

Эпидемиологические и клинические особенности миастении на территории Красноярского края

Э.Д. Гасымлы¹, Н.В. Исаева¹, С.В. Прокопенко¹, Ю.Н. Андон²

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

Контакты: Эльтадж Джамил кызы Гасымлы elya_qasimli@mail.ru

Цель исследования — изучение эпидемиологических и клинических особенностей миастении на территории Красноярского края.

Материалы и методы. Объектом исследования стали данные 314 пациентов с миастенией, зарегистрированные Красноярским краевым медицинским информационным аналитическим центром. Из них 87 пациентов находились под постоянным динамическим наблюдением.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 45,4 года (стандартное отклонение 4,5 года). Число заболевших женщин — 66 (75,86 %), что в 3 раза больше, чем мужчин, — 21 (24,14 %). Распространенность составила 10,98 на 100 тыс. населения, первичная заболеваемость — 0,01 на 1000.

Заключение. Установлены особенности клинического течения заболевания у пациентов, проживающих на территории Красноярского края, формируется краевой регистр больных. С сентября 2016 г. открыт кабинет нервно-мышечной патологии на базе консультативной поликлиники Краевой клинической больницы.

Ключевые слова: миастения, распространенность, заболеваемость, здравоохранение, регистр учета пациентов с миастенией

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-33-38

Epidemiological and clinical characteristics of myasthenia in the Krasnoyarsk region

E.D. Gasymly¹, N.V. Isaeva¹, S.V. Prokopenko¹, Yu.N. Andon²

¹Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State University; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

²Regional Clinical Hospital; 3a Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Aim. To study the epidemiological features of myasthenia gravis in the Krasnoyarsk region.

Materials and methods. 314 cases of myasthenia gravis, registered by the Krasnoyarsk regional health information analytical center, 87 of these patients were under constant monitoring.

Results. Mean age of the patients was 45.4 (SD 4.5) years. The number of women in the observed group — 66 (75.86 %), which was 3 times more than men — 21 (24.14 %). The prevalence was 10.98 per 100.000 population, the primary incidence — 0.01 by 1000.

Conclusion. Clinical features of the disease in the region were established, the register of patients with myasthenia was formed. From September 2016 a department of the neuromuscular pathology on the basis of advice Regional Hospital was formed.

Key words: myasthenia gravis, prevalence, incidence, healthcare, register of patients with myasthenia gravis

Введение

Миастения — аутоиммунное заболевание со сложным патофизиологическим механизмом поражения структур нервно-мышечного аппарата. В основе развития болезни лежит выработка антител, преимущественно к ацетилхолиновым рецепторам постсинаптической мембраны, что сопровождается нарушением нервно-мышечной передачи. Главной клинической особенностью миастении является прогрессирующая слабость и патологическая утомляемость различных мышечных групп [1–4].

Значительный интерес исследователей привлекает изучение эпидемиологических особенностей миастении.

Большинство авторов отмечают рост числа пациентов с данной патологией в различных регионах. Так, за последние полвека заболеваемость миастенией возросла с 3,1 до 15–24 на 100 тыс. населения [2, 4–9]. В связи с этим исследования по изучению эпидемиологических показателей миастении являются необходимой основой для оптимизации диагностических и лечебных мероприятий, прогнозирования течения и исходов заболевания, оценки социального ущерба и экономических затрат [10, 11]. Наиболее изучены эпидемиологические особенности миастении в Беларуси, Италии, Сербии, Дании, Великобритании, Ирландии, Швеции, Китае, Японии, США, где распро-

страненность заболевания варьирует до 24 на 100 тыс. населения [3, 5, 9, 10, 12–15]. Например, в Италии за последние 20 лет отмечен рост заболеваемости миастенией с 6,2 до 11,1 на 100 тыс. жителей [9, 15].

В России наиболее изучена эпидемиологическая ситуация в тех регионах, где созданы миастенические центры и ведутся регистры пациентов с данным заболеванием.

По данным ряда исследований, распространенность миастении в Московской области составила в среднем 8,95 на 100 тыс. населения [16]. За период с 2003 по 2012 г. показатель распространенности миастении в Ленинградской области составил 5,4 на 100 тыс. населения [1]. В Самарской области зарегистрирован более высокий аналогичный показатель — 9,7 на 100 тыс. населения [6], в Республике Коми, напротив, он не превышает 5,03 на 100 тыс. населения [7]. Средняя ежегодная заболеваемость в данном регионе за последние 10 лет составила 0,73 на 100 тыс. населения [7]. Известно, что миастения носит преимущественно прогрессирующий характер течения: примерно в 85 % случаев в первые 3 года от дебюта глазной формы миастении присоединяются симптомы поражения бульбарных мышц и мышц конечностей [17]. Наиболее грозное осложнение заболевания — миастенический криз, частота развития которого может составлять до 20–30 %, чаще у пациентов с тимомой [18, 19].

Красноярский край является одним из крупнейших регионов России. Согласно данным Росстата на 01.01.2016 численность населения Красноярского края в 2015 г. составила 2865908 человек. Большая площадь (до 2366797 км²) и протяженность (до 3000 км) региона, низкая плотность населения (1,2 чел/км²) создают проблемы по организации своевременного оказания медицинской помощи пациентам с различными заболеваниями, в том числе с миастенией.

Исследование эпидемиологических показателей и особенностей клинического течения миастении у пациентов, проживающих на территории Красноярского края, до настоящего времени не проводилось, что и определило выбор направления настоящей работы.

Цель исследования — изучение эпидемиологических и клинических особенностей миастении у пациентов, проживающих на территории Красноярского края.

Материалы и методы

Проанализированы собственные данные наблюдения пациентов с миастенией на базе Краевой клинической больницы г. Красноярска и показатели зарегистрированных случаев заболевания на территории края по данным Красноярского краевого медицинского информационного аналитического центра за 2015 г. Кроме того, оценены результаты дистанционного анкетирования врачей-неврологов

города и края, которые вносили в специально разработанную электронную форму информацию о числе наблюдаемых больных миастенией, форме заболевания, объеме проводимой терапии и степени компенсации состояния.

Диагноз устанавливали в соответствии с классификацией Б.М. Гехта и соавт. [19], верифицировали с учетом жалоб, данных анамнеза, неврологического осмотра с тестами на физическую нагрузку, прозеринового пробы, результатов электронейромиографии с декремент-тестом, в ряде случаев исследовали уровень антител к ацетилхолиновым рецепторам (лаборатория «Инвитро»). При наличии бульбарных и глазодвигательных нарушений выполняли магнитно-резонансную томографию головного мозга. Всем пациентам назначали общеклинические анализы крови и мочи, мультиспиральную компьютерную томографию переднего средостения, при необходимости проводили консультации смежных специалистов. Каждого пациента фиксировали в регистре больных с указанием наиболее полных паспортных, клинических данных, результатов обследования, объема проводимой терапии и динамики состояния. В исследование включали больных обо-его пола с диагнозом миастении, постоянно проживающих на территории Красноярского края, давших письменное согласие на участие в исследовании.

Для оценки взаимосвязи возраста и характера течения заболевания пациенты были разделены на 2 группы: до 40 лет и после 40 лет.

Статистический анализ результатов выполняли с помощью пакета IBM SPSS Statistics v. 19. Использовали метод описательной статистики, результаты представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Для подтверждения достоверности различий между группами применяли критерий Манна–Уитни, статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между качественными параметрами использовали метод анализа произвольных таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 , значимым считали результат выше критического значения. Первичную заболеваемость рассчитывали как отношение числа впервые в жизни зарегистрированных случаев заболеваний за год, умноженного на 1000, к среднегодовой численности населения в регионе [20]. Распространенность оценена как отношение общего числа всех зарегистрированных случаев заболевания в текущем периоде, к ранее установленных, так и впервые выявленных, умноженного на 1000, к среднегодовой численности населения [20].

Результаты

По данным Красноярского краевого медицинского информационного аналитического центра за 2015 г., на территории Красноярского края зарегистрировано 314 пациентов с установленным диагнозом миастении,

из них 284 пациента в возрасте старше 18 лет, у 26 заболевание дебютировало до 14 лет, у 4 — в возрасте 15–18 лет. В 2015 г. на территории края зарегистрировано 31 случай дебюта заболевания. Первичная заболеваемость по Красноярскому краю за 2015 г. составила 0,0108 на 1000 населения, распространенность — 10,98 на 100 тыс.

На базе Краевой клинической больницы г. Красноярска за период с 2012 по 2015 г. с диагнозом аутоиммунной миастении под наблюдением находились 87 больных, что составляет 27,7 % от общего числа пациентов с данной патологией в регионе. Средний возраст пациентов в обследуемой группе — 45,4 года (стандартное отклонение (СО) 4,5 года). Число женщин, находящихся на активном динамическом наблюдении, в 3 раза больше, чем мужчин (75,86 % против 24,14 %). Возраст пациентов на момент клинической манифестации миастении составил $39,9 \pm 3,09$ года. Дебют клинических проявлений миастении у женщин регистрировался в среднем в $38,8 \pm 2,96$ года, что было на 3 года раньше, чем у мужчин, — $42,3 \pm 3,21$ года. Период с момента появления первых симптомов до установления диагноза миастении нередко составлял от нескольких месяцев до нескольких лет, в среднем около $1,4 \pm 0,2$ года. В ряде случаев пациенты наблюдались с диагнозами «хроническая ишемия головного мозга», «стволовой энцефалит», «инсульт в вертебробазилярном бассейне».

Анализ возрастной структуры показал, что среди больных, состоящих на учете в Краевой клинической больнице, преобладают пациенты молодого возраста от 20 до 40 лет — 37 (42,53 %) человек. Число больных в возрасте 40–60 лет и старше 60 лет примерно равно и составляет 23 (26,44 %) и 27 (31,03 %) соответственно. Число женщин в наблюдаемой группе — 66 (75,86 %), мужчин — 21 (24,14 %), что можно выразить соотношением 3:1. Наибольшее преобладание женщин зарегистрировано в возрастной группе 20–40 лет, соотношение составило 3,7:1. В возрасте 40–60 лет соотношение больных женского и мужского пола составило 3:1, после 60 лет — 1,6:1.

В клинической структуре болезни преобладала (75,80 %) генерализованная форма, выявленная у всех больных в возрасте до 20 лет, у 30 (88,20 %) из 34 пациентов в возрасте 20–40 лет, у 14 (60,90 %) из 23 больных в возрасте 40–60 лет и у 18 (66,67 %) из 27 пациентов старше 60 лет. Глазная форма отмечена у 10 (11,50 %) из 87 больных. Инвалидность по миастении имели 12 (13,84 %) пациентов.

Тимомассоциированная миастения наблюдалась у 5-й части ($n = 18$ (20,69 %)) больных. Тимому чаще выявляли у пациентов молодого возраста с генерализованной формой заболевания. Тимомэктомию провели 14 (77,8 %) из 18 пациентов с тимомой, в основном по направлению в клиники федерального подчинения Москвы, Новосибирска и Томска.

Обнаружена взаимосвязь возраста пациентов и характера течения заболевания (табл. 1). Более тяжелое прогрессирующее течение болезни практически в 2 раза чаще регистрировали в возрастной группе до 40 лет. Стационарное течение заболевания преобладало у пациентов старше 40 лет. Влияния продолжительности заболевания на тяжесть клинических проявлений миастении нами не зарегистрировано.

Анализ объема выполняемой терапии, в том числе в зависимости от возраста (табл. 2), выявил следующее: всем пациентам проводили симптоматическую терапию (пиридостигмина бромид 60 Н в дозе 180–360 мг/сут, препараты калия 1–3 г/сут), из них 10 больных получали исключительно данный вид терапии; патогенетическая иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероиды — метилпреднизолон или преднизолон, и/или цитостатики — азатиоприн, циклоспорин А) была назначена 55 (63,2 %) больным. Нерегулярные курсы плазмафереза получали 14 (16,9 %) пациентов, курсы внутривенных высокодозных иммуноглобулинов — 8 (9,2 %).

Кризисы при миастении в анамнезе зарегистрированы у 15 (21,4 %) больных, средний возраст пациентов в этой группе составил 36,0 (СО 2,03) года. Декомпенсация заболевания у большинства пациентов возникала на фоне перенесенной острой вирусной инфекции, после тяжелых стрессовых ситуаций, при самостоя-

Таблица 1. Распределение пациентов с миастенией по возрасту и характеру течения, n (%)

Table 1. Distribution of patients with myasthenia by age and treatment type, n (%)

Характер течения заболевания Disease progression type	До 40 лет ($n = 48$) Under 40 years ($n = 48$)	После 40 лет ($n = 39$) Below 40 years ($n = 39$)
Миастенические эпизоды Episodes of myasthenic crisis	4 (8,3)	1 (2,6)
Стационарное течение In-patient course	21 (43,7)	28 (71,8)
Прогрессирующее течение Progressive course	23 (47,9)	10 (25,6)

Примечание. Применяли метод анализа произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . За достоверные принимали различия на уровне значимости 95 % при $p < 0,05$.

Note. Arbitrary-sized contingency tables with the χ^2 -test were analyzed. Significant differences corresponded to 95 % level of significance at $p < 0.05$.

Таблица 2. Распределение пациентов с миастенией в зависимости от возраста и проводимой терапии, n (%)

Table 2. Distribution of patients with myasthenia by age and treatment scale, n (%)

Терапия Treatment	До 40 лет (n = 45) Under 40 years (n = 45)	После 40 лет (n = 32) Below 40 years (n = 32)
Глюкокортикостероиды Glucocorticoids	22 (48,9)	19 (59,8)
Цитостатики Cytostatics	10 (22,2)	4 (12,5)
Плазмаферез Plasmapheresis	8 (17,8)	6 (18,7)
Внутривенные высокодозные иммуноглобулины в анамнезе History of intravenous high-dose immunoglobulins	5 (11,1)	3 (9,4)

Примечание. Применяли метод анализа произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . За достоверные принимали различия на уровне значимости 95 % при $p < 0,05$.

Note. Arbitrary-sized contingency tables with the χ^2 -test were analyzed. Significant differences corresponded to 95 % level of significance at $p < 0.05$.

тельном снижении дозы или отмене глюкокортикостероидов. У большинства ($n = 11$ (73,3 %)) пациентов после купирования криза отмечена длительная стабилизация состояния, что объясняется проведенной коррекцией объемов патогенетической терапии.

Обсуждение

В ходе исследования получены сведения об эпидемиологии миастении в Красноярском крае, рассчитаны предварительные показатели распространенности, заболеваемости миастении в регионе, что может являться основой для сравнительного анализа и дальнейшого мониторинга.

Полученные эпидемиологические показатели сопоставимы с аналогичными данными других регионов России, где имеется специализированный прием для пациентов с миастенией (в том числе в Самарской, Ленинградской, Московской областях и Республике Башкортостан). При этом выявлен ряд особенностей, характерных для исследованного региона. Показатель распространенности миастении в Красноярском крае составляет 10,98 на 100 тыс. населения, что превышает аналогичные данные по Московской и Самарской областям, Республике Коми, в ряде стран ближнего и дальнего зарубежья [6, 16]. Более высокие, чем в Красноярском крае, показатели распространенности миастении опубликованы в работах американских и итальянских авторов [10, 14].

Миастения у пациентов Красноярского края наблюдается преимущественно у лиц активного, трудоспособного возраста, причем у женщин средний возраст дебюта в среднем на 3,5 года меньше, чем у мужчин. Число женщин, находящихся на активном динамическом наблюдении, в 3 раза больше, чем мужчин, что совпадает с данными работ других авторов [6, 8, 9, 21].

В исследованной когорте у пациентов в возрасте до 40 лет чаще встречается патология тимуса в виде гиперплазии и тимомы. Декомпенсация миастении

в большинстве случаев развивалась в группе пациентов до 40 лет, сопровождалась развитием дыхательных и бульбарных нарушений, представляющих угрозу для жизни. Нами была выявлена взаимосвязь возраста и тяжести течения заболевания, объема получаемой терапии (см. табл. 1, 2).

Полиморфизм клинических проявлений миастении, недостаточная настороженность врачей в отношении данного заболевания ввиду его относительно редкой встречаемости в отдельных регионах края, вероятно, могли влиять на своевременность и качество диагностики.

Представленные эпидемиологические и клинические особенности миастении у пациентов, проживающих на территории Красноярского края, в частности большая встречаемость и более тяжелое течение у пациентов работоспособного возраста, обосновывают необходимость создания специализированной службы в регионе в целях своевременной диагностики и дифференциального диагноза миастении, динамического наблюдения за характером и типом течения заболевания, индивидуального подхода к разработке диагностических и лечебно-реабилитационных схем, оценки эффективности проводимого лечения. В перспективе планируется дальнейшая динамическая оценка анализируемых в статье показателей, что является важным для планирования и организации системы оказания медицинской помощи пациентам с миастенией на территории края.

Заключение

Результаты исследования явились основой для открытия кабинета нервно-мышечной патологии на базе консультативно-диагностической поликлиники Краевой клинической больницы г. Красноярска. Создание специализированного приема и ведение регистра больных на базе ведущего многопрофильного лечебного учреждения края направлены на повышение качества диагностики, лечения и диспансерного

наблюдения пациентов с миастенией, более тесное взаимодействие со смежными специалистами (торакальными хирургами, эндокринологами, генетиками,

клиническими фармакологами и др.), проведение мониторинга эпидемиологических показателей заболевания в регионе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке КГАУ «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности» в рамках реализации проекта «Создание системы информационно-программной поддержки больных с миастенией на территории Красноярского края».

Financing. The study was supported by the Krasnoyarsk Regional Fund for Support of Scientific and Technical Activities under the project "Development of a system for informational and software support of patients with myasthenia in the Krasnoyarsk Region".

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Заславский Л.Г., Хуршилов А.Б. Основные клиничко-эпидемиологические показатели миастении в Ленинградской области. Ученые записки СПГМУ им. академика И.П. Павлова 2015;22(4):40–2. [Zaslavskiy L.G., Khurshilov A.B. Main clinic and epidemiological factors of myasthenia in Leningrad region. Uchenye zapiski SPGMU im. akad. I.P. Pavlova = The Scientific Notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University 2015;22(4):40–2. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1607-4181-2015-22-4-40-43.
2. Ahmed S., Kirmani J.F., Janjua N. et al. An update on myasthenic crisis. Curr Treat Options Neurol 2005;7(2):129–41. DOI: 10.1007/s11940-005-0022-2. PMID: 15676116.
3. Berrih-Aknin S., Frenkian-Cuvelier M., Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. J Autoimmun 2014;48–49:143–8. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.003. PMID: 24530233.
4. Conti-Fine B.M., Milani M., Kaminski H.J. Myasthenia gravis: past, present, and future. J Clin Invest 2006;116(11):2843–54. DOI: 10.1172/JCI29894. PMID: 17080188.
5. Лихачев С.А., Куликова С.Л., Астапенко А.В. Эпидемиология миастении в Республике Беларусь. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;(1):54–7. [Likhachev S.A., Kulikova S.L., Astapenko A.V. Epidemiology of myasthenia gravis in the Republic of Belarus. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;(1):54–7. (In Russ.)].
6. Романова Т.В. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Самарской области. Саратовский научно-медицинский журнал 2012;(1):91–5. [Romanova T.V. Samara epidemiological research of myasthenia gravis. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research 2012;(1):91–5. (In Russ.)].
7. Бондаренко Л.А., Пенина Г.О. Эпидемиология, клиничко-функциональные характеристики и качество жизни больных миастенией жителей европейского севера. Международный неврологический журнал 2009;23(1):71–5. [Bondarenko L.A., Penina G.O. Epidemiology, clinical and functional characteristics, and quality of life of patients with myasthenia living in the European North. Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal = International Neurological Journal 2009;23(1):71–5. (In Russ.)].
8. Barnett C., Bril V., Kapral M. Development and validation of the Myasthenia Gravis Impairment Index. Neurology 2016;87(9):879–86. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002971. PMID: 27402891.
9. Mantegazza R., Baggi F., Antozzi C. et al. Myasthenia gravis (MG): epidemiological data and prognostic factors. Ann N Y Acad Sci 2003;9:413–23. DOI: 10.1196/annals.1254.054. PMID: 14592909.
10. Carr A.S., Cardwell C.R., McCarron P.O., McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol 2010;10:2–9. DOI: 10.1186/1471-2377-10-46. PMID: 20565885.
11. Gilhus N.E., Verschuuren J.J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol 2015;14(10):1023–36. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3. PMID: 26376969.
12. Breiner A., Widdifield J., Katzberg H.D. et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. Neuromuscul Disord 2016;26(1):41–6. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.10.009. PMID: 26573434.
13. McGrogan A., Sneddon S., Vries C.S. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. Neuroepidemiology 2010;34(3):171–83. DOI: 10.1159/000279334. PMID: 20130418.
14. Murai H., Yamashita N., Watanabe M. et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nation wide survey. J Neurol Sci 2011;305(1–2):97–102. DOI: 10.1016/j.jns.2011.03.004. PMID: 21440910.
15. Pallaver F., Riviera A.P., Piffer S. et al. Change in myasthenia gravis epidemiology in Trento, Italy, after twenty years. Neuroepidemiology 2011;36(4):282–7. DOI: 10.1159/000328863. PMID: 21757957.
16. Неретин В.Я., Агафонов Б.В., Сидорова О.П. Популяционные исследования миастении в Московской области. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006;(5):52–5. [Neretin V.Ya., Agafonov B.V., Sidorova O.P. Populational studies of myasthenia in the Moscow Region. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2006;(5):52–5. (In Russ.)].
17. Juel V.C., Massey J.M. Myasthenia gravis. Orphanet J Rare Dis 2007;2:44. DOI: 10.1186/1750-1172-2-44. PMID: 17986328.
18. Щербак Н.И., Павлова Е.М., Санадзе А.Г. Клинический случай миастенического криза: возможные механизмы развития, особенности клинического течения и тактика ведения. Неврологический журнал 2010;15(3):35–41. [Shcherbakova N.I., Pavlova E.M., Sanadze A.G. A case report of myasthenic crisis: possible pathogenetic mechanisms, clinical features and

- therapeutic strategy. *Nevrologicheskiy zhurnal = The Neurological Journal* 2010;15(3):35–41. (In Russ.).
19. Малкова Н.А. Миастения. Принципы диагностики и лечения, тактика ведения больных. Методическое письмо. Медицина неотложных состояний 2008;14(1):82–5. [Malkova N.A. Myasthenia. Principles of diagnosis and treatment, patient management tactics. Instructional letter. *Medsina neotlozhnikh sostoyaniy = Emergency Medicine* 2008;14(1):82–5. (In Russ.)].
 20. Миняев В.А. Общественное здоровье и здравоохранение. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 520 с. [Minyaev V.A. Public health and healthcare. Moscow: MEDpress-inform, 2003. 520 p. (In Russ.)].
 21. Алексеева Т.М., Косачев В.Д., Халмурзина А.Н. Клинико-иммунологические особенности миастении и подходы к ее терапии у лиц пожилого возраста (обзор литературы). *Нервно-мышечные болезни* 2016;(3):10–16. [Alekseeva T.M., Kosachev V.D., Khalmurzina A.N. Clinical and immunological features and treatment of myasthenia gravis in the elderly (review). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;(3):10–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-3-10-16.