

На правах рукописи

КОНЬКОВА ДАРЬЯ ЮРЬЕВНА

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
МИАСТЕНИИ В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата наук

Томск – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Карнаух Валентина Николаевна

Официальные оппоненты:

Исаева Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Быков Юрий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»

Защита состоится «22» марта 2018 года в 12.00 на заседании диссертационного совета Д 999.113.03 на базе ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России) по адресу: 636035, Томская область, г. Северск, ул. Мира, д. 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России и на сайте <http://niikf.tomsk.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Абдулкина Наталья Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Миастения (*myasthenia gravis*), или болезнь Эрба-Гольдфлама-Джоли, тяжелое аутоиммунное заболевание, связанное с поражением нервно-мышечных соединений, проявляющееся патологической мышечной утомляемостью.

Несмотря на большое число исследований, многие вопросы эпидемиологии, этиологии и механизмов патогенеза миастении остаются невыясненными. В настоящее время сложилось представление о миастении как о мультифакториальном заболевании, в развитии которого играют роль как генетические, так и средовые факторы. Их уточнение может помочь в разработке методов патогенетической терапии [Раимова Е.К., 1986; Фельдман А.Г., Ямпольская Г.И., Боев В.М., 2000; Боев В.М., 2002; Неретин В.Я., 2009]. Актуальным является и изучение особенностей течения миастении, зависимость клинических проявлений от патологии вилочковой железы, причин возникновения кризов, подходов к терапии при различных вариантах ее течения [Кузин М.И., Гехт Б.М., 1996; Сепп Е.К., Н.И. Щербакова и соавт., 2007, 2013; Ланцова В.Б., 2008; Daniel Agustin Godoy, 2013].

Степень разработанности темы

Эпидемиологические исследования могут пролить свет на некоторые аспекты этиологии и патогенеза миастении, в то же время количество работ посвященных этой теме невелико. Миастения неравномерно распределена в различных странах, показатели распространенности варьируют от 0,5 до 32,0 на 100 000 населения [Кузин М.И., Гехт Б.М., 1996; Пономарева Е.Н., 2002; Ишмухаметова А.Т., и соавт., 2006; Котов С.В., и соавт., 2006; Лихачев С.А., Куликова С.Л., Остапенко А.В., 2007; Бондаренко Л.А., Пенина Г.О., 2009; Романова Т.В., Повереннова И.Е., 2011; Романова Т.В., 2012; Bateman K.J. et al., 2007; Breiner A. et al., 2015]. В последние десятилетия наметилась отчетливая тенденция к росту заболеваемости во всех возрастных группах [Котов С.В. с соавт., 2006]. Можно ли это объяснить совершенствованием диагностики или это свя-

зано с увеличением риска развития заболевания – еще один важный неразрешенный вопрос. Комплексных исследований факторов риска развития миастении, в том числе по методу «случай-контроль», не проводилось. Немногочисленные работы посвящены исследованию возможных средовых факторов риска – экологии, дисбалансу микроэлементного состава в почве, воде [Фельдман А.Г., Ямпольская Г.И., Боев В.М., 2000; Боев В.М., Бурдаков В.В., Фельдман А.Г., 2002; Неретин В.Я. и соавт., 2009].

Клинические проявления миастении хорошо изучены, но, тем не менее, представляет интерес изучение течения заболевания и его клинических проявлений в различных регионах с учетом географических, экологических, социальных особенностей. Требуется накопление информации по таким вопросам как частота гиперплазии вилочковой железы и тимомы, их влияние на течение заболевания, варианты течения, этиология неотложных состояний.

Одной из самых трудных задач клинической неврологии и нейрореаниматологии является ведение кризовых состояний как основной причины фатальных исходов при миастении. Не ясны причины утяжеления течения заболевания, развития кризов. Авторы указывают на полиэтиологичность развития кризов у части больных и отсутствие каких-либо видимых причин их развития у других [Гехт Б.М. и соавт., 2000; Сепп Е.К. и соавт., 2008; Щербакова Н.И. и соавт., 2010; Cohen M.S. et al., 1981; Berrouscho J. et al., 1997; Lacomis D. et al., 2005; Berrih-Aknin S., 2014]. Миастения является инвалидизирующим заболеванием – большинство пациентов теряют трудоспособность в первые годы от ее начала, тем не менее, требуют уточнения симптомы, приводящие к инвалидности. Большую проблему представляют эмоциональные расстройства при миастении в связи со сложностью их медикаментозной коррекции. А также факторы, в большей мере влияющие на качество жизни больных.

Цель исследования

Провести клинико-эпидемиологический анализ миастении в популяции Амурской области для повышения эффективности диагностики и лечения этого

заболевания.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность и заболеваемость миастении в Амурской области, уточнить возможную зависимость показателей от экологической обстановки, климато-географических, социально-демографических факторов.

2. Исследовать факторы риска развития миастении.

3. Уточнить клинические особенности миастении в Амурской области: клинические паттерны, сроки генерализации, особенности кризового течения. Изучить трудоспособность больных миастенией, факторы, определяющие наступление инвалидности и ее сроки.

4. Уточнить частоту патологии вилочковой железы у больных миастенией, особенности течения болезни при ее наличии.

5. Изучить характер аффективных нарушений, качество жизни больных миастенией.

Научная новизна

Впервые в Дальневосточном регионе на примере популяции Амурской области проведено комплексное клинико-эпидемиологическое исследование, позволившее оценить эпидемиологические показатели миастении, выявлен умеренный рост заболеваемости с начала 2000 годов.

Проанализирована клиническая картина миастении в Амурской области, выявлено: меньший процент локальных форм и частоты кризового течения в сравнении с другими регионами. Наличие патологии вилочковой железы, и особенно тимомы, ассоциируется с более тяжелым течением заболевания.

Впервые проведено исследование факторов риска развития миастении по методу «случай-контроль», выявлены ассоциации с наличием острых стрессовых ситуаций в анамнезе, а также с перенесенными острыми и хроническими бактериальными инфекциями, а именно – хроническим тонзиллитом.

Изучены особенности эмоционального статуса больных миастенией и качества жизни, связанного со здоровьем. Выявлены более высокие показатели

депрессии и, особенно, тревожности, снижение показателей качества жизни в сравнении с контрольной группой, их связь с длительностью заболевания, возрастом больных, утратой трудоспособности.

Изучены факторы, влияющие на утрату трудоспособности при миастении – это ранняя или первичная генерализация, вовлечение краниобульбарной мускулатуры. Тимэктомия, выполненная по показаниям, и адекватная терапия, оказывают положительный эффект в плане сохранения трудоспособности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные по эпидемиологии и возможным факторам риска развития миастении имеют значение для изучения этиологии и патогенеза заболевания.

Полученные систематизированные клинико-эпидемиологические данные могут быть использованы для научного обоснования планирования медицинской и социальной помощи больным миастенией, являются основой оптимизации диспансерной, лечебно-диагностической работы неврологов.

Данные по психологическим особенностям больных миастенией, исследование качества жизни позволяют разработать индивидуальные программы психотерапии, адаптированной к пациентам с данной патологией.

Данные по факторам, оказывающим влияние на сроки определения стойкой нетрудоспособности, показатели качества жизни, должны учитываться для профилактики ранней инвалидизации и решения экспертных вопросов, определения прогноза трудоспособности.

Внедрение результатов работы

Материалы исследования используются при обследовании и ведении больных миастенией в неврологическом стационаре Амурской областной клинической больницы и консультативной поликлинике, а также в неврологических отделениях стационаров и поликлиниках г. Благовещенска, неврологами ЦРБ, а также при подготовке интернов, клинических ординаторов, на циклах усовершенствования неврологов, в учебном процессе студентов лечебного и

педиатрического факультетов Амурской ГМА. Издано методическое пособие «Диагностика и дифференциальная диагностика миастении».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Исследование заболеваемости миастенией в Амурской области с 2000 года выявило колебания показателя от 0,11 до 0,93 на 100 тыс. населения, более высокие показатели у женщин. С начала 2000-х годов отмечен незначительный рост заболеваемости. Распространенность миастении выше в южных районах с большей плотностью населения и коррелирует с количеством выбросов загрязняющих веществ.

2. Выявлены достоверные факторы, ассоциированные с риском развития миастении: наличие в анамнезе острых стрессовых ситуаций, бактериальных инфекций, а именно, хронического тонзиллита, а также проживание в наиболее загрязненных районах.

3. Факторы, определяющие склонность к тяжелому кризовому течению: генерализованная форма, молодой возраст, длительность заболевания до одного года, наличие тимомы.

4. Статистически значимо повышение уровня психического напряжения и снижение качества жизни у больных миастенией по сравнению с контрольной группой.

5. На сроки установления стойкой нетрудоспособности в большей мере влияют: течение, скорость прогрессирования, сроки генерализации, адекватность медикаментозной терапии.

Личный вклад автора

Анализ отечественной и зарубежной литературы по рассматриваемой проблеме, изучение исходного состояния проблемы миастении в Амурской области, постановка научных задач, разработка дизайна, формирование базы данных, клиническое обследование, анализ историй болезни и амбулаторных карт, анкетирование и психологическое тестирование больных, статистическая обработка полученного материала выполнены диссертантом. Лично участвовала в

лечения и диспансеризации больных. В соавторстве подготовлены публикации по основным положениям диссертации.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов проведенных исследований подтверждена достаточным объемом выборки, адекватными методами исследования, данными статистической обработки, сравнением с аналогичными результатами в других регионах (при их наличии). Выносимые на защиту положения диссертации опубликованы в рецензируемых журналах, относящихся к списку ВАК, доложены на конференциях, заседаниях общества неврологов.

Основные результаты работы представлены на XIX Всероссийской конференции «Нейроиммунология» (Санкт-Петербург, 2013), Русско-Китайском форуме (Благовещенск, 2013, 2014), XXXII международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы» (Новосибирск, 2014), The second European Conference on biology and medical sciences (Второй Европейской конференции по биологии и медицинским наукам, Вена, 2014), VII Сибирской межрегиональной научно-практической конференции (Новосибирск, 2014), заседаниях Амурского отделения Всероссийского научного общества неврологов (2013, 2014, 2015, 2016, 2017).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1 методическое пособие.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста, содержит 36 таблиц, иллюстрирована 10 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций,

указателя литературы, включающего 80 отечественных и 88 иностранных авторов, приложения.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

На 1.01.2014 г. зарегистрировано 88 больных с достоверным диагнозом миастении. Диагноз всем пациентам устанавливался в неврологических отделениях Амурской областной клинической больницы и городской больницы г. Благовещенска согласно клиническим, фармакологическим, электрофизиологическим и нейровизуализационным критериям [Кузин М.И., Гехт Б.М., 1996; Пономарева Е.Н., 2002]. Основные эпидемиологические показатели, рассчитываемые на 100 тыс. населения: 1) распространенность – количество больных проживающих на данной территории; 2) заболеваемость – ежегодное число новых случаев; 3) смертность – количество умерших больных. Показатели рассчитывались в популяции в целом и по полу, а также по южным, центральным и северным районам. Проведено их сопоставление с экологическими данными и особенностями микроэлементного состава почв.

С целью изучения влияния факторов риска на возникновение миастении проведено эпидемиологическое исследование по методу «случай-контроль» с исследованием 52 пар больной-контроль соответствующих по возрасту (± 5 лет), полу, национальности. Больные и лица контрольной группы заполняли одинаковые анкеты, за основу которой была взята анкета, разработанная международной рабочей группой по изучению демиелинизирующей патологии при Норвежской Академии Наук и дополненная сотрудниками кафедры неврологии и нейрохирургии Российского Государственного медицинского университета [Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н., 1997], переработанная нами с учетом особенностей исследуемой нозологии. Заполнение анкет происходило непосредственно при участии автора.

Особенности клинической картины изучены у 52 больных. В анамнезе уточнялись: особенности дебюта, провоцирующие факторы, динамика развития

заболевания, в том числе сроки генерализации, наличие кризов, особенности предшествующей терапии, а также сроки дебют-истинный диагноз, трудовой маршрут, наличие группы инвалидности. Проводился соматический и неврологический осмотр с использованием специализированных шкал, у каждого больного устанавливались форма, степень тяжести по шкале MGFA, уточнялись длительность заболевания, преобладание слабости в определенной группе мышц, наличие изменений вилочковой железы. Применялись фармакологические (прозерина проба), электрофизиологические (электронейромиография с проведением декремент-теста), нейровизуализационные методы исследования (КТ, МРТ переднего средостения с исследованием тимуса).

Для оценки уровня тревожности использовалась шкала Спилбергера (1970) в модификации Ханина (1976) [Дерманова И.Б., 2002]. Уровень депрессии определялся по шкале Цунга [Zung W.W., 1965]. Качество жизни (КЖ) исследовалось при помощи опросника SF-36 (Ware J.E). Все результаты обработаны статистически в программе «Statistica 6,0» (Stat Soft Inc., США) и Microsoft Excel.

Эпидемиология миастении в Амурской области

На 1.01.14 . в Амурской области зарегистрировано 88 больных с достоверным диагнозом миастении – 26 мужчин (29,5%) и 62 женщины (70,5%). Соотношение мужчин и женщин 1:2,4. Показатель распространенности – 10,85 на 100 тыс. населения, среди мужчин – 6,78 на 100 тыс. мужского населения, среди женщин –14,5 на 100 тыс. женского населения, что несколько выше, чем в других регионах. Средний возраст больных на момент осмотра 50,5±13,8 лет, половина из них в возрасте от 36 до 60 лет, 23% – до 36 лет, 27% – старше 60 лет

При анализе заболеваемости миастенией в Амурской области с 2000 г. отмечено колебания показателя по годам от 0,11 до 0,93 на 100 тыс. населения, что несколько ниже, чем в некоторых регионах России [Романова Т.В., Повереннова И.Е., 2011; Романова Т.В., 2012; Лихачев С.А., Куликова С.Л., Оста-

пенко А.В, 2014]. Проведен расчет усредненных показателей по пятилетиям с целью более четкого определения тенденции заболеваемости (рис.1). С начала 2000-х годов отмечен незначительный рост заболеваемости и более высокие показатели в интервале между 2005-2009 г.г. с последующей относительной стабилизацией. Заболеваемость у женщин выше, чем у мужчин. Она колебалась в различные годы от 0 до 0,89 на 100 тыс. женского населения, у мужчин – от 0 до 0,98 на 100 тыс. мужского населения ($p>0,05$).

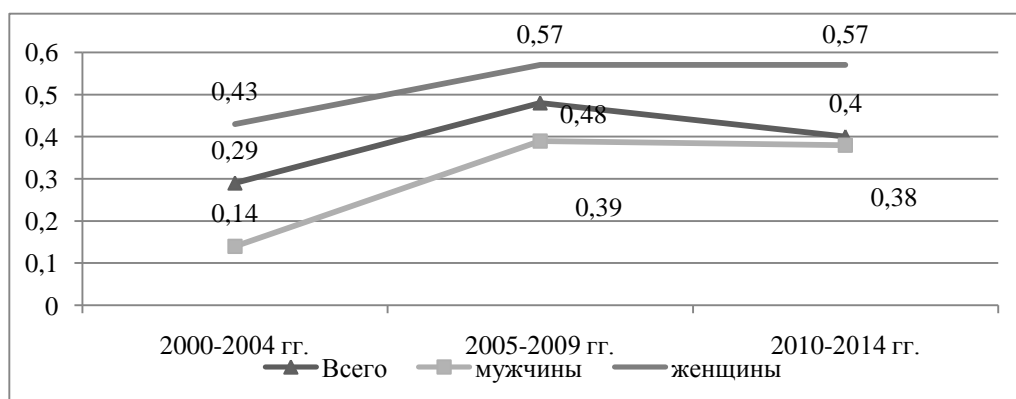


Рис.1. Усредненные показатели заболеваемости миастенией по пятилетиям, общая и среди мужчин и женщин в пересчете на мужское и женское население

Большая часть больных проживала в городах – 64 (72,7%), и показатель распространенности среди городского населения несколько выше по сравнению с сельским – 11,8 и 9,0 на 100 тыс. соответственно. Отмечена неравномерность распространения миастении по районам области – от 4,1 до 34,1 на 100 тыс., в четырех районах пациентов не зафиксировано. В южных районах области показатели распространенности выше, чем в северных – $11,35 \pm 1,73$ и $8,172 \pm 2,44$ на 100 тыс. соответственно, хотя разница не достоверна ($p>0,05$). В этих районах выше плотность населения и, соответственно, большее антропогенное влияние на окружающую среду и хуже экологическая обстановка. Это подтверждает и выявленная связь показателя с количеством выбросов загрязняющих веществ. Так, установлена положительная связь между распространенностью миастении и количеством выбросов между северными, центральными и южными района-

ми ($r=1,0$, $f=1,0$, $p<0,05$) (табл. 1), между заболеваемостью и количеством выбросов из расчета за пятилетие с 2010 г. по 2014 г. ($r=1,0$, $f=1,0$, $p<0,05$) и между уровнем выбросов на одного жителя и распространенностью миастении в различных регионах области ($r=0,5$, $f=1$, $p<0,05$) (табл. 2).

Таблица 1 – Показатели распространенности миастении и количество выбросов (тыс. тонн / год) по Амурской области

Районы	Распространенность на 100 тыс. населения	Выбросы загрязняющих веществ (тыс. тонн / 2014год)
Север	8,93±3,17	17,458
Центр	6,07±2,66	17,458
Юг	13,428±1,97	93,525
Город	12,85±1,65	84,337
Село	11,65±2,05	28,862

Таблица 2 – Распространенность миастении и количества выбросов на одного жителя

Районы	р	Распространенность на 100 тыс. населения	Выбросы загрязняющих веществ (кг / житель)
Север (с)	р с/ц=0,28	8,93±3,17	173,2
Центр (ц)	р ц/ю=0,04	6,07±2,66	67,3
Юг (ю)	р с/ю=0,35	13,43±1,97	163,1
Город	р=1,0	12,85±1,65	180,6
Село		11,65±2,05	120,1

Сравнивая показатели распространенности миастении с картой почв области, мы обратили внимание на то, что показатели выше в районах, где основными почвами являются буро-таежные гелевые, бурые лесные, горные буро-таежные, обедненные такими микроэлементами, как медь, кобальт, цинк, и имеющие низкое содержание подвижных форм кальция, магния и калия – это преимущественно южные и центральные районы области. [Ковальский В.В., Ладан А.И., 1981]. Распространенность миастении в этих районах составила $11,54±1,79$ на 100 тыс. населения. В горной местности, это северные районы, распространенность заболевания – $7,12±2,48$ на 100 тыс. ($p>0,05$). В почвах этих районов валовое содержание меди, цинка несколько выше, марганца ниже. Кроме того, на территории области отмечено низкое содержание подвижных форм этих же микроэлементов, более выраженное в южных, центральных рай-

онах. Тем не менее, в ходе проведенного корреляционного анализа достоверной связи между распространенностью миастении и количеством подвижных форм элементов в почвах не выявлено. По данным литературы имеются единичные указания на связь дисбаланса микроэлементов внешней среды с эпидемиологическим риском развития миастении, а также на роль изменений микроэлементного гомеостаза в патогенезе заболевания [Фельдман А.Г., Ямпольская Г.И., Боев В.М. 2000; Боев В. М., Бурдаков В.В., Фельдман А.Г., 2002].

Факторы риска развития миастении

Большинство пациентов (76,9 %) отмечали связь начала заболевания или его ухудшение с какими-либо причинами. Чаще это был стресс (в 42,3% случаев) и интеркуррентные инфекции (19,2%). Реже – беременность и роды (11,5%), оперативные вмешательства (7,7%), действия препаратов (7,7%). В то же время работ по проведению аналитических исследований для выявления факторов риска развития миастении в доступной литературе нами не найдено. С целью уточнения влияния ряда факторов на развитие заболевания проведено исследование по методу «случай-контроль» с 52 парами больной-контроль. Не выявлено достоверных отличий в группах по уровню образования и фенотипическим данным. Обращает внимание преобладание педагогов среди больных миастенией, что может представлять интерес для исследования их личностных особенностей в дальнейшем. Среди пациентов миастенией статистически значимо преобладали рожденные в многодетных семьях, тогда как в контрольной группе – рожденные в семье с 1-2 детьми (ПС=3,04; ИД=1,36-6,77; p=0,0051).

Не получено статистически достоверных отличий в группах по контакту с вредными веществами как профессиональных, так и в быту. Больные миастенией даже реже указывали на такие контакты – 19 и 31 соответственно (ПС=0,39; ДИ=0,18-0,86; p=0,0152), что можно связать с преобладанием среди них лиц интеллектуального труда. Пациенты чаще указывали на проживание рядом с предприятиями машиностроения, пищевой промышленности, но различия статистически не достоверны. Процент курящих и некурящих в обеих группах

практически не отличался. Частота употребления алкоголя у больных ниже. Результаты исследования, выявившие ряд экзогенных факторов, ассоциируемых с риском развития миастении, представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Факторы риска развития миастении при анализе 52 пар больной-контроль

Факторы	Больные	Контрольная группа	ПС	ИД	р
Острая стрессовая ситуация	27	16	2,43	1,1-5,42	0,0229
Длительное эмоциональное напряжение	7	4	1,87	0,51-6,8	0,2628
Инфекции в анамнезе					
Корь	16	9	2,12	0,84-5,38	0,0839
Краснуха	5	7	0,68	0,20-2,31	0,3801
Ветряная оспа	24	20	1,37	0,63-2,99	0,2759
Паротит	6	6	1,00	0,30-3,33	0,6199
Скарлатина	4	1	4,25	0,46-39,39	0,1813
Герпетическая инфекция	17	16	1,09	0,48-2,50	0,5
Бактериальные инфекции					
Тонзиллит	22	3	11,98	3,30-43,47	0,00001
Отит	7	4	1,87	0,51-6,81	0,2628
Синусит	14	10	1,55	0,62-3,89	0,2428
Фурункулез	3	-	-	-	0,1214
Пневмония	5	-	-	-	0,0283
Пиелонефрит и другие урологические инфекции	15	9	1,94	0,76-4,94	0,1221
Несколько инфекций	36	23	2,84	1,27-6,34	0,0065
Всего бактериальные инфекции	36	24	2,63	1,18-5,86	0,0142
Другие инфекции	13	7	2,15	0,78-5,91	0,1064

Больные в 78,8% случаев указывали на наличие стрессовой ситуации в анамнезе, лица контрольной группы – в 63,5%, острый стресс отмечали 51,9% и 30,8%, хронический – 13,5% и 7,8% соответственно. Достоверные показатели получены по перенесенному тонзиллиту и в целом по количеству бактериальных инфекций. Роль инфекции в генезе миастении свидетельствует в пользу ее иммунопатологического происхождения, где инфекционный агент запускает

аутоиммунную реакцию против собственных антигенов [Абелев Г.И., 1996; Фрейдлин И.С., 1997; Пономарева Е.Н., 2002; Романова Т.В., Повереннова И.Е., 2011]. Роль хронического тонзиллита доказана в этиологии ряда заболеваний с аутоиммунным патогенезом. Причиной является инфекционно-аллергический процесс, развивающийся вследствие наличия хронического очага стрептококковой инфекции [Пробст Р., 2012]. В литературе также есть данные, указывающие на лидирующее положение среди возбудителей у больных миастенией, с обострениями хронического бронхита и пневмонии, бактерий стрептококковой группы [Соколова В.И. и соавт., 2014], что необходимо учитывать в профилактике обострений. В частности, с учетом возможной связи со стрептококковой инфекцией, мы предлагаем дополнительное микробиологическое исследование (посев с поверхности миндалин) на предмет выявления «дремлющей» инфекции, своевременное лечение у оториноларингологов. Как дополнительный фактор, указывающий на роль инфекций, можно считать и статистически значимый факт преобладания пациентов рожденных в многодетных семьях.

Таким образом, выявленные ассоциации подтверждают мультифакториальность заболевания и показывают их значение в реализации аутоиммунного процесса.

Особенности клинической картины миастении в Амурской области

Клинические данные были изучены у 52 больных миастенией, в том числе у 26 мужчин (29,5%) и 62 женщин (70,5%). Соотношение мужчин и женщин 1:2,4. Средний возраст дебюта миастении – $38,5 \pm 5,6$ лет (от 17 до 73). В возрасте до 40 лет заболело 52,3% больных. Еще один умеренный пик заболеваемости у пожилых пациентов. У женщин дебют чаще в возрасте до 40 лет, у мужчин – от 41 до 55 лет. Длительность заболевания на момент осмотра составила $22 \pm 2,69$ года (от 1 до 32 лет). У большей части пациентов, наблюдающихся в настоящее время, диагностирована генерализованная форма – в 86,3% случаев, глазная – в 13,7%. При генерализованной форме миастении соотношение пациентов с преобладанием слабости в скелетной мускулатуре и с краниобуль-

барным паттерном составило 1:1,1. Легкая степень тяжести (I-II по MGFA) на момент осмотра – у 46%, средняя – у 29,7%, тяжелая (IV-V) – у 24,3% больных.

У 36 (59%) пациентов первыми симптомами были глазные проявления, у 8 (13,1%) – скелетно-мышечные, у 14 (22,9%) наблюдалась первичная генерализация. Изолированные глоточно-лицевые симптомы в дебюте заболевания не наблюдались, однако, в сочетании с другими симптомами, бульбарный встретился у 10 больных (16,4%).

Почти у всех больных (96,2%) генерализация процесса произошла в течение первых 4 лет, в том числе в первые 2 года у 76,9%, что совпадает с данными других авторов [Пономарева Е.Н., 2002; Неретин В.Я., и соавт., 2009].

Патология вилочковой железы, подтвержденная нейровизуализационными исследованиями (КТ, МРТ) и гистологически, выявлена у 29 (32,95%) больных, из них тимомы – у 12 (13,6%), гиперплазия – у 14 (15,9%), злокачественное новообразование – у 2-х, неоднородность вилочковой железы – у одного. В целом патология вилочковой железы у наших пациентов выявлялась реже, чем в других регионах [Копьева Т.А. и соавт., 1986; Шевнюк М.М. и соавт., 1988; Пономарева Е.Н., 2002; Сиднев Д.В. и соавт., 2003, 2007; Ланцова В.Б., Сепп Е.К., Козловский А.С., 2011; Барабанова М.А. и соавт., 2012]. У этих больных, особенно при наличии тимомы, зафиксировано более тяжелое течение миастении, выше процент генерализации в течение первых 2-х лет по сравнению с пациентами без патологии тимуса – 86,2% и 69,6% соответственно, а также начало заболевания в более молодом возрасте. Кроме того, ассоциация миастении с тимомой отрицательно сказывалась на эффективности АХЭП: у 31% с изменениями вилочковой железы и у трети больных с тимомой наблюдалась плохая компенсация на АХЭП, в отличие от пациентов без патологии тимуса, у которых плохой компенсации не наблюдалось.

Тимэктомия проведена 18 больным. Ее эффективность оценивалась с использованием схемы Keynes (1949) в модификации КФХ им. Н.Н. Бурденко (1986). Отличный и хороший эффект тимэктомии (А+В) получен у 11 пациен-

тов (61,1%). По данным литературы показатель А+В варьирует от 58,7 до 88% [Гаджиев, С.А., Догель Л.В., Ваневский В.Л., 1971; Романова Т.В. 2009; Lee C.Y. et al., 2015]. Летальных исходов после операции не наблюдалось.

Кризисы при миастении

Кризисное течение миастении наблюдалось у 13 больных (25%), из них – 6 женщин и 7 мужчин. В возрасте до 35 лет – 6 больных (46,2%) и от 36 до 50 лет – 5, старше 50 лет – у двух мужчин. По данным литературы такое течение наблюдается от 7,8% до 30-40% и чаще у женщин [Копьева Т.Н. и соавт., 1986; Романова Т.В., 2012; Daniel Agustin Godoy et al., 2013]. Чаще кризисы развиваются в первые два года от начала заболевания [Щербакова Н.И. и соавт., 2007, 2013; Bedlack R.S., Sanders D.B., 2002; Jani-Acsadi A., Lisak R.P., 2007; Daniel Agustin Godoy et al., 2013]. Это подтверждает и наше наблюдение – в 70% случаев они возникали в течение этого срока, причем у двух больных как первое проявление болезни. У всех наблюдалась генерализованная форма, у трех преобладал кранио-бульбарный паттерн распределения мышечной слабости, при этом отмечен злокачественный тип течения с повторными кризисами и особенно плохой компенсацией на фоне проводимой терапии. Почти у половины этих больных (46,2%) выявлены изменения вилочковой железы (тимомы, гиперплазия), у остальных пациентов этот показатель составил 29,3%.

Чаще кризисы провоцировали: острые инфекционные заболевания, нарушение режима приема АХЭП, роды, стрессы. В 4-х случаях причина не выявлена.

Инвалидизация больных миастенией

Группу инвалидности по миастении имели 35 больных (67,3%), из них примерно равное распределение со II и III группой и только у трех – I группа. При первичном освидетельствовании в бюро медико-социальной экспертизы (БМСЭ) в большинстве случаев устанавливалась III группа инвалидности (20 человек), в 12 случаях – II, в 4-х – I группа. У большинства (80%) группа инвалидности определена в первые 3 года от начала болезни (от полугода до 10 лет). Пациенты признавались нетрудоспособными достоверно раньше при первич-

ной или ранней генерализации и более тяжелой степени тяжести по MGFA, что вполне закономерно. При генерализованной форме преобладание паттерна мышечной слабости не влияло на сроки направления на МСЭ.

У всех больных в 85,7% случаев была хорошая компенсация на индивидуально подобранную терапию – комбинацию АХЭП, ГК и цитостатиков, что позволяло им продолжать трудовую деятельность (с III группой) или быть независимыми в быту.

Тимэктомия в большинстве случаев показала хорошую эффективность в плане прогноза заболевания и восстановления или сохранения трудоспособности. После нее только у 2-х наблюдалось дальнейшее прогрессирование заболевания, в связи с чем группа инвалидности была усилена с III на I. У 6 группа не изменилась, у остальных уменьшилась (3) или изначально не определялась.

Аффективные нарушения и качество жизни при миастении

Обследовано 52 больных (11 мужчин и 41 женщин) с определением показателей ситуативной (СТ) и личностной (ЛТ) тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина, уровень депрессии по шкале Цунга. Исследование КЖ проведено у 35 пациентов с использованием опросника MOS SF-36, в контрольную группу вошли 35 здоровых респондента, соответствующих по возрасту и полу.

Для больных миастенией характерно повышение уровня тревожности и депрессии в сравнении с контрольной группой (табл. 4), что соответствует данным литературы [Петрова Н.Н., Чухловина М.Л., Чухловин А.А., 2005; Григорьева В.Н., Руин В.А., 2007; Mang S., Weiss H., Schalke B., 1993; Tennant C., Wilby J., Nicholson G.A., 1986; Doering S., Henze T., Schussler G., 1993]. Причем, более значительно повышались показатели тревожности, особенно ЛТ – ее высокий уровень наблюдался у 67,3% больных, что может говорить о некоторых личностных особенностях при миастении. Высокий уровень СТ отмечен у 55,8%. Умеренный уровень ЛТ и СТ выявлен у 28,8% и 36,5% больных, а низкий только у 3,8% и 7,7% соответственно.

Таблица 4 – Показатели уровня депрессии и тревожности у пациентов миастенией в сравнении с контрольной группой (в баллах)

Шкалы опросника	Больные миастенией	Контрольная группа	p
Уровень СТ	46,5±1,4	39,9±1,6	p< 0,01
Уровень ЛТ	48,9±1,2	41,6±1,6	p< 0,01
Шкала Цунга	40,1±1,3	35,6±1,5	p< 0,05

Ни у одного больного не было высоких показателей по шкале Цунга, средний показатель – 40,1±1,3 балла (у мужчин – 32,9±1,18, у женщин – 42,4±2,01 балла (p<0,01), не достигал нижней границы наличия депрессии (50 баллов). Признаки депрессии отсутствовали у всех мужчин и 73,2% женщин. Выявлена зависимость – увеличение показателей, особенно СТ, от возраста, длительности заболевания, утраты трудоспособности (p>0,05). Нет достоверных отличий в зависимости от формы и распределения паттерна мышечной слабости. Более четкая разница показателей отмечена в зависимости от тяжести заболевания по MGFA (табл. 5). Уровень СТ более высок у пациентов с легкой степенью, что можно связать со стрессовой ситуацией на начало болезни и лечения. У больных с IV степенью тяжести показатели оказались ниже (p=0,01).

Таблица 5 – Показатели уровня тревожности и депрессии в зависимости от степени тяжести по MGFA

Тяжесть по MGFA \ Шкалы опросника	0-I, n=7	IIA-IIIB, n=27	IIIA-IIIB, n=13	IVA-IVB, n=5
Уровень СТ	48,9±2,0	46,5±1,78	47,6±3,39	43±3,91
Уровень ЛТ	47,9±2,01	48,9±1,87	49,9±2,43	43,8±2,13
Шкала Цунга	36,7±2,7	42,3±1,87	38,9±2,71	35,4±3,37

Практически все показатели КЖ у больных миастенией по сравнению с контрольной группой достоверно ниже, в большей степени у женщин (p<0,05). Особенно четкое снижение отмечено по шкалам физического здоровья (ФФ, Ж, РЭФ), что свидетельствует о снижении физической активности, в меньшей мере

страдает психическая составляющая (рис. 2).

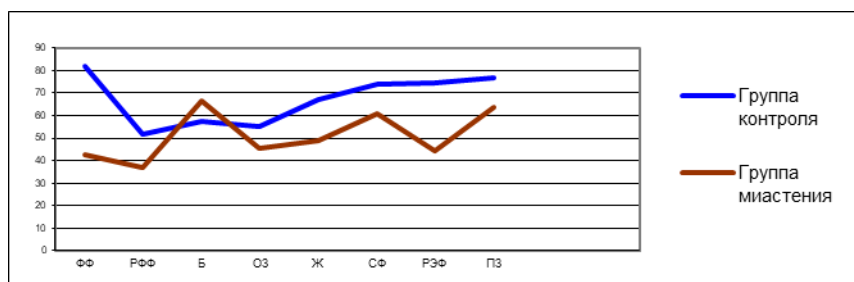


Рис. 2. Показатели КЖ больных в сравнении с контрольной группой.

Отмечена зависимость показателей физического функционирования – их снижение, от степени тяжести, длительности заболевания, наличия генерализации, особенно ранней. Не выявлено зависимости показателей от наличия утраты трудоспособности, хотя по всем шкалам, кроме РФФ, они ожидаемо оказались выше в группе работающих.

Таким образом, КЖ и эмоциональное состояние при миастении, несомненно, страдают, что необходимо учитывать при проведении реабилитационных мероприятий, решении вопросов социальной и психологической адаптации

ВЫВОДЫ

1. Анализ заболеваемости миастенией в Амурской области с 2000 года выявил колебания показателя от 0,11 до 0,93 на 100 тыс. населения, более высокую у женщин с тенденцией к незначительному росту. Показатель распространенности миастении на 1 января 2014 года составил 10,85 на 100 тыс. населения, выше у женщин. Распространенность миастении по районам Амурской области неравномерна, она выше в южных районах с большей плотностью населения и коррелирует с количеством выбросов загрязняющих веществ ($11,35 \pm 1,73$ на 100 тыс. населения) и районах с более низким содержанием в почвах меди, кобальта и цинка ($11,54 \pm 1,79$ на 100 тыс. населения).

2. Изучение факторов риска развития миастении по методу «случай-контроль» выявило ассоциацию с наличием острых стрессовых ситуаций в анамнезе, перенесенными бактериальными инфекциями, а именно хроническим

ТОНЗИЛЛИТОМ.

3. К клиническим особенностям миастении в популяции Амурской области можно отнести: преобладание генерализованной формы (86,3%), глазодвигательных нарушений и птоза в качестве первых симптомов (59%), дебют заболевания преимущественно в молодом возрасте, ранняя генерализация в первые годы заболевания, преобладание легкой степени тяжести по MGFA (43,8%).

Тяжелое кризовое течение ассоциируется с генерализованной формой миастении и изменениями тимуса. Кризы развиваются чаще в течение первого года заболевания у молодых людей. Самым частым провоцирующим фактором криза были интеркуррентные инфекции. Предиктором злокачественного течения послужил краниобульбарный паттерн распределения мышечной слабости.

4. У 32,95% больных с миастенией обнаружена патология вилочковой железы (тимома, гиперплазия, неоднородность по данным КТ, опухоль). Среди больных с тяжелым кризовым течением показатель составил 46,15%.

5. Для всех пациентов миастенией характерны высокий уровень тревожности и, в меньшей степени, депрессии в сравнении с контрольной группой. Повышение показателей связано с возрастом больных, длительностью заболевания, наличием группы инвалидности. Высокие показатели личностной тревоги могут говорить об определенных личностных особенностях пациентов.

Показатели КЖ при миастении ниже в сравнении со здоровыми респондентами, особенно у женщин. Главным образом страдает физический компонент, снижение отмечено при большей длительности и тяжести заболевания, а также у больных с преимущественной слабостью в скелетной мускулатуре.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Органам здравоохранения рекомендуется использовать полученные данные по эпидемиологии и клиническим особенностям миастении для адекватного планирования лечебных, диагностических и реабилитационных мероприятий в нашем регионе.

2. С целью улучшения ранней диагностики и в плане проведения диф-

ференциальной диагностики миастении и миастенических синдромов рекомендовано врачам неврологам при выявлении больных с глазодвигательными нарушениями, с жалобами на общую слабость и мышечную утомляемость проводить фармакологическую пробу и декремент-тест.

3. Ведение больных миастенией планировать с учетом формы, степени тяжести, клинического паттерна – своевременно решать вопросы о назначении глюкокортикоидов, цитостатиков, оперативном лечении, коррекции эмоциональных расстройств.

4. Наибольшее внимание в плане профилактики кризов следует уделять больным первого года заболевания при генерализованной форме с плохой компенсацией на введение антихолинэстеразных препаратов. Своевременно решать вопросы об оперативном лечении при изменениях вилочковой железы, проводить разъяснительную работу с пациентами в плане режима приема препаратов, провоцирующих факторов.

5. С учетом особенностей психического статуса больных миастенией – преобладание тревожности над депрессией, выбор фармакотерапии должен быть ориентирован на их транквилизирующий эффект, предпочтение должно отдаваться психотерапии исходя из ограничения в использовании фармакологических препаратов в связи с их отрицательным влиянием на состояние нервно-мышечной передачи.

6. Рекомендуется микробиологическое исследование – посев с поверхности миндалин на предмет хронического тонзиллита, «дремлющей» инфекции в миндалинах, пациентам с частыми простудными заболеваниями и ангинами в анамнезе, а также при тяжелом течении. По результатам – своевременное лечение у специалистов оториноларингологов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Konkova D.Y. Complicacy in diagnostics of myasthenia / D.Y. Konkova D.Y. // Сб. тезисов докладов Русско-Китайского форума. – Благовещенск, 2012. – С. 125-126.

2. Конькова Д.Ю. Кризы при миастении: вопросы эпидемиологии, провоцирующие факторы / Д.Ю. Конькова // Сб. тезисов докладов XIX Всероссийской конференции «Нейроиммунология». – Санкт-Петербург, 2013. – С. 68-70.
3. Конькова Д.Ю. Причины несвоевременной диагностики миастении / Д.Ю. Конькова, В.Н. Карнаух // Рассеянный склероз и другие аутоиммунные заболевания нервной системы: Мат. VI Сибирской межрегиональной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2013. – С. 70-74.
4. Konkova D.Y. Myastenic crises epidemiology and provocative factors / D.Y. Konkova, V.N. Karnaukh // The 10-th Russia and China Pharmaceneutical Forum. – Vlagoveshensk, 2013. – P. 54-55.
5. Конькова Д.Ю., Карнаух В.Н. Клинический случай ошибочной диагностики миастении у больного с бульбарной формой бокового амиотрофического склероза / Д.Ю. Конькова, В.Н. Карнаух // Сб. статей по материалам XXXII международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы». – Новосибирск, 2014. – С. 35-41.
6. Konkova D.Y. Crises in patients with Myasthenia: epidemiology, provocative factors / D.Y. Konkova, V.N. Karnaukh // The 11-th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science. – Harbin-China, 2014. – P. 139-140.
7. Konkova D.Y. Myasthenia. Primary diagnosis. Complicacy in diagnostics / D.Y. Konkova, V.N. Karnaukh // The Second European Conference on Biology and Medical Sciences. – Vienna, 2014. – P. 81-85.
8. Конькова Д.Ю. Некоторые клинико-эпидемиологические особенности миастении в Амурской области / Д.Ю. Конькова, В.Н. Карнаух // Аутоиммунные заболевания – единство и многообразие: Мат. VII Сибирской межрегиональной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2015. – С. 14-18.
9. Конькова Д.Ю. История исследования миастении: от описания симптомов до изучения патогенеза / Д.Ю. Конькова // Дальневосточный медицинский журнал (Хабаровск). – 2015. – С. 103-107.
10. Конькова Д.Ю. Клинический опыт ведения кризов у больных миастенией в Амурской области. Описание клинического случая / Д.Ю. Конькова, В.Н. Карнаух, А.П. Дулеба // Нервно-мышечные заболевания». – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 35-40.
11. Конькова Д.Ю. Клинический случай сочетания миастении и аутоиммунной офтальмопатии с явлениями злокачественного экзофтальма на фоне тиреотоксикоза / Д.Ю. Конькова, В.Н. Карнаух // Неврология и психиатрия. – 2016. – Т. 116, № 10. – С. 82-84.
12. Конькова Д.Ю. Инвалидизация при миастении. Факторы, влияющие на трудоспособность / Д.Ю. Конькова, В.Н. Карнаух // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2016. – № 3. – С. 17-20.
13. Конькова Д.Ю. Клинический случай ошибочной диагностики миастении у пациента с дисметаболической миопатией (митохондриальной?) / Д.Ю. Конькова, Д.С. Лапин, А.П. Дулеба // Интересные случаи в практике невролога: Сб. научно-практических работ, вып. 2. – Благовещенск, 2016. – С.106-110.

14. Конькова Д.Ю. Аффективные нарушения при миастении / Д.Ю. Конькова, В.Н. Карнаух // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 21-24.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В АВТОРЕФЕРАТЕ

АХЭП – антихолинэстеразный препарат

КЖ – качество жизни

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ЛТ – личностная тревожность

РТ – реактивная тревожность

MGFA – Myasthenia Gravis Foundation of America (Американский комитет по изучению миастении)

SF-36 – 36-Item Short Form Survey (Краткая форма оценки здоровья)