European journal of neurology*. – 2015. – Vol. 22, № 1. – P. 17–23.
174. Myasthenia gravis associated with SARS-CoV-2 infection / D.A. Restivo, D. Centonze, A. Alesina [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 2020. – Vol. 173, №12. – P. 1027-1028.
175. Myasthenia gravis mimicking stroke: a case series with sudden onset dysarthria / L. Tremolizzo, F. Giopato, M.L. Piatti [et al.] // *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. – 2015. – Vol. 36, № 6. – P. 895–898.
176. Myasthenia gravis presenting as persistent unilateral ptosis with facial droop / S.K. Golden, C.J. Reiff, C.J. Painter [et al.] // *The journal of emergency medicine*. – 2015. – Vol. 49, № 1. – P. 23–25.
177. Myasthenia gravis: reactivation of clinical disease and of autoimmune factors after discontinuation of long-term azathioprine / R. Hohlfeld, K.V. Toyka, U.A. Besinger [et al.] // *Annals of neurology*. – 1985. – Vol. 17, № 3. – P. 238–242.
178. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task force of the medical scientific advisory board of the myasthenia gravis foundation of America / A. Jaretzki, R.J. Barohn, R.M. Ernstoff [et al.] // *Neurology*. – 2000 – Vol. 55, № 1. – P. 16–23.
179. Myasthenia gravis: unusual presentations and diagnostic pitfalls / C. Rodolico, D. Parisi, S. Portaro [et al.] // *Journal of neuromuscular diseases*. – 2016. – Vol. 3, № 3. – P. 413–418.

180. Myasthénie du sujet âgé : analyse rétrospective de 23 observations / F. Durand, J.P. Camdessanché, L. Jomir [et al.] // *La revue de médecine interne*. – 2005. – Vol. 26, № 12. – P. 924–930.
181. Nelson, R.H. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease / R.H. Nelson // *Primary care*. – 2013. – Vol. 40, № 1. – P. 195–211.
182. Neuropsychological assessment in myasthenia gravis / E. Sitek, M. Bilińska, D. Wiczorek [et al.] // *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. – 2009. – Vol. 30, № 1. – P. 9–14.
183. New-onset myasthenia gravis after mRNA SARS-CoV-2 vaccination: a case series / G. Fanella, C. Baiata, E. Candeloro [et al.] // *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. – 2022. – Vol. 43, № 10. – P. 5799–5802.
184. No correlation between acetylcholine receptor antibody concentration and individual clinical symptoms of myasthenia gravis: a systematic retrospective study involving 67 patients / L. Wang, S. Wang, H. Yang [et al.] // *Brain and behavior*. – 2021. – Vol. 11, № 7. – E02203.
185. No correlation between acetylcholine receptor antibody concentration and individual clinical symptoms of myasthenia gravis: a systematic retrospective study involving 67 patients / L. Wang, S. Wang, H. Yang [et al.] // *Brain and behavior*. – 2021. – Vol. 11, № 7. – e02203.
186. Oosterhuis, H.J.G.H. Myasthenia Gravis / H.J.G.H. Oosterhuis – Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984. – P. 46.
187. Overton M. Prevalence and incidence of mild cognitive impairment across subtypes, age, and sex / M. Overton, M. Pihlgård, S. Elmståhl // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2019. – Vol. 47, № 4-6. – P. 219–232.
188. Owe, J.F. Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway between 1951 and 2001 / J.F. Owe, A.K. Daltveit, N.E. Gilhus // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 2006. – Vol. 77, № 2. – P. 203–207.
189. Palace, J. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia gravis study group / J. Palace, J. Newsom-Davis, B. Lecky // *Neurology*. – 1998. – Vol. 50, № 6. – P. 1778–1783.
190. Patient-reported burden of myasthenia gravis: baseline results of the international prospective, observational, longitudinal real-world digital study MyRealWorld-MG / S. Dewilde, G. Philips, S. Paci [et al.] // *BMJ open*. – 2023. – Vol. 13, № 1. – e066445.
191. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health / N.G. Seidah, Z. Awan, M. Chrétien [at al.] // *Circulation research*. – 2014. – Vol. 114, № 6. – P. 1022–1036.
192. Pendlebury, S.T. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis / S.T. Pendlebury, P.M. Rothwell // *The Lancet neurology*. – 2009. – Vol. 8, № 11. – P. 1006–1018.

193. Perlo, V.P. The thymus gland in elderly patients with myasthenia gravis / V.P. Perlo, B. Arnason, B. Castleman // *Neurology*. – 1975. – Vol. 25, № 3. – P. 294–295.
194. Plomp, J.J. Neuromuscular synapse electrophysiology in myasthenia gravis animal models / J.J. Plomp, M.G.M. Huijbers, J.J.G.M. Verschuuren // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2018. – Vol. 1412, № 1. – P. 146–153.
195. Post-stroke depression: a 2020 updated review / G.C. Medeiros, D. Roy, N. Kontos [et al.] // *General hospital psychiatry*. – 2020. – Vol. 66. – P. 70–80.
196. Potter, T.B.H. A Contemporary review of epidemiology, risk factors, etiology, and outcomes of premature stroke / T.B.H. Potter, J. Tannous, F.S. Vahidy // *Current atherosclerosis reports*. – 2022. – Vol. 24, № 12. – P. 939–948.
197. Prevalence and incidence of cognitive impairment and dementia in heart failure - a systematic review, meta-analysis and meta-regression / N.L.X. Yap, Q. Kor, Y.N. Teo [et al.] // *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. – 2022. – Vol. 67. – P. 48–58.
198. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic diseases in the elderly research group. / A. Lobo, L.J. Launer, L. Fratiglioni [et al.] // *Neurology*. – 2000. – Vol. 54, № 11 (Suppl 5). – S4–S9.
199. Prevalence of depression and anxiety among myasthenia gravis (MG) patients: systematic review and meta-analysis / J. Nadali, N. Ghavampour, F. Beiranvand [et al.] // *Brain and behavior*. – 2022. – Vol. 13, № 1. – e2840.
200. Prevalence of hypertension in a community / P. Paudel, S. Chalise, D.R. Neupane [et al.] // *JNMA; journal of the Nepal Medical Association*. – 2020. – Vol. 58, № 232. – P. 1011–1017.
201. Prognostic factors for exacerbations and emergency treatments in myasthenia gravis / R.H.P. de Meel, A.F. Lipka, E.W. van Zwet [et al.] // *Journal of neuroimmunology*. – 2015. – Vol. 282. – P.123–125.
202. Prospective study of stress, depression and personality in myasthenia gravis relapses / A. Bogdan, C. Barnett, A. Ali [et al.] // *BMC neurology*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 261.
203. Querol, L. Myasthenia gravis and the neuromuscular junction / L. Querol, I. Illa // *Current opinion in neurology*. – 2013. – Vol. 26, № 5. – P. 459–465.
204. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score / R.J. Barohn, D. McIntire, L. Herbelin [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1998. – Vol. 841. – P. 769–772.
205. Remodeling of the neuromuscular junction precedes sarcopenia related alterations in myofibers / M.R. Deschenes, M.A. Roby, M.K. Eason [et al.] // *Experimental gerontology*. – 2010. – Vol. 45, № 5. – P. 389–393.
206. Repeated acetylcholine receptor antibody-concentrations and association to clinical myasthenia gravis development / A.T. Heldal, G.E. Eide, F. Romi [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 12. – e114060.

207. Risk of diabetes mellitus among patients with myasthenia gravis / J.H. Yeh, H.J. Chen, C.C. Lin [et al.] // *Acta neurologica Scandinavica*. – 2015. – Vol. 132, № 2. – P. 132–138.
208. Romi, F. Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features / F. Romi, J.A. Aarli, N.E. Gilhus // *European journal of neurology*. – 2007. – Vol. 14, № 6. – P. 617–620.
209. Ruff, R.L. How myasthenia gravis alters the safety factor for neuromuscular transmission / R.L. Ruff, V.A. Lennon // *Journal of neuroimmunology*. – 2008. – Vol. 201–202. – P. 13–20.
210. Sanders, D.B. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis / D.B. Sanders, A. Evoli // *Autoimmunity*. – 2010. – Vol. 43, № 5-6. – P. 428–435.
211. SARS-CoV-2 vaccination and new-onset myasthenia gravis: a report of 7 cases and review of the literature / S. Ramdas, R.M. Hum, A. Price [et al.] // *Neuromuscular disorders : NMD*. – 2022. – Vol. 32, № 10. – P. 785–789.
212. Seybold, M.E. Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis. Reducing the hazards of treatment / M.E. Seybold, D.B. Drachman // *The New England journal of medicine*. – 1974. – Vol. 290, № 2. – P. 81–84.
213. Shaik, S. Myasthenia gravis as a ‘stroke mimic’ – it’s all in the history / S. Shaik, M.A. Ul-Haq, H.S. Emsley // *Clinical medicine (London, England)*. – 2014. – Vol. 14, № 6. – P. 640–642.
214. Shawn, J.B. Overview of the treatment of myasthenia gravis. B.: UpToDate. – 2023. – Режим доступа: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myasthenia-gravis/print>
215. Statins may aggravate myasthenia gravis / S.J. Oh, R. Dhall, A. Young [et al.] // *Muscle & nerve*. – 2008. – Vol. 38, № 3. – P. 1101–1107.
216. Steele, J.C. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia / J.C. Steele, J.C. Richardson, J. Olszewski // *Archives of neurology*. – 1964. – Vol. 10. – P. 333–359.
217. Stroke mimics in a stroke care pathway based on MRI screening / V. Quenardelle, V. Lauer-Ober, I. Zinchenko [et al.] // *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. – 2016. – vol. 42, № 3-4. – P. 205–212.
218. Structural and functional brain alterations in patients with myasthenia gravis / B. Klaus, P. Müller, N. van Wickeren [et al.] // *Brain communications*. – 2022. – Vol. 4, № 1. – fcac018.
219. Studying the relationship between clinical features and mental health among late-onset myasthenia gravis patients / L. Yu, L. Qiu, H. Ran [et al.] // *World journal of psychiatry*. – 2022. – Vol. 12, № 3. – P. 470–82.
220. Szobor A. Myasthenia gravis: a quantitative evaluation system. Disability status scale (DSS) applied for myasthenia gravis / A. Szobor // *European neurology*. – 1976. – Vol. 14, № 6. – P. 439–446.
221. Taetzsch, T. NMJ maintenance and repair in aging / T. Taetzsch, G. Valdez // *Current opinion in physiology*. – 2018. – Vol. 4. – P. 57–64.

222. The advances of post-stroke depression: 2021 update / J. Guo, J. Wang, W. Sun [et al.] // *Journal of neurology*. – 2022. – Vol. 269, № 3. – P. 1236–1249.
223. The age associations of blood pressure, cholesterol and glucose: analysis of health examination surveys from international populations / S.M. Singh, G. Danaei, P.M. Pelizzari [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, № 18. – P. 2204–2211.
224. The Duke myasthenia gravis clinic registry: I. Description and demographics / D.B. Sanders, S.M. Raja, J.T. Guptill [et al.] // *Muscle & nerve*. – 2021. – Vol. 63, № 2. – P. 209–216.
225. The epidemiology of myasthenia gravis / A.M. Bubuioc, A. Kudebayeva, S. Turuspekova [et al.] // *Journal of medicine and life*. – 2021. – Vol. 14, №1. – P. 7–16.
226. The FAB: a frontal assessment battery at bedside / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan [et al.] // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55, № 11. – P. 1621–1626.
227. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bédirian [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – Vol. 53, № 3. – P. 695–699.
228. The quantitative myasthenia gravis score: comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers / C. Barnett, H. Katzberg, M. Nabavi [et al.] // *Journal of clinical neuromuscular disease*. – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. 201–205.
229. The relationship between myasthenia gravis and COVID-19: a systematic review / D. Tugaworo, A. Kurnianto, Retnaningsih [et al.] // *The Egyptian journal of neurology, psychiatry and neurosurgery*. – 2022. – Vol. 58, № 1. – P. 83.
230. The relationship of symptoms of anxiety and depression with disease severity and treatment modality in myasthenia gravis: A cross-sectional study / F. Aysal, O. Karamustafalıoğlu, B. Özçelik [et al.] // *Noro psikiyatri arsivi*. – 2013. – Vol. 50, № 4. – P. 295–300.
231. The Severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies / F. Romi, G.O. Skeie, J.A. Aarli [et al.] // *Archives of neurology*. – 2000. – Vol. 57, № 11. – P. 1596–600.
232. Thymectomy in thymomatous and non-thymomatous myasthenia gravis: analysis of a cohort of 46 patients / J.M. Cabrera-Maqueda, M.T. Alba-Isasi, R. Hernández [et al.] // *Revista de neurologia*. – 2020. – Vol. 70, № 6. – P. 213–219.
233. Titin antibodies in “seronegative” myasthenia gravis--a new role for an old antigen / C. Stergiou, K. Lazaridis, V. Zouvelou [et al.] // *Journal of neuroimmunology*. – 2016. – Vol. 292. – P. 108–115.
234. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom / T.P. van Staa, H.G. Leufkens, L. Abenhaim [et al.] // *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. – 2000. – Vol. 93, № 2. – P. 105–111.
235. Vaidya, H. Case of the month: unusual presentation of myasthenia gravis with acute respiratory failure in the emergency room / H. Vaidya // *Emergency medicine journal: EMJ*. – 2006. – Vol. 23, № 5. – P. 410–413.

236. Vascular Cognitive Impairment (VCI) / T. Rundek, M. Tolea, T. Ariko [et al.] // *Neurotherapeutics : the journal of the American society for experimental neurotherapeutics*. – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 68–88.
237. Vincent, A. Anti-acetylcholine receptor antibodies / A. Vincent, J. Newsom Davis // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 1980. – Vol. 43, № 7. – P. 590–600.
238. Vincent, A. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. / A. Vincent // *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*. – 2003. – Vol. 74. – P. 1105–1108.
239. Westerberg, E. Lifestyle factors and disease-specific differences in subgroups of Swedish myasthenia gravis / E. Westerberg, A.M. Landtblom, A.R. Punga // *Acta neurologica Scandinavica*. – 2018. – Vol. 138, № 6. – P. 557–565.
240. Wheeler, S.D. Misdiagnosis of myasthenia gravis. *Journal of the national medical association*. – 1987. – Vol. 79, № 4. – P. 425–429. 75
241. World Health Organization (WHO). Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report 1 – 21 January 2020 / World Health Organization // *WHO Bulletin* – 2020. – №. January. – P. 1–8.
242. Yaghi, S. Lipids and cerebrovascular disease: research and practice / S. Yaghi, M.S.V. Elkind // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46, № 11. – P. 3322–3328.
243. Zigmond, A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta psychiatrica Scandinavica*. – 1983. – Vol. 67, № 6. – P. 361–370.
244. Zivković, S.A. Characteristics of late-onset myasthenia gravis / S.A. Zivković, P.R. Clemens, D. Lacomis // *Journal of neurology*. – 2012. – Vol. 259, № 10. – P. 2167–2171.