

Анализ клинических проявлений и диагностики миастении с дебютом в пожилом возрасте

А.Н. Халмурзина¹, Т.М. Алексеева¹, С.В. Лобзин², Д.И. Руденко³, В.В. Крючкова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;
Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

²ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, 47;

³СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2»; Россия, 194354 Санкт-Петербург, Учебный переулок, 5

Контакты: Альфия Наильевна Халмурзина alfiyahalmurzina@gmail.com

Введение. Миастения является одним из наиболее распространенных аутоиммунных нервно-мышечных заболеваний, пик заболеваемости приходится на возраст 20–40 лет. Однако, как показывают исследования, во всем мире в последние десятилетия наблюдается увеличение распространенности и заболеваемости миастенией среди лиц старшей возрастной группы.

Цель исследования – оценить клинические проявления и особенности диагностики миастении у пациентов с дебютом заболевания в пожилом возрасте.

Материалы и методы. В ретроспективное, неинтервенционное исследование были включены 315 пациентов старше 18 лет с достоверным (3 из 4 критериев) и несомненным (4 из 4 критериев) диагнозом «миастения», длительностью заболевания до 5 лет включительно, проходивших стационарное лечение в период с 2001 по 2017 г. Тяжесть клинических проявлений миастении оценивалась по шкале Myasthenia Gravis Foundation of America. Были учтены данные о симптомах дебюта, длительности периода от начала заболевания до верификации диагноза, проведенных исследованиях, наличии сопутствующих заболеваний и методах лечения.

Результаты. Наиболее распространенным симптомом миастении в группе пациентов с дебютом заболевания в возрасте от 60 лет и старше оказался птоз ($p < 0,001$). Кризовое течение и патология тимуса реже встречались у пациентов пожилого возраста ($p < 0,0001$). Концентрация антител к ацетилхолиновым рецепторам была сопоставима ($p = 0,05$) среди пациентов разных возрастных групп, а уровень антител к титину был повышен у пациентов с дебютом миастении в пожилом возрасте ($p = 0,0014$). Наличие бронхолегочной патологии отягощало течение миастении у лиц пожилого возраста ($p = 0,01$), тогда как сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, а также нарушения углеводного обмена такого влияния не оказывали ($p > 0,005$). На этапе первичного осмотра в группе пожилых пациентов среди неверно установленных диагнозов превалировал инсульт или декомпенсация хронической ишемии мозга ($p = 0,0002$). При сопоставимой длительности и тяжести миастении в разных возрастных группах для терапии пожилых пациентов чаще использовалась трехкомпонентная схема с включением антихолинэстеразных, глюкокортикостероидных препаратов и азатиоприна ($p = 0,01$), суточная доза которого была ниже (100 мг) по сравнению с группами молодого и среднего возраста (150 мг) ($p = 0,03$).

Заключение. Диагностика миастении у пожилых пациентов представляет наибольшие трудности, и симптомы манифестации при первичном обращении зачастую расцениваются как проявление сосудистой патологии. Несмотря на наличие характерных для этой возрастной группы сопутствующих заболеваний, миастения не отличается тяжестью течения. Для достижения ремиссии и компенсации симптомов пациенты пожилого возраста не нуждаются в больших дозах симптоматических и патогенетических лекарственных препаратов.

Ключевые слова: миастения, особенности, диагностика

Для цитирования: Халмурзина А.Н., Алексеева Т.М., Лобзин С.В. и др. Анализ клинических проявлений и особенностей диагностики миастении с дебютом в пожилом возрасте. Нервно-мышечные болезни 2020;10(1):53–63.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-53-63



Analysis of clinical manifestations and diagnosis of late-onset myasthenia gravis

A.N. Khalmurzina¹, T.M. Alekseeva¹, S.V. Lobzin², D.I. Rudenko³, V.V. Kryuchkova²

¹National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Ministry of Health of Russia;
2 Akkuratova St., Saint-Petersburg 197341, Russia;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47 Piskarevsky Prospect, Saint-Petersburg 195067, Russia;

³City diversified hospital №2; 5 Uchebny Lane, Saint-Petersburg 194354, Russia

Introduction. Myasthenia gravis is one of the most common autoimmune neuromuscular diseases, the peak incidence is in the age of 20–40 years. However, studies show that throughout the world in recent decades there has been an increase in the prevalence and incidence of myasthenia gravis among older people.

Purpose of the study – to evaluate the clinical manifestations and diagnostic features of myasthenia gravis in patients with an onset of diseases in the elderly.

Materials and methods. The retrospective, non-interventional study included 315 patients over 18 years old with a reliable (3 out of 4 criteria) and an undoubted (4 out of 4 criteria) diagnosis of myasthenia gravis, the duration of the disease for up to 5 years, undergoing inpatient treatment from 2001 to 2017 years. The severity of the clinical manifestations of myasthenia gravis was assessed using the Myasthenia Gravis Foundation of America scale. We were taken into account the information about the first symptoms, duration of the period from the onset of the disease to the verification of the diagnosis, results of the examinations, the presence of concomitant diseases and treatment methods.

Results. The most common symptom of myasthenia gravis in the group of patients with debut disease aged 60 years and older was ptosis ($p < 0.001$). The crises and pathology of the thymus were less common in elderly patients ($p < 0.0001$). The concentration of antibodies to acetylcholine receptors was the same ($p = 0.05$) among all patients. The level of antibodies to titin was increased in patients with late-onset ($p = 0.0014$). The presence of bronchopulmonary pathology made worse the course of myasthenia gravis in elderly people ($p = 0.01$), while cardiovascular and cerebrovascular diseases, as well as diabetes mellitus, did not occur ($p > 0.005$). At the first examination in the group of elderly patients among the incorrectly diagnoses prevailed: stroke or decompensation of chronic cerebral ischemia ($p = 0.0002$). With a comparable duration and severity of myasthenia gravis in different age groups, the combination of anticholinesterase drugs, glucocorticosteroids and azathioprine ($p = 0.01$) at a lower daily dose (100 mg) was more often used for the treatment of elderly patients compared with young and middle-aged groups (150 mg) ($p = 0.03$).

Conclusion. Diagnosis of myasthenia gravis in elderly patients presents the greatest difficulties, and symptoms of manifestation during initial treatment are often regarded as a manifestation of vascular pathology. Despite the presence of concomitant diseases characteristic of this age group, myasthenia gravis does not differ in the severity of the course. To achieve remission and compensation of symptoms, elderly patients do not need large doses of symptomatic and pathogenetic drugs.

Key words: myasthenia gravis, features, diagnosis

For citation: Khalmurzina A.N., Alekseeva T.M., Lobzin S.V. et al. Analysis of clinical manifestations and diagnosis of late-onset myasthenia gravis. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(1):53–63. (In Russ.).

Введение

Миастения — классическое аутоиммунное заболевание, еще до недавнего времени считавшееся характерным для лиц молодого возраста, все чаще манифестирует в старшей возрастной группе, о чем свидетельствуют многочисленные эпидемиологические исследования из разных стран [1–3]. Так, средний возраст манифестации возрос с $35,8 \pm 2,2$ года в период с 1977 по 1989 г. до $60,0 \pm 1,5$ года в период с 2010 по 2015 г. [1]. Возрастные физиологические изменения и симптомы сопутствующих заболеваний у пожилых могут маскировать первичные проявления миастении, осложняя ее диагностику на ранних этапах [4]. С другой стороны, в случаях верифицированного диагноза миастении у пациентов пожилого возраста практикующие врачи сталкиваются с проблемой подбора медикаментозной терапии, так как пациенты старшей возрастной группы, как правило, имеют сопутствующую соматическую патологию, ограничивающую применение патогенетической терапии при миастении.

Цель исследования — оценить клинические проявления и особенности диагностики миастении у пациентов с дебютом заболевания в пожилом возрасте.

Материалы и методы

В ретропроспективное, неинтервенционное исследование были включены 315 пациентов с миастенией в возрасте от 18 до 85 лет и длительностью заболевания до 5 лет включительно, проходивших стационарное лечение в 2 крупных лечебных учреждениях Санкт-Петербурга, из них 198 (63 %) женщин и 117 (37 %) мужчин. Женщины преобладали в соотношении 1,7 : 1.

У всех пациентов диагноз «миастения» был установлен на основании критериев, содержащихся в рекомендациях по диагностике и лечению миастении, утвержденных Всероссийским обществом неврологов [5]:

- клинических (определение мышечной силы с нагрузочными тестами, исследование бульбарной функции, оценка по Шкале оценки тяжести клинических проявлений миастении (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA) [6]);
- фармакологических (проведение пробы с подкожным введением 0,05 % раствора неостигмина в зависимости от массы тела: 1,5 мл при массе тела пациента 50–60 кг, 2,0 мл при 60–80 кг, 2,5 мл при 80–100 кг);
- иммунологических (исследование сыворотки крови для выявления антител к ацетилхолиновым рецепторам и титину);
- электрофизиологических (электрофизиологическое исследование изменений вызванных электрических ответов мышц (М-ответов) при ее непрямой супрамаксимальной стимуляции различными частотами — декремент-тест).

У всех пациентов был установлен несомненный (4 из 4 критериев) или достоверный диагноз миастении (3 из 4 критериев) [5].

В исследуемую группу были включены пациенты с началом миастении в возрасте 60 лет и старше (51,4 %, $n = 162$), тогда как пациенты молодого (26,7 %, $n = 84$) и среднего возраста (21,9 %, $n = 69$) составили 2 группы сравнения. У 85,07 % ($n = 268$) была генерализованная форма миастении с тяжестью по шкале MGFA от II до IVA степени, у 14,09 % ($n = 47$) — глазная форма заболевания. Пациенты с текущим миастеническим

кризом в исследование не включались. Медикаментозная терапия осуществлялась согласно схеме поэтапного лечения, впервые в России предложенной Б.М. Гехтом, где 1-й этап – компенсирующая терапия (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, препараты калия, спиринолактон, 4-аминопиридин); 2-й этап – тимэктомия и лечение глюкокортикостероидными препаратами; 3-й этап – иммуносупрессорная терапия (нестероидные иммуносупрессоры) [7].

Иммунологическое исследование с определением титра аутоантител, характерных для миастении, выполняли в лаборатории аутоиммунных заболеваний Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. Иммунологические исследования сыворотки для выявления титра антител к ацетилхолиновым рецепторам были проведены методом иммуноферментного анализа (ИФА) (с референсными значениями $<0,45$ нмоль/л) у 147 пациентов, среди них 12 больных были серонегативными. Антитела к скелетной мускулатуре (титину) методом реакции непрямой иммунофлуоресценции (с референсными значениями $<1 : 20$) исследовали у 119 пациентов, среди них 39 были серонегативными. Дважды серонегативными оказались 6 пациентов.

Для диагностики заболевания у всех пациентов тестировали нервно-мышечную передачу стандартной частотой 3 Гц на аппарате VikingNicolet EDX (Nicolet Biomedical, США) и Viking Select (Nicolet Biomedical, США). Исследование проводили на фоне отмены терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы. Использовали метод ритмической стимуляции нерва (декремент-тест). Регистрацию проводили поверхностными электродами с трапецевидной мышцы (добавочный нерв), носовой и круговой мышцы глаза (лицевой нерв), короткой мышцы, отводящей мизинец (локтевой нерв). Декремент-тест выполняли путем стимуляции супрамаксимальной интенсивностью частотой 3 Гц сериями по 4 (лицевой нерв) и по 10 (остальные нервы) импульсов. Проводили исходное исследование до и после нагрузки. Патологическим считали декремент-тест – 10 %, по сравнению с первым М-ответом серий.

Всем пациентам в исследуемой группе и группах сравнения проводили компьютерную (Siemens Somatom emotion 16 (Германия), Toshiba Aquilion 64 (Япония), Siemens Somatom Definition AS (Германия)) или магнитно-резонансную томографию органов грудной клетки (Magnetom Espree (Siemens) 1,5 Т (Германия), GE Signa Excite HD 1,5 Т (США)) с целью выявления патологии вилочковой железы.

Сопутствующая патология была диагностирована профильными врачами-консультантами (кардиологами, эндокринологами, ревматологами, пульмонологами).

Сравнения 2 групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Манна–Уитни. Сравнения 3 и более групп по коли-

чественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Краскела–Уоллеса. Статистическую значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определяли с использованием критерия согласия Пирсона. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS.

Результаты

Анализ своевременной диагностики миастении. Информация о времени верификации миастении с момента ее манифестации, а также диагностике заболевания при первичном обращении, была доступна у 280 пациентов. Сроки установления диагноза были сопоставимы среди пациентов разных возрастов ($p = 0,06$) (табл. 1), однако пациентам старше 60 лет при первичном обращении чаще был установлен диагноз «инсульт» и «декомпенсация хронической ишемии мозга» (рис. 1). Так, у 186 из них миастения была установлена незамедлительно, тогда как у 94 дебют клинических симптомов был расценен как проявления иных заболеваний. В группе пациентов пожилого возраста наиболее распространенными ошибочными диагнозами при первичном обращении были: «инсульт» – у 31 пациента (20,8 %) и «хроническая ишемия мозга» – у 15 больных (10,1 %) ($p < 0,001$). (см. рис. 1). Пациентам в группе молодого возраста, статистически значимо чаще были установлены диагнозы из группы «другие», представленные в табл. 2.

Наряду с вышеописанными трудностями диагностики миастении прослеживаются положительные изменения, что заключается в тенденции более эффективной диагностики в последние 10 лет по сравнению с более ранним периодом. Число случаев постановки верного диагноза увеличилось с 57,38 % в период с 2001 по 2008 г. до 68,49 % в период с 2009 до 2017 г., число ошибочных диагнозов уменьшилось с 42,62 до 31,51 % в те же сроки соответственно (рис. 2).

Клинические особенности манифестации миастении. В исследуемой группе пациентов пожилого возраста наиболее типичным симптомом дебюта был птоз ($p < 0,0001$). Этот же симптом наиболее часто был первым и у пациентов среднего возраста, тогда как в молодом возрасте начало миастении сопровождалось развитием слабости мимической мускулатуры, проксимальных отделов рук и ног (см. табл. 1).

Тяжесть течения и кризы. Тяжесть течения миастении была сопоставима среди разных возрастных групп. Общее число пациентов с наличием кризов в анамнезе составило 7 % (у 21 – криз смешанного генеза и у 1 – миастенический криз). Частота кризов в группе пожилых пациентов была невысока и составила 3,1 % ($n = 5$), тогда как в группах молодых и пациентов среднего возраста кризы осложняли течение заболевания чаще

Таблица 1. Основные исследуемые параметры среди возрастных групп

Table 1. The main studied parameters among age groups

Параметр Parameter	От 18 до 44 лет (n = 84) Group from 18 to 44 years old (n = 84)	От 45 до 59 лет (n = 69) Group from 45 to 59 years old (n = 69)	От 60 лет и старше (n = 162) Group from 60 years and older (n = 162)	Всего (n = 315) Total (n = 315)	p
Симптомы дебюта Debut symptoms					
Птоз Ptosis	33 (39,3 %)	48 (69,6 %)	105 (64,8 %)	186	<0,0001
Диплопия Diplopia	36 (42,9 %)	31 (44,9 %)	69 (42,6 %)	136	0,95
Слабость рук/ног Weakness of arms/legs	38 (45,2 %)	14 (20,3 %)	42 (25,9 %)	94	0,001
Дизартрия Dysarthria	14 (16,7 %)	12 (17,4 %)	40 (24,7 %)	66	0,24
Дисфагия Dysphagia	13 (15,5 %)	12 (17,4 %)	39 (24,1 %)	64	0,22
Слабость жевательной мускулатуры Chewing muscle weakness	12 (14,3 %)	6 (8,7 %)	17 (10,5 %)	35	0,52
Слабость шеи Neck weakness	6 (7,1 %)	7 (10,1 %)	19 (11,7 %)	32	0,53
Дисфония Dysphonia	12 (14,3 %)	5 (7,2 %)	13 (8,0 %)	30	0,22
Изолированный бульбарный синдром Isolated bulbar syndrome	2 (2,4 %)	6 (8,7 %)	14 (8,6 %)	22	0,15
Одышка Dyspnea	5 (6,0 %)	4 (5,8 %)	12 (7,4 %)	21	0,87
Слабость мимической мускулатуры Weakness of mimic muscles	10 (11,9 %)	—	2 (1,2 %)	12	<0,0001
Тимус Thymus					
Нет патологии No pathology	22 (38,6 %)	50 (89,3 %)	144 (92,3 %)	216	<0,0001
Гиперплазия Hyperplasia	19 (33,3 %)	1 (1,8 %)	2 (1,3 %)	22	
Персистенция Persistence	12 (21,1 %)	2 (3,6 %)	2 (1,3 %)	16	
Тимома Thymoma	4 (7,0 %)	3 (5,4 %)	8 (5,1 %)	15	
Тимэктомия Thymectomy					
Тимэктомия Thymectomy	26 (31,0 %)	14 (20,3 %)	6 (3,7 %)	46	<0,0001
Тяжесть течения миастении по шкале MGFA The severity of myasthenia gravis (MGFA scale)					
I	14 (16,7 %)	14 (20,3 %)	17 (10,5 %)	45	0,07
IIA	34 (40,5 %)	21 (30,4 %)	48 (29,6 %)	103	
IIIB	6 (7,1 %)	14 (20,3 %)	26 (16,0 %)	46	
IIIA	10 (11,9 %)	10 (14,5 %)	25 (15,4 %)	45	
IIIB	16 (19,0 %)	7 (10,1 %)	41 (25,3 %)	64	
IIVA	4 (4,8 %)	3 (4,3 %)	5 (3,1 %)	12	

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Параметр Parameter	От 18 до 44 лет (n = 84) Group from 18 to 44 years old (n = 84)	От 45 до 59 лет (n = 69) Group from 45 to 59 years old (n = 69)	От 60 лет и старше (n = 162) Group from 60 years and older (n = 162)	Всего (n = 315) Total (n = 315)	p	
Частота встречаемости кризовых состояний The frequency of crisis						
Криз в анамнезе History of crisis	9 (10,7 %)	8 (11,6 %)	5 (3,1 %)	22	0,02	
Сопутствующие заболевания Accompanying diseases						
Гипертоническая болезнь Hypertonic disease	8 (9,5 %)	43 (62,3 %)	144 (88,9 %)	195	<0,0001	
Заболевания желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal diseases	42 (50,0 %)	41 (59,4 %)	78 (48,1 %)	161	0,28	
Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease	—	13 (18,8 %)	74 (45,7 %)	87	<0,0001	
Иммуноопосредованные заболевания Immuno-mediated diseases	21 (25,0 %)	17 (24,6 %)	33 (20,4 %)	71	0,64	
Сахарный диабет 2 типа Diabetes mellitus	3 (3,6 %)	13 (18,8 %)	39 (24,1 %)	55	0,0003	
Бронхо-легочные заболевания Broncho-pulmonary diseases	6 (7,1 %)	13 (18,8 %)	28 (17,3 %)	47	0,06	
Острое нарушение мозгового кровообращения Stroke	—	2 (13,3 %)	13 (86,7 %)	15	0,014	
Инфаркт миокарда Myocardial infarction	—	—	11 (6,8 %)	11	0,004	
Лекарственные средства Medication						
Пиридостигмин Pyridostigmine	Частота назначения Frequency of appointment	75 (89,3 %)	65 (94,2 %)	155 (95,7 %)	295	0,15
	Медианы доз, мг Median doses, mg	180 [180; 240]	180 [180; 240]	180 [180; 240]		0,78
Неостигмин Neostigmine	Частота назначения Frequency of appointment	15 (17,9 %)	15 (21,7 %)	36 (22,2 %)	66	0,72
	Медианы доз, мг Median doses, mg	45 [30; 45]	30 [30; 52,5]	45 [30; 60]		0,64
ГКС в пересчете на преднизолон GCS in terms of prednisone	Частота назначения Frequency of appointment	50 (59,5 %)	38 (55,1 %)	105 (64,8 %)	193	0,35
	Медианы доз, мг Median doses, mg	50 [35; 60]	47,5 [25; 60]	40 [35; 60]		0,28
Азатиоприн Azathioprine	Частота назначения Frequency of appointment	16 (19,0 %)	20 (29,0 %)	61 (37,7 %)	97	0,01
	Медианы доз, мг Median doses, mg	150 [100; 150]	150 [150; 150]	100 [100; 150]		0,03

Продолжение табл. 1
 Continuation of table 1

Параметр Parameter		От 18 до 44 лет (n = 84) Group from 18 to 44 years old (n = 84)	От 45 до 59 лет (n = 69) Group from 45 to 59 years old (n = 69)	От 60 лет и старше (n = 162) Group from 60 years and older (n = 162)	Всего (n = 315) Total (n = 315)	p
Циклофосфамид Cyclophosphamide	Частота назначения frequency	3 (3,6 %)	1 (1,4 %)	1 (0,6 %)	5	0,21
	Медианы доз, мг Median doses, mg	150 [125;175]	150 [150; 150]	100 [100; 100]		0,53
Метотрексат Methotrexate	Частота назначения Frequency of appointment	3 (3,6 %)	2 (2,9 %)	6 (3,7 %)	11	0,95
	Медианы доз, мг Median doses, mg	15 [8; 15]	15 [15; 15]	7,50 [7,5; 13,12]		0,39
Плазмаферез Plasmapheresis		14 (16,7 %)	19 (27,5 %)	41 (25,3 %)	74	0,21
Варианты медикаментозной терапии Combinations of drugs						
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы Acetylcholinesterase Inhibitors			31 (36,9 %)	24 (34,8 %)	44 (27,2 %)	0,04
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы + глюкокортикостероиды Acetylcholinesterase Inhibitors + glucocorticosteroids			28 (33,3 %)	21 (30,4 %)	52 (32,1 %)	
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы + глюкокортико-стероиды + цитостатики Acetylcholinesterase Inhibitors + glucocorticosteroids+ cytostatics			20 (23,8 %)	16 (23,2 %)	51 (31,5 %)	
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы + цитостатики Acetylcholinesterase Inhibitors + cytostatics			1 (1,2 %)	8 (11,6 %)	13 (8,0 %)	
Монотерапия глюкокортикостероидами/цитостатиками Monotherapy of glucocorticosteroids/cytostatics			4 (4,8 %)	—	2 (1,2 %)	
Иммунологические исследования (медианы с межквартильными размахами) Immunological studies (medians with interquartile ranges)						
		В возрасте от 18 до 44 лет, (n = 30) At the age from 18 to 44 years (n = 30)	В возрасте от 45 до 59 лет, (n = 27) At the age from 45 to 59 years (n = 27)	В возрасте от 60 лет и стар- ше (n = 90) At the age from 60 years and older (n = 90)	Всего (n = 147) Total number (n = 147)	
Антитела к ацетилхолиновым рецепторам (нмоль/л) Antibodies to acetylcholine receptors (nmol/L)		10,3 [3,2–14,52]	10,50 [4,76–12,96]	11,96 [9,36–15,44]	11,56 [6,29–15,32]	0,05
		В возрасте от 18 до 44 лет (n = 20) At the age from 18 to 44 years (n = 20)	В возрасте от 45 до 59 лет (n = 23) At the age from 45 to 59 years (n = 23)	В возрасте от 60 лет и стар- ше (n = 76) At the age from 60 years and older (n = 76)	Всего (n = 119) Total (n = 119)	
Антитела к титину (титр) Anti-titin antibodies (titer)		0 [0–1:40]	1:80 [0–1:120]	1:160 [0–1:320]	1:80 [0–1:240]	0,001

Окончание табл. 1
The end of table 1

Параметр Parameter	От 18 до 44 лет (n = 84) Group from 18 to 44 years old (n = 84)	От 45 до 59 лет (n = 69) Group from 45 to 59 years old (n = 69)	От 60 лет и старше (n = 162) Group from 60 years and older (n = 162)	Всего (n = 315) Total (n = 315)	p
Время установления диагноза от момента манифестации Duration of diagnosis verification					
	В возрасте от 18 до 44 лет (n=67) At the age from 18 to 44 years (n=67)	В возрасте от 45 до 59 лет (n = 65) At the age from 45 to 59 years (n = 65)	В возрасте от 60 лет и старше (n = 148) At the age from 60 years and older (n = 148)	Всего (n = 280) Total (n = 280)	
До 3 мес Up to 3 months	24 (35,8 %)	27 (41,5 %)	71 (48 %)	122	0,06
До 6 мес Up to 6 months	9 (13,4 %)	12 (18,5 %)	28 (19 %)	49	
До 12 мес Up to 12 months	22 (32,8 %)	10 (15,4 %)	32 (21,6 %)	64	
Более 12 мес More than 12 months	12 (18 %)	16 (24,6 %)	17 (11,4 %)	45	

Примечание. MGFA – Шкала оценки тяжести клинических проявлений миастении.
Note. MGFA – Myasthenia Gravis Foundation of America Scale.

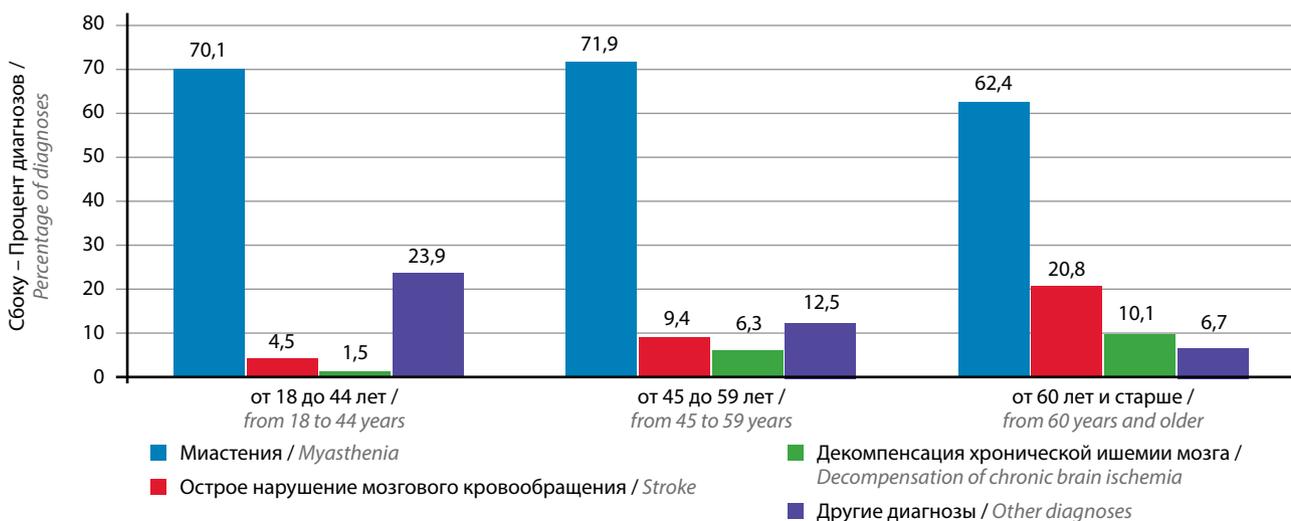


Рис. 1. Соотношение первично установленных диагнозов среди возрастных групп
Fig. 1. The ratio of primary diagnoses among age groups

(10,7 %, n = 9 и 11,6 %, n = 8 соответственно), p = 0,02 (см. табл. 1).

Иммунологические исследования. Антитела к ацетилхолиновым рецепторам исследовали у 147 пациентов, среди них 12 были серонегативными. Антитела к скелетной мускулатуре (титину) определяли у 119 пациентов, 39 из которых оказались серонегативными. Уровень антител к ацетилхолиновым рецепторам был сопоставим в разных возрастных группах (p = 0,05), тогда как повышенный титр антител к титину (p = 0,0014)

был характерен для пациентов с дебютом миастении в пожилом возрасте (см. табл. 1). Ассоциации между тяжестью миастении по MGFA, наличием патологии вилочковой железы и титром антител к ацетилхолиновым рецепторам, а также титину выявлено не было (p > 0,05).

Патология вилочковой железы. При исследовании вилочковой железы у 53 наших пациентов (16,8 %) была выявлена патология тимуса, в том числе его гиперплазия, тимомы и персистенция вилочковой железы. До включения в исследование 46 обследуемым

Таблица 2. Перечень первично выставленных диагнозов среди всех возрастных групп

Table 2. List of primary diagnoses among all age groups

Диагноз Diagnosis	Число пациентов Number of patients	
	n	%
Миастения Myasthenia gravis	186	66,4
Инсульт Stroke	40	14,3
Декомпенсация хронической ишемии мозга Decompensation of chronic brain ischemia	20	7,1
Другие диагнозы Other diagnoses		
Офтальмологическая патология Ophthalmic pathology	6	2,1
Дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника Degenerative Spine Conditions	5	1,8
Оториноларингологическая патология Otorhinolaryngological pathology	5	1,8
Демиелинизирующее заболевание ЦНС CNS demyelinating disease	4	1,4
Соматоформное расстройство Somatoform disorder	4	1,4
Аутоиммунный тиреоидит Autoimmune thyroiditis	3	1,1
Диабетическая полиневропатия Diabetic polyneuropathy	2	0,7
Боковой амиотрофический склероз Amyotrophic lateral sclerosis	1	0,4
Дерматомиозит Dermatomyositis	1	0,4
Хронический полимиозит Chronic polymyositis	1	0,4
Идиопатическая краниальная невропатия Idiopathic cranial neuropathy	1	0,4
Миопатия Myopathy	1	0,4
Всего <i>Total</i>	280	100

пациентам (14,6 %) ранее была проведена тимэктомия. В группе с поздним дебютом миастении патология тимуса встречалась значительно реже, чем в группах молодого и среднего возраста ($p < 0,0001$), соответственно пожилые пациенты реже подвергались тимэктомии ($p < 0,0001$) (см. табл. 1).

Сопутствующие заболевания. Анализ сопутствующей соматической патологии показал, что ишемическая болезнь сердца ($p < 0,001$), инфаркт миокарда ($p = 0,004$), гипертоническая болезнь ($p < 0,001$), сахарный диабет

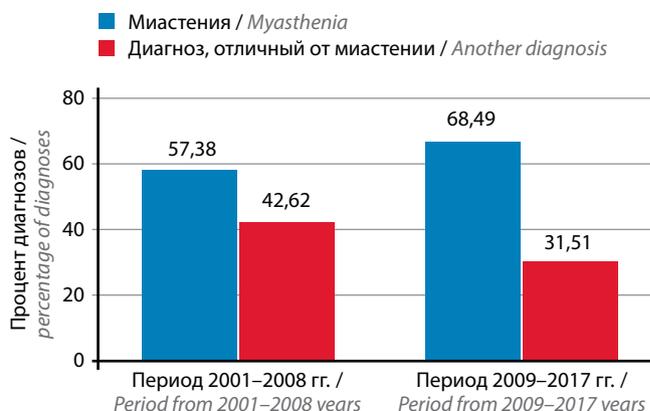


Рис. 2. Диагностика миастении в разные временные периоды

Fig. 2. Diagnosis of myasthenia gravis at different time periods

2-го типа ($p = 0,0003$), острое нарушение мозгового кровообращения ($p = 0,014$) закономерно чаще встречались в группе пациентов пожилого возраста, тогда как заболевания желудочно-кишечного тракта ($p = 0,28$) и дыхательной системы ($p = 0,06$) одинаково часто были выявлены среди всех возрастных групп (см. табл. 1). Пациенты старшей возрастной группы, имеющие сопутствующие цереброваскулярные заболевания и сахарный диабет, не отличались более тяжелым течением миастении по классификации MGFA ($p > 0,05$). Таким образом, возрастзависимая соматическая патология не влияла на тяжесть клинических проявлений миастении. Заболевания бронхолегочной системы, такие как бронхиальная астма (38,3 %, $n = 18$), хронический обструктивный бронхит (42,6 %, $n = 20$), пневмония, трахеобронхит (19,1 %, $n = 9$), отягощали течение миастении, и у пациентов с наличием данной патологии миастения чаще проявлялась преимущественным вовлечением орофарингеальной и/или дыхательной мускулатуры с умеренной скелетной мышечной слабостью (степень ППВ по шкале MGFA ($p = 0,01$)). Все это свидетельствует о негативном влиянии патологии дыхательной системы на тяжесть течения миастении.

Сопутствующая иммуноопосредованная патология была выявлена у 71 (22,5 %) пациента и с одинаковой частотой встречалась во всех возрастных группах ($p = 0,64$) (см. табл. 1). Перечень нозологических форм включал: аутоиммунный тиреоидит (56,3 %, $n = 34$), бронхиальную астму (25,4 %, $n = 18$), болезнь Грейвса (4,2 %, $n = 3$), аутоиммунную офтальмопатию (8,5 %, $n = 6$), ревматоидный артрит (5,6 %, $n = 4$), псориаз (4,2 %, $n = 3$), витилиго (1,4 %, $n = 1$), болезнь Крона (1,4 %, $n = 1$), неспецифический язвенный колит (1,4 %, $n = 1$). Однако на тяжесть течения миастении сопутствующая аутоиммунная патология не влияла ($p > 0,05$).

Особенности терапии. Мы проанализировали особенности медикаментозной терапии на этапе госпитализации пациентов с миастенией пожилого возраста и сравнили с терапией пациентов среднего и молодого возраста. Оценивали частоту назначения и средние

суточные дозы использованных антихолинэстеразных препаратов (пиридостигмин, неостигмин), глюкокортикоидных средств (при применении метилпреднизолона проводили пересчет дозы — 4 мг метилпреднизолона соответствовало 5 мг преднизолона), нестероидных иммуносупрессивных препаратов (азатиоприн, метотрексат, циклоспорин А, циклофосфамид), необходимых для достижения регресса симптомов миастении как минимум на степень I по шкале MGFA (в пределах 1 класса) для генерализованной формы, а также для компенсации птоза и диплопии при глазной форме за период госпитализации (см. табл. 1). В статистическом анализе не были учтены единичные пациенты, которым проводилась терапия микофенолата мофетилом ($n = 2$) и ритуксимабом ($n = 1$). Результаты исследования показали большую частоту назначения пациентам пожилого возраста азатиоприна (37,7 %) ($p = 0,01$) в средних среднесуточных дозах (100 мг/сут) по сравнению с группами пациентов молодого и среднего возраста ($p = 0,03$).

Был проведен анализ частоты использования различных сочетаний лекарственных препаратов (см. табл. 1). Установлено, что для лечения пациентов старшей возрастной группы чаще использовалась трехкомпонентная терапевтическая схема: ингибиторы ацетилхолинэстеразы в сочетании с глюкокортикоидными и цитостатическими препаратами в 31,5 % ($n = 51$), по сравнению с пациентами молодого (23,8 %, $n = 20$) и среднего возраста (23,2 %, $n = 16$) ($p = 0,04$). Таким образом, при сопоставимой длительности и тяжести заболевания по шкале MGFA пациенты с дебютом миастении в возрасте 60 лет и старше в чаще нуждались в применении 3-й степени патогенетической терапии [6].

Эфферентная терапия (плазмаферез) было проведена 74 (23,5 %) больным с разной степенью тяжести миастении — от IА до IVА по MGFA, причем использовался этот метод с одинаковой частотой во всех возрастных группах. В большинстве случаев плазмаферез проводили при ухудшении течения заболевания, при развитии бульбарных нарушений у пациентов со средней тяжестью миастении — класс IIIВ ($p < 0,0001$) (см. табл. 1).

Внутривенное введение иммуноглобулинов в нашем исследовании не применяли.

Обсуждение

В последние годы диагностика миастении улучшилась, и в большинстве случаев верификация заболевания происходит при первичном обращении к врачу, по данным нашего исследования — в 66,4 %. По данным некоторых литературных источников, процент диагностики более низкий — лишь в 50 % [7]. Несмотря на существующее предубеждение о запоздалой диагностике миастении в пожилом возрасте [8], наши результаты свидетельствуют о сопоставимости сроков распознавания миастении во всех возрастных группах.

У большей части больных диагноз был установлен в течение 3 мес с момента манифестации первых симптомов, это согласуется с данными D. Grob и соавт. (2008), которые показали максимальные сроки проявления симптомов миастении через 6 мес с момента дебюта [9].

Возникновение зрительных и глазодвигательных нарушений сопровождается манифестацию миастении в большинстве наблюдений [9, 10]. Однако у пациентов пожилого возраста зачастую эти симптомы вызывают особые затруднения при первичной диагностике заболевания, так как нередко могут трактоваться в качестве симптомов сосудистой или офтальмологической патологии [4]. В исследовании R. H. P. de Meel и соавт. (2019) пациенты, имеющие окулярный, бульбарный и окуло-бульбарный фенотип в дебюте, были старше, чем пациенты с мышечной слабостью иной локализации [11]. В нашем исследовании для пациентов среднего и пожилого возраста был выделен единственный преобладающий симптом манифестации — птоз, тогда как бульбарные нарушения с одинаковой частотой встречались среди всех возрастных групп.

По литературным данным нет единой оценки и взаимосвязи возраста манифестации миастении с тяжестью ее клинических проявлений. В нашем исследовании пациенты старшей возрастной группы не отличались более тяжелым течением, как и в исследованиях S. A. Zivkovic и соавт. (2012), M. A. Hellmann и соавт. (2013), J. B. Andersen и соавт. (2016) [12–14].

Большая часть доступных публикаций, посвященных теме сопутствующих заболеваний при миастении, представляют собой описание отдельных клинических случаев. Исключением является патология щитовидной железы, в отношении которой были проведены многочисленные исследования, отмечающие заболевания щитовидной железы, как самые распространенные среди популяции пациентов с миастенией [15], к такому же заключению привел и наш анализ. Сопутствующие иммуноопосредованные заболевания с одинаковой частотой встречались среди всех возрастных групп и не влияли на тяжесть миастении.

Особый интерес в свете полиморбидности у пожилых пациентов представляют заболевания сердечно-сосудистой системы. В ряде опубликованных клинических наблюдений, обобщенных в систематическом обзоре P. Shivamurthy и соавт. (2014), сообщается о связи выявленных антител к поперечно-полосатой мускулатуре и заболеваниях сердца, кроме того, недооценке таких симптомов, как одышка, общая слабость и снижение толерантности к физической нагрузке [16]. У пациентов нашего исследования заболевания сердечно-сосудистой системы чаще встречались в группе пожилого возраста и не влияли на тяжесть клинических проявлений миастении.

Опубликованные работы, посвященные сочетанию миастении гравис с заболеваниями респираторной

системы, также в своем большинстве являются описаниями отдельных клинических случаев. На основании полученных нами данных, бронхолегочные заболевания у пациентов с миастенией отягощают ее течение, однако для выяснения конкретных механизмов этой взаимосвязи требуется проведение дополнительных исследований с проспективным дизайном.

Тактические подходы к вопросу медикаментозной терапии больных миастенией пожилого возраста остаются актуальной проблемой. Затруднения в выборе лекарственных средств начинаются с вопроса о назначении симптоматической терапии. Развитию побочных эффектов в виде диспепсических расстройств, учащенного мочеиспускания, тремора рук, брадикардии, увеличенного слюноотделения более подвержены пациенты пожилого возраста (старше 60 лет). Кроме того, больные старшей возрастной группы склонны к самостоятельному бесконтрольному увеличению дозы ингибиторов ацетилхолинэстеразы с целью купирования симптомов, что может привести к развитию коронарного вазоспазма или холинергического криза [17]. В нашем исследовании дозы антихолинэстеразных препаратов были сопоставимы среди всех возрастных групп, в отличие от данных исследования J. V. Andersen и соавт. (2014), в котором суточная доза пиридостигмина в группе молодых пациентов была ниже [18].

Неопределенность в отношении времени начала назначения глюкокортикостероидов, их доз и схемы применения в целом обусловлена вариабельностью клинических проявлений миастении, наличием или отсутствием патологии вилочковой железы, индивидуальной переносимостью, потенциальными побочными эффектами. Особую сложность в аспекте нежелательных явлений составляет группа больных с поздним дебютом. Такие эффекты, как повышение артериального и внутриглазного давления, гипергликемия, гиперкоагуляция, снижение минеральной плотности костной ткани, значительно ограничивают применение глюкокортикостероидов у пожилых пациентов с миастенией, потому как в этой возрастной группе пациенты уже имеют ряд соматических заболеваний. Кроме того, по данным T. Imai и соавт. (2014), ни повышение дозы, ни увеличение продолжительности приема глюкокортикостероидов не обеспечивают благоприятное течение миастении [19]. По данным J. V. Andersen и соавт. (2016), 87 % пациентов старше 50 лет нуждаются

в назначении иммуносупрессивных препаратов в качестве монотерапии или в сочетании с другими лекарственными препаратами [14]. Того же мнения придерживаются и японские исследователи [20], которые пришли к выводу о необходимости более агрессивной иммуносупрессивной терапии у пациентов с поздним началом миастении. В отличие от данных исследования J. V. Andersen и соавт. (2014), продемонстрировавших более высокие дозы преднизолона в группе больных старше 50 лет [18], наши результаты показали сопоставимые суточные дозы и частоту приема преднизолона в разных возрастных группах пациентов с миастенией. Что касается цитостатических препаратов, то наше исследование показало достоверно большую частоту назначения азатиоприна среди больных старшей возрастной группы, при этом суточная доза препарата была ниже.

Заключение

Симптомы дебюта миастении у пожилых не отличаются своей специфичностью. Как и у лиц среднего возраста, у пожилых пациентов заболевание чаще всего манифестирует с развития птоза. В целом диагностика миастении у пациентов с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше представляет наибольшие трудности, и симптомы манифестации при первичном обращении зачастую расцениваются как проявление сосудистой патологии. Однако сроки верификации миастении при позднем дебюте сопоставимы со сроками диагностики заболевания в молодом и среднем возрасте. На протяжении последнего десятилетия распознавание миастении при первичном обращении пациентов к врачу улучшилось, что свидетельствует о большей осведомленности врачей как амбулаторного звена, так и стационаров об этом заболевании. Миастения с дебютом в пожилом возрасте, несмотря на наличие характерных для этой возрастной группы сопутствующих заболеваний, не отличается тяжестью течения. Для достижения ремиссии и компенсации миастенических симптомов пациенты пожилого возраста не нуждаются в больших дозах симптоматических и патогенетических лекарственных препаратов, чем пациенты молодого и среднего возраста, хотя к применению глюкокортикостероидов в сочетании с цитостатиками для старшей возрастной категории пациентов практикующие врачи обращаются значительно чаще.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Martinka I., Fulova M., Spalekova M., Spalek P. Epidemiology of myasthenia gravis in Slovakia in the years 1977–2015. *Neuroepidemiology* 2018;50(3–4):153–9. DOI: 10.1159/000487886. PMID: 29558746.
2. Maddison P., Ambrose P.A., Sadalage G., Vincent A. A prospective study of the incidence of myasthenia gravis in the East Midlands of England. *Neuroepidemiology* 2019;53(1–2):93–9. DOI: 10.1159/000500268. PMID: 31067543.
3. Lee H.S., Lee H.S., Shin H.Y. et al. The epidemiology of myasthenia gravis in Korea. *Yonsei Med J* 2016;57(2):419–25. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.2.419. PMID: 26847295.

4. 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.
5. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миастении. Президиум Всероссийского Общества Неврологов. Москва, 2013. 29 с. [Gusev E.I., Gekht A.B. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Presidium of the All-Russian Society of Neurologists. Moscow, 2013. 29 p. (In Russ.)].
6. A. Jaretzki 3rd, R.J. Barohn, R.M. Ernstoff et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the medical scientific advisory board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55(1):16–23. DOI: 10.1212/wnl.55.1.16. PMID: 10891897.
7. 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.)].
8. Романова Т.В. Особенности иммуносупрессивной терапии миастении у пациентов старшего возраста. Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии. Под ред. Г.П. Котельникова, С.В. Булгаковой. Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2017:388–96. [Romanova T.V. Feature of immunosuppressive therapy of myasthenia gravis in senior age patients. Edited by G.P. Kotelnikov, S.V. Bulgakova. Samara: Samara State Medical University, 2017:388–96. (In Russ.)].
9. Grob D., Brunner N., Namba T., Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37(2):141–9. DOI: 10.1002/mus.20950. PMID: 18059039.
10. Романова Т.В. Миастения с поздним началом заболевания. Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии: сборник научных трудов. Под ред. Г.П. Котельникова, Н.О. Захарова. Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2015:314–19. [Romanova T.V. Late-onset myasthenia gravis. Clinical and fundamental aspects gerontology: collection of scientific papers. Edited by G.P. Kotelnikov, N.O. Zakharova. Samara: Samara State Medical University, 2015:314–19. (In Russ.)].
11. De Meel R.H.P., Tannemaat M.R., Verschuuren J.J.G.M. Heterogeneity and shifts in distribution of muscle weakness in myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders* 2019;29(9):664–70. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.07.006. PMID: 31488385.
12. Zivkovic S.A., Clemens P.R., Lacomis D. Characteristics of late-onset myasthenia gravis. *Journal of neurology* 2012;259(10):2167–71. DOI: 10.1007/s00415-012-6478-6. PMID: 22476514.
13. Hellmann M.A., Mosberg-Galili R., Steiner I. Myasthenia gravis in the elderly. *J Neurol Sci* 2013;325(1–2):1–5. DOI: 10.1016/j.jns.2012.10.028. PMID: 23218585.
14. Andersen J. B., Gilhus N.E., Sanders D.B. Factors affecting outcome in myasthenia gravis. *Muscle and Nerve* 2016;54(6):1041–9. DOI: 10.1002/mus.25205. PMID: 27251303.
15. Song R.H., Yao Q.M., Wang B. et al. Thyroid disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews* 2019;18(10):102368. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102368. PMID: 31404702.
16. Shivamurthy P., Parker M.W. Cardiac manifestations of myasthenia gravis: a systematic review. *International journal of cardiology. Metabolic and endocrine* 2014; 5:3–6. DOI: 10.1016/j.ijcme.2014.08.003.
17. Лапшина О.В., Седышев Д.В., Беляков К.М. и др. Особенности течения миастенического криза при позднем дебюте заболевания. *Современные проблемы науки и образования* 2017;4. [Lapshina O.V., Sedyshev D.V., Belyakov K.M. et al. Peculiarities of myasthenic crisis in the late onset of the disease. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education* 2017;4. (In Russ.)].
18. Andersen J.B., Owe J.F., Engeland A., Gilhus N.E. Total drug treatment and comorbidity in myasthenia gravis: a population-based cohort study. *Eur J Neurol* 2014;21(7):948–55. DOI: 10.1111/ene.12439. PMID: 24712740.
19. Imai T., Suzuki S., Tsuda E. et al. Oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis. *Muscle and Nerve* 2015;51(5):692–6. DOI: 10.1002/mus.24438. PMID: 25155615.
20. Sakai W., Matsui N., Ishida M. et al. Late-onset myasthenia gravis is predisposed to become generalized in the elderly. *E Neurological Sci* 2016;2:17–20. DOI: 10.1016/j.ensci.2016.02.004. PMID: 29473057.

Вклад авторов

А.Н. Халмурзина: получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Алексеева Т.М.: научное руководство исследованием, разработка дизайна исследования, руководство анализом полученных данных, редактирование текста рукописи;
С.В. Лобзин, Д.И. Руденко: участие в сборе данных для анализа, участие в анализе данных;
В.В. Крючкова: участие в сборе данных для анализа, участие в обзоре публикаций по теме статьи, участие в анализе данных.

Authors' contribution

A.N. Khamurzhina: obtaining data for analysis, analysis of the received data (including statistical), review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;
T.M. Alekseeva: scientific management of the research, development of research design, management of the analysis of the obtained data, editing the text of the manuscript;
S.V. Lobzin, D.I. Rudenko: participation in the collection of data for analysis, participation in the analysis of data;
V.V. Kryuchkova: participation in the collection of data for analysis, participation in a review of publications on the topic of an article, participation in data analysis.

ORCID авторов/ORCID authors

А.Н. Халмурзина/A.N. Khamurzhina: <https://orcid.org/0000-0003-3831-5238>
Т.М. Алексеева/T.M. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>
Д.И. Руденко/D.I. Rudenko: <https://orcid.org/0000-0001-5101-1007>
В.В. Крючкова/V.V. Kryuchkova: <https://orcid.org/0000-0002-9642-0899>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was done without sponsorship.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 07.11.2019. **Принята к публикации:** 21.04.2020.
Article submitted: 07.11.2019. **Accepted for publication:** 21.04.2020.