

М. А. Григолашвили^{1*}, Н. А. Евстафьева², М. Б. Бейсембаева¹, Ш. С. Муратбекова¹, А. А. Серёгина¹, Ю. А. Приходченко¹, Д. Х. Насырова¹

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВЕРИФИЦИРОВАННЫХ СЛУЧАЕВ МИАСТЕНИИ В ЦЕНТРАЛЬНОМ КАЗАХСТАНЕ

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии, психиатрии и реабилитологии НАО «Медицинский университет Караганды» (г. Караганда, Республика Казахстан)

²Неврологическое отделение КГП «Областная клиническая больница» Управления здравоохранения Карагандинской области (г. Караганда, Республика Казахстан)

***Марина Арчиловна Григолашвили** – заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии, психиатрии и реабилитологии НАО «Медицинский Университет Караганды», e-mail: Grigolashvili@qmu.kz

Введение. Миастения – это хроническое аутоиммунное заболевание, которое проявляется синдромом патологической мышечной утомляемости. Эпидемиологические исследования показывают изменение в течении заболевания в связи с пандемией COVID-19.

Цель исследования. Анализ особенностей когорты пациентов с миастенией в Центральном Казахстане.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 98 пациентов с миастенией, проходивших лечение с января 2020 по декабрь 2022 года в неврологических отделениях Карагандинской области (Центральный Казахстан).

Результаты и обсуждение. Соотношение мужчин и женщин составило 1:2,2. У 46 % пациентов дебют заболевания в возрасте от 18 до 39 лет. В дебюте заболевания глазная и генерализованная формы представлены в равном соотношении. Коморбидность преобладает у лиц пожилого возраста. Выявлены КТ-признаки тимомы у 23 % пациентов. Все исследованные получали терапию пиридостигмина бромидом, глюкокортикоидами; цитостатическую терапию – 1 пациент; иммуноглобулин G – 1 пациент; отсутствовали пациенты с терапией моноклональными антителами.

Выводы. Имеются гендерные и возрастные особенности, отличия в течении заболевания и коморбидности у пациентов с миастенией в Центральном Казахстане, в сравнении с другими странами. Необходимы улучшения в области иммунологической диагностики и по показаниям внедрение международных схем лечения.

Ключевые слова: миастения гравис, нервно-мышечное заболевание, эпидемиология, COVID-19

Миастения (МГ) – это хроническое аутоиммунное заболевание, которое проявляется синдромом патологической мышечной утомляемости, ассоциированное с нарушением нервно-мышечной передачи в ацетилхолиновых, никотиновых рецепторах поперечнополосатой мускулатуры.

В последние годы отмечается рост заболеваемости, а также увеличение количества больных разных возрастных категорий [1]. Это связано с улучшением диагностики и лечения миастении, а также увеличением продолжительности жизни больных. Однако растет число больных с дебютом миастении в зрелом и пожилом возрасте [1]. Согласно исследованиям, заболеваемость миастенией в Европейских популяциях составляет около 30 на 1 миллион населения ежегодно [2]. Показатели заболеваемости в пределах 15,5–36,6 на миллион жителей были зарегистри-

рованы в большом исследовании, проведенном в Китае [3]. Сообщается о широком диапазоне заболеваемости с оценкой примерно от 2,0 до 21,27 на 1 миллион человек в год в Барселоне (Испания) [4]. По предварительным данным, коэффициент распространенности МГ в Казахстане оценивается в пределах от 0,5 до 5,0 на 100 000 населения [5]. Пациенты находятся под наблюдением через Электронный регистр диспансерного наблюдения, в котором за июль 2019 года зарегистрировано 1187 больных, выявлено увеличение больных на 24 % в период с 2017 по 2019 год в городе Алматы [5]. Рост заболеваемости и отсутствие исчерпывающей информации о миастении в Казахстане побуждают к ее дальнейшему изучению для повышения эффективности диагностики и лечения этой редкой патологии и оценки ее социально-экономических последствий.

Цель работы – анализ особенностей когорты пациентов с миастенией в Карагандинской области.

Задачи:

1. Определить основные клинико-эпидемиологические характеристики миастении в Карагандинской области.
2. Определить наличие и особенности сопутствующих заболеваний у больных миастенией.
3. Определить особенности течения, длительности заболевания.
4. Изучить особенности иммунологической и инструментальной диагностики миастении.
5. Провести сравнительный анализ оперативного вмешательства и его эффективности у больных с тимоматами и гиперплазией тимуса.
6. Определить эффективность медикаментозного лечения у пациентов с миастенией, а также сравнить получаемую медикаментозную терапию в Карагандинской области с терапией за рубежом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 98 пациентов с верифицированным диагнозом МГ, проходивших лечение с января 2020 по декабрь 2022 года в неврологических отделениях Карагандинской области (Центральный Казахстан). Диагноз верифицирован с учетом жалоб, анамнеза, неврологического осмотра с проведением тестов на физическую нагрузку, фармакологического теста (положительной прозериновой пробы), данных электронейромиографии по миастеническому протоколу, а также по результатам анализа на определение уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам. В исследование включены жители Карагандинской

области (Центральный Казахстан). Проведен литературный обзор по ключевым словам «Миастения гравис» и «эпидемиология» по базам данных PubMed, Google Scholar.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гендерные особенности и возраст дебюта заболевания. Миастения может поражать любую возрастную группу [6]. По данным Vern S. Juel and Janice M. Massey, среди пациентов с миастенией моложе 40 лет преобладают женщины в соотношении 7:3. В пятом десятилетии новые случаи миастении равномерно распределяются между мужчинами и женщинами. После 50 лет новые случаи несколько чаще встречаются у мужчин с соотношением 3:2 [7]. Имеются данные, что в европеоидной популяции наблюдается ранний пик заболеваемости миастенией во второй и третьей декадах жизни (с преобладанием лиц женского пола), а поздний пик – в шестой-восьмой декадах (преобладание мужчин) – у лиц кавказского населения [8].

Среди исследованных пациентов с миастенией в Карагандинской области выявлено преобладание лиц женского пола более чем в два раза. Из 98-и пациентов мужчин 31,6% (n=31), женщин 68,4% (n=67). Соотношение мужчин и женщин составило 1:2,2.

По возрасту дебюта заболевания все пациенты были распределены на четыре подгруппы: 0-17 лет (n=6), 18-39 лет (n=45), 40-59 лет (n=32), 60 лет и старше (n=15) (рис. 1, табл. 1). Таким образом, большинство пациентов представлено в возрастной группе от 18 до 39 лет (n = 45), что соответствует мировым данным.

Максимальный возраст дебюта заболевания зафиксирован в возрасте 84 лет, мини-

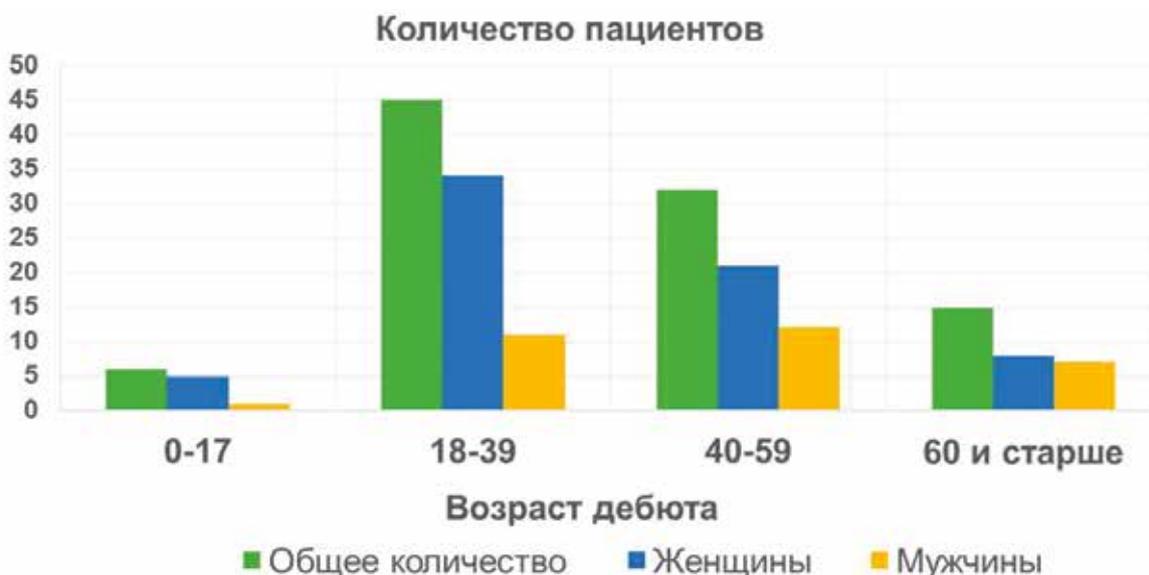


Рисунок 1 – Распределение пациентов по полу и возрасту дебюта миастении в Центральном Казахстане

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу и возрасту дебюта миастении в Центральном Казахстане

Возраст дебюта, лет	Пол				Всего	
	Мужчины		Женщины			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0-17	1	17 %	5	83 %	6	6 %
18-39	11	24 %	34	76 %	45	46 %
40-59	12	37 %	20	63 %	32	33 %
60 и старше	7	46 %	8	54 %	15	15 %

мальный – в 11 лет. Известно, что наиболее частый возраст начала – от 20 до 39 лет у женщин и от 50 до 70 лет у мужчин [5]. Однако во всех возрастных группах преобладают лица женского пола, но имеется тенденция к равномерному распределению у лиц пожилого возраста (8 женщин, 7 мужчин). По данным источников, заболеваемость миастенией снижается после 70 лет [9], что также выявлено в нашей работе.

Миастения и сопутствующие заболевания. В структуре коморбидных состояний у больных миастенией доминируют заболевания сердечно-сосудистой системы, болезни желудочно-кишечного тракта и аутоиммунный тиреозит, что необходимо учитывать при подборе лечения. Согласно исследованию Кальбус О. I, аутоиммунный тиреозит регистрировался у 45,7% больных глазной и у 20,9% больных генерализованной миастенией, что может свидетельствовать о системности аутоиммунных нарушений, причинно-следственные связи, которые требуют дальнейшего изучения [10]. К другим аутоиммунным заболеваниям, связанным с миастенией, относятся ревматоидный артрит, пернициозная анемия, системная красная волчанка, саркоидоз, полимиозит, болезнь Шегрена, язвенный колит. Важно регулярно проводить скрининг этих аутоиммунных заболеваний у пациентов с миастенией [9].

По нашим данным, сопутствующие заболевания отмечены у 77 пациентов (78,5%), из них более одной сопутствующей патологии выявлено у 40 больных. Выявлена четкая статистически значимая зависимость между возрастом больных и наличием сопутствующих патологий.

Наиболее часто миастении сопутствовала артериальная гипертензия и другие заболевания сердечно-сосудистой системы (35% слу-

чаев), эндокринные расстройства, в том числе заболевания щитовидной железы – 13 случаев (таблица 2). Бронхолегочные заболевания у пациентов с миастенией сопутствовали в 10% случаев, а заболевания желудочно-кишечного тракта у 12% всех пациентов. Сахарный диабет 2 типа выявлен у 17 больных. Сопутствующие аутоиммунные заболевания отмечены у 10-х пациентов, из них на учете у эндокринолога с аутоиммунным тиреозитом состоит 8 пациентов (7 из которых – лица женского пола и 1 мужчина), двое пациентов страдают геморрагическим васкулитом (женщина 1970 г. р., мужчина 1970 г. р.). Фактически, аутоиммунный тиреозит является наиболее связанной патологией с миастенией гравис, эти две патологии имеют много общего, например, органоспецифичность с явным патогенным эффектом антител, патологические механизмы, такие как нарушение регуляции иммунной системы и влияние генетической предрасположенности [11].

Отмечено повышение количества сопутствующей соматической патологии (сердечно-сосудистые, бронхолегочные заболевания) и патология опорно-двигательного аппарата у лиц пожилого возраста, что снижает диагностическую значимость отдельных клинических симптомов в практике врача и приводит к наложению одних признаков на другие, затрудняя своевременную диагностику болезни.

Длительность заболевания. По продолжительности заболевания с момента выявления среди пациентов было обнаружено следующее соотношение: от 6 мес. до 4 лет (n=47), 4 – 10 лет (n=30), более 10 лет (n= 21). Проведена корреляция с пациентами г. Ростов-на-Дону [13] (рис. 2).

Число пациентов со стажем заболевания от 6 месяцев до 4 лет примерно одинаково как в Карагандинской области, так и в Ростове-на-Дону.

Таблица 2 – Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с миастенией в Центральном Казахстане

Сопутствующая нозология	Количество пациентов	
	абс.	%
Сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии, атеросклеротический кардиосклероз, нарушения ритма сердца)	35	35,7
Артериальная гипертензия	32	32,6
Кардиомиопатии	5	5,1
Нарушения ритма	6	6,1
Эндокринологические заболевания	13	13,2
Заболевания щитовидной железы (гипер-, гипотериоз, аутоиммунный тиреоидит, ДТЗ)	12	12,2
Сахарный диабет 2 типа	17	17,3
Микроаденома гипофиза	2	2
Ожирение	2	2
Заболевания ЖКТ (ГЭРБ, хронический гастрит, ЯБ, панкреатит, холецистит)	12	12,2
Заболевания дыхательной системы (бронхиальная астма, хронический бронхит, ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь)	10	10,2
Бронхиальная астма	3	3
Хронический бронхит, ХОБЛ	5	5,1
Бронхоэктатическая болезнь	2	2
Заболевания почек (хронический пиелонефрит)	5	5,1
Гинекологические заболевания (мастопатии, миома матки, эндометриоз)	5	5,1
Инфекционные заболевания (гепатит С, В, токсоплазмоз)	5	5,1
Болезни костно-суставной системы (ДОА)	3	3

Несколько больше пациентов с продолжительностью заболевания от 4 до 10 лет в Карагандинской области, в Ростове-на-Дону преобладают пациенты, болеющие более 10 лет.

Иммунологические данные. Причиной миастении являются аутоиммунные нарушения. Патогномонично выявление определенных антител к различным тканям. Антитела к рецептору ацетилхолина положительны у 90 % пациентов с МГ. Разрушается постсинаптическая мембрана, так как аутоиммунный ответ направлен на ацетилхолиновые рецепторы [14].

В ходе исследования повышение антител к АХР было выявлено у 55 % участников.

У 98 исследованных пациентов были взяты анализы на определение АТ к АХР, ввиду чего поделены на группы и выявлена следующая корреляция: в норме (n=16), показатели были повышены (n=55), не было данных у (n=27).

Повышение концентрации антител к АХР выявлено в сыворотке крови у 80-85 % больных миастенией, что позволило использовать этот показатель в качестве важного диагностического критерия и привело к выделению серопозитивной и серонегативной миастении [15].

Отсутствие антител к АХР, выявляемых при иммунопреципитации, свидетельствует о слож-

Длительность заболевания



Рисунок 2 – Длительность заболевания в Карагандинской области и в Ростове-на-Дону

ности патогенеза миастении. Эти «антитело-отрицательные» формы отличаются от серопозитивных форм, так как имеют высокую частоту поражения глаз, и от инфантильных форм, при которых регрессирует тимус. «Антител-отрицательная» миастения гравис может быть опосредована антителами, направленными против замыкательной пластинки [16].

Анти-AChR обнаружены у всех пациентов, связанных с анти-титином и –RyR1 у пациентов с тимомой [17].

Характер течения и продолжительность миастении. Выделяют несколько форм миастении: миастенические эпизоды, миастеническое состояние, прогрессирующая форма, злокачественная форма [18]. Среди исследованных пациентов злокачественная форма миастении зарегистрирована у 1 пациента, 60% составили пациенты с миастеническим состоянием, миастенические эпизоды зафиксированы у 10% больных, прогрессирующая форма у 16% исследуемых.

По локализации выделяют ограниченные и генерализованные процессы. Среди исследованных 98 пациентов локальный процесс отмечается у 18% пациентов, генерализованный процесс составил 82%.

Слабость экстраокулярных мышц присутствует у 90% больных миастенией. В то время как анти-AChR обнаруживаются у большинства пациентов с генерализованной миастенией, у пациентов с глазной миастенией эти антитела

практически не определяются. С другой стороны, эпидемиологические, клинические и иммуносерологические исследования показывают, что глазная миастения и генерализованная миастения представляют собой два отдельных заболевания. Обе формы миастении могут быть связаны с другими аутоиммунными нарушениями с поражением глаз, например, такими как офтальмопатия аутоиммунного тиреоидита [19].

У исследованных пациентов только у одного пациента с глазной формой миастении АТ к АХР были в пределах референсных значений, то есть необходим дополнительный дифференциальный диагноз с целью верификации этиологии данной офтальмопатии, у другого пациента, напротив, при наличии глазной формы миастении АТ к АХР были повышены. Остальные пациенты с нормальным уровнем АТ к АХР наблюдаются с генерализованной формой миастении.

Глазная форма миастении представляет собой вариант заболевания, который ограничивается глазными мышцами, но со временем часто становится генерализованной [20].

У большинства пациентов с МГ впервые проявляются глазные симптомы. Из них от 12% до 80% разовьется генерализованное заболевание, причем примерно в 90% случаев это происходит в течение 2-3 лет после постановки диагноза [21].

Большую часть пациентов составляют именно лица с генерализованной формой миастенией – 79%.

Для всех форм МГ заболеваемость глазной формой составляет от 0,04 до 5 на 100 000 в год, а предполагаемая распространенность составляет от 0,5 до 12,5 на 100 000 в год [22].

При оценке локализации первых симптомов миастении в дебюте заболевания, в сочетании или изолированно у 68 (87,1%) пациентов отмечались «глазные» симптомы в виде различных глазодвигательных нарушений и птоза. Для 16 (21,8%) пациентов первыми симптомами болезни стали бульбарные симптомы в виде дисфонии и дисфагии. Мышечное утомление в скелетной мускулатуре преимущественно в руках, мышцах шеи и нижних конечностях отмечались в дебюте миастении у 8 (10,2%) пациентов [6].

При сравнительном сопоставлении локализации и скорости развития симптомов в дебюте заболевания выявлено, что для больных с острым началом характерны в равной мере глазные и бульбарные симптомы по 45,5%. Наибольшее же количество первичных скелетно-мышечных расстройств – 17,8% отмечалось у больных с хроническим дебютом миастении. Глазодвигательные нарушения и птоз развивались примерно с одинаковой частотой как при подостром, так и при хроническом начале заболевания [23].

У исследованных 98 пациентов в дебюте отмечается следующая корреляция: бульбарная форма у 9% пациентов, глазная форма – 38%, краниальная форма – 5%, скелетная – 8%, генерализованная – 38% (таблица 3).

ЭНМГ. Обязательным для выявления нарушения нервно-мышечной передачи является проведение электронейромиографического исследования. Всем 98-и пациентам с целью верификации диагноза проводилась электронейромиография; патогномичным для миастении является регистрация декремента амплитуды М-ответа более 10% при повторяющейся ритмической стимуляции нерва частотами 3 и 50 импульса в секунду.

Проведение КТ средостения (выявленное наличие тимомы, гиперплазии вилочковой железы) у больных с миастенией.

Отличительные черты миастении в сравнении с другими аутоиммунными заболеваниями нервной системы – это связь с вилочковой железой. Считается, что тимус играет роль в патогенезе миастении. Большинство пациентов с миастенией гравис и аутоантителами к АХР имеют аномалии тимуса. На сегодняшний день выделяют несколько значимых клинически форм патологии тимуса при миастении: тимома, гиперплазия и атрофия тимуса. Среди которых выявляют гиперплазию в 60-70% случаев и тимому в 10-15% случаев [24, 25]. Пациентам с миастенией гравис, которым планируется оперативное вмешательство, необходимо провести компьютерную томографию грудной клетки с контрастным усилением. Если миастения сопровождается тимомой, томография необходима для оценки массы переднего средостения и выявления возможных сосудистых инвазий.

Из 98 исследованных нами пациентов с целью уточнения состояния вилочковой железы было проведено КТ органов грудной клетки и переднего средостения у 85 пациентов. Исходя из проведенного исследования получены данные о наличии тимомы у 23 человек, что составляет 27% от всех обследованных пациентов, гиперплазия вилочковой железы выявлена у 3 человек, что составляет 4%, персистирующая вилочковая железа обнаружена у 7 пациентов, что составляет 8%, данные за тимому не обнаружены у 62 больных, что составляет 73% от всех обследованных пациентов (табл. 4).

Консультация торакального хирурга, оперативное вмешательство и его эффективность. На решение о тимэктомию влияют пол, возраст пациента, наличие тимомы, тяжесть миастении, наличие антител к АХР или

Таблица 3 – Сравнение формы миастении в дебюте заболевания в Карагандинской области, согласно статье

Форма миастении	Карагандинская область	Согласно статье
Бульбарная форма	9%	21%
Глазная форма	38%	87%
Краниальная форма	5%	–
Скелетная форма	8%	10%
Генерализованная форма	38%	–

Таблица 4 – Результаты КТ средостения у пациентов с миастенией в Карагандинской области

Результаты КТ средостения	Абс.	%
Выявлена тимома	23	27
Тимомы нет	62	73
Персистирующая вилочковая железа	7	8
Гиперплазия вилочковой железы	3	4

антител к MuSK, формирование серонегативной миастении [26].

Среди всех исследованных нами пациентов выявлено тимом и гиперплазии вилочковой железы у 26 человек. Консультированы торакальным хирургом 24 человека, у 2 пациентов выявлен рецидив заболевания после оперативного вмешательства и повторное выявление тимомы, в связи с чем проведена повторная операция.

Всего проведено оперативных вмешательств у 22 человек, не оперирован 1 пациент. У 2 больных после проведенных консультаций не было выявлено показаний для оперативного лечения. Клинический эффект тимэктомии обычно проявляется ретроспективно через несколько лет у отдельного пациента [27]. Из 22 проведенных операций не оперировано 9 пациентов, из оставшихся 13 больных без отрицательной динамики наблюдается состояние 2 пациентов. у 6 пациентов эффект от проведенной терапии наблюдался в течение первых нескольких лет, однако спустя 3 года отмечается ухудшение состояния в виде нарастания симптоматики. У 1 пациента наблюдается ухудшение состояния через 2 года после оперативного вмешательства ввиду отмены препаратов.

Недавнее проспективное рандомизированное исследование, которое было проведено на пациентах с генерализованной миастенией, показало, что у пациентов моложе 60 лет и с течением заболевания менее 3-5 лет может быть эффективна тимэктомиа даже при отсутствии аномалии тимуса [28]. В рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с миастенией без тимомы был продемонстрирован положительный эффект тимэктомии, в котором одна группа пациентов получала лечение преднизолоном с выполненной у данных

пациентов тимэктомией, в сравнении со второй группой, получавшей лечение монотерапией преднизолона [28] и его продлением на 2 года [29]. В результате данного исследования был выявлен положительный эффект тимэктомии на клиническое состояние пациентов с генерализованной миастенией гравис без тимомы. Такое преимущество было также недавно показано у пожилых пациентов с генерализованной миастенией без тимомы [30].

Полная ремиссия описывается в 10-20% случаев через 5 лет по сравнению с 30-60% при нетимоматозной формой миастении. Таким образом, тимома является плохим прогностическим фактором из-за меньшего ответа на лечение и большей тяжести симптомов у пациентов [31, 32, 33, 34, 35].

Роль тимэктомии у пациентов с двойным серонегативным МГ еще не до конца изучена. Однако большинство клиник рекомендуют в этих случаях тимэктомию. Гильермо и др. [36] сообщили, что в ретроспективном когортном исследовании случаи с положительным и отрицательным ответом на антитела к AChR имеют одинаковую частоту ответа в течение как минимум 3 лет наблюдения.

Недавно были доказаны преимущества тимэктомии при миастении даже у пациентов без каких-либо рентгенологических аномалий тимуса [28].

У пациентов с миастенией, ассоциированных с антителами к MuSK, патология тимуса значительно меньше, чем у пациентов с миастенией, ассоциированных с антителами к AChR, за исключением больных тимомой. Существующие результаты в литературе не подтверждают пользу тимэктомии при миастении, связанной с антителами MuSK [37]. Гуптил и др. [38] сравни-

Таблица 5 – Кризовое течение у пациентов с миастенией в Карагандинской области

Кризовое течение		
Миастенический криз	Холинергический криз	Смешанный криз
13% (n=13)	2% (n=2)	2% (n=2)

ли послеоперационный статус 110 пациентов с MuSK-позитивной МГ, из которых 40 пациентов перенесли тимэктомию, с не оперированными 70 пациентами из их серии. В данном исследовании не исключалась возможная польза от тимэктомии, однако многие клиницисты у MuSK-положительных пациентов без тимома не рекомендуют тимэктомию. Медикаментозное лечение должно быть первым выбором в этих случаях.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в целом тимэктомию не следует рекомендовать при МГ, связанной с антителами к MuSK. Однако, поскольку сообщалось, что у немногих пациентов с положительными антителами к MuSK наблюдается явное улучшение после тимэктомии, ее можно рассматривать в единичных случаях с плохим контролем заболевания в других отношениях [39, 40].

Некоторые авторы утверждают, что ответ на тимэктомию лучше на ранней стадии заболевания. Это связано с лучшими показателями ремиссии при тимэктомии на ранней стадии, чем при поздней. Кроме того, частота ремиссий выше на ранних стадиях заболевания [27, 25]. Хотя ранняя тимэктомия не имеет доказанной пользы, в основном ее рекомендуется выполнять в течение первых 3 лет заболевания [37, 41].

Кризовое течение и декомпенсация состояния у пациентов с миастенией. Все пациенты, имеющие в анамнезе кризовое течение, были поделены на 3 группы. 1 группа, состоящая из 13 человек, у которых наблюдался миастенический криз, 2 группа, состоящая из 2 пациентов, у которых наблюдался холинергический криз, 3 группа – смешанный криз (миастенический, холинергический) – 2 больных (табл. 5).

У 15-25% больных миастенический криз, обычно с выраженной дыхательной недостаточностью, возникает в течение первых 3-х лет. С годами миастенические жалобы уменьшаются, но заболевание характеризуется колебаниями ремиссий и рецидивов [42].

Обобщая вышеуказанные данные (гендерные различия, форму, течение заболевания, данные серологических и инструментальных исследований), выявлено следующее распределение пациентов согласно возрасту начала заболевания (табл. 6). Как было указано ранее, наибольшее количество пациентов представлено в возрастной группе от 18 до 39 лет ($n = 45$), в которой лица женского пола преобладают практически в 3 раза (34:11), однако имеется тенденция к равномерному распределению возраста дебюта миастении в группе

лиц пожилого возраста (8 женщин, 7 мужчин). В дебюте заболевания у пациентов выявлена одинаковая частота встречаемости глазной и генерализованной формы, реже начало миастении проявляется в виде бульбарной, кризисальной, скелетной форм. Во всех возрастных группах преобладает характер течения заболевания в виде миастенического состояния. Соотношение серонегативной, серопозитивной формы миастении составляет 1:4. Среди всех групп на компьютерной томографии органов грудной клетки и средостения преобладает наличие тимома, гиперплазии и персистирующей вилочковой железы в возрастной категории от 18 до 39 лет.

Прием АХЭ-препаратов, степень компенсации двигательных нарушений (полная, достаточная, недостаточная (плохая), неполная компенсация). Все пациенты были поделены на 5 групп, в зависимости от степени компенсации двигательных нарушений на фоне приема антихолинэстеразных препаратов (АХЭ-препаратов, пиридостигмина бромид): 1 группа, имеющая полную компенсацию: 4% больных. 2 группа: достаточная компенсация: 9% пациентов. 3 группа: Недостаточная (плохая) компенсация 31% больных. 4 группа Неполная компенсация: 35% пациентов. 5 группа состояла из 16% пациентов, у которых невозможно было оценить степень компенсации ввиду различных факторов. От оставшихся 3% пациентов нет данных по поводу приема терапии пиридостигмина бромидом (табл. 7).

Лечение пациентов с миастенией. Ингибиторы холинэстеразы, такие как пиридостигмина бромид (калимин), остаются препаратами первой линии для облегчения симптомов миастении [43, 44]. Из исследованных нами 98 пациентов нет данных о приеме АХЭ-препаратов только у 3%, остальные пациенты принимают пиридостигмина бромид как препарат первой линии терапии.

Высокие дозы пероральных кортикостероидов, назначаемые в течение нескольких месяцев, а затем низкие дозы, часто в течение многих лет, являются иммунотерапией первой линии, рекомендуемой для пациентов, которые испытывают функционально ограничивающую глазную или генерализованную слабость и не могут быть адекватно улучшены ингибиторами АХЭ [45, 46, 47, 48].

Кортикостероиды являются наиболее эффективным средством для лечения миастении, но их применение скомпрометировано многочисленными побочными эффектами. Оптимальная дозировка кортикостероидов неизвестна, и

Экология и гигиена

Таблица 6 – Распределение клинических, иммунологических и инструментальных характеристик миастении в зависимости от возраста дебюта заболевания в Центральном Казахстане

	1 группа (0-17 лет)	2 группа (18-39 лет)	3 группа (40-59 лет)	4 группа (60 лет и старше)
Количество пациентов, n (%)	6 (6)	45 (46)	32 (33)	15 (15)
Пол, n (%)				
Женский	5 (5)	34 (35)	20 (20)	8 (8)
Мужской	1 (1)	11 (11)	12 (12)	7 (7)
Форма в дебюте, n (%)				
глазная	1 (1)	14 (14)	15 (15)	8 (8)
бульбарная	–	5 (5)	3 (3)	1 (1)
краниальная	–	2 (2)	3 (3)	–
скелетная	3 (3)	4 (4)	1 (1)	–
генерализованная	2 (2)	20 (20)	10 (10)	6 (6)
Характер течения, n (%)				
миастенические эпизоды	–	6 (6)	3 (3)	3 (3)
миастеническое состояние	5 (5)	30 (31)	21 (21)	11 (11)
прогрессирующая форма	2 (2)	8 (8)	6 (6)	1 (1)
злокачественная форма	–	–	1 (1)	–
Антитела, n (%)				
Положительные	5 (4)	38 (26)	24 (16)	12 (9)
Серонегативные	1 (1)	4 (5)	7 (8)	2 (2)
Данные КТ ОГК, n (%)				
Тимома	1 (1)	14 (16)	5(6)	3(4)
персистирующая вилочковая железа	–	6(7)	1(1)	–
гиперплазия вилочковой железы	–	3(4)	–	–
тимомы нет	4(5)	14(16)	23(27)	11(13)

мнения экспертов и исследования значительно различаются [49] в международных согласованных рекомендациях предусмотрены варианты, которые либо начинаются с высокой дозы, либо с низкой дозы постепенно увеличиваются до высокой [24]. Кроме того, возможно, до 30 % пациентов плохо реагируют на кортикостероиды из-за отсутствия улучшения или непереносимости [50, 51, 52]. Устойчивость к лечению, вероятно, больше зависит от индивидуальных различий в реакции на кортикостероиды, чем от тяжести заболевания [51, 52, 53, 54] и от сопутствующей патологии.

В ретроспективных исследованиях было показано, что глюкокортикостероиды (ГКС), такие как преднизон, преднизолон и метилпреднизолон, улучшают клинические симптомы в течение от нескольких недель до месяцев (обычно в те-

чение 4-8 недель) примерно у 70-80 % пациентов [55, 47, 37].

Benator и соавт. сообщают о рандомизированном исследовании пациентов с глазной формой миастении, получавших одновременно пиридо-стигмина бромид и преднизолон, в котором были получены данные, что пиридо-стигмин сам по себе не может вызвать ремиссию заболевания [56].

Из исследованных нами 98 пациентов, проживающих в Карагандинской области, гормональную терапию (метипред, преднизолон) получают 53 пациента, из них 8 человек получают преднизолон в таблетированной форме, 45 пациентов – метилпреднизолон, оставшиеся 45 больных лечение ГКС не получают.

Лечение преднизолоном приводило к значительному уменьшению мышечной утомляемости в течение двух-трех недель в ретроспективных

Таблица 7 – Степень компенсации двигательных нарушений на фоне приема АХЭП (пиридостигмина бромид) у пациентов с миастенией

Степень компенсации двигательных нарушений	Количество пациентов
Полная компенсация на фоне приема АХЭ-препаратов	4 %
Достаточная компенсация на фоне приема АХЭ-препаратов	9 %
Недостаточная (плохая) компенсация на фоне приема АХЭ-препаратов	31 %
Неполная компенсация на фоне приема АХЭ-препаратов	35 %
Невозможно оценить	16 %
Нет данных о приеме АХЭ-препаратов	3 %

исследованиях МГ [55, 57], а в Кокрейновском обзоре указывается на значительное краткосрочное улучшение миастении гравис при применении кортикостероидов [47]. Заметное улучшение или ремиссия были достигнуты у 80 % пациентов с миастенией в одной большой серии со средним временем до заметного улучшения 3,1 месяца и средним временем до максимального улучшения между пятью и шестью месяцами [55]. Наиболее надежные клинические ответы на кортикостероиды проявляются при ежедневном приеме высоких доз, которые постепенно снижаются.

Наиболее часто используемая иммуносупрессивная нестероидная терапия при миастении включает: азатиоприн (АЗА), микофенолата мофетил (ММФ), метотрексат (МТХ), циклоспорин (CsA) и такролимус (ТАС). Многие центры применяют циклофосфамид (СУС) при тяжелых формах (класс IV, основание МГ по американской классификации) [58] и ритуксимаб (РТХ) в

рефрактерных случаях или при миастении, связанной с мышечно-специфическими антителами к рецепторной тирозинкиназе (MuSK) [59, 60].

Из исследованных нами пациентов в Карагандинской области с миастенией гравис цитостатическую терапию получает 1 пациент, препарат азатиоприн, 1 пациент получает человеческий иммуноглобулин G (препарат Октагам).

Влияние пандемии COVID-19 на когорту пациентов с миастенией в Карагандинской области. В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) все чаще стали появляться сообщения о возникновении различных аутоиммунных заболеваний у пациентов после перенесенной вирусной инфекции, в том числе миастении. Согласно исследованиям, появление первых симптомов миастении после перенесенной коронавирусной инфекции возможно через 10 дней – 8 недель [12]. Из 98-и пациентов на момент исследования коронавирусной инфекцией различной степени

Таблица 8 – Случаи дебюта миастении после перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе в Центральном Казахстане

Показатель	Легкая степень тяжести (n=1)	Средняя степень тяжести (n=1)	Тяжелой степени (n=1)
Пол	Женский	Мужской	Мужской
Время до дебюта миастении	2 года	3 месяца	1 год
Возраст на момент дебюта миастении	29 лет	66 лет	58 лет
Форма миастении в дебюте	Генерализованная	Генерализованная	Глазная
Антитела	Анти-AChR (+)	Анти-AChR (+)	Анти-AChR (+)

тяжести переболели 24 пациента. У 3-х пациентов дебют миастении зарегистрирован в различные (и более поздние) сроки после перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе – от 3-х месяцев до 2-х лет (табл. 8). Возникновение миастении не зависело от тяжести течения COVID-19.

COVID-19 был установлен у 21 пациента во время верифицированного диагноза миастении (все пациенты состояли на учете с генерализованной формой заболевания). 12 случаев с легкой степенью тяжести коронавирусной инфекции получали амбулаторное лечение, 8 случаев средней и 1 пациент тяжелой степенью тяжести находились на стационарном лечении. Все пациенты вне зависимости от степени тяжести вирусного заболевания отмечали ухудшение состояния в виде нарастания общей слабости, утомляемости. 1 пациент через 6 месяцев после перенесенной COVID-19 вновь отмечал усиление слабости в конечностях, а также нарастание бульбарной симптоматики.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования получены сведения о клинко-эпидемиологических данных миастении в Центральном Казахстане. Анализ заболеваемости миастенией в Казахстане в настоящий момент изучен недостаточно. Полученные данные могут являться основой для дальнейшего сравнительного анализа, последующего мониторинга. Полученные эпидемиологические показатели сопоставлены с аналогичными данными других регионов и стран.

Среди исследованных 98-и пациентов с миастенией выявлено преобладание лиц женского пола более чем в два раза (мужчин 31,6%, женщин 68,4%). Соотношение мужчин и женщин составило 1:2,2. Не отмечен бимодальный характер дебюта заболевания, выявленный во многих исследованиях (нет преобладания лиц мужского пола в старшей возрастной группе), однако имеется тенденция к равномерному распределению у лиц пожилого возраста (8 женщин: 7 мужчин). Во всех возрастных группах преобладают лица женского пола. Дебют заболевания максимально отмечен нами в возрастной группе от 18 до 39 лет ($n = 45$), в отличие от исследований других стран, в которых возраст начала заболевания у обоих полов увеличивается с возрастом, достигнув максимума между 60-80 годами. В возрастной группе «60 лет и старше» представлено лишь 16% всех пациентов.

Миастении чаще сопутствовали заболевания сердечно-сосудистой системы (35%), из которых преобладала гипертоническая бо-

лезнь, эндокринологические заболевания с преобладанием сахарного диабета 2-го типа (17 пациентов). Наиболее связанная патология с миастенией гравис – аутоиммунный тиреоидит – зафиксирован у 8 пациентов (7 из которых – лица женского пола и 1 мужчина). Из аутоиммунных ревматологических заболеваний двое пациентов страдают геморрагическим васкулитом (женщина 1970 гр, мужчина 1970 гр). Не зарегистрированы такие аутоиммунные заболевания, связанные с миастенией, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, саркоидоз, полимиозит, болезнь Шегрена, язвенный колит. Отмечено повышение количества сопутствующей соматической патологии у лиц пожилого возраста, что определяется в первую очередь возрастными инволютивными особенностями организма.

Согласно мировой статистике, приведённой в статье, миастения чаще дебютирует в виде глазных, бульбарных симптомов, реже в виде скелетно-мышечных расстройств. Но со временем локальная форма преобразуется в генерализованную, что вероятно объясняет преобладание в численном соотношении именно генерализованной формы. У пациентов Карагандинской области в дебюте заболевания глазная и генерализованная формы представлены в равном соотношении. Среди исследованных пациентов наибольшее число составили больные, продолжительность заболевания которых была от 6 месяцев до 4 лет.

Титр антител различен у пациентов с глазной формой миастении: могут быть как в пределах референсных значений, так и повышены, в то время как в других странах отмечено, что при глазной форме миастении антитела практически не определяются.

Среди исследованных пациентов, кому была проведена компьютерная томография грудной клетки и переднего средостения, тимомы были выявлены у 23 пациентов, персистирующая вилочковая железа – у 7, гиперплазия вилочковой железы выявлена у 3 человек, у 52 пациентов данные за тимому не обнаружены. Прогноз у пациентов с тимомой продолжает ухудшаться в длительный срок, даже после удаления тимомы.

В сравнении с международными стандартами пациенты в Карагандинской области получают терапию АХЭ-препаратами (пиридостигмина бромид), глюкокортикостероидами, цитостатическую терапию получает 1 пациент, иммуноглобулин G получает 1 пациент, моноклональные антитела ни один из исследованных нами пациентов не получает.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеются гендерные и возрастные особенности, отличия в течении заболевания и коморбидности у пациентов с миастенией в Центральном Казахстане, в сравнении с другими странами. Необходимы улучшения в области иммунологической диагностики и по показателям внедрение международных схем лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1 Hellmann MA, Mosberg-Galili R, Steiner I. Myasthenia gravis in the elderly. *J Neurol Sci.* 2013 Feb 15;325(1-2):1-5. PMID: 23218585. DOI: 10.1016/j.jns.2012.10.028.

2 McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology.* 2010;34(3):171-183. PMID: 20130418. DOI: 10.1159/000279334.

3 Fang W, Li Y, Mo R, et al. Hospital and healthcare insurance system record-based epidemiological study of myasthenia gravis in southern and northern China. *Neurol Sci.* 2020 May;41(5):1211-1223. PMID: 31897952. DOI: 10.1007/s10072-019-04146-1.

4 Aragonès JM, Bolibar I, Bonfill X, et al. Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly. *Neurology.* 2003 Mar 25;60(6):1024-1026. PMID: 12654975. DOI: 10.1212/01.wnl.0000050461.05432.c5.

5 Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, et al. The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life.* 2021 Jan-Mar;14(1):7-16. PMID: 33767779. DOI: 10.25122/jml-2020-0145.

6 Nair AG, Patil-Chhablani P, Venkatramani DV, et al. Ocular myasthenia gravis: a review. *Indian J Ophthalmol.* 2014 Oct;62(10):985-991. PMID: 25449931. DOI: 10.4103/0301-4738.145987.

7 Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Nov 6;2:44. PMID: 17986328. DOI: 10.1186/1750-1172-2-44.

8 Lin CW, Chen TC, Jou JR, et al. Update on ocular myasthenia gravis in Taiwan. *Taiwan J Ophthalmol.* 2018 Apr-Jun;8(2):67-73. PMID: 30038884. DOI: 10.4103/tjo.tjo_39_17.

9 Thanvi BR, Lo TC. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J.* 2004 Dec;80(950):690-700. PMID: 15579606. DOI: 10.1136/pgmj.2004.018903.

10 Кальбус А.И. Коморбидные состояния у больных миастенией. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2019. №1 (65). [Calbus A.I. Comorbid conditions in patients with myasthenia gravis. *Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy.* 2019. №1 (65) (In Russ)].

11 Lopomo A, Berrih-Aknin S. Autoimmune Thyroiditis and Myasthenia Gravis. *Front Endocrinol*

(Lausanne). 2017 Jul 13;8:169. PMID: 28751878. DOI: 10.3389/fendo.2017.00169.

12 Григолашвили М.А., Муратбекова Ш.С., Бейсембаева М.Б. и др. Новые случаи миастении гравис после перенесенной COVID-19: описание клинического случая // *Современные проблемы науки и образования.* 2022. № 3: с 40-55. DOI: 10.17513/spno.31777. [Grigolashvili M.A., Muratbekova S.S., Beysembaeva M.B. et al. New cases of myasthenia gravis after myasthenia gravis COVID-19: case report // *Modern problems of science and education.* 2022. № 3: с 40-55. DOI: 10.17513/spno.31777 (In Russ)].

13 Дрозд О.А. Изменение клинических и иммунологических характеристик у больных с генерализованной формой миастении на фоне применения плазмафереза и озонотерапии, кандидатская диссертация, 2019 г, Москва, 168 с. [Droz O.A. Changes in clinical and immunological characteristics in patients with a generalized form of myasthenia gravis during the use of plasmapheresis and ozone therapy, 2019. Moscow. 168 p (In Russ)].

14 Ergüven S. Myasthenia gravis ve otoimmünite [Myasthenia gravis and autoimmunity]. *Mikrobiyol Bul.* 1986 Apr;20(2):105-108. PMID: 3773796.

15 Дедаев С. И. Антитела к аутоантигенным мишеням при миастении и их значение в клинической практике // *Нервно-мышечные болезни.* 2014;(2):6-15. [Dedaev S.I. Antibodies to autoantigen targets in myasthenia and their value in clinical practice. *Neuromuscular Diseases.* Moscow Myasthenia Center. 2014;(2):6-15 (In Russ)].

16 Eymard B, Chillet P. Myasthénie autoimmune: données physiopathologiques récentes [Autoimmune myasthenia: recent physiopathological data]. *Presse Med. French.* 1997 May 31;26(18):872-879. PMID: 9207890.

17 Garibaldi M, Fionda L, Vanoli F, et al. Muscle involvement in myasthenia gravis: Expanding the clinical spectrum of Myasthenia-Myositis association from a large cohort of patients. *Autoimmun Rev.* 2020 Apr;19(4):102498. PMID: 32062029. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102498.

18 РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК). Версия: Клинические протоколы МЗ РК – 2016. Категории МКБ: Myasthenia gravis и другие нарушения нервно-мышечного синапса (G70). Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/миастения/14922>. [Republican Center for Health Development of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Version: Clinical protocols of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan-2016. ICD categories: Myasthenia gravis and other disorders of the neuromuscular junction (G70). (In Russ)].

- 19 Bogdan I, Crisanda V. Oftalmoplegia pseudo-internucleară din miastenia gravis [Pseudo-internuclear ophthalmoplegia in myasthenia gravis]. *Oftalmologia. Romanian*. 2011;55(3):70-73. PMID: 22428294.
- 20 Fortin E, Cestari DM, Weinberg DH. Ocular myasthenia gravis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018 Nov;29(6):477-484. PMID: 30281029. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000526.
- 21 Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin*. 2018 May;36(2):253-260. PMID: 29655448. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.01.002
- 22 Vaphiades MS, Bhatti MT, Lesser RL. Ocular myasthenia gravis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012 Nov;23(6):537-542. DOI: 10.1097/MD.00000000000026457.
- 23 Smith SV, Lee AG. Update on Ocular Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. 2017 Feb;35(1):115-123. PMID: 27886889. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.08.008.
- 24 Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016 Jul 26;87(4):419-425. PMID: 27358333. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002790.
- 25 Silvestri NJ, Wolfe GI. Myasthenia gravis. *Semin Neurol*. 2012 Jul;32(3):215-226. PMID: 23117946. DOI: 10.1055/s-0032-1329200.
- 26 Hess NR, Sarkaria IS, Pennathur A, et al. Minimally invasive versus open thymectomy: a systematic review of surgical techniques, patient demographics, and perioperative outcomes. *Ann Cardiothorac Surg*. 2016 Jan;5(1):1-9. PMID: 26904425. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2016.01.01.
- 27 Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 Jul 12;55(1):7-15. PMID: 10891896. DOI: 10.1212/wnl.55.1.7.
- 28 Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. MGTX Study Group. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016 Aug 11;375(6):511-522. PMID: 27509100. DOI: 10.1056/NEJMoa1602489.
- 29 Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. MGTX Study Group. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol*. 2019 Mar;18(3):259-268. PMID: 30692052. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30392-2.
- 30 Kim SW, Choi YC, Kim SM, et al. Effect of thymectomy in elderly patients with non-thymomatous generalized myasthenia gravis. *J Neurol*. 2019 Apr;266(4):960-968. PMID: 30726532. DOI: 10.1007/s00415-019-09222-2.
- 31 Vachlas K, Zisis C, Rontogianni D, et al. Thymoma and myasthenia gravis: clinical aspects and prognosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2012 Feb;20(1):48-52. PMID: 22371942. DOI: 10.1177/0218492311433189.
- 32 Maggi G, Casadio C, Cavallo A, et al. Thymectomy in myasthenia gravis. Results of 662 cases operated upon in 15 years. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1989;3(6):504-509. PMID: 2635936. DOI: 10.1016/1010-7940(89)90109-7.
- 33 Lucchi M, Ricciardi R, Melfi F, et al. Association of thymoma and myasthenia gravis: oncological and neurological results of the surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 May;35(5):812-816. PMID: 19237289. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.01.014.
- 34 Ito S, Fujita Y, Sasano H, et al. Latent myasthenia gravis revealed by protracted postoperative effect of non-depolarizing neuromuscular blockade. *J Anesth*. 2012 Dec;26(6):953-954. PMID: 22710973. DOI: 10.1007/s00540-012-1432-4.
- 35 Evoli A, Iorio R, Bartoccioni E. Overcoming challenges in the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(2):157-168. PMID: 26675896. DOI: 10.1586/1744666X.2016.1110487.
- 36 Guillermo GR, Téllez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, et al. Response of thymectomy: clinical and pathological characteristics among seronegative and seropositive myasthenia gravis patients. *Acta Neurol Scand*. 2004 Mar;109(3):217-221. PMID: 14763961. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2003.00209.x.
- 37 Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2010 Jul;17(7):893-902. PMID: 20402760. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x.
- 38 Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve*. 2011 Jul;44(1):36-40. PMID: 21674519. DOI: 10.1002/mus.22006.
- 39 Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain*. 2003 Oct;126(Pt 10):2304-11. PMID: 12821509. DOI: 10.1093/brain/awg223.
- 40 Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, et al. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology*. 2003 Jun 24;60(12):1978-80. PMID: 12821744. DOI: 10.1212/01.wnl.0000065882.63904.53.

- 41 Kumar V, Kaminski HJ. Treatment of myasthenia gravis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011 Feb;11(1):89-96. PMID: 20927659. DOI: 10.1007/s11910-010-0151-1.
- 42 Meriggioli, Matthew N. MYASTHENIA GRAVIS: IMMUNOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS, AND MANAGEMENT. *Lifelong Learning in Neurology* 15 (2009): 35-62. DOI: 10.1212/01.CON.0000300007.56974.b7.
- 43 Haines SR, Thurtell MJ. Treatment of ocular myasthenia gravis. *Curr Treat Options Neurol.* 2012 Feb;14(1):103-112. DOI:10.1007/s11940-011-0151-8.
- 44 Kerty E, Elsaïs A, Argov Z, et al. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol.* 2014 May;21(5):687-693. PMID: 24471489. DOI: 10.1111/ene.12359.
- 45 Bedlack RS, Sanders DB. Steroid treatment for myasthenia gravis: steroids have an important role. *Muscle Nerve.* 2002 Jan;25(1):117-121. PMID: 11754196. DOI: 10.1002/mus.1221.
- 46 Rivner MH. Steroid treatment for myasthenia gravis: steroids are overutilized. *Muscle Nerve.* 2002 Jan;25(1):115-117. PMID: 11754195. DOI: 10.1002/mus.1220.
- 47 Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, et al. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Apr 18;2005(2):CD002828. PMID: 15846640. DOI: 10.1002/14651858.CD002828.pub2.
- 48 Hoffmann S, Kohler S, Ziegler A, et al. Glucocorticoids in myasthenia gravis – if, when, how, and how much? *Acta Neurol Scand.* 2014 Oct;130(4):211-221. PMID: 25069701. DOI: 10.1111/ane.12261.
- 49 Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 29;375(26):2570-2581. PMID: 28029925. DOI: 10.1056/NEJMra1602678.
- 50 Evoli A, Batocchi AP, Palmisani MT, et al. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis. *Eur Neurol* 1992;32:37-43. PMID: 1563453. DOI: 10.1159/000116785.
- 51 Xie Y, Li HF, Sun L, et al. The Role of Osteopontin and Its Gene on Glucocorticoid Response in Myasthenia Gravis. *Front Neurol.* 2017 May 31;8:230. PMID: 28620344. DOI: 10.3389/fneur.2017.00230.
- 52 Xie Y, Meng Y, Li HF, et al. GR gene polymorphism is associated with inter-subject variability in response to glucocorticoids in patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol.* 2016 Aug;23(8):1372-1379. PMID: 27185333. DOI: 10.1111/ene.13040.
- 53 Imai T, Suzuki S, Tsuda E, et al. Oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2015 May;51(5):692-6. PMID: 25155615. DOI: 10.1002/mus.24438.
- 54 Quax RA, Manenschijn L, Koper JW, et al. Glucocorticoid sensitivity in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Nov;9(11):670-686. PMID: 24080732. DOI: 10.1038/nrendo.2013.183.
- 55 Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol.* 1984 Mar;15(3):291-298. PMID: 6721451. DOI: 10.1002/ana.410150316.
- 56 Benatar M, Mcdermott MP, Sanders DB, et al. Muscle Study Group (MSG). Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): A randomized, controlled trial. *Muscle Nerve.* 2016 Mar;53(3):363-369. PMID: 26179124. DOI: 10.1002/mus.24769.
- 57 Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;505:568-583. PMID: 3479938. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb51325.x.
- 58 Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, 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 Jul 12;55(1):16-23. PMID: 10891897. DOI: 10.1212/wnl.55.1.16.
- 59 Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA. Rituximab in refractory myasthenia gravis: Extended prospective study results. *Muscle Nerve.* 2018 Sep;58(3):452-455. PMID: 29742795. DOI: 10.1002/mus.26156.
- 60 Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. *Neurology.* 2017 Sep 5;89(10):1069-1077. PMID: 28801338. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004341.

Поступила 12.11.2022

Вклад авторов:

М. А. Григолашвили: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание и редактирование текста рукописи;

Н. А. Евстафьева, М. Б. Бейсембаева, Ш. С. Муратбекова: написание и редактирование текста рукописи; А. А. Серёгина, Ю. А. Приходченко, Д. Х. Насырова: анализ и интерпретация данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

М. А. Григолашвили^{1*}, Н. А. Евстафьева², М. Б. Бейсембаева¹, Ш. С. Муратбекова¹, А. А. Серёгина¹, Ю. А. Приходченко¹, Д. Х. Насырова¹

ОРТАЛЫҚ ҚАЗАҚСТАНДА МИАСТЕНИЯНЫҢ ВЕРИФИКАЦИЯЛАНҒАН ЖАҒДАЙЛАРЫНЫҢ СЫРҚАТТАНУШЫЛЫҒЫН ТАЛДАУ

¹«Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ неврология, нейрохирургия, психиатрия және оңалту кафедрасы (Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы)

²«Облыстық клиникалық аурухана» КМК неврологиялық бөлімше (Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы)

Кіріспе. Миастения гравис – бұл бұлшықеттің патологиялық шаршау синдромымен көрінетін созылмалы аутоиммунды ауру. Эпидемиологиялық зерттеулер Covid-19 пандемиясына байланысты аурудың ағымы өзгеруін көрсетеді.

Зерттеу мақсаты. Орталық Қазақстанда миастениямен ауыратын науқастар когортасының ерекшеліктерін талдау.

Материалдар мен әдістер. 2020 жылдың қаңтарынан 2022 жылдың желтоқсанына дейін Қарағанды облысының (Орталық Қазақстан) неврологиялық бөліміндерінде емделген, миастениямен ауыратын 98 науқастың ауру тарихына ретроспективті талдау жүргізілді.

Нәтижелер. Ерлер мен әйелдердің арақатынасы 1: 2,2 құрады. Науқастардың 46%-ында 18 бен 39 жас аралығында аурудың дебюті байқалады. Аурудың дебютінде көз және жалпыланған формалар тең пропорцияда ұсынылған. Егде жастағы адамдарда үйлесімділік басым болады. Науқастардың 23% – ында тимоманың КТ белгілері анықталды. Зерттелгендердің барлығы пиридостигмин бромидімен, глюкокортикоидтармен ем алды; цитостатикалық терапиямен – 1 науқас; иммуноглобулин G-мен – 1 науқас; моноклоналды антидене терапиясы бар емделушілер болмады.

Қорытындылар. Басқа елдермен салыстырғанда Орталық Қазақстанда миастениямен ауыратын науқастарда гендерлік және жас ерекшеліктерінде, ауру ағымында және үйлесімділікте айырмашылықтар бар. Иммунологиялық диагностика саласында және көрсеткіштерге сәйкес емдеудің халықаралық схемаларын енгізу бойынша жақсартулар қажет.

Кілт сөздер: миастения грависі, жүйке-бұлшықет ауруы, эпидемиология, COVID-19

М. А. Grigolashvili^{1*}, N. A. Evstafyeva², M. B. Beisembayeva¹, S. S. Muratbekova¹, A. A. Seregina¹, Yu. A. Prikhodchenko¹, D. H. Nasyrova¹

MORBIDITY ANALYSIS OF VERIFIED CASES OF MYASTHENIA GRAVIS IN CENTRAL KAZAKHSTAN

¹Department of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry and Rehabilitation of the NC JSC «Karaganda medical university» (Karaganda, Republic of Kazakhstan)² Neurological Department of Regional Clinical Hospital (Karaganda, Republic of Kazakhstan)

Introduction. Myasthenia gravis is a chronic autoimmune disease that manifests itself as a syndrome of pathological muscle fatigue. Epidemiological studies show a change in the course of the disease due to the COVID-19 pandemic.

The purpose of the study. Analysis of features of cohort of patients with myasthenia gravis in Central Kazakhstan.

Materials and methods. A retrospective analysis of case histories of 98 patients with myasthenia gravis treated from January 2020 to December 2022 in the neurological departments of Karaganda region (Central Kazakhstan) was carried out.

Results. The ratio of men and women was 1:2.2. 46% of patients had onset of the disease aged 18 to 39 years. In the debut of disease, the ocular and generalized forms are presented in an equal ratio. Comorbidity prevails in the elderly. CT-signs of thymoma were detected in 23% of patients. All the studied patients received therapy with pyridostigmine bromide, glucocorticoids; cytostatic therapy – 1 patient; immunoglobulin G – 1 patient; there were no patients with therapy with monoclonal antibodies.

Conclusions. There are gender and age characteristics, differences in the course of the disease and comorbidity in patients with myasthenia gravis in Central Kazakhstan, in comparison with other countries. Improvements are needed in the field of immunological diagnostics and, according to indications, the introduction of international treatment regimens.

Key words: myasthenia gravis, neuromuscular disease, epidemiology, COVID-19