

Клинико-иммунологические особенности миастении и подходы к ее терапии у лиц пожилого возраста (обзор литературы)

Т.М. Алексеева, В.Д. Косачев, А.Н. Халмурзина

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Альфия Наильевна Халмурзина eclipse2000@inbox.ru

Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной особенностям диагностики, течения и лечения миастении у лиц пожилого возраста. Традиционно считается, что миастения чаще встречается у пациентов молодого и среднего возраста, однако в последние годы ряд авторов отмечают рост заболеваемости среди пожилых людей. Диагностика миастении у пожилых, как правило, вызывает трудности, а сопутствующие заболевания осложняют подбор лекарственной терапии, которая включает ингибиторы ацетилхолинэстеразы, глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, внутривенные иммуноглобулины и плазмаферез. Тимэктомия в старших возрастных группах, за исключением случаев наличия тимомы, в силу побочных эффектов и отсутствия убедительной доказательной базы широко не проводится. Вопрос об эффективности различных методов терапии миастении у пациентов пожилого и старческого возраста и оптимальных подходах к лечению этой категории пациентов остается до конца не решенным.

Ключевые слова: миастения, пожилой возраст, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, тимома, тимэктомия, внутривенные иммуноглобулины, иммуносупрессивная терапия, миастенический криз

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-3-10-16

Clinical and immunological features and treatment of myasthenia gravis in the elderly (review)

T.M. Alekseeva, V.D. Kosachev, A.N. Khalmurzina

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;
41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

A literature review on the peculiarities of the diagnosis, course and treatment of myasthenia gravis in the elderly has been done. Despite the fact that myasthenia gravis is a disease of the young and middle-aged, in recent years, several authors observe an increased incidence among the elderly. A proper diagnosis in this age group tend to cause difficulties, and concomitant diseases complicate the choice of therapeutic approach which includes: acetylcholinesterase inhibitors, steroids, immunosuppressants, intravenous immunoglobulins and plasmapheresis. Thymectomy in older age groups, except for the presence of thymoma, due to side effects and the lack of a strong evidence base, is not widely held. The question of the effectiveness and optimal therapeutic approach of myasthenia gravis in elderly patients is still not fully resolved.

Key words: myasthenia gravis, elderly, acetylcholinesterase inhibitors, thymoma, Thymectomy, intravenous immunoglobulins, immunosuppressive therapy, myasthenic crisis

Миастения — аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, главным клиническим признаком которого является патологическая мышечная утомляемость, обусловленная аутоагрессией с образованием аутоантител к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата [1, 2].

Актуальность исследования миастении у лиц пожилого возраста обусловлена тенденцией старения населения, которая прослеживается в последние десятилетия во всем мире. Согласно данным, представленным отделом народонаселения Организации Объединенных Наций (Population Ageing and Development, 2012), число людей в возрасте старше 60 лет в 2012 г. составляло 810 млн человек, а к 2050 г. это число вырастет до 2 млрд [3]. Таким образом, доля пациентов

старшей возрастной группы, обращающихся за помощью в лечебные учреждения, будет увеличиваться, что потребует более детального изучения особенностей течения широкого спектра заболеваний для своевременной диагностики и оказания квалифицированной медицинской помощи.

В настоящее время миастения, еще недавно считавшаяся заболеванием молодого и среднего возраста, все чаще дебютирует у лиц старшей возрастной группы, что было отмечено рядом авторов из России, Испании, Англии, Японии, Дании и Канады [4–9].

Причинами роста заболеваемости миастенией среди лиц пожилого возраста являются увеличение продолжительности жизни, повышение уровня диаг-

ностики и доступности медицинской помощи и др. [4–9].

Гендерные особенности миастении соответствуют таковым при аутоиммунной патологии в целом: в молодом возрасте миастения чаще встречается у женщин, и соотношение заболевших мужчин и женщин составляет около 1,0:3,8. Однако у пациентов старше 50 лет это соотношение становится практически равным — 1,00:0,85 [10]. Кроме того, в молодом возрасте миастения у мужчин манифестирует в среднем на 10 лет позднее, а 2-й возрастной пик для обоих полов находится в промежутке между 70 и 80 годами [11].

Старение и особенности иммунной системы лиц пожилого возраста

В настоящее время предложено более 200 теорий старения, что указывает на значимость данной проблемы, а также на сложности ее решения [12]. Старение — феномен, ведущий к истощению резервов систем организма на всех уровнях, включая молекулярный, клеточный, органный, что ведет к изменениям их структуры и функционирования. В частности, в течение жизни изменениям подвергается как врожденный, так и адаптивный иммунитет, что обуславливает наличие вялотекущего воспалительного процесса и снижение эффективности иммунного ответа на новые инфекционные агенты, канцерогенный процесс и эндогенное повреждение тканей [13]. Это позволяет говорить о развитии инволютивно обусловленного иммунодефицита.

Известно 2 типа физиологического иммунодефицита, связанных с возрастом: иммунодефицит раннего постнатального возраста и иммунодефицит при старении. О возникновении последнего можно судить в большей степени по клиническим проявлениям, чем по лабораторным показателям. Наиболее значимыми изменениями в иммунной системе, происходящими с возрастом, считаются инволюция тимуса и снижение пула Т-лимфоцитов. Максимальную относительную массу тимуса обнаруживают в возрасте 1 года, а максимальную абсолютную массу — в возрасте, предшествующем и сопутствующем половому созреванию (12–14 лет). Затем происходит неуклонное снижение массы тимуса. Ежегодно в молодости теряется около 3 % активной ткани тимуса, а в более пожилом возрасте — 1 %. Значительно уменьшаются численность тимоцитов и секреторная активность эпителиальных клеток тимуса [14].

Вклад в изменения иммунологических параметров в процессе старения также вносит снижение эндокринной активности вилочковой железы. Концентрация в сыворотке крови пептидного гормона тимулина, который вырабатывается исключительно вилочковой железой, после 60 лет резко снижается. Падение уровня гормонов тимуса с возрастом оказывает выраженное влияние на развитие Т- и В-лимфо-

цитов, отмечается ослабление способности привлекать клетки-предшественники [14, 15].

Изменения Т-клеток, ассоциированные с возрастом, включают: снижение числа наивных Т-клеток (клеток, которые еще не вступали в процесс распознавания чужеродных антигенов), обеднение субпопуляций Т-клеток, уменьшение экспрессии CD28, CD27 и CD40L, участвующих в активации Т-лимфоцитов, увеличение количества клеток памяти и эффекторных клеток, а также повышенное высвобождение провоспалительных цитокинов [16]. Наивные Т-лимфоциты обеспечивают реакцию на патогены, прежде неизвестные иммунной системе организма. Суммарная численность Т-клеток памяти с возрастом постепенно увеличивается, достигая в преклонном возрасте до половины всех Т-лимфоцитов [14]. Увеличение пула Т-клеток памяти может привести к иммунной дисфункции с повышенной выработкой определенных иммунорегуляторных цитокинов. По мере старения тимуса возрастает количество Т-лимфоцитов внетимической дифференцировки, но такие клетки ограничены в способности создавать разнообразие Т-клеточных рецепторов и отбраковывать клетки с аутоагрессивной направленностью. Кроме того, происходит интенсивный апоптоз зрелых Т-лимфоцитов, что также рассматривается в качестве важнейшей характеристики старения иммунной системы человека [17].

Старение сопровождается существенными изменениями всех видов В-клеток и, как следствие, гуморальной иммунной функции. По аналогии с Т-лимфоцитами, при сохранении количества В-лимфоцитов меняется их качественный состав, увеличивается содержание клеток памяти [18]. Одной из особенностей гуморального иммунного ответа у лиц пожилого возраста является повышение концентрации аутоантител, специфичных к аутоантигенам, ДНК, тиреоглобулину, иммуноглобулинам [14]. В-лимфоциты могут подвергаться нерегулируемой поликлональной активации с утратой оптимального реагирования на конкретный антигенный стимул. В сыворотке лиц старшей возрастной категории выявляется широкий спектр аутоантител, направленных против отдельных белков, компонентов клеточной поверхности, структур ядра. Около 50 % лиц пожилого возраста имеют такие антитела [17].

Патогенез миастении и особенности клинической картины у пожилых пациентов

Основные проявления миастении связаны с нарушением иммунных механизмов, продукцией аутоантител, влияющих на нервно-мышечную передачу [19]. Современные достижения иммунохимии и молекулярной биологии позволяют выявлять все большее количество антигенных мишеней нейромоторного аппарата, против которых направлены различные антитела. Кроме специфичных аутоантител к мышечным аце-

тихолиновым рецепторам (АХР), которые обнаруживаются в сыворотке крови больных миастенией более чем в 80 % случаев, могут выявляться антитела к мышечной специфичной рецепторной тирозинкиназе (MuSK), антитела к белку LRP4. MuSK и LRP4 представляют собой белки постсинаптической мембраны, которые участвуют в локализации и функционировании АХР [20]. Также обнаружены антитела к белку титину и рианодиновым рецепторам саркоплазматического ретикулула, антитела к потенциалзависимым калиевым каналам и к субъединицам нейронального АХР $\alpha 3$, $\alpha 7$ [1].

В патогенезе миастении несомненную роль играет вилочковая железа, ее патологию выявляют более чем у 80 % пациентов с генерализованной формой миастении, положительной в отношении антител к АХР. Изменения вилочковой железы, такие как гиперплазия, инволюция тимуса и тимомы, не являются специфичными для миастении и могут встречаться при других аутоиммунных заболеваниях [19]. Гиперплазия и тимомы преобладают у пациентов с миастенией молодого и среднего возраста, наибольшее число больных миастенией с тимомой зарегистрировано в возрасте 31–50 лет [21, 22]. В меньшей степени изучены изменения вилочковой железы в случаях миастении без тимомы. Так, W. Ishii и соавт. в 2005 г. при сравнении ткани тимуса пациентов с ранним и поздним началом миастении без тимомы не обнаружили каких-либо значимых отличий [23]. К таким же выводам пришел J.A. Aarli, сравнивая ткань тимуса пациентов с поздним началом миастении, подвергшихся тимэктомии, с полученной во время оперативного лечения заболеваний сердца тканью пациентов контрольной группы [24].

Сложным и до конца не изученным остается вопрос диагностики миастении с дебютом в пожилом и старческом возрасте. Диагностика болезни часто «запаздывает» вследствие ряда причин: непривычности для врачей обнаружить дебют в пожилом возрасте, отсутствия профилактической флюорографии, позволяющей увидеть патологические изменения в средостении, и «затушевывания» клинической картины миастении сопутствующими возрастными заболеваниями [2]. До сих пор нет общепринятого понимания, какой возраст манифестации миастении считать поздним. Ряд авторов определяют эту границу в возрасте 40–50 лет [8, 22–25], а другие — в возрасте 60 лет и старше [26, 27].

Важнейшие клинические симптомы миастении, такие как птоз, диплопия, слабость лицевых мышц и нарушение артикуляции, легче обнаруживают у молодых пациентов. Это объясняется тем, что возрастные изменения маскируют симптомы миастении — птоз трудно распознать в связи с уменьшением общей площади век и провисанием нижней их части, диплопия может быть не выявлена из-за снижения зрения вследствие дегене-

рации желтого пятна или формирования катаракты [24]. Кроме этого, развитию миастенического процесса у пациентов старших возрастных групп предшествуют обострения и проявления 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 к ним заподозрить цереброваскулярную патологию или остаточные признаки перенесенной нейроинфекции [10]. Сочетание миастении с патологией щитовидной железы и тиреотоксикозом также довольно часто приводит к диагностическим ошибкам. Слабость скелетных мышц принимают за тиреотоксическую миопатию, а ограничение подвижности глаз — за тиреотоксическую офтальмопатию. В пожилом возрасте у больных тиреотоксикозом может формироваться апатетическая форма тиреотоксикоза с мышечным синдромом, имитирующим миастению: птоз, легкий офтальмопарез, гипомимия, иногда дисфагия, а классические клинические проявления тиреотоксикоза отсутствуют или минимальны. Обнаружение высоких уровней гормонов Т3 и Т4 в плазме, отсутствие реакции на ацетилхолинэстеразные препараты и данные электромиографического исследования позволяют установить правильный диагноз [21].

Взаимное влияние заболеваний, возникающих в пожилом возрасте, инволютивные процессы естественного старения и лекарственный патоморфоз значительно изменяют клиническую картину и течение большинства болезней, характер и тяжесть их осложнений, ухудшают качество жизни больного, ограничивают или затрудняют лечебно-диагностический процесс [12]. Наряду с характерной для данной возрастной группы соматической патологией (сердечно-сосудистые, бронхолегочные заболевания) и патологией опорно-двигательного аппарата на фоне измененных параметров иммунитета возникают и аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит) [10, 22]. Сопутствующая аутоиммунная патология снижает частоту ремиссий миастении. Это наблюдение может свидетельствовать о том, что аутоиммунный ответ у больных миастенией с сочетанными аутоиммунными заболеваниями является более агрессивным [28]. Кроме этого, полиморбидность снижает диагностическую значимость отдельных симптомов и приводит к наложению одних признаков на другие, затрудняя своевременную диагностику болезни [4].

Миастения у пациентов с поздним дебютом отличается особенностями клинического течения. Например, ряд авторов отметили преобладание локальных форм (глазная и бульбарная), что объясняет первичное обращение больных к офтальмологам и отоларингологам. Как показали С.С. Гладышев и соавт., в каждом последующем возрастном десятилетии число больных с локальными формами миастении увеличивается [10].

Т.В. Романова отметила, что в клинической картине миастении пожилого возраста доминируют краниальные симптомы с выраженными бульбарными нарушениями; у лиц старше 75 лет болезнь протекает тяжелее [4]. По данным исследования В.Д. Косачева, манифестация миастении с развития бульбарных расстройств является неблагоприятным прогностическим признаком — при начале заболевания с бульбарных симптомов в течение 6 мес тяжелая степень миастении развилась в 31,7 % случаев, а при начальных проявлениях другого характера — в 10,5 % [29].

Исследовательская группа под руководством А.Г. Санадзе в 2003 г. обследовала 97 больных миастенией, которые были разделены на 3 группы: 1-я ($n = 30$) — пациенты с миастенией в сочетании с тимомой, 2-я ($n = 48$) — больные без тимомы, 3-я ($n = 19$) — пациенты без тимомы с дебютом миастении в возрасте старше 60 лет. В 1-й и 3-й группах был обнаружен одинаковый тип распределения двигательных нарушений: нарушение функции жевательной и дыхательной мускулатуры, мышц шеи, а также преимущественное поражение дельтовидной мышцы. Кроме этого, степень выраженности клинических проявлений миастении напрямую коррелировала с уровнем антител к титину. Вероятно, у этих 2 групп больных имеются общие патогенетические механизмы формирования болезни [30]. Также у больных 3-й группы выявлены антитела к риаинодиновым рецепторам саркоплазматического ретикула [1].

Серьезное осложнение течения миастении — миастенический криз (МК). Как правило, его развитию предшествуют психотравмы, интеркуррентные заболевания, прием транквилизаторов и других лекарственных средств, ухудшающих нервно-мышечную передачу [15]. В 2013 г. Н.И. Щербакова и соавт. провели исследование, в которое вошли 54 пациента (соотношение мужчин и женщин 1:3) в возрасте 5–86 лет с эпизодами однократного или повторных МК. В результате в группе больных в возрасте 18–40 лет МК чаще встречались у женщин (соотношение мужчин и женщин 1:5), а в пожилом возрасте (61–86 лет) — у мужчин (соотношение мужчин и женщин 1,3:1,0), что по возрастным характеристикам и половым различиям совпадало с заболеваемостью миастенией. В целом прогноз при МК благоприятный. Достоверными предикторами злокачественного течения являются мимическая слабость, бульбарные и дыхательные нарушения, слабость мышц шеи и кистей (симптом «провисания» III–V пальцев кистей рук), отсутствие «классических» глазодвигательных нарушений (двоения) и проксимальной слабости конечностей в клиническом паттерне дебюта миастении [31]. По данным С.В. Лобзина и соавт., большую часть пациентов с летальным исходом, госпитализированных по поводу МК, составили лица пожилого возраста. Повторение МК наблюдается у трети пациентов, в связи с чем оста-

ется не решенным вопрос профилактики кризов, особенно у лиц старшей возрастной категории, что требует постоянного наблюдения за больными и назначения адекватного лечения с коррекцией дозы лекарственных средств [2].

Особенности терапии миастении у пожилых пациентов

Противоречивым остается вопрос об эффективности различных методов терапии миастении у лиц пожилого и старческого возраста и оптимальных подходах к лечению этой категории пациентов.

Влияние лекарственных препаратов на организм имеет существенные особенности в старческом возрасте. При ухудшении условий доставки лекарств к тканям число специфических рецепторов уменьшается, но их чувствительность к лекарственным воздействиям увеличивается и извращается [12]. Так, G. Slesak и соавт. в 1998 г., оценивая эффективность терапии 113 больных миастенией, пришли к выводу, что оптимальное лекарственное средство для этой группы пациентов — азатиоприн, так как глюкокортикостероидные препараты вызывали побочные явления и применялись только в период обострения, а ингибиторы ацетилхолинэстеразы были эффективны только при легком течении заболевания [26]. Также в 1998 г. J. Palace и соавт., подводя итоги рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, заключили, что в группе, где преднизолон применяли в качестве монотерапии, число случаев обострений было выше, чем в группе сочетанного использования азатиоприна и преднизолона, кроме того, применение азатиоприна позволяло снизить дозу глюкокортикостероидных препаратов [32]. Что касается безопасности базисной терапии, которая считается основной группой лекарственных средств, используемых для лечения больных миастенией, A. R. Punga и соавт. отметили, что побочные явления применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы встречаются преимущественно в старшей возрастной группе [33].

Кроме азатиоприна при миастении используют целый ряд иммуносупрессивных препаратов: циклофосфамид, циклоспорин А, микофенолата мофетил, такролимус. Имеются данные о том, что на фоне их применения снижаются выраженность симптомов миастении, а также суточная доза глюкокортикостероидов [34–37]. Несмотря на это, необходимо учитывать побочные эффекты иммуносупрессивной терапии: миелосупрессию, вторичные инфекции, нарушение функции печени и почек, что требует регулярного контроля лабораторных анализов и тщательного наблюдения. Вопрос об эффективности и безопасности использования этих препаратов при миастении у лиц пожилого возраста в литературе освещен недостаточно и требует дальнейшего изучения.

Плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулинов применяют для лечения МК и предопера-

ционной подготовки [2]. Реже их используют на протяжении длительного времени ежемесячно у пациентов, не отвечающих на интенсивную иммуносупрессивную терапию. В период обострения эффект от такой терапии соразмерен, но в отличие от использования внутривенных иммуноглобулинов, при котором наиболее частый побочный эффект — головная боль [38], при применении плазмафереза побочные явления (нарушение свертываемости крови, гипотензия, мышечные боли, легкие аллергические реакции и боли в грудной клетке) чаще возникают у пациентов старшей возрастной группы, и поэтому, по мнению некоторых авторов, использовать этот метод лечения необходимо с осторожностью [39].

Новым направлением в лечении миастении является применение моноклональных антител. Препарат ритуксимаб представляет собой химерные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов — CD20. Первоначально этот препарат использовали для лечения неходжкинской лимфомы и ревматоидного артрита. В настоящее время проводят клинические исследования по применению ритуксимаба при различных аутоиммунных неврологических заболеваниях — хронических аутоиммунных нейропатиях, воспалительных миопатиях, рассеянном склерозе, оптикомиелите, миастении [40]. Так, исследовательской группой во главе с Н.И. Шербаковой в Научном центре неврологии был отмечен положительный терапевтический эффект использования ритуксимаба при лечении рефрактерных форм миастении на примере 16 пациентов. После окончания курса терапии ритуксимабом тяжелые и кризовые формы (по Международной шкале оценки тяжести миастении — IV, V) трансформировались в средние и легкие генерализованные (III и I, II соответственно), достоверно снизилась степень тяжести заболевания по шкале QMG Score. В 100 % случаев прекратились МК. Зафиксировано достоверное увеличение жизненной емкости легких. По мере достижения клинического эффекта и снижения риска обострений достоверно уменьшались (вплоть до отмены) дозы симптоматических и базовых патогенетических препаратов. При этом побочные реакции легко нивелировались путем снижения скорости инфузии и использования антигистаминных препаратов [41]. Данных о целенаправленной иммунотерапии у больных миастенией пожилого возраста в настоящее время в литературе не представлено.

Описывая новые методы лечения миастении, следует упомянуть о трансплантации костного мозга. Аллогенная трансплантация костного мозга была описана у пациента 17 лет с тяжелым течением миастении, терапия которого включала тимэктомию, пиридостигмина бромид, глюкокортикостероиды, микофенолата мофетил, ритуксимаб, высокие дозы циклофосфамида, плазмаферез и внутривенный иммуно-

глобулин. Через 40 мес после трансплантации костного мозга у больного не было отмечено симптомов миастении и в медикаментозной терапии он не нуждался [42].

Результаты аутологичной трансплантации костного мозга у 7 больных миастенией были опубликованы в статье исследователей из Канады под руководством А. Bryant. У 6 пациентов с миастенией и 1 больного фолликулярной лимфомой, средний срок наблюдения за которыми составил 40 мес, в итоге был отмечен положительный эффект с долгосрочной ремиссией [43].

Малая доказательная база эффективности этого метода не позволяет с твердой уверенностью говорить о массовом его применении, в том числе и для пациентов с поздним дебютом, однако данные исследований дают основания называть трансплантацию костного мозга перспективным направлением лечения рефрактерной миастении.

В настоящее время наиболее эффективным методом терапии является тимэктомия, однако этот метод применяется в основном у пациентов в возрасте до 50 лет с длительностью заболевания до 5 лет [29]. Вопрос об эффективности тимэктомии у больных без опухолевых изменений тимуса остается спорным. Исследования указывают на предпочтение проведения тимэктомии у пациентов с гиперплазией тимуса, чем у больных, чей тимус подвергся атрофии, поскольку сама по себе атрофия связана с массивной антигенной стимуляцией, дефицитом тимических гормонов и снижением числа Т-супрессоров, что предполагает неблагоприятный прогноз [44]. А. Uzawa и соавт. установили, что спустя 2 года после тимэктомии группа пациентов с поздним началом миастении и гиперплазией тимуса демонстрировала более высокий процент ремиссий и нуждалась в меньших дозах преднизолона по сравнению с группой пациентов, у которых тимус подвергся инволюции [45]. Что касается пациентов старшей возрастной группы, существует не так много исследований для того, чтобы определить эффективность тимэктомии у больных без тимомы. Так, F. Romi и соавт. оценивали эффективность тимэктомии у 43 больных без тимомы в возрасте старше 50 лет (соотношение мужчин и женщин 23:20) и не обнаружили какого-либо значимого улучшения [46].

Таким образом, в настоящее время вопрос эффективности оперативного вмешательства у данной группы пациентов окончательно не решен, так как наблюдения были проведены на относительно небольших выборках, и его предстоит исследовать более детально.

Анализ причин смерти лиц старше 60 лет, страдающих миастенией, показал, что смерть большей части пациентов была обусловлена коморбидной соматической патологией, не связанной с миастенией. В большинстве случаев своевременное оказание квалифицированной медицинской помощи, комплексное ведение больных с учетом тяжести миастении и сопутствующей

соматической патологии позволяют существенно продлить их жизнь [4].

Анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что изменения иммунной системы в результате старения, сопутствующая патология и особенности терапии миастении создают определенные сложности в распознавании и ведении больных пожилого и старческого возраста. Необходимость изучения особенностей начальных проявлений миастении у лиц

старшей возрастной группы актуальна, так как своевременное начало адекватной терапии позволяет достигнуть ремиссии в наиболее полной мере. Использование высокочувствительных методов диагностики, широкого спектра лекарственной терапии и при необходимости малоинвазивных хирургических вмешательств может привести к улучшению качества жизни таких пациентов, снижению смертности от миастении и МК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы. М.: Литтерра, 2012. 255 с. [Sanadze A.G. Myasthenia and myasthenic syndromes. Moscow: Litterra, 2012. 225 p. (In Russ.).]
2. Лобзин С.В. Миастения: диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2015. 160 с. [Lobzin S.V. Myasthenia: diagnosis and treatment. Saint Petersburg: SpetsLit, 2015. 160 p. (In Russ.).]
3. Population Ageing and Development 2012. URL: <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/ageing/population-ageing-development-2012.shtml> (accessed: 14.04.2016).
4. Романова Т.В. Пути оптимизации диагностической и лечебной помощи больным миастенией (анализ опыта работы регионального миастенического центра). Практическая медицина 2012;2(57):153–7. [Romanova T.V. Ways of diagnostic optimization of and curative care in patients with myasthenia (analysis of the regional myasthenic center experience). Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine 2012;2(57):153–7. (In Russ.).]
5. Aragonès J.M., Bolibar I., Bonfill X. et al. Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly. Neurology 2003;60(6):1024–6. DOI: 10.1136/jnnp.74.8.1105. PMID: 12654975.
6. Vincent A., Clover L., Buckley C. et al. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74(8):1105–8. DOI: 10.1136/jnnp.74.8.1105. PMID: 12876244.
7. Murai H., Yamashita N., Watanabe M. et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. J Neurol Sci 2011;305(1–2):97–102. DOI: 10.1016/j.jns.2011.03.004. PMID: 21440910.
8. Somnier F.E. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. Neurology 2005;65(6):928–30. PMID: 16186537.
9. Pakzad Z., Aziz T., Oger J. Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada. Neurology 2011;76(17):1526–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318217e735. PMID: 21519005.
10. Гладышев С.С., Гехт Б.М., Коломенская Е.А. Особенности клиники, течения и лечения миастении у лиц пожилого и старческого возраста. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1986;(11):23–4. [Gladyshev S.S., Gekht B.M., Kolomenskaya E.A. Clinical and therapeutic features of myasthenia gravis in elderly and senile age. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neuropathology and Psychiatry 1986;(11):23–4. (In Russ.).]
11. Somnier F.E., Keiding N., Paulson O.B. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark. A longitudinal and comprehensive population survey. Arch Neurol 1991;48(7):733–9. PMID: 1859301.
12. Лазебник Л.Б., Вёрткин А.Л., Конев Ю.В. и др. Старение: профессиональный врачебный подход. М.: Эксмо, 2014. 320 с. [Lazebnik L.B., Vertkin A.L., Konev Yu.V. et al. Aging: a professional medical approach. Moscow: Eksmo, 2014. 320 p. (In Russ.).]
13. Fulop T., Witkowski J.M., Pawelec G. et al. On the immunological theory of aging. Interdiscip Top Gerontol 2014;39:163–76. DOI: 10.1159/000358904. PMID: 24862019.
14. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology: textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p. (In Russ.).]
15. Агафонов Б.В., Котов С.В., Сидорова О.П. Миастения и врожденные миастенические синдромы. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. 223 с. [Agafonov B.V., Kotov S.V., Sidorova O.P. Myasthenia and congenital myasthenic syndromes. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013. 223 p. (In Russ.).]
16. Weiskopf D., Weinberger B., Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. Transpl Int 2009;22(11):1041–50. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x. PMID: 19624493.
17. Ярыгин В.Н., Мелентьев А.С. Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 т. Т. 1. Основы геронтологии. Общая гериатрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 720 с. [Yarygin V.N., Melent'ev A.S. Guide to gerontology and geriatrics. In 4 vol. Vol. 1. Principles of gerontology. General to geriatrics. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 720 p. (In Russ.).]
18. Chong Y., Ikematsu H., Yamaji K. et al. CD27(+) (memory) B cell decrease and apoptosis-resistant CD27(–) (naive) B cell increase in aged humans: implications for age-related peripheral B cell developmental disturbances. Int Immunol 2005;17(4):383–90. DOI: 10.1093/intimm/dxh218. PMID: 15724062.
19. Лайсек Р.П., Барчи Р.Л. Миастения: пер. с англ. М.: Медицина, 1984. 272 с. [Laysek R.P., Barchi R.L. Myasthenia gravis: transl. from Engl. Moscow: Meditsina, 1984. 272 p. (In Russ.).]
20. Pevzner A., Schoser B., Peters K. et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. J Neurol 2012;259(3):427–35. DOI: 10.1007/s00415-011-6194-7. PMID: 21814823.
21. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина, 1996. 221 с. [Kuzin M.I., Gekht B.M. Myasthenia. Moscow: Meditsina, 1996. 221 p. (In Russ.).]
22. Donaldson D.H., Ansher M., Horan S. et al. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. Neurology 1990;40(5):786–90. PMID: 2330105.
23. Ishii W., Matsuda M., Hanyuda M. et al. Comparison of the histological and immunohistochemical features of the thymus in young- and elderly-onset myasthenia gravis without thymoma. J Clin Neurosci 2007;14(2):110–5. DOI: 10.1016/j.jocn.2005.11.048. PMID: 17113295.
24. Aarli J.A. Myasthenia gravis in the elderly: Is it different? Ann NY Acad Sci 2008;1132:238–43. DOI: 10.1196/annals.1405.040. PMID: 18567874.
25. Suzuki S., Utsugisawa K., Nagane Y. et al. Clinical and immunological differences between early and late-onset myasthenia gravis in Japan. J Neuroimmunol 2011;230(1–2):148–52. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2010.10.023. PMID: 21074862.

26. Slesak G., Melms A., Gerneth F. et al. Late-onset myasthenia gravis. Follow-up of 113 patients diagnosed after age 60. *Ann NY Acad Sci* 1998;841:777–80. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb11017.x. PMID: 9668329.
27. Evoli A., Batocchi A.P., Minisci C. et al. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(11):1442–8. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb02635.x. PMID: 11083321.
28. Christensen P.B., Jensen T.S., Tsiropoulos I. et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A population-based study. *Acta Neurol Scand* 1995;91(3):192–5. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1995.tb00432.x. PMID: 7793234.
29. Косачев В.Д. Оптимизация диагностики, лечения и прогнозирования миастении. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2007. 44 с. [Kosachev V.D. Optimization of diagnostics, treatment and prognosis of myasthenia gravis. Thesis ... of doctor of medical sciences. Saint Petersburg, 2007. 44 p. (In Russ.)].
30. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Ланцова В.Б. и др. Клинические, электрофизиологические и иммунологические особенности миастении пожилого возраста и миастении в сочетании с тимомой. Патогенез 2003;(2):62–6. [Sanadze A.G., Sidnev D.V., Lantsova V.B. et al. Clinical, electrophysiological and immunological features in late-onset myasthenic patients and patients with myasthenia, associated with thymoma. *Patogenez* = *Pathogenesis* 2003;(2):62–6. (In Russ.)].
31. Щербакова Н.И., Пирадов М.А., Павлова Е.М. и др. Причины, факторы риска, клинические предикторы развития кризов у больных миастенией. Неврологический журнал 2013;18(2):11–9. [Shcherbakova N.I., Piradov M.A., Pavlova E.M. et al. The causes, risk factors and predictors of myasthenia gravis crisis. *Nevrologicheskiy zhurnal* = *Neurological Journal* 2013;18(2):11–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2013-18-2-11-19>.
32. Palace J., Newsom-Davis J., Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology* 1998;50(6):1778–83. PMID: 9633727.
33. Punga A.R., Sawada M., Stålberg E.V. Electrophysiological signs and the prevalence of adverse effects of acetylcholinesterase inhibitors in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37(3):300–7. DOI: 10.1002/mus.20935. PMID: 18069667.
34. Nagappa M., Netravathi M., Taly A.B. et al. Long-term efficacy and limitations of cyclophosphamide in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2014;21(11):1909–14. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.03.019. PMID: 25043165.
35. Nakamura S., Kaneko S., Shinde A. et al. Prednisolone-sparing effect of cyclosporin A therapy for very elderly patients with myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2013;23(2):176–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.11.003. PMID: 23237872.
36. Sanders D.B., McDermott M., Thornton C. et al. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71(6):394–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000312373.67493.7f. PMID: 18434639.
37. Ponseti J.M., Gamez J., Azem J. et al. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. *Ann NY Acad Sci* 2008;1132:254–63. DOI: 10.1196/annals.1405.000. PMID: 18096852.
38. Zinman L., Bril V. IVIG treatment for myasthenia gravis: effectiveness, limitations, and novel therapeutic strategies. *Ann NY Acad Sci* 2008;1132:264–70. DOI: 10.1196/annals.1405.038. PMID: 18567877.
39. Basic-Jukic N., Brunetta B., Kes P. Plasma exchange in elderly patients. *Ther Apher Dial* 2010;14(2):161–5. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2009.00793.x. PMID: 20438537.
40. Алексеева Т.М., Шабашова Н.В. Новые концепции патогенеза и терапии аутоиммунных нервно-мышечных болезней (по материалам XIII Международного конгресса по нервно-мышечным болезням, Ницца, Франция, 5–10 июля 2014 г.). Вестник Санкт-Петербургского университета 2015;11(3):71–82. [Alekseeva T.M., Shabashova N.V. New concepts in pathogenesis and therapy of autoimmune neuromuscular diseases (based on the XIII International Congress on Neuromuscular Diseases, Nice, France, 5–10 July 2014). *Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta* = *Bulletin of Saint Petersburg University* 2015;11(3):71–82. (In Russ.)].
41. Щербакова Н.И., Супонева Н.А., Шведков В.В. и др. Российский опыт успешного применения ритуксимаба при рефрактерных формах миастении гравис. Нервно-мышечные болезни 2015;5(3):50–61. [Shcherbakova N.I., Suponeva N.A., Shvedkov V.V. et al. Positive experience of the usage of rituximab in management of refractory myasthenia gravis in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni* = *Neuromuscular Diseases* 2015;5(3):50–61. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-50-61.
42. Strober J., Cowan M.J., Horn B.N. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009;66(5):659–61. DOI: 10.1001/archneurol.2009.28. PMID: 19433668.
43. Bryant A., Atkins H., Pringle C.E. et al. Myasthenia gravis treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA Neurol* 2016;73(6):652–8. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0113. PMID: 27043206.
44. Зайратьянц О.В., Ветшев П.С., Ипполитов И.Х. и др. Морфологическая и клинико-иммунологическая характеристика двух типов миастении. Клиническая медицина 1991;69(12):78–83. [Zayrat'yants O.V., Vetshev P.S., Ippolitov I.Kh. et al. Clinico-immunological features of generalized myasthenia in patients with hyperplasia and atrophy of the thymus gland. *Klinicheskaya meditsina* = *Clinical Medicine* 1991;69(12):78–83. (In Russ.)]. PMID: 1787688.
45. Uzawa A., Kawaguchi N., Kanai T. et al. Two-year outcome of thymectomy in non-thymomatous late-onset myasthenia gravis. *J Neurol* 2015;262(4):1019–23. DOI: 10.1007/s00415-015-7673-z. PMID: 25683765.
46. Romi F., Gilhus N.E., Varhaug J.E. et al. Thymectomy and anti-muscle autoantibodies in late-onset myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2002;9(1):55–61. PMID: 11784377.