

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ДРОЗД ОКСАНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ИЗМЕНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
ХАРАКТЕРИСТИК У БОЛЬНЫХ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМОЙ
МИАСТЕНИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА И
ОЗОНОТЕРАПИИ**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Александр Георгиевич Санадзе

Москва
2019 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	11
1.1. Изучение этиологии и патогенеза миастении.....	11
1.2. Критерии и методы диагностики миастении.....	20
1.3. Клинические формы миастении.....	23
1.4. Современные подходы к комплексному лечению миастении.....	24
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	34
2.1. Общая характеристика пациентов в исходном состоянии.....	34
2.2. Клинические методы обследования.....	34
2.3. Фармакологические методы.....	38
2.4. Иммунологические методы.....	39
2.5. Методы лечения.....	39
2.6. Статистическая обработка материала.....	40
ГЛАВА 3. Клиническая характеристика обследованных больных миастенией.....	42
ГЛАВА 4. Изучение клинической эффективности плазмафереза в лечении миастении.....	49
ГЛАВА 5. Изучение клинической эффективности озонотерапии в лечении миастении.....	70
ГЛАВА 6. Изучение клинической эффективности совместного применения плазмафереза и озонотерапии.....	90
ГЛАВА 7. Изучение динамики уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам на фоне озонотерапии, плазмафереза и совместного их применения.....	121
ОБСУЖДЕНИЕ.....	129
ВЫВОДЫ.....	140
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	141

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Миастения – классическое аутоиммунное заболевание, клинические проявления которого в виде мышечной слабости и патологической утомляемости обусловлены явлениями аутоагрессии с образованием антител (АТ), направленных к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата. (Санадзе А.Г., 2012). Актуальность проблемы определяется тем, что в последнее время отмечается тенденция к увеличению заболеваемости миастенией (Гехт Б.М. и соавт., 2003; Barohn R.J., 2008; Санадзе А.Г., 2012), а также сочетанием ее с другими, не только аутоиммунными, заболеваниями (Keicho N. et al., 2000; Savino W., Dardenne M., 2000). Частота заболевания в настоящее время возросла и составляет от 10 до 24 случаев на 100 000 населения, несмотря на несомненный прогресс в понимании механизмов развития миастении, совершенствование методов ее диагностики и лечения. Результаты исследований, посвященных изучению механизмов развития этой патологии, практически доказали, что миастения является патогенетически неоднородным заболеванием (Санадзе А.Г., 2012). Благодаря современным научным достижениям выявляется все большее количество антигенных мишеней нейромоторного аппарата, против которых направлены АТ (Ланцова В.Б., Сепп Е.К., 2002; Drachman D.B., 1987; Skeie G.O. et al., 2003; Aurangzeb S. et al., 2009). Однако известно, что основным повреждаемым звеном при миастении является ацетилхолиновый рецептор (АХР) постсинаптической мембраны нервно-мышечного соединения (Vincent A., Newson-Davis J., 1980; Lindstrom J., 2000; Vincent A., Beeson D., Lang B., 2000). Увеличение уровня аутоантител к АХР выявляется у большинства пациентов с генерализованной формой заболевания и составляет почти 85% всех случаев. Вместе с тем большое количество исследований показывает отсутствие корреляции между концентрацией АТ к АХР и тяжестью клинической картины у пациентов с миастенией (Санадзе А.Г. и др.,

2003; Сиднев Д.В., Карганов М.Ю. и др., 2006; Kennel P.F. et al., 1995; Lindstrom J., 2000).

Однако, в связи с тем что миастения является аутоиммунным заболеванием, продолжается поиск новых методов лечения, воздействующих на иммунные механизмы, главным образом – на концентрацию АТ. В настоящее время определение уровня аутоантител к АХР остается по-прежнему наиболее информативным иммунологическим методом диагностики генерализованной формы миастении. Как правило, содержание антител к АХР снижается на фоне терапии глюкокортикоидными и иммуносупрессорными препаратами, а также после проведения тим(тимом)эктомии и плазмафереза (Ветшев П.С. и др., 2003; Vincent A., Newsom-Davis J., et al., 1983; Kagotani K., Monden Y., et al., 1985; Kuks J.B., Oosterhuis H.J., Limburg P.C., 1991; Dau P.C., Lindstrom J.M., et al., 1993; Kennel P.F. et al., 1995). В результате последних проведенных исследований в литературе появились данные о том, что границей ожидаемого клинического улучшения является уменьшение содержания аутоантител более чем на 20%, а снижение уровня АТ на 50% и более, что сопровождается в большинстве случаев отчетливым положительным клиническим эффектом (Санадзе А.Г., 2012).

Таким образом, определение содержания аутоантител к АХР до и после различных видов патогенетической терапии в настоящее время остается весьма важным методом оценки их эффективности.

Хороший эффект в лечении миастении отмечен при использовании методов эфферентной терапии, в частности гемосорбции и плазмафереза. По данным литературы, эти методы лечения приводят к снижению титра АТ в среднем на 20% (Маршания З.С., 1987; Dau P.C., Lindstrom J.M., Cassel C.K., Denys E.H., et al., 1993), причем отчетливое уменьшение концентрации аутоантител отмечается уже после первого сеанса и достигает максимума после второй и третьей процедуры (Qureshi A., Suri M., 2000). Клиническое улучшение наступает, как правило, после второго или третьего сеанса, а максимальный положительный эффект достигается через 10–15 дней. Однако период улучшения состояния больных после проведенного лечения относительно недолгий и колеблется от 2

недель до 2–3 месяцев (Санадзе А.Г., 2012; Matsuo H., Goto H. et al., 1999; Yeh J. et al., 2007; Ebadi H., Barth D., Bril V., 2013), в связи с чем остается актуальным поиск дополнительных методов лечения, увеличивающих продолжительность и эффективность его положительного результата.

Также в последнее время все больший интерес проявляется к немедикаментозным методам лечения, которые могут уменьшить потребность в лекарственных средствах, снизить побочные эффекты различных видов терапии, воздействуя при этом на различные стороны патологического процесса. К таким методам лечения можно отнести применение озono-кислородной смеси. (Перетягин С.П., 2003; Конторщикова К.Н. и др., 2005; Густов А.В. и др., 2012; Бояринов Г.А. и др., 2016; Чичкова М.А. и др., 2016). Озон оказывает иммуномодулирующее и детоксикационное действие, способствуя нормализации показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, эндокринных функций и улучшая трофические процессы в органах и тканях (Viebahn-Hansler R., 1999; Dehmlow R., Jungmann M-Th., 2005).

Полученные результаты эффективности различных видов патогенетического лечения являются неоднозначными, так как улучшение клинической картины заболевания может наступить как на фоне неизмененного уровня аутоантител, так и при увеличении их концентрации. При этом клиническое ухудшение может также сопровождаться различными вариантами изменения уровня АТ к АХР, в том числе его снижением (Сиднев Д.В., Санадзе А.Г., Дедаев С.И. и др., 2010; Voltz R., Hohlfeld R., et al., 1991; Psaridi-Linardaki L., Trakas N., Mamalaki A., Tzartos S.J., 2005).

В этой связи актуальной клинической задачей настоящего исследования явилось сопоставление клинического эффекта методов эфферентной терапии и изменения концентрации АТ к АХР в сыворотке крови больных миастенией. Это обстоятельство в свою очередь позволяет обсудить роль аутоантител в патогенезе болезни.

Цель исследования: сопоставить изменение тяжести двигательных расстройств и концентрации аутоантител в сыворотке крови у больных миастенией на фоне применения плазмафереза и озонотерапии.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности течения миастении у пациентов с генерализованной формой заболевания в зависимости от эффективности лечения и изменения уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам.

2. Оценить специфику двигательных расстройств больных миастенией и их обратимость на фоне патогенетического лечения.

3. Провести клинический анализ эффективности плазмафереза и озонотерапии с использованием шкалы количественной оценки двигательных нарушений QMGS, а также изменения тяжести болезни по Международной клинической классификации миастении (MGFA).

4. Исследовать степень клинического улучшения в зависимости от изменения концентрации антител к ацетилхолиновым рецепторам.

5. Провести клинико-иммунологический анализ результатов применения плазмафереза и озонотерапии, а также их комплексного использования.

6. Разработать практические рекомендации по применению озонотерапии, плазмафереза и их сочетания в лечении генерализованной формы миастении.

Научная новизна исследования

Не только оценен клинический эффект плазмафереза, но и впервые показано, что применение этого метода лечения приводит к снижению уровня АТ к АХР у всех включенных в исследование пациентов, тогда как клиническое улучшение состояния отмечается только у 82% больных.

Впервые для лечения миастении предложен метод применения озон-кислородной смеси в виде 10 процедур внутривенного капельного введения. Показано, что озонотерапия приводит к уменьшению концентрации АТ у 53% больных и клиническому улучшению – у 59%.

Сопоставление показателей групп больных миастенией, у которых клиническое улучшение состояния на фоне эфферентной терапии сопровождалось

разнонаправленными изменениями концентрации АТ к АХР, не выявило достоверного различия между ними.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные показали, что у 10% больных клиническое улучшение не сопровождалось значимым уменьшением концентрации АТ, а у 9% пациентов она даже увеличилась. В этой связи возникает вопрос о значимости аутоантител к АХР в патогенетических механизмах формирования двигательных расстройств у больных миастенией.

Разработаны практические рекомендации по применению озон-кислородной смеси у больных миастенией в дозе 2000 мкг в 200 мл физиологического раствора в виде 10 внутривенных капельных введений.

На основании полученных результатов определено место озонотерапии в комплексном патогенетическом лечении миастении. Применение озонотерапии в виде монотерапии целесообразно у больных с легкими формами миастении (2А, 2В) до начала лечения глюкокортикоидными препаратами, при миастении средней тяжести со стационарным течением (3А, 3В), у пациентов с выраженными побочными эффектами при длительном применении глюкокортикоидных и иммуносупрессорных препаратов.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы доложены на конференциях кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедры неврологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, а также используются в МБУЗ КДЦ «Здоровье», МБУЗ «Городская больница №8» г. Ростова-на-Дону.

Апробация работы

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 33 от 25.05.19г.). Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в постановке целей и задач исследования, а также в обосновании выводов и практических рекомендаций. Диссертантом проводился сбор анамнеза, изучение клинической картины заболевания, проведение прозериновой пробы для объективной оценки обратимости блока нервно-мышечной передачи, оценка неврологического статуса с использованием 5-балльной шкалы MRC, Международной клинической классификации (MGFA) и количественной шкалы оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS), изучение и анализ лабораторных показателей, а также проведение пациентам озонотерапии. Самостоятельно проведен статистический анализ полученных данных.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ: из них 2 статьи в периодических изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения, а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего ссылки на 83 отечественных и 153 зарубежных источников. Работа содержит 22 таблицы и 39 рисунков.

Материал и методы исследования

С целью решения поставленных в работе задач было обследовано 60 пациентов с миастенией, из них 44 женщины и 16 мужчин. Возраст больных составлял от 21 года до 83 лет, длительность заболевания – от 6 месяцев до 44 лет.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты с диагнозом «Миастения», подтвержденным клиническими данными, результатами фармакологического теста и электромиографического

исследования нервно-мышечной передачи, а также иммунологическим исследованием концентрации аутоантител к АХР.

2. Отсутствие миастенических, холинэргических и смешанных кризов на момент проведения исследования.

3. Возраст старше 16 лет.

Критерии исключения:

1. Глазная форма миастении.

2. Больные миастенией с наличием тимомы.

3. Активное течение соматических процессов (острый инфаркт миокарда, острый геморрагический инсульт, острое кровотечение, гипертиреоз, тромбоцитопения, судорожные состояния, панкреатит, панкреонекроз, острая алкогольная интоксикация, эпилепсия).

4. Индивидуальная непереносимость озона.

Положения, выносимые на защиту:

1. У большинства больных миастенией проведение лечения плазмаферезом и озоно-кислородной смесью сопровождается клиническим улучшением.

2. Клиническое улучшение сопровождается уменьшением тяжести по шкале QMGS на 7–15 баллов, по классификации MGFA – на 1 балл.

3. Улучшение состояния может сопровождаться в большинстве случаев снижением концентрации АТ к АХР, однако может отмечаться и при неизменном уровне АТ и даже при его повышении.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Изучение этиологии и патогенеза миастении

В соответствии с современными данными литературы, миастения (Myasthenia Gravis) является классическим аутоиммунным заболеванием, проявляющимся слабостью и патологической мышечной утомляемостью, что обусловлено образованием в организме собственных антител. Аутоантитела при миастении направлены на различные структуры периферического нейромоторного аппарата, которые осуществляют передачу возбуждения с нерва на мышцу (Санадзе А.Г. и др., 2003; Lindstrom J.M., 2000; El-Bawab, Hajjar W., Rafay M. et al., 2009).

Актуальность проблемы определяется тем, что за последние 50 лет рост заболеваемости миастенией прогрессивно увеличивается: с 3,1 до 14,2–20,3 случая на 100 000 населения. В связи с этим общее число пациентов в России составляет примерно 30 000 человек (Санадзе А.Г., 2012; Хатхе Ю.А., Заболотских Н.В., 2017; Beekman R. et al. 1997; Kalb B. et al., 2002; Mantegazza R. et al., 2003; Phillips L.H., 2003; 2004; Somnier F.E., 2005; Pekmezovic T. et al., 2006).

В литературе неоднократно приводились данные, свидетельствующие о патогенетической неоднородности заболевания. Благодаря достижениям современной иммунохимии и молекулярной биологии стало возможным больше выявлять антигенных мишеней нервно-мышечного аппарата, против которых и направлены антитела.

Специфические аутоантитела к мышечному ацетилхолиновому рецептору (АХР) постсинаптической мембраны обнаруживаются в сыворотке крови больных миастенией более чем в 80% случаев. В литературе также имеются сведения об антителах (АТ) к мышечным структурам у больных миастенией с тимомой, среди них АТ к титину, которые выявляются в 80–90% случаев, и АТ к рианодиновым рецепторам саркоплазматического ретикулума, которые рассматриваются как признак злокачественного течения заболевания. При этом АТ к этим структурам

могут выявляться и у больных с поздним началом миастении без тимомы. Также имеются научные данные об аутоантителах к иннервирующим структурам. К ним относятся АТ к потенциалзависимым калиевым каналам и к $\alpha 3$ -, $\alpha 7$ -субъединицам нейронального АХР. Примерно у 45–50% больных при отсутствии аутоантител к АХР (серонегативная миастения) выявляются АТ к мышечной специфической тирозинкиназе (MUSK).

Существуют АТ, которые могут выявляться в сыворотке крови не только при миастении, но и при других нервно-мышечных заболеваниях. Так, АТ к ганглиозидам миелиновой оболочки нервов выявляются примерно в 90% случаев полиневропатии и в 60% случаев миастении. В сыворотке крови 90% больных с миастеническим синдромом Ламберта–Итона обнаруживаются АТ к потенциалзависимым кальциевым каналам типа P/Q, N и L. Могут быть также АТ к лимонно-кислому экстракту и другим белковым структурам. Таким образом, изучение антигенных мишеней позволяет выделять различные клинко-иммунологические варианты миастении, что, соответственно, будет способствовать поиску новых дифференцированных подходов к диагностике и тактике лечения этого заболевания (Гехт Б.М. и др., 2002; Сиднев Д.В. и др., 2006; Санадзе А.Г. и др., 2010; Заславский Л.Г., Хуршилов А.Б., 2015; Pestronk A., Choksi R., 1997; Lindstrom J., 2000; Romi F. et al., 2000; Skeie G.O. et al., 2001; Hoch W. et al., 2001; Binks S., Vincent A., Palace J., 2016).

Определение аутоантител к никотиновым ацетилхолиновым рецепторам является одним из основных критериев в диагностике миастении.

Ацетилхолиновый рецептор является основной поражаемой мишенью при миастении и представляет собой белок-пентамер, состоящий из расположенных трансмембранно пяти гликозилированных субъединиц. Существует несколько видов субъединиц, которые могут входить в состав АХР. Всего известно 9 разновидностей α -субъединиц, 4 β -субъединицы, а также γ -, δ - и ε -субъединицы. В период онтогенеза мышечный АХР может быть представлен в двух вариантах: эмбриональном, содержащем γ -субъединицу ($2\alpha 1\beta\gamma\delta$), и взрослом, при котором происходит замещение γ -субъединицы на ε -субъединицу ($2\alpha 1\beta\varepsilon\delta$) (Vincent A.,

1991; Hucho F., 1992; Oda K., 1993; Gotti C. et al., 1997; Lindstrom J. et al., 1998; Lennon V.A. et al., 2003; Ragheb S. et al., 2005).

Основные регионы для связывания аутоантител в зависимости от формы миастении располагаются на различных участках субъединицы АХР. Имеются данные о том, что большинство АТ связываются с α -субъединицей АХР, но не всегда в месте связывания с ацетилхолином (Tzartos S.J. et al., 1983). При генерализованной форме заболевания аутоантитела связываются с $\alpha 1$ - или $\alpha 1$ - и γ -субъединицами, а основные регионы располагаются на экстрацеллюлярном участке 67–76 α -субъединицы АХР (главный иммуногенный регион – MIR), а при миастении с тимомой – на цитоплазматическом участке 371–378 α -субъединицы (очень иммуногенный цитоплазматический эпитоп – VICE-alpha). Известно, что АТ к MIR выявляются более чем в 80% случаев заболевания. В отличие от предыдущих форм, при глазной форме миастении происходит связывание АТ только с γ -субъединицей АХР, располагающейся только в экстраокулярных мышцах взрослых людей. Это имеет важное практическое значение для дифференциальной диагностики окулярной формы заболевания и эндокринной офтальмопатии, при которой отсутствуют АТ ко всем субъединицам АХР (Гехт Б.М. и др., 2003; Ланцова В.Б., Сепп Е.К., 2005; Vincent A., 1991; Kawanami S., Mori S., Ueda H., 2000).

Известно, что любая из субъединиц АХР содержит множество потенциальных антигенных детерминант, но при этом до сих пор остается неизвестной причина наиболее частой встречаемости именно α -субъединицы АХР в качестве доминантного аутоантигена (Claudio T. et al., 1983; Vincent A. et al. 2003).

При миастении нарушения нервно-мышечной передачи могут быть обусловлены также снижением уровня ее надежности на уровне синапса. Этому могут способствовать следующие причины: уменьшение величины и числа квантов освобождающегося медиатора, нарушение пространственных взаимоотношений пре- и постсинаптических структур, изменение плотности гидратированного геля синаптической щели и функционального состояния

ацетилхолинэстеразы, снижение числа холинорецепторов на постсинаптической мембране. В конечном итоге происходит уменьшение амплитуды миниатюрного потенциала концевой пластинки, который образуется каждой везикулой с ацетилхолином, а также уменьшение потенциала концевой пластинки (ПКП) в момент синхронного выделения популяции везикул в ответ на нервный импульс. При этом синапс со сниженным фактором надежности нервно-мышечной передачи может то проводить, то не проводить импульс. Таким образом, чем большее количество мышечных волокон будет исключено из активности по причине снижения амплитуды ПКП ниже порогового уровня, тем выше будет степень снижения фактора надежности нервно-мышечной передачи (Raharnimoff R., Erulkar S.D., Lev-Tov A., Meiri H., 1978; Lisak R.P., Barchi R.L., 1982; Drachman D.B., 1994).

К синаптическим молекулярным мишеням при миастении также относят мышечную специфическую тирозинкиназу (MuSK) – мембранную белковую молекулу, которая участвует в формировании кластеров АХР на постсинаптической мембране при участии агрина и рапсина. Агрин взаимодействует с MuSK-постсинаптическим мембранным компонентом, а он в свою очередь фосфорилирует связанные с рапсином субъединицы АХР. Было научно доказано, что для нервно-мышечного соединения необходима целостность всех этих трех компонентов (DeChiara T.M., Bowen D.C. et al., 1996; Gautam M., DeChiara T.M., Glass D.J. et al., 1999; Strochlic L. et al., 2005; Shigemoto K. et al., 2008). По данным W. Hoch, АТ к MuSK встречаются в 70% всех случаев при серонегативной миастении (Hoch W., McConville J., Helms S. et al., 2001). Однако в литературе имеются и другие сведения – о том, что этот показатель не превышает 45–50% (Щербакова Н.И., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В. и др., 2008; Санадзе А.Г., 2012; Lavrnic D. et al., 2005; Shigemoto K. et al., 2006). При этом существует единство во мнении всех авторов в отношении того, что АТ к MuSK никогда не обнаруживаются при серопозитивной миастении и других аутоиммунных заболеваниях (Selcen D., Fukuda T., Shen X.M., Engel A.G., 2004). Дебют заболевания имеет тенденцию к развитию в возрасте 30–40 лет. Было

выявлено, что повышение уровня аутоантител к MuSK коррелирует с выраженностью клинических проявлений миастении (Bartoccioni E. et al., 2006). У таких пациентов, а это чаще женщины, в основном преобладает развитие краниобульбарных, дыхательных нарушений, вплоть до атрофии мышц лица и языка, а также мышечной слабости в шее (Scuderi F. et al., 2002; Sanders D.B. et al., 2003; Lavernic D. et al., 2005; Farrugia M.E. et al., 2006). Неэффективность приема антихолинэстеразных препаратов (АХЭП) у данных пациентов приводит к возникновению холинергии и повышает риск развития кризисов. Так как у 30–40% MuSK-позитивных пациентов снижен или отсутствует эффект от применения ингибиторов холинэстеразы, это способствует развитию ложноотрицательной реакции в ответ на введение прозерина (Щербакова Н.И., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В. и др., 2008; Санадзе А.Г., 2012; Evoli A. et al., 2003; Vincent A. et al., 2003). Применение цитостатических препаратов, плазмафереза и внутривенно иммуноглобулина способствует наиболее эффективному снижению уровня MuSK-антител, в отличие от других методов терапии. В частности, прием глюкокортикоидной терапии приводит к клиническому улучшению только у половины больных миастенией (Дедаев С.И., 2014; Sanders D.B. et al., 2003; Evoli A. et al., 2003; Lavernic D. et al., 2005; Conti-Fine B.M. et al., 2006).

Помимо антител к субъединицам никотиновых АХР, в развитии миастении принимают участие аутоантитела к другим структурам синапса и самой мышцы (Санадзе А.Г., 2012).

К внесинаптическим молекулярным мишеням при миастении относится гигантский белок титин с массой около 3000 кДа. В 1960 г. A.J.L. Strauss и соавторы впервые обнаружили, что сыворотка у некоторых пациентов с миастенией содержит АТ, которые перекрестно реагируют со скелетной мускулатурой. В дальнейшем было выявлено, что мишенью для основного пула АТ к поперечно-полосатой мускулатуре является белок титин, состоящий из 27 000 аминокислот и составляющий 10% мышечной массы (Aarli J.A. et al., 1990). По структуре титин представляет собой соединенные между собой иммуноглобулиноподобные области и уникальную PEVK-область, состоящую из

пирролидин-альфа-карбоновой кислоты (Р), глутамата (Е), лизина (К) и валина (V). Титин выполняет две основные функции: управление расположением саркомера и обеспечение мышечной эластичности. Основная часть АТ реагирует с главным иммуногенным регионом MGT-30 (*myasthenia gravis titin-30*), а другая часть вырабатывается к PEVK-региону (Michovilovic M. et al., 1998). В литературе имеются данные о том, что антигенные детерминанты титина, включая MGT-30, экспрессируются в клетках тимомы (Skeie G.O. et al., 1997; Romi F. et al., 2002). Аутоантитела к титину обнаруживаются у 80–90% больных миастенией с тимомой. Тогда как при атрофии и гиперплазии тимуса эти АТ встречаются достаточно редко (Aarli J.A. et al., 1990; Yamamoto A.M. et al., 2001). Также известно, что у больных с тимомой без миастении очень редко обнаруживается повышение концентрации АТ к титину. Выявлено отсутствие корреляции между повышением уровня АТ и гистологическими особенностями тимомы (Санадзе А.Г. и др., 2003; Voltz R. et al., 2003).

Антитела к титину в клинической практике используются как чувствительный маркер тимомы у больных, не достигших 60 лет. У пациентов с аутоантителами к титину отмечается тяжелое течение болезни с развитием дыхательных и бульбарных нарушений. Прогноз, по данным F. Romi, в отношении различных видов терапии у данной группы пациентов остается неблагоприятным (Санадзе А.Г. и др., 2003; Сиднев Д.В. и др., 2003; Санадзе А.Г. и др., 2004; Yamamoto A.M. et al., 2001; Aarli J.A., 2001; Romi F. et al., 2002; Chen X.J. et al., 2004).

При миастении с тимомой спектр поражаемых мишеней включает, помимо синаптических структур, и внесинаптические молекулярные структуры, к которым относится не только мышечный белок титин, но и рецепторы кальцийвысвобождающих каналов саркоплазматического ретикулума. Рианодиновые рецепторы саркоплазматического ретикулума (RyR) относятся к хемовозбудимым кальциевым каналам. Лиганд представляет собой алкалоид растительного происхождения – рианодин и кофеин. RyR – это трансмембранный белок, который состоит из четырех гомологичных субъединиц

с мол. массой 450 кДа. Известно 3 вида рианодиновых рецепторов: RyR1 – в скелетных мышцах и некоторых нейронах, в частности в клетках Пуркинье; RyR2 – в миокарде и мозге; RyR3 – в гладких мышцах различных органов и мозге (McPherson P.S., Campbell K.P., 1993; Bennett D.L. et al., 1996). Рианодиновые рецепторы обеспечивают ответ на деполяризацию мембраны в виде массивного выброса ионов кальция из эндоплазматической сети в цитоплазму клеток. В дальнейшем в скелетных мышцах ионы связываются с актиномиозиновым комплексом, запуская процесс мышечного сокращения. Основной пул АТ представляют IgG1, а главный иммуногенный регион, к которому происходит выработка АТ, располагается на участке 799–1172 RyR (Romí F. et al., 2000; Skeie G.O., Mygland A., Treves S. et al., 2003). Известно, что анти-RyR-антитела перекрестно реагируют со всеми видами рецепторов (Mygland A., Tysnes O.B., Matre R. et al., 1994). Патогенетическая роль АТ к RyR заключается в ингибировании рецепторов с дальнейшим снижением уровня кальция в цитоплазме. В результате нарушаются процессы возбуждения и сокращения мышечного волокна (Imai T., Tsuda E., Hozuki T. et al., 2012). У больных миастенией с повышенным уровнем анти-RyR-антител отмечается более тяжелое течение болезни с бульбарными и дыхательными нарушениями. В дебюте заболевания у таких пациентов отличительным клиническим признаком является слабость шейных мышц. Антитела к RyR встречаются в 50–75% случаев у больных с тимомой и поздним стартом заболевания (Skeie G. et al., 1998; Romí F., Aarli J.A., Gilhus N.E., 2007). В настоящее время наиболее эффективными при RyR-ассоциированной миастении являются иммуносупрессивные препараты (Nakata M., Kuwabara S., Kawaguchi N. et al., 2007).

По данным литературы, патогенетическая роль в аутоиммунном процессе при миастении может принадлежать также и другим антигенным мишеням, к которым относятся: интерлейкин-12 (ИЛ-12), интерферон- α (ИФ- α), ганглиозиды миелиновой нервной оболочки, β -адренорецепторы (Ланцова В.Б., Сепп Е.К., 2004; Vincent A. et al., 2000; Meager A. et al., 2003).

ИЛ-12 – гетеродимерный цитокин, выделенный из В-лимфобластной линии клеток. В его состав входят две гликозилированные субъединицы р35 и р40. При миастении отмечается повышение уровня этого цитокина. Структурная гомология среди ИФ- α , ИФ- ω , ИЛ-12 и АХР предполагает наличие возможных перекрестных взаимодействий аутоантител к ним. Высокий уровень аутоантител к ИЛ-12 и ИФ- α определяется при миастении с тимомой. Выработка АТ к цитокинам имеет различные механизмы аутоиммунного процесса. Например, изолированное увеличение уровня АТ к ИЛ-12 и (или) ИФ- α характерно для рецидива тимомы (Санадзе А.Г., Сиднев Д.В. и др., 2004; Ланцова В.Б., Сепп Е.К., 2004; 2005; Kobayashi M. et al., 1989; Meager A. et al., 2003; Moiola L. et al., 1998; Stern A.S. et al., 1990).

Существуют АТ, которые могут определяться в сыворотке крови у больных миастенией, а также при других нервно-мышечных заболеваниях. Так, АТ к ганглиозидам миелиновой оболочки нервов определяются у 60% пациентов с миастенией и у 98% больных полиневропатией (Pestronk A., Choksi R., 1997). Ганглиозиды относятся к группе гликосфинголипидов и включают в состав олигосахаридную часть, N-ацетилнейраминную (сиаловую) кислоту и керамид. Они обеспечивают стабильность клеточных мембран и являются рецепторами для АТ, вирусов и токсинов (Хухо Ф., 1990; Sato T., Serizawa T. et al., 1998).

Развитие миастении, так же, как и других аутоиммунных болезней, является результатом изменения нормального иммунного процесса. Большинство заболеваний аутоиммунной природы имеет связь с нарушениями в области главного комплекса гистосовместимости (HLA). Основными функциями HLA-системы являются: генетический контроль иммунного ответа, присоединение и представление белков собственных и чужеродных антигенов Т-лимфоцитам. Наличие определенных аллелей может способствовать или очень сильному Т-клеточному ответу на антиген, или его полному отсутствию. Сильный Т-клеточный ответ может защитить от инфекций либо вызвать аутоиммунное заболевание. В европейских странах общими факторами предрасположенности к миастении у взрослых являются HLA-A1, B8, DR3. В Японии и Китае общими

антигенами гистосовместимости при миастении являются HLA – DR9. У европейцев HLA-B8 и DR3 ассоциируются с ранним началом миастении у женщин без тимомы и с высоким титром АТ к АХР. Повышение частоты гаплотипа HLA-A3, В7 и/ или DR2 наблюдается у больных более старшего возраста с низким титром АТ к АХР. Имеются данные о том, что у взрослых пациентов с миастенией русской национальности выявлена положительная ассоциация заболевания с HLA-A1, А2, В8, DR3, DRB1*0701, DQ2 и отрицательная – с HLA-B7, В40, DR5, DQ3 (Chicz R., Urban R., Gorga J. et al., 1993; Tola M.R. et al., 1994; Vincent A., Beeson D., Lange B., 2000).

По результатам исследований, более чем в 60% случаев миастении выявляется патология тимуса. Ряд авторов разделяют больных с миастенией по виду патологии вилочковой железы: гиперплазия, тимома и атрофия. Однако изменения в виде гиперплазии наблюдаются не только у больных миастенией, но и у пациентов с системной красной волчанкой, тиреотоксикозом и у людей, находящихся в сильной стрессовой ситуации (Копьева Т.Н., 1986; Харченко В.П. и др., 1998; Mackay I.R. et al., 1963; Middleton G., 1967; Compston D.A.S. et al., 1980; Vincent A., 1988).

Гиперплазия тимуса чаще встречается у женщин до 40 лет. Ряд авторов считают наиболее эффективным методом лечения для данных пациентов тимэктомию (Кузин М.И., Гехт Б.М., 1996; Ветшев П.С., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Животов В.А., 2007; Kirschner P.A., 2000). У 80–90% больных с гиперплазией вилочковой железы выявляются АТ к АХР, HLA-ассоциация В8, DR3 (Compston D.A.S., Vincent A., et al., 1980; Twomey J.J. et al., 1979; Vicira M.L. et al. 1993).

При атрофии тимуса происходит резкое снижение синтеза тимических гормонов. При этом для таких пациентов характерна HLA-ассоциация А2, В7, DR2 при невысоком титре АТ к АХР (Compston D.A.S., Vincent A., et al., 1980).

Тимома выявляется у 9–16% больных миастенией (Кузин М.И., Гехт Б.М., 1996; Харченко В.П. и др., 1998; Ветшев П.С., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Животов В.А., 2007). Для миастении с тимомой характерен широкий спектр

аутоантител к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата (Генералов И.И., 2002; Ветшев П.С., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Животов В.А., 2007). Необходимо также отметить, что все перечисленные антитела выявляются при сочетании миастении с тимомой и не обнаруживаются при тимоме без миастении (Ветшев П.С., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Животов В.А., 2007).

Значение тимуса в генезе миастенического процесса определяет перспективность дальнейшего изучения антигенных детерминант тимуса, причин срыва тимической толерантности, неоднозначности изменений тимуса при различных формах миастении, а также дает возможность развивать диагностический и лечебный процессы. Актуальным вопросом по-прежнему остается изучение связи миастении с другими аутоиммунными заболеваниями. Расшифровка HLA-ассоциации, определение АТ к неспецифическим молекулам с помощью современных иммунологических тестов предполагает обнаружение фундаментальных основ развития миастении и других аутоиммунных заболеваний, а поиск новых мишеней аутоагрессии при миастении способствует разработке современных патогенетических методов воздействия на аутоиммунный процесс.

1.2. Критерии и методы диагностики миастении

Специфическим клиническим симптомом при миастении является мышечная слабость, вследствие чего, затруднено или невозможно выполнение определенных движений. В основе этого лежат нарушения функций поперечно-полосатой мускулатуры (Гехт Б.М., 1974; Кузин М.И., Гехт Б.М., 1996; Санадзе А.Г., 2012).

В зависимости от степени поражения мышц нарушения функции поперечно-полосатой мускулатуры могут выявляться по-разному: только при многократных повторных движениях, при длительном статическом напряжении

отдельных мышечных групп; в тяжелых случаях слабость мышечного аппарата обнаруживается у пациентов в спокойном состоянии без физической нагрузки.

При миастении характерны поражение отдельных групп мышц, несоответствующих зоне иннервации нервов, лабильность клинических проявлений мышечной слабости, а также уменьшение слабости мышц после приема АХЭП (Санадзе А.Г., 2012).

В клинической практике для оценки степени выраженности двигательных расстройств используется шкала, предложенная А. Szobor (1976), где сила мышц конечностей определяется в баллах на основании противодействия усилиям врача. Преимущество данной шкалы в том, что, несмотря на субъективность оценки степени нарушения мышечной силы, она не требует временных затрат и легко воспроизводима специалистом. Основной недостаток – используя эту шкалу, невозможно оценить степень глазодвигательных, бульбарных и дыхательных нарушений.

Для оценки тяжести клинических проявлений миастении также используется количественная шкала QMGS (Barohn R.J. et al., 1998), которая применяется на фоне предварительной отмены АХЭП. Данная шкала необходима для оценки вовлечения в патологические процессы различных мышц: дыхательных, мимических, бульбарных, глазодвигательных, дистальных и проксимальных мышц конечностей, мышц шеи. Преимуществом данного метода является большая объективность оценки выраженности двигательных расстройств, недостатком – невозможность оценить преимущественность поражения конкретных мышечных групп и существенно большее время для исследования. Применение шкалы QMGS является оптимальным, так как дает сведения о генерализованности, обратимости и выраженности двигательных патологий (Barohn R.J., 1996; Gajdos P. et al., 2003; Sanders D.B. et al., 2003; Bedlack R.S. et al, 2005).

Охарактеризовать тяжесть клинических проявлений миастении позволяет 5-балльная шкала MGFA (Jaretzki A. III et al., 2000). Достоинством данной шкалы является возможность оценки выраженности двигательных нарушений с оценкой

преимущественности поражения и степени вовлечения в патологические процессы туловищной, бульбарной и экстраокулярной мускулатуры. Недостатком – отсутствие сведений о степени возможной компенсации вследствие введения АХЭП (Санадзе А.Г., 2012).

Помимо оценочных шкал, для диагностики миастении используются фармакологические тесты: блокирующие и улучшающие нервно-мышечную передачу.

Воздействуя в больших количествах и в течение длительного периода времени на постсинаптическую мембрану, ацетилхолин (АХ) и его аналоги могут самостоятельно блокировать нервно-мышечное проведение импульса. Однако есть ряд соединений, которые могут специфически блокировать активирующее действие АХ в нервно-мышечном синапсе, но не являются холинэргическими агонистами. Такими соединениями являются курареподобные вещества, которые могут связываться с АХР в месте взаимодействия с АХ. К таким препаратам относятся d-тубокурарин, панкурониум, флакседил, ардуан и др. Эти свойства препаратов используются для проведения диагностических тестов у больных миастенией (Foldes F.F. et al., 1968).

К таким тестам относятся генерализованная проба с d-тубокурарином, региональный кураре-тест, проба с введением прозерина (Гехт Б.М. и др., 2002; Гехт Б.М., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., 2003).

Естественно, что при проведении и оценке фармакологических тестов основополагающее значение имеет доза вводимого препарата, так как только это обеспечивает эффективность той или иной пробы. В основе оценки фармакологических тестов лежит выраженность клинических проявлений. Проба оценивается как позитивная при полной и неполной компенсации двигательных нарушений, как сомнительная – при частичной компенсации, как негативная – при отсутствии компенсации двигательных нарушений. Основным критерием диагностики миастении считается фармакологический тест с введением АХЭП (Гехт Б.М., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., 2003; Санадзе А.Г., 2012).

1.3. Клинические формы миастении

Большинство авторов подчеркивают отсутствие прямых корреляций между уровнем АТ к АХР и тяжестью клинических проявлений болезни в основном за счет высокой индивидуальной вариабельности данного показателя (Lindstrom J. et al., 1988; Romi F. et al., 2000; Сиднев Д.В. и др., 2006), хотя имеют место и противоположные мнения исследователей (Vincent A. et al., 1980; Tindall R., 1981; Kragup C., 1984).

Классифицируют миастению по выраженности патологического процесса, скорости его прогрессирования, распространению мышечной слабости, возрасту начала заболевания.

Общепринятой считается классификация, предложенная К.Е. Оссерманом, утвержденная в 1959 г. в Лос-Анджелесе как международная (Osserman K.E., 1958).

Согласно этой классификации, выделяют следующие формы заболевания:

Генерализованная миастения:

- миастения новорожденных;
- врожденная миастения;
- доброкачественная миастения с офтальмопарезом или офтальмоплегией;
- семейная детская миастения;
- юношеская миастения;
- генерализованная миастения взрослых (MGII);
- легкая миастения (IIa);
- тяжелая миастения (IIb);
- острая молниеносная миастения (III);
- поздняя тяжелая миастения (IV);
- с развитием мышечных атрофий (V).

Глазная миастения:

- юношеская;
- взрослая.

В 1965 г. Б. М. Гехтом предложена классификация миастении с учетом характера течения болезни, степени генерализации двигательных расстройств, тяжести течения заболевания, степени компенсации двигательных нарушений путем введения АХЭП.

Для дифференциации форм миастении в настоящее время используются различные критерии, которые позволяют выявлять подклассы заболевания: миастения, сочетающаяся с тимомой, миастения с ранним и поздним началом заболевания без тимомы и серонегативная миастения (Barohn R.J., 1996; Barohn R.J. et al., 1998).

Ни одна из существующих классификаций не отображает роли опухоли тимуса и аутоантител к АХР в патогенезе миастении.

1.4. Современные подходы к комплексному лечению миастении

Основные направления консервативного лечения миастении в настоящее время включают улучшение нервно-мышечной передачи и коррекцию аутоиммунных расстройств (Кузин М.И., Гехт Б.М., 1996; Санадзе А.Н., 2012; Matney S.E., Huff D.R., 2007).

Стратегия лечения миастении основана на следующих принципах:

1. Этапность лечебных мероприятий.
2. Сочетание компенсирующей, патогенетической и неспецифической терапии.
3. Лечение хронической и острой фаз течения заболевания.

Схема поэтапного лечения миастении в нашей стране впервые была предложена Б.М. Гехтом (Кузин М.И., Гехт Б.М., 1996).

Первый этап – это компенсирующая терапия. Она предполагает применение антихолинэстеразных препаратов (АХЭП) – калимина (местинона) 60. Данный вид лечения основывается на том, что в результате подавления активности холинэстеразы увеличивается концентрация АХ, вследствие чего уменьшается число активных АХР (Санадзе А.Г., 2012).

Назначаются АХЭП: пиридостигмина бромид перорально в максимальной суточной дозе 240–360 мг (30-120 мг на приём). АХЭП можно сочетать с препаратами калия, калийсберегающими диуретиками, пролонгирующими эффект АХЭП (Санадзе А.Г., 2012). Но не у всех пациентов удастся получить хорошую компенсацию состояния только на фоне приема АХЭП, а их передозировка приводит к серьезным побочным эффектам (Mehndiratta M.M., Pandey S., Kuntzer T., 2014).

Второй этап – тимэктомия и лечение глюкокортикоидными препаратами.

Эффективность тимэктомии составляет 50–80%. Было доказано, что положительный эффект при применении глюкокортикоидных препаратов в лечении миастении достигает 70–80% (Гехт Б.М. и др., 1979; Drachman D.B., 1987; Gajdos P., 1999; Schneider-Gold C. et al., 2005).

Тимэктомия проводится при хорошей эффективности препаратов, используемых на первом этапе, но при этом сохраняющихся легких бульбарных нарушениях на фоне суточной отмены АХЭП (Санадзе А.Г., 2012).

Показаниями к тимэктомии являются наличие опухоли вилочковой железы (тимомы), вовлечение в процесс краниобульбарной мускулатуры, а также прогрессирующее течение миастении (Jaretzki A., Bahron R.J., Ernstoff R.M. et al., 2000; Wolfe G.I. et al., 2003).

Пациентам с невозможностью проведения хирургического лечения, а также после удаления тимомы назначается гамма-терапия вилочковой железы. При данном методе возможно развитие осложнений: пневмонит, лучевой дерматит, фиброзные изменения клетчатки переднего средостения.

Влияние глюкокортикоидов на иммунную систему осуществляется с помощью угнетения миграции лейкоцитов, специфического ингибирования активации и миграции лимфоцитов в очаги воспаления, уменьшения функций Т-клеток, продукции цитокинов и медиаторов, которые вырабатываются макрофагами и Т-клетками, а также замедления созревания дендритных клеток (Almon R.R. et al., 1974; Diaz-Manera J. et al., 2009; Kim J.Y. et al., 2011).

Наибольший эффект от применения глюкокортикоидов был получен у пациентов с тимомой (Limburg P.C. et al., 1983).

Третий этап – иммуносупрессорная терапия (назначение цитостатических препаратов).

Применяется в случаях недостаточной эффективности, выявления побочных эффектов терапии или необходимости уменьшения дозы глюкокортикоидных препаратов.

Азатиоприн является препаратом первого выбора при лечении миастении. Его эффективность выявлена в 70–90% случаев. Азатиоприн действует медленнее, чем глюкокортикоидные препараты. Проявление клинического эффекта отмечается спустя 2–3 месяца от начала приема. Исследования комбинированного применения азатиоприна и преднизолона показали эффективность как в сочетании с глюкокортикоидами, так и без них (Гехт Б.М., Кузин М.И. и др., 1979; Palace J. et al., 1998). Побочными эффектами действия препарата являются анемия, лейкопения, тромбоцитопения, нарушения функций печени, аллергические реакции и желудочно-кишечные нарушения.

Циклоспорин А успешно применяется при лечении тяжелых форм миастении, в случаях резистентности к другим видам иммуносупрессии. Препарат используется при лечении серонегативной формы заболевания, а также у больных миастенией с инвазивными тимоматами. Преимущества препарата заключаются в его избирательном действии на иммунную систему и отсутствии ее подавления. Клинический эффект проявляется через 1–2 месяца после начала приема и достигает максимума спустя 3–4 месяца. Побочные эффекты проявляются менее чем у 5% пациентов в виде нарушения функции почек, артериальной гипертензии, подагры, гипертрихоза, гиперплазии десен, тремора (Санадзе А.Г., 2012).

Микофенолат мофетил является эффективным средством, позволяющим снижать дозу глюкокортикоидных препаратов. Эффект препарата проявляется относительно медленно и с меньшей выраженностью, однако его преимуществом является практически отсутствие побочных эффектов. Этот препарат воздействует на ДНК за счет ингибирования инозинмонофосфатдегидрогеназы

(Diaz-Manera J. et al., 2009). Некоторые исследователи показали высокую эффективность этого препарата при не чувствительных к лечению глюкокортикоидами формах миастении и возможность его использования в качестве альтернативы другим цитостатическим средствам. (Ciafaloni E. et al., 2001; Merriggioli M.N. et al., 2003; Cahoon W.D. Jr. et al., 2006; Nehir M.K. et al., 2010).

Циклофосфан используется как в виде монотерапии, так и в сочетании с глюкокортикоидными препаратами у тяжелых больных миастенией, резистентных к другим видам лечения. При этом эффективность действия препарата отмечается примерно у 47% больных (De Feo L.G. et al., 2002). Недостатком препарата являются наличие побочных эффектов (примерно у 40% пациентов) и индивидуальная непереносимость.

Для коррекции побочных эффектов глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов используют иммуномодуляторы, такие как тимаген и тимодепрессин, тималин, Т-активин и тимоптин.

Иммуномодуляторы следует применять при стабильном течении заболевания во избежание обострения миастении.

На различных этапах течения болезни, в особенности при угрозе развития смешанного криза, целесообразно применение плазмафереза и внутривенное введение человеческого иммуноглобулина.

Впервые для лечения миастении введение иммуноглобулинов было проведено в 1980 г. (Fateh-Moghadam A. et al., 1984). Эффективность использования иммуноглобулинов перед тимэктомией была сравнима с эффективностью плазмафереза (Jensen P. et al., 2008).

Терапевтический эффект от применения препаратов иммуноглобулинов появляется в течение нескольких дней после начала лечения и может продолжаться от нескольких недель до нескольких месяцев (Sanders D.B. et al., 2010).

Для людей с невозможностью проведения плазмафереза по тем или иным показаниям рекомендуется назначение иммуноглобулинов. Имеется ряд

побочных действий препарата: тошнота (1,5%), головная боль (1,5%), повышение температуры тела (4%). В редких случаях наблюдалась слабость, сонливость, головокружение, боли в спине, повышение сердцебиения и слюноотделения (Гехт Б.М., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Щербакова Н.И., 2003; Evoli A. et al, 1993; Chu C.C., Huang C.C., 1996).

В последние годы находят широкое применение в практической медицине различные методы эфферентной терапии (Беляков Н. А., 1994, 1998; Беляков Н. А. и др., 1997). Данные литературы свидетельствуют о положительном действии этих методов лечения в комплексной терапии миастении (Лобзин В. и др., 1986; Кузин М. И., Гехт Б. М., 1996; Телецов М.К., 1999; Thorlacius S. et al., 1988; Szobor A., 1990; Yeh J.H. et al., 2001).

Наиболее эффективным лечебным мероприятием при развитии миастенических и холинергических кризов является проведение обменного плазмафереза (Qureshi A.I. et al, 1999; Yeh J.H., Chiu H.C., 1999; Talabi O.A. et al, 2006).

Плазмаферез является активным способом устранения последствий интоксикации организма, позволяющим довольно быстро справиться с активностью патологического процесса, поскольку вместе с частью плазмы крови удаляются все эндотоксины независимо от их природы.

Метод плазмафереза для лечения миастении начал применяться в 70-х годах 20-го века. По данным литературы, плазмаферез впервые применили А. J. Pinching и коллеги еще в 1976 г. трем больным с тяжелой формой миастении, наблюдая впоследствии отчетливое клиническое улучшение у двух больных. Хороший терапевтический эффект обменного плазмафереза отмечали также и другие исследователи в 1970-х годах (Dau P.C. et al., 1977; Newsom-Davis J. et al., 1978).

На сегодняшний день применяют следующие виды плазмафереза: центрифугирование, мембранную фильтрацию, плазмаферез в сочетании с плазмасорбцией. Эффект от плазмафереза ограничивается временем обновления соответствующих аутоантител, иногда проявляясь в течение 24 часов от начала

процедуры. Прерывистый плазмаферез приводит к улучшению после проведения 3–4 сеансов. Эффективность непрерывного плазмафереза существенно не отличается от прерывистого. Длительность улучшения состояния больных после проведения обменного плазмафереза колеблется от 2 недель до 2–3 месяцев, хотя имеются единичные наблюдения и долговременного улучшения состояния – до 1 года (Гехт Б.М., Санадзе А.Г. и др., 2000; Tindall R.S., 1985; Batocchi A.P. et al., 2000; Qureshi, Suri, 2000). По данным А.Р. Batocchi и соавт. (2000), клиническая эффективность плазмафереза варьирует от 55 до 100%. Результаты ряда работ, проведенных другими исследователями позднее, показали клиническое улучшение при применении этого метода лечения в 96% случаев (Lazo-Langner A. et al., 2002; Carandina-Maffeis R. et al., 2004; Yucesan C. et al., 2008).

Основная задача плазмафереза сводится к тому, чтобы уменьшить количество циркулирующих аутоантител и провоспалительных цитокинов (Heininger K. et al., 1985; Ebadi H., Barth D., Bril V., 2013).

При проведении плазмафереза снижается титр АТ к АХР, причем отчетливое снижение уровня АТ отмечается уже после первого сеанса и достигает максимума после второй или третьей процедуры (Qureshi A., Suri M., 2000). Плазмаферез может использоваться при недостаточном эффекте иммуносупрессоров (Skeie G.O. et al., 2010).

Опыт многолетнего применения плазмафереза показывает высокую эффективность и хорошую переносимость данного вида лечения неотложных состояний при миастении. При купировании миастенических кризов применение плазмафереза существенно уменьшает длительность как искусственной вентиляции легких, так и пребывания в реанимационном отделении. Период улучшения после курса плазмафереза увеличивается на фоне последующего применения глюкокортикоидной терапии (Романова Т.В., 2013).

В настоящее время все более настойчиво проявляется интерес к немедикаментозным методам лечения, которые могут заменить или существенным образом уменьшить потребность в лекарственных препаратах и при этом воздействовать на различные стороны патологического процесса

(Нероев В.В. и др., 2003). Одним из таких методов является озонотерапия, основанная на насыщении тканей кислородом с применением медицинского озона. В настоящее время этот метод получил значительное распространение в нашей стране и за рубежом. По сравнению с другими методами лечения аутоиммунных заболеваний, озонотерапия является относительно дешевым, простым в применении и безопасным в плане осложнений способом лечения. Ввиду многогранного действия озона, включение его в лечебный комплекс позволит повысить эффективность проводимой терапии.

Озонотерапия – лечебный метод, находящий в последние годы все более широкое применение в клинической практике (Алехина С.П. и др., 2004; Масленников О.В. и др., 2003, 2008, 2010; Щербатюк Т.Г., 2010; Schwartz A., Matínez Sánchez G., 2015). Озон – аллотропная форма кислорода, являющаяся значительно более сильным окислителем, чем сам кислород, газ с резким характерным запахом. В последние десятилетия на передний план вышли методы, связанные с парентеральным (внутривенным, внутримышечным, внутрисуставным, подкожным) введением терапевтических доз озона, при которых наиболее часто используется озонированный 0,9% раствор хлорида натрия (Андреева Н.Н., Перетягин С.П., 1991; Конторщикова К.Н. и др., 2005; Тумайкин В.П., 2005; Bocsi V. et al., 2003). При парентеральном введении озон-кислородной смеси происходит запуск или активизация целого каскада биохимических процессов. Озон дает большое разнообразие лечебных эффектов. Он оказывает антибактериальное, противовирусное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, улучшает микрогемодинамику, регенерацию, содействует коррекции нарушений перекисного окисления липидов и повышает активность системы антиоксидантной защиты (Бояринов Г.А. и др., 1992, 1999; Корнилаева Г.В. и др., 1992; Зуев В.М., 1995; Давыдкин Н.Ф. и др., 1998; Конторщикова К.Н., 1998, 2003; Перетягин С.П., 2003; Конторщикова К.Н. и др., 2007; Klug W., Knoch H.C., 1991; Riva Sanseverino E., 1991, Wells K.N. et al., 1991; Sunnen G.V., 1989; Kief H., 1993). Имеются научные данные о том, что озон-кислородная терапия способствует увеличению мышечной силы, оказывает

иммунокорригирующее, дезинтоксикационное, реокорригирующее, регенерирующее действие на организм (Перетягин С.П., 1991; Бойко Е.Л. и др., 2003; Тумайкин В.П., 2005; Гречканев Г.О. и др., 2000, 2007; Бояринов Г.А. и соавт., 2007; Федорова Т.А. с соавт., 2008; Куликов А.Г., 2012; Мартусевич А.А. и др., 2016; Dorstewitz H., 1989, 2006; Bocci V. et al., 2003; Ikonomidis C. et al., 2005; Gilson G.J. et al., 2006; Safwat M.H. et al., 2014). В имеющейся научной литературе отсутствуют данные о применении озонотерапии при миастении. На основании вышеперечисленных лечебных свойств озона, исследование клинической и иммунологической эффективности озоно-кислородной терапии при генерализованной форме заболевания представляло особый интерес.

Все это дало возможность использовать метод озонотерапии при лечении целого ряда заболеваний. Дезинфицирующее действие озона обуславливает широкий диапазон применения озонотерапии в хирургии, акушерстве и гинекологии, в терапии, дерматологии, при инфекционных и онкологических заболеваниях (Гречканев Г.О., Алясова А.В., Конторщикова К.Н., 2000; Янко С.В., 2004; Колупаев В.П., Погорельский И.П., Пантелеев В.И., 2005; Журбенко, В.А., Юдина, С.М., 2013; Казарина Л.Н., Вдовина Л.В., 2013; Kazancioglu H.O., Kurklu E., Ezirganli S., 2014; Tiwari, S. et al., 2017). У этого метода лечения отмечается хорошая переносимость, практически отсутствие побочных действий.

Действие озона на иммунную систему проявляется активизацией полиморфно-ядерных лейкоцитов и макрофагов, увеличением пролиферативной способности лимфоцитов, усилением выработки иммунокомпетентными клетками интерлейкина-2, гамма-интерферона, бета2-микроглобулина, снижением уровня циркулирующих иммунных комплексов (Бояринов Г.А., Перетягин С.П., Монахов А.Н., 1998; Кулаков В.И., Серов В.Н. и др., 2001; Мокшина Е.И., 2009). Иммуномодулирующий эффект возникает за счет нормализующего влияния на концентрацию основных классов иммуноглобулинов периферической крови и содержание антимикробных АТ (Шулаков В.В., 2004).

Однократное введение озона способствует выраженной мобилизации гуморального звена системы противoinфекционной неспецифической защиты

организма. Стойкий эффект достигается при повторном введении озона. Выявлен дозозависимый эффект, который проявляется в способности озона при низких концентрациях оказывать иммунокорригирующее действие, а при высоких – угнетать активность иммунных реакций, что важно в терапии аутоиммунной патологии (Viebahn R., 1994; Corcho I. et al., 1997; Pug R. et al., 1997).

Лечебное действие озона при токсикозе реализуется через иммуномодулирующий, дезинтоксикационный, реокорригирующий и диффузный механизмы (Бойко Е.Л. и др., 2003; Терешкина И.В., Гречканев Г.О. и др., 2006; Федорова Т.А. и др., 2009; Мартусевич А.А. и др., 2013; Михайлова О.И. и др., 2013).

Имеются данные об эффективности озонотерапии и плазмафереза в лечении псориаза. Введение в комплекс лечения методов окислительной и эфферентной терапии способствует более быстрому и полному исчезновению высыпаний, избирательной коррекции показателей липидного обмена, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (Шилов В.Н., 2001; Векслер Н.Ю. и др., 2004; Байтяков В.Н. и др., 2009).

Имеется опыт применения озонотерапии в комплексном лечении пациентов с рассеянным склерозом. Эффективность данной методики составляет 57% (Котов С.А., 2001; Густов А.В. и др., 2012).

В научной литературе имеются сведения об успешном применении озонированного физиологического раствора при аутоиммунном тиреоидите. После озонотерапии отмечается улучшение результатов оперативных вмешательств по поводу различных заболеваний щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита. Анализ лабораторных показателей в динамике свидетельствует о сокращении размеров щитовидной железы, а также коррекции Т-звена иммунной системы: уменьшении титра аутоантител к тиреоглобулинам, стимуляции Т-звена иммунитета, снижении концентрации иммуноглобулинов G и A (Пархисенко Ю.А. и др., 2002).

Многообразие клинических эффектов дает возможность использовать озонотерапию как перспективный метод воздействия на различные звенья

патогенеза миастении с уменьшением побочных действий базовых препаратов, входящих в стандарты терапии. В лечении миастении озонотерапия до сих пор не применялась.

Исходя из данных литературы, напрашивается вывод о том, что миастения представляет собой гетерогенное заболевание. Ввиду этого тактику ведения пациента в каждом конкретном случае необходимо подбирать индивидуально, с учетом особенностей этиологии и патогенеза заболевания, а для оптимизации лечения пациентов должны применяться новые методы лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов в исходном состоянии

Для выполнения поставленных целей и задач было проведено наблюдение 60 пациентов с генерализованной формой миастении в возрасте от 21 года до 83 лет, из них мужчин было 16 (27%), женщин – 44 (73%).

Больные миастенией находились на стационарном лечении в клинике неврологии и нейрохирургии РостГМУ и диспансерном наблюдении в поликлинике городской больницы №8 (г. Ростов-на-Дону).

На момент обследования схема терапии всех 60 пациентов включала в себя базовый прием антихолинэстеразных препаратов (АХЭП) в индивидуально подобранных дозах и пероральный прием глюкокортикостероидных препаратов по традиционной схеме: из расчета 1мг преднизолона на 1 кг массы тела или 0,8 мг метилпреднизолона на 1 кг массы тела в течение минимум 1,5–2 месяцев с последующим постепенным снижением дозы. Длительность и кратность приема АХЭП у каждого пациента была индивидуальной, в зависимости от начала постановки диагноза и тяжести течения заболевания.

2.2. Клинические методы обследования

Методика обследования включала детальное изучение клинической картины заболевания с оценкой неврологического статуса и лабораторных показателей.

Для оценки степени выраженности и обратимости двигательных расстройств на фоне проводимого лечения были использованы шкала оценки мышечной силы (MRC), Международная клиническая классификация (MGFA) и количественная шкала оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS). Обследование проводилось до лечения и через 3–4 дня после курсового лечения на фоне предварительной отмены АХЭП не менее чем на 12 часов.

Для оценки степени выраженности двигательных расстройств мышечной силы (однократное максимальное произвольное усилие) была использована 5-балльная шкала MRC, предложенная в 1976 г. A. Szobor. Данная шкала позволяет выявить преимущественные расстройства отдельных мышечных групп у пациентов с миастенией в различных классических формах:

- 1 балл – наличие в мышце минимальных движений, при этом пациент не удерживает вес конечности;
- 2 балла – пациент удерживает вес конечности;
- 3 балла – пациент удерживает вес конечности и оказывает сопротивление усилиям изменить ее позицию, но сопротивление несущественно;
- 4 балла – пациент хорошо сопротивляется усилиям изменить позицию конечности, но имеется определенное снижение силы;
- 5 баллов – сила мышцы отвечает возрастной и конституциональной нормам обследуемого.

Международная клиническая классификация миастении (шкала MGFA) была разработана в 2000 г. американскими учеными под руководством A. Jaretzki и основана на оценке степени тяжести мышечной слабости:

- 1 – изолированная слабость только окулярных мышц;
- 2 – легкая слабость мышц туловища, проксимальных отделов конечностей, а также вовлечение в процесс орофарингеальных мышц;
- 3 – умеренная слабость мышц туловища, проксимальных отделов конечностей, а также вовлечение в процесс орофарингеальных или дыхательных мышц;
- 4 – выраженная слабость мышц туловища, проксимальных отделов конечностей, а также вовлечение в процесс орофарингеальных или дыхательных мышц;
- 5 – интубация или нахождение пациента на искусственной вентиляции легких.

А – бульбарные нарушения отсутствовали; В – бульбарные нарушения присутствовали.

Существенным достоинством MGFA является возможность анализа степени выраженности мышечной слабости с оценкой преимущественности и степени вовлечения в патологический процесс экстраокулярной, бульбарной и туловищной мускулатуры, что облегчает формулировку диагноза.

Для объективной оценки степени (от 0 до 3) вовлечения в патологический процесс разных мышц (глазодвигательных, бульбарных, мимических, дыхательных, проксимальных и дистальных мышц конечностей, а также мышц шеи) в настоящем исследовании была использована шкала QMGS (табл. 1), предложенная R. J. Varohn и соавт. в 1998 г. Для выполнения исследования необходимо иметь секундомер, динамометр, спирометр, а также $\frac{1}{2}$ стакана воды для объективизации нарушений глотания.

Таблица 1. Шкала количественной оценки тяжести клинических проявлений миастении

Предмет исследования	Отсутствует	Умеренный	Средний	Тяжелый
Стадия	0	1	2	3
Диплопия при боковом взгляде влево или вправо (1 круг), секунды	61	11–60	1–10	Спонтанно
Птоз (взгляд вверх), секунды	61	11–60	11–0	Спонтанно
Мышцы лица	Нормальное закрытие века	Полное, слабое, некоторое сопротивление	Полное, без сопротивления	Неполное
Глотание 4 унций воды (1/2 чашки)	Нормальное	Минимальное покашливание или прочистка горла	Тяжелое кашлянье, удушье или носовая регургитация	Не может глотать (тест не проводится)
Разговор после счета вслух от 1 до 50 (начало дизартрии)	Отсутствует на 50	Дизартрия на 30–49	Дизартрия на 10–29	Дизартрия на 9

Продолжение таблицы 1

Вытягивание правой руки (90 градусов в сидячее положение), секунды	240	90–239	10–89	0–9
Вытягивание левой руки (90 градусов в сидячее положение), секунды	240	90–239	10–89	0–9
Жизненная емкость легких, % от должного	≥ 80	65–79	50–64	< 50
Динамометрия пр.руки, кгВ Мужчины Женщины	≥ 45 ≥ 30	15–44 10–29	5–14 5–9	0–4 0–4
Динамометрия лев.руки, кгВ Мужчины Женщины	≥ 35 ≥ 25	15–34 10–24	51–4 5–9	0–4 0–4
Подъем головы (в положении лежа на спине 45 градусов), секунды	120	30–119	1–29	0
Вытягивание правой ноги (в положении лежа на спине 45 градусов), секунды	100	31–99	1–30	0
Вытягивание левой ноги (в положении лежа на спине 45 градусов), секунды	100	31–99	1–30	0

В зависимости от времени возникновения симптома, динамометрического установления силы и спирометрического измерения жизненной емкости легких в дробный числитель вносятся показатели в секундах, процентах или килограммах, а в знаменатель – соответствующий уровень тяжести от 0 до 3.

Измерения варьируются в диапазоне от 0 баллов (отсутствие бульбарных и глазодвигательных нарушений, а также слабости мышц, что свойственно полной ремиссии) максимум до 39 баллов (грубые глазодвигательные и бульбарные нарушения в сочетании с мышечной слабостью).

Одновременное применение данных шкал в оценке двигательных расстройств у конкретных пациентов является оптимальным, так как дает

объективные сведения о генерализованности, обратимости и выраженности двигательных нарушений на фоне тех или иных методов патогенетической терапии, а также позволяет оценить симптом патологической мышечной утомляемости.

Исследование неврологического статуса больных проводилось на фоне предварительной отмены АХЭП не менее чем на 6 часов.

2.3. Фармакологические методы

Для объективной оценки обратимости блока нервно-мышечной передачи проводилась проба с введением прозерина. В ее основе лежит изменение выраженности клинических симптомов. По истечении 12 часов после отмены АХЭП проводится клиническое обследование пациентов, после чего подкожно вводится 1–2 мл (в зависимости от массы тела) 0,05% раствора прозерина. При возникновении побочных явлений в ответ на стимуляцию мускариновых холинорецепторов необходимо ввести 0,2–0,3 мл 0,1% раствора атропина подкожно. Через 30–60 минут после инъекции клинический осмотр повторяют. В зависимости от степени компенсации двигательных нарушений выделяют следующие градации:

1. Положительная проба – полная компенсация двигательных расстройств с восстановлением мышечной силы во всех группах до 5 баллов вне зависимости от изначальной выраженности слабости.

2. Неполная положительная проба – неполная компенсация с возрастанием мышечной силы на 2–3 балла, но вместе с тем, не достигая 5 баллов.

3. Сомнительная (слабо положительная) проба – частичная компенсация с возрастанием мышечной силы не более чем на 1 балл в конкретных группах мышц.

4. Отрицательная проба – отсутствие каких-либо объективных и субъективных изменений в состоянии больного.

2.4. Иммунологические методы

Для исследования использовали венозную кровь пациентов, взятую в один и тот же временной промежуток – с 8 до 10 часов утра – в пластиковые пробирки BD Vacutainer («BD Bioscience»). Концентрацию АТ к АХР определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью диагностических тест-систем Bio Vendor Laboratory Medicine, Inc., Acetylcholine Receptor Autoantibody ELISA (Чехия). Повышенным уровнем АТ к АХР считалось значение, превышающее 0,50 нмоль/л. Исследование содержания АТ осуществлялось до и после курсового лечения.

2.5. Методы лечения

Лечение проводилось на основе информированного добровольного согласия больного согласно п. 4.6.1. Приказа №163 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Курсовое лечение озono-кислородной смесью проводилось у 32 пациентов (22 женщины и 10 мужчин) в возрасте от 21 года до 83 лет (в среднем $54,1 \pm 18,2$ года) лет с генерализованной формой миастении.

Терапевтические дозы озона, введенные парентерально, дают иммуномодулирующий эффект. Это послужило главным основанием для применения озонотерапии в лечении пациентов с миастенией. В данной работе мы применяли методику, включавшую ежедневные внутривенные капельные инфузии озонированного физиологического раствора в стандартных флаконах по 200 мл с концентрацией озона в жидкости 2000 мкг/мл. Время насыщения 0,9% физиологического раствора составляло 10 минут. Так как находящийся в растворе озон достаточно быстро распадается, озонирование физиологического раствора проводилось непосредственно перед введением пациенту. Курс лечения состоял из 10 процедур. Озоно-кислородная терапия проводилась с помощью аппарата АОТ-Н-01-Арз-01/1 ТУ 9444-001-07513518-97 (ОАО «Арзамасский приборостроительный завод», Россия, Арзамас).

Противопоказанием для проведения лечения являлось снижение свертываемости крови, острое алкогольное отравление, индивидуальная непереносимость озона.

Лечение с применением плазмафереза проводилось у 28 пациентов (22 женщины и 6 мужчин) в возрасте от 21 года до 76 лет (в среднем $47,7 \pm 16,3$ года) с генерализованной формой миастении. Плазмаферез выполняли с помощью плазмосепаратора крови MCS + «Haemonetics» (США) в режиме протокола PPP (получение плазмы, обедненной лейкоцитами). В среднем у каждого пациента с миастенией было проведено 3–4 процедуры с интервалом 1–3 дня.

Для решения задач, поставленных в начале исследования, все 60 пациентов в зависимости от вида назначенного комбинированного лечения были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 32 пациента, получавшие базовую медикаментозную терапию (антихолинэстеразные и кортикостероидные препараты) и озono-кислородную терапию; 2-ю группу составили 28 больных миастенией, получавших базовую медикаментозную терапию и плазмаферез, из них 16 пациентов находились на комбинированном лечении, включавшем базовую медикаментозную, плазмаферез и озонотерапию.

Все группы больных по основным клиническим и параклиническим параметрам были сопоставимы.

Общая продолжительность курса восстановительного лечения составила 14–31 день.

2.6. Статистическая обработка материала

Полученные в результате исследований данные статистически обрабатывались на персональном компьютере ПЭВМ IBM PC/AT с применением пакета статистических программ. Использовались различные методы параметрической и непараметрической статистики: множественная корреляция, критерии Фишера, Стьюдента, Бонферони, Пирсона, хи-квадрат. Определялись средние величины вариационного ряда (средняя арифметическая, среднее

квадратическое отклонение). Достоверность различий результатов исследований (p) определялась вычислением критерия Стьюдента–Фишера (t). Различие между средними величинами считалось статистически достоверным при уровне значимости меньше 0,05.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ

Из полученных данных следует, что наибольшее количество пациентов наблюдалось в возрастной группе от 51 года до 60 лет – 18 (30%) пациентов. В возрасте от 21 года до 30 лет было 11 (18%) пациентов, старше 71 года – 11 (18%), от 31 до 40 и от 61 до 70 лет – по 7 (12%) человек в каждой группе; наименьшее количество больных было в группе от 41 года до 50 лет – 6 (10%) пациентов. По итогам проведения клинического анализа больных миастенией, представлено 42 (70%) человека с ранним (до 60 лет) началом заболевания (33 (55%) женщины и 9 (15%) мужчин) и 18(30%) человек с поздним (после 60 лет) началом (11 (18%) женщин и 7 (12%) мужчин).

Распределение пациентов по возрасту и полу приведено в табл. 2.

Таблица 2. Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст, годы	Пол, абс. (%)		Всего, абс. (%)
	мужчины	женщины	
21–30	2 (12,5%)	9 (20%)	11 (18%)
31–40	0	7 (16%)	7 (12%)
41–50	2 (12,5%)	4 (9%)	6 (10%)
51–60	5 (31%)	13 (30%)	18 (30%)
61–70	3 (19%)	4 (9%)	7 (12%)
71 и старше	4 (25%)	7 (16%)	11 (18%)

Клинический анализ распределения пациентов в зависимости от возраста дебюта миастении (количество лет на момент появления первых симптомов заболевания) представлен в табл. 3.

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от возраста дебюта миастении

Возраст, годы	Пол, абс. (%)		Всего, абс. (%)
	мужчины	женщины	
21–30	3 (19%)	21 (48%)	24 (40%)
31–40	1 (6%)	8 (18%)	9 (15%)
41–50	5 (31%)	4 (9%)	9 (15%)
51–60	4 (25%)	2 (4,5%)	6 (10%)
61–70	3 (19%)	2 (4,5%)	5 (8%)
71 и старше	0	7 (16%)	7 (12%)

Как видно из табл. 3, основной пик заболеваемости миастенией у женщин приходился на молодой возраст – от 21 года до 30 лет (21 случай), тогда как у мужчин в данной возрастной категории частота случаев начала заболевания была меньше в 7 раз. Далее количество случаев у женщин прогрессивно уменьшалось с возрастом (от 31 года до 70 лет), однако в период с 71 года вновь отмечается относительное (до 16%) повышение частоты дебюта болезни. У мужчин основной пик заболеваемости отмечался в возрасте от 41 года до 50 лет (31%) с дальнейшим постепенным снижением.

Таким образом, по частоте встречаемости миастении в молодом возрасте значительно преобладают женщины (48%) по сравнению с мужчинами (19%) (рис. 1).

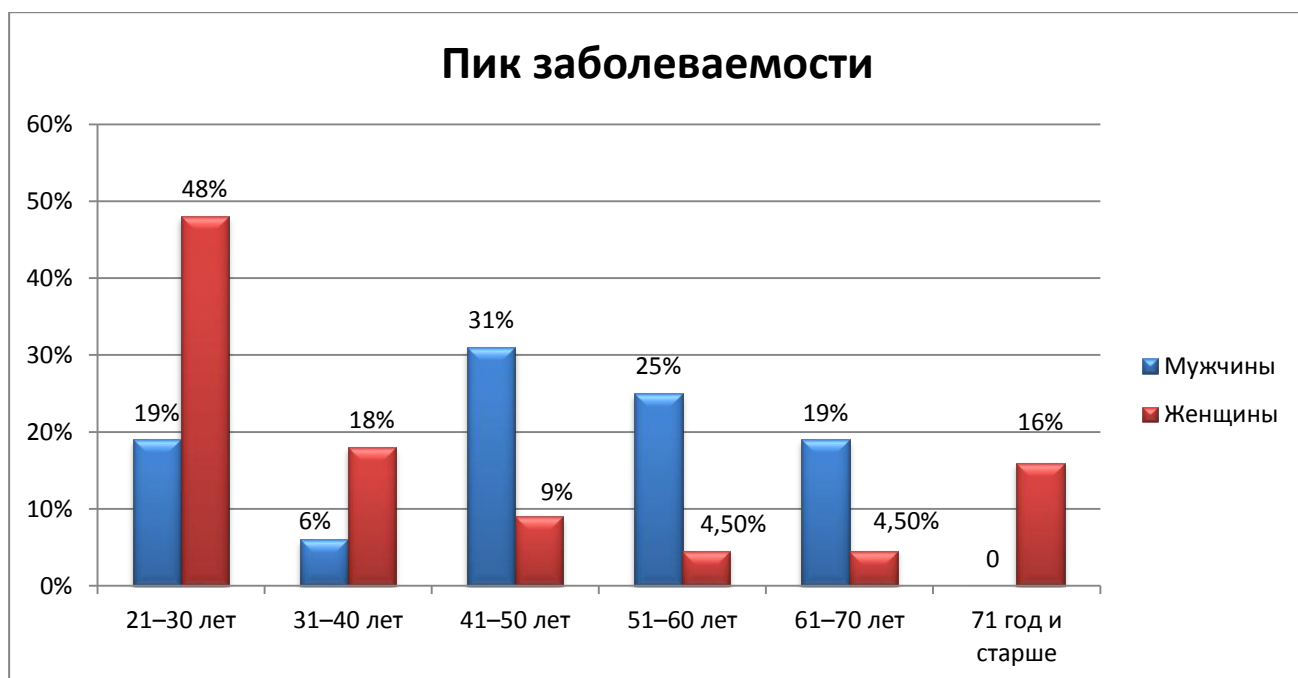


Рис. 1. Сопоставление частоты встречаемости миастении в зависимости от возраста дебюта

По оси абсцисс – возрастные группы; по оси ординат – процентное соотношение мужчин и женщин в разном возрасте дебюта заболевания.

Длительность заболевания у 45% больных составила от 6 месяцев до 4 лет, у 33,3% – более 10 лет, у 21,7% – от 4 до 10 лет (рис. 2).

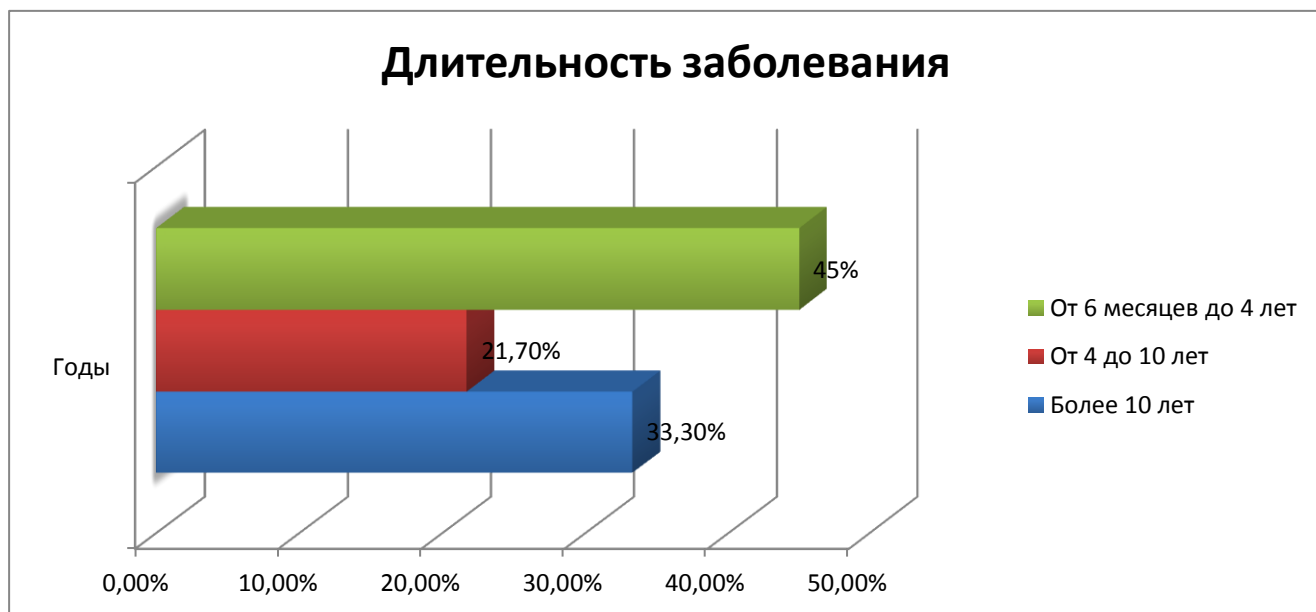


Рис. 2. Распределение больных миастенией по длительности патологического процесса

Наиболее частой сопутствующей патологией, связанной с нарушением иммунной и эндокринной систем, были аутоиммунный тиреоидит (20%), сахарный диабет (10%), эндокринная офтальмопатия (8,3%) (рис. 3).



Рис. 3. Распределение сопутствующих заболеваний у пациентов с миастениями

Среди сопутствующих заболеваний со стороны других органов и систем у обследованных пациентов встречалась патология сердечно-сосудистой системы, в частности гипертоническая болезнь (40%) и пороки сердца, а также изменения легочной системы в виде хронической обструктивной болезни легких. Наличие такой сопутствующей патологии не может не накладывать отпечаток на клиническую картину миастении и патогенетическое лечение больных. Длительное применение кортикостероидной терапии у таких пациентов может спровоцировать декомпенсацию или обострение сопутствующих нарушений со стороны различных органов и систем.

По степени тяжести заболевания и выраженности миастенических симптомов все обследованные больные были разделены, согласно Международной клинической классификации MGFA, следующим образом: 20

(33%) пациентов с легкой степенью выраженности клинических проявлений заболевания (2А, 2В), 35 (58%) – со средней степенью тяжести миастении (3А, 3В) и 5 (9%) больных миастенией с тяжелым течением (4А, 4В).

Распределение пациентов по шкале MGFA до начала терапии по исследуемым лечебным группам представлено в табл. 4.

Таблица 4. Распределение пациентов (в абс. (%)) по степени тяжести заболевания и выраженности симптомов миастении по шкале MGFA до начала терапии

Лечебная группа		Степень тяжести клинических проявлений					
		2А	2В	3А	3В	4А	4В
1-я группа (n=32):	Озонотерапия (n=32)	2(6%)	6(19%)	8(25%)	13(41%)	2(6%)	1(3%)
2-я группа (n=28):	Плазмаферез (n=28)	3 (11%)	9(32%)	6(21%)	8(28%)	1(4%)	1(4%)
	Плазмаферез +Озонотерапия (n=16)	2(13%)	5(31%)	2(13%)	5(31%)	1(6%)	1(6%)

Из представленных в табл. 4 данных следует, что в 1-й группе больных, которым проводили только озонотерапию, были преимущественно пациенты со средней степенью тяжести миастении с бульбарными нарушениями (3В), во 2-й группе больных преобладали больные с бульбарными расстройствами умеренной и средней степени тяжести (2В,3В) (рис. 4).

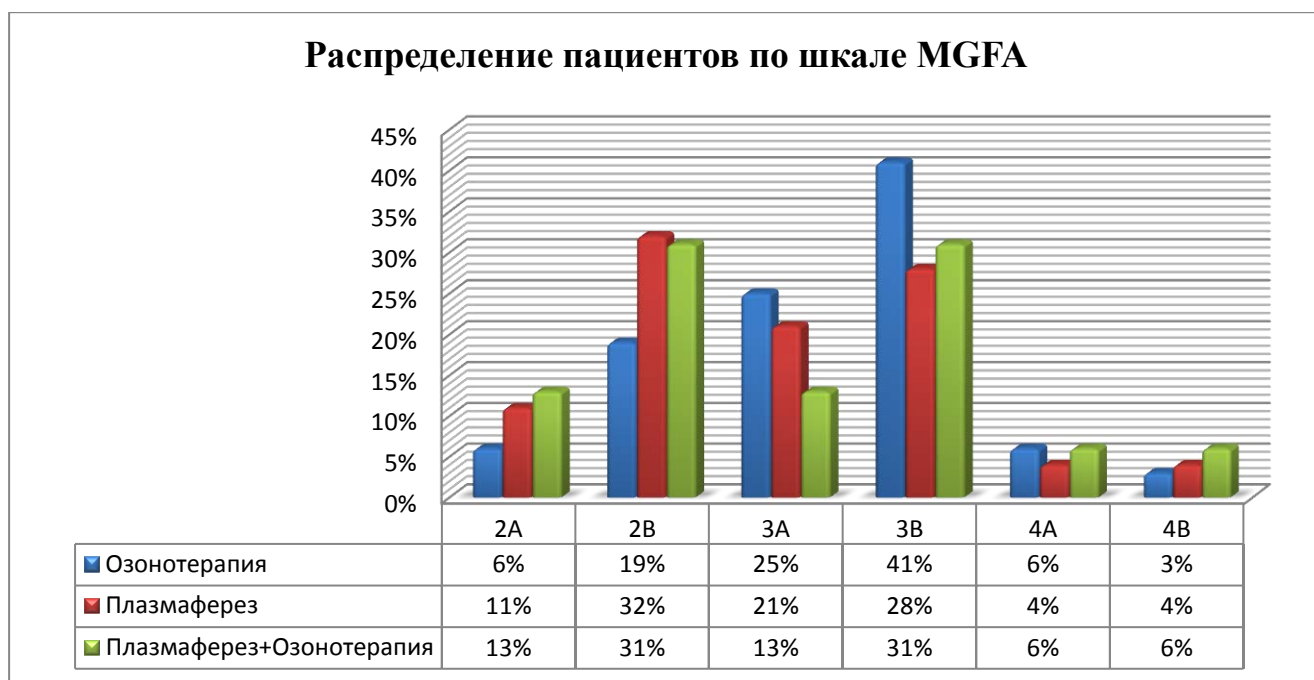


Рис. 4. Распределение пациентов по степени тяжести клинических проявлений

По оси абсцисс – клиническая тяжесть течения миастении согласно Международной клинической классификации MGFA; по оси ординат – процентное соотношение пациентов с миастенией в каждой клинической группе.

Из всех 60 участников исследования наиболее часто выявлялись пациенты со средней степенью тяжести (3B) заболевания с наличием бульбарных расстройств (35%), а наименьшее количество больных миастенией было с тяжелой степенью тяжести (4B) с бульбарными нарушениями (3%).

Клиническая картина обследованных пациентов оценивалась по наличию и частоте вовлечения в патологический процесс различных мышц у каждого пациента. Результаты изучения частоты поражения отдельных мышечных групп до лечения у всех 60 больных миастенией представлено на рис. 5.

По оси абсцисс – симптомы, выявляемые у больных миастенией: 1) птоз; 2) глазодвигательные нарушения; 3) слабость жевательных мышц; 4) слабость мимических мышц; 5) нарушение глотания; 6) нарушение фонации и речи; 7) слабость мышц шеи; 8) слабость мышц верхних конечностей; 9) слабость мышц

нижних конечностей; 10) нарушение дыхания; по оси ординат – частота выявления симптома (в %).



Рис. 5. Клинический паттерн миастении

Таким образом, наиболее часто у пациентов с миастенией встречалась слабость мышц верхних конечностей (90%), а реже – дыхательные расстройства (48%).

ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛАЗМАФЕРЕЗА В ЛЕЧЕНИИ МИАСТЕНИИ

Лечение с применением плазмафереза проводилось у 28 пациентов (22 женщины и 6 мужчин) в возрасте от 21 года до 76 лет (в среднем $47,7 \pm 16,3$ года) с генерализованной формой миастении.

Клиническая картина обследованных пациентов оценивалась по наличию и частоте вовлечения в патологический процесс различных групп мышц у каждого пациента. Проводилась оценка мышечной силы по 5-балльной шкале MRC в экстраокулярной, мимической, жевательной, бульбарной и дыхательной мускулатуре, а также в мышцах туловища и конечностей.

Результаты изучения частоты поражения отдельных мышечных групп у пациентов с миастенией до плазмафереза представлены на рис. 6.

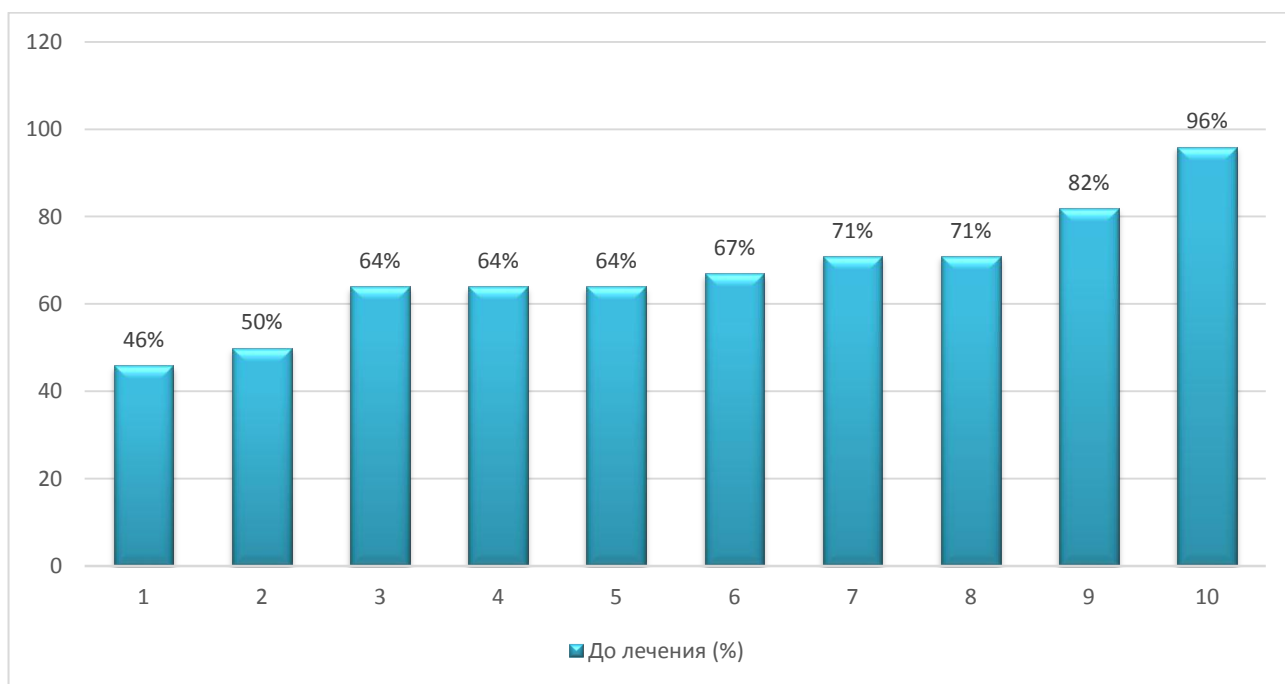


Рис. 6. Клинический паттерн больных миастенией

По оси ординат – частота выявления симптома (в %); по оси абсцисс – симптомы, выявленные у больных миастенией до плазмафереза:

- 1) слабость жевательных мышц – 13 (46%) человек;

- 2) нарушение дыхания – 14 (50%) человек;
- 3) нарушение глотания – 18 (64%) человек;
- 4) нарушение фонации и речи – 18 (64%) человек;
- 5) слабость мимических мышц – 18 (64%) человек;
- 6) глазодвигательные нарушения – 19 (67%) человек;
- 7) птоз – 20 (71%) человек;
- 8) слабость мышц шеи – 20 (71%) человек;
- 9) слабость мышц нижних конечностей – 23 (82%) человек;
- 10) слабость мышц верхних конечностей – 27 (96%) человек.

Как следует из приведенных данных, клинический паттерн больных миастенией до лечения характеризовался частым вовлечением мышц верхних (96%) и нижних (82%) конечностей. В 71% случаев отмечались птоз и слабость шейной мускулатуры. У большинства пациентов выявлялись глазодвигательные (67%) и бульбарные (64%) нарушения, а также вовлечение в патологический процесс мимической мускулатуры (64%). У 50% наблюдалось нарушение дыхания. Относительно редким было вовлечение в патологический процесс жевательной мускулатуры (46%).

Проведен сравнительный анализ показателей по Международной клинической классификации (MGFA) и количественной шкале оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS) до и после проведения курса плазмафереза.

Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести клинических проявлений до плазмафереза представлено в табл. 5.

Данные табл. 5 показывают, что в группе пациентов, которым проводился курс плазмафереза, были преимущественно пациенты со средней тяжестью течения миастении (3А; 3В) – 50% по шкале MGFA. С легкой тяжестью заболевания (2А; 2В) наблюдалось 43% больных миастенией, с тяжелой (4А; 4В) – 7% пациентов.

Таблица 5. Тяжесть клинических проявлений миастении до начала лечения

Тяжесть клинических проявлений миастении (согласно MGFA)	Количество больных до плазмафереза (n=28), абс. (%)	Средний показатель QMGS до плазмафереза, баллы
1	0 (0%)	—
2	12 (43%)	—
Тяжесть клинических проявлений миастении (согласно MGFA)	Количество больных до плазмафереза (n=28), абс. (%)	Средний показатель QMGS до плазмафереза, баллы
2А	3	9,5 ± 3,0
2В	9	11,1 ± 1,27
3	14 (50%)	—
3А	6	14,2 ± 1,83
3В	8	16,0 ± 5,53
4	2 (7%)	—
4А	1	21 ± 0
4В	1	26 ± 0

Из полученных результатов следует, что при легких проявлениях генерализованной формы миастении без вовлечения бульбарной мускулатуры (2А) показатель QMGS составил от 6,5 до 12,5 балла, с легким поражением бульбарной мускулатуры (2В) – от 9,83 до 12,37 балла. У пациентов со средней тяжестью генерализованной миастении без бульбарных расстройств (3А) показатель QMGS варьировал от 12,37 до 16,03 балла, а при наличии бульбарных нарушений (3В) — от 10,47 до 21,53 балла. У тяжелого больного с преимущественной слабостью мышц туловища и конечностей (4А) показатель QMGS составил 21 балл, а у пациента с бульбарными нарушениями (4В) — 26 баллов.

Изменение распределения количества пациентов по степени тяжести клинических проявлений миастении после проведения плазмафереза отображено в табл. 6.

Таблица 6. Изменение тяжести клинических проявлений миастении после лечения

Тяжесть клинических проявлений миастении (согласно MGFA)	Количество больных после плазмафереза (n=28), абс. (%)	Средний показатель QMGS после плазмафереза, баллы
1	0	0
2	26 (93%)	–
2A	20	4,8 ± 2,18
2B	6	7,3 ± 4,13
3	2 (7%)	–
3A	1	14,0 ± 0
3B	1	16,0 ± 0
4	0 (0%)	–
4A	0	–
4B	0	–

Из полученных данных следует, что на фоне проведенного курса лечения изменилось распределение пациентов по степени тяжести в сторону уменьшения количества больных миастенией, относящихся к группам 2B, 3A, 3B, 4A и 4B, и увеличения количества больных в группе с более легкой формой заболевания (2A) (рис. 7). Таким образом, после плазмафереза общее количество пациентов с умеренной степенью тяжести заболевания (2A; 2B) увеличилось с 12 (43%) до 26 (93%). В группе со средней тяжестью течения миастении (3A; 3B) количество пациентов уменьшилось с 14 (50%) до 2 (7%), а в группе с тяжелой степенью тяжести (4A; 4B) до лечения было 2 (7%) пациента, а после применения плазмафереза больные в данной группе отсутствовали.

После проведения лечения средний показатель QMGS во всех группах уменьшался на 1,4 – 49%. При легких проявлениях миастении без вовлечения бульбарной мускулатуры (2A) показатель QMGS варьировал от 2,62 до 6,98 балла с уменьшением среднего значения на 49%, а при легком поражении бульбарной мускулатуры (2B) – от 3,17 до 11,43 балла с уменьшением среднего показателя на 34%. У пациентов со средней тяжестью заболевания без бульбарных расстройств

(3A) показатель QMGS составил 14,0 баллов со снижением среднего значения на 1,4%, а при наличии бульбарных нарушений (3B) — 16,0 баллов, без изменения среднего показателя.

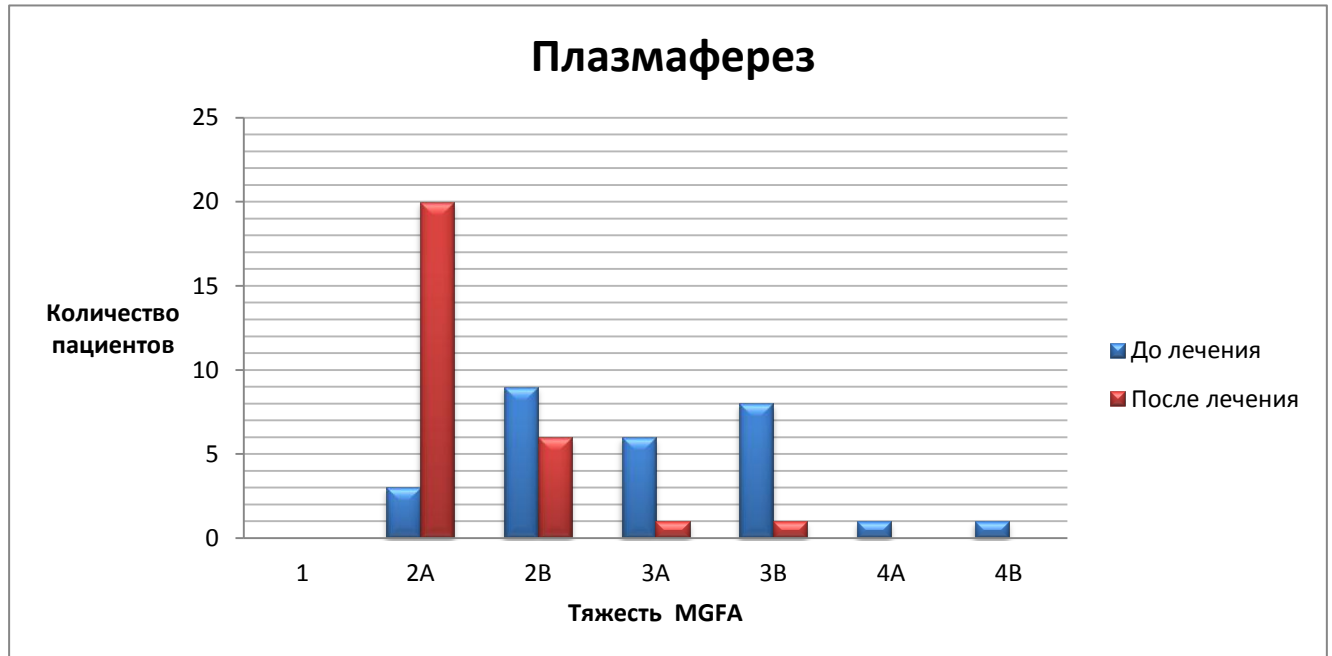


Рис. 7. Тяжесть миастении у 28 пациентов до и после проведения курса плазмафереза

По оси абсцисс — степень выраженности клинических проявлений миастении (по MGFA); по оси ординат — количество пациентов.

После проведения плазмафереза в группе с умеренной степенью тяжести без вовлечения бульбарной мускулатуры (2A) количество пациентов увеличилось в 6,5 раза. В остальных группах отмечалось уменьшение числа больных миастенией. В группе с умеренным поражением бульбарной мускулатуры (2B) количество пациентов сократилось на 33%. Наблюдалось уменьшение количества больных со средней тяжестью заболевания без бульбарных расстройств (3A) на 83%, а при наличии бульбарных нарушений (3B) — на 87,5%. После курса лечения тяжелые пациенты с преимущественной слабостью мышц туловища и конечностей (4A), а также с бульбарными нарушениями (4B) отсутствовали.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у большинства пациентов (82%) на фоне применения плазмафереза наблюдается

положительная клиническая динамика по шкале MGFA с уменьшением количества больных миастенией, относящихся к группам 2B, 3A, 3B, 4A и 4B, на 33 – 87,5%.

Проведен анализ изменения степени тяжести по шкале MGFA у каждого пациента в отдельности до и после проведения курса плазмафереза (рис. 3). Из полученных данных следует, что после лечения у 23 (82%) пациентов наблюдалось выраженное клиническое улучшение с изменением степени тяжести по MGFA, а у 5 (18%) больных степень тяжести по шкале MGFA не изменилась. Среди больных миастенией с положительным клиническим эффектом, сопровождающимся изменением степени тяжести, преобладают пациенты с умеренной и средней тяжестью заболевания (2B; 3A; 3B).

Клиническая динамика после проведения плазмафереза представлена в табл. 7.

Таблица 7. Динамика тяжести заболевания (согласно MGFA) на фоне проведения плазмафереза

Пациенты с клиническим улучшением	Количество пациентов (n=23)
2A – 1	0
2B – 2A	7
3A – 1	0
3A – 2A	6
3B – 2A	4
3B – 2B	4
4A – 3A	1
4B – 3B	1

Продолжение таблицы 7

Пациенты без клинического эффекта	Количество пациентов (n=5)
2А – 2А	3
2В – 2В	2

Из 23 больных миастенией с клиническим эффектом у 4 человек наблюдалось выраженное клиническое улучшение в виде уменьшения тяжести болезни с 3В до 2А. У 19 человек отмечалась умеренно выраженная компенсация двигательных нарушений. Из них у 7 пациентов с легкими проявлениями миастении наблюдалось клиническое улучшение с уменьшением тяжести миастении с 2В до 2А. Из оставшихся 10 больных с изначально средней степенью тяжести заболевания у 6 человек зафиксировано уменьшение тяжести болезни с 3А до 2А, а у 4 – с 3В до 2В. У 2 пациентов с достаточно тяжелым течением заболевания отмечалось уменьшение тяжести болезни с 4А до 3А и с 4В до 3В.

У всех 5 пациентов с отсутствием выраженного клинического эффекта по шкале MGFA отмечалось легкое течение – 2А и 2В, из них 3 больных были с умеренной степенью тяжести без вовлечения бульбарной мускулатуры (2А), а 2 человека – с умеренным поражением бульбарной мускулатуры (2В). Таким образом, у пациентов с более легкими формами заболевания не наблюдалось выраженного клинического улучшения после проведения плазмафереза.

Анализ изменения степени тяжести по шкале MGFA у каждого пациента в отдельности до и после проведения плазмафереза представлен на рис. 3.

Светлая окраска – тяжесть до лечения, темная – после проведения плазмафереза.

Таким образом, всех пациентов в зависимости от эффекта по Международной клинической классификации (MGFA) после проведения плазмафереза можно разделить на 2 группы:

1.Выраженное клиническое улучшение и изменение степени MGFA – 23 (82%) пациента.

2. Отсутствие выраженного клинического улучшения и изменения степени MGFA – 5 (18%) пациентов.

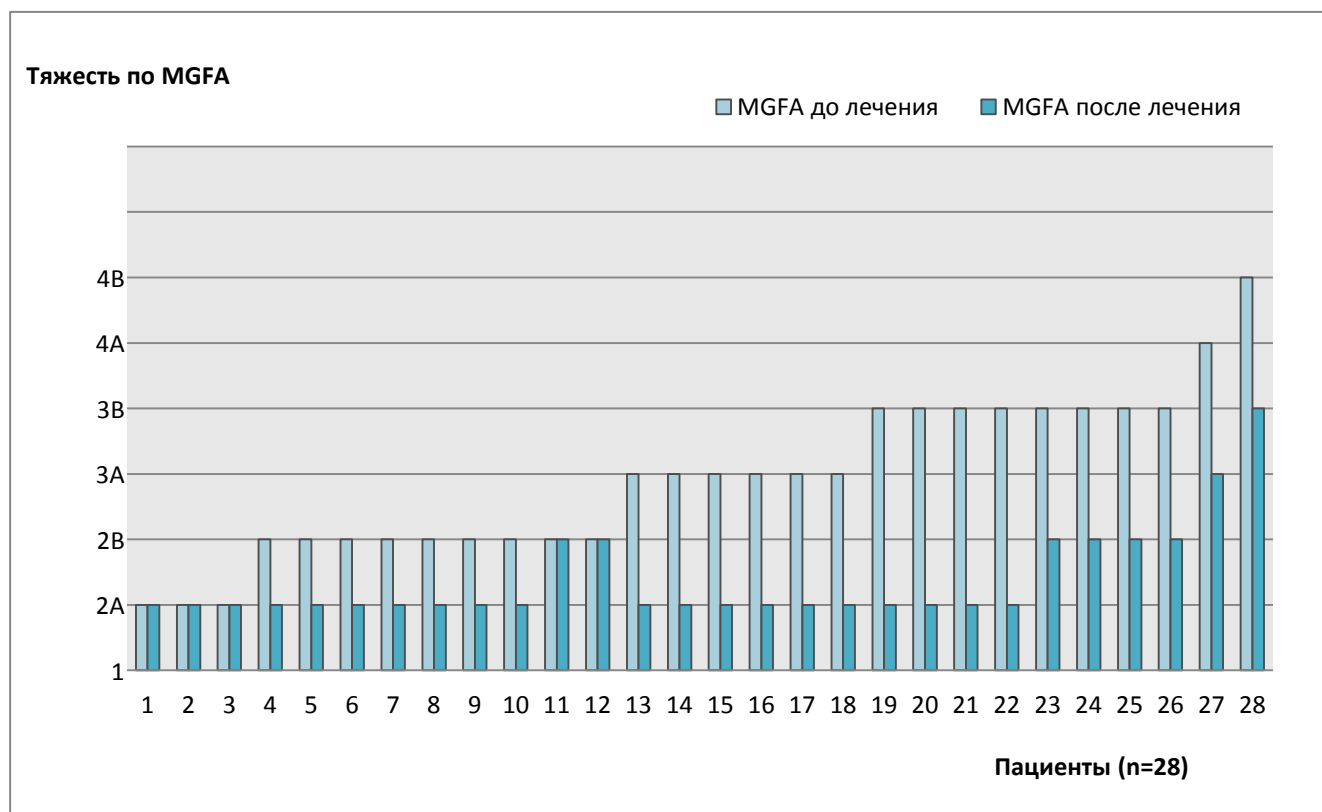


Рис. 8. Изменение тяжести миастении у пациентов до и после проведения плазмафереза

Согласно представленным данным, у больных миастенией после проведенного лечения в 82% случаев наблюдался положительный клинический эффект с изменением степени по шкале MGFA, а в 18% случаев – степень тяжести по шкале MGFA не изменялась.

Полученные при распределении данные представлены на рис. 9.



Рис. 9. Клиническая эффективность плазмафереза по шкале MGFA у больных миастенией

Выраженное клиническое улучшение и изменение степени MGFA у пациентов с миастенией сопровождалось исчезновением миастенических симптомов в различных группах мышц (полная компенсация).

Распределение больных с полной компенсацией миастенических симптомов в отдельных мышечных группах после проведения лечения представлено в табл. 8.

Таблица 8. Показатели полной компенсации миастенических симптомов после плазмафереза

Миастенический симптом	Полная компенсации миастенических симптомов (n=28)	
	абс.	%
Птоз (n=20)	8	40
Глазодвигательные нарушения (n=19)	8	42

Продолжение таблицы 8

Слабость мимических мышц (n=18)	4	22
Слабость жевательных мышц (n=13)	9	69
Нарушения глотания (n=18)	13	72
Нарушение фонации и речи (n=18)	10	55
Нарушение дыхания (n=14)	7	55
Слабость мышц шеи (n=20)	4	20
Слабость мышц верхних конечностей (n=27)	9	33
Слабость мышц нижних конечностей (n=23)	15	65

После проведения плазмафереза отмечалось отчетливое клиническое улучшение функций глотания – у 13 (72%) пациентов, жевания – у 9 (69%), фонации и речи – у 10 (55%) больных. У 15 (65%) человек восстановилась мышечная сила в мышцах нижних конечностей до 5 баллов по шкале MRC. Наблюдался полный регресс мышечной слабости в следующих группах мышц:

дыхательных – у 7 (50%) человек, глазодвигательных – у 8 (42%). На фоне проведенного лечения у 8 (40%) больных отмечалось исчезновение птоза. У 9 (33%) человек восстановилась мышечная сила до 5 баллов по шкале MRC в мускулатуре верхних конечностей, у 4 (22%) пациентов с миастенией – в мимических мышцах и еще у 4 (20%) – в шейных.

Полученные результаты представлены на рис. 10.

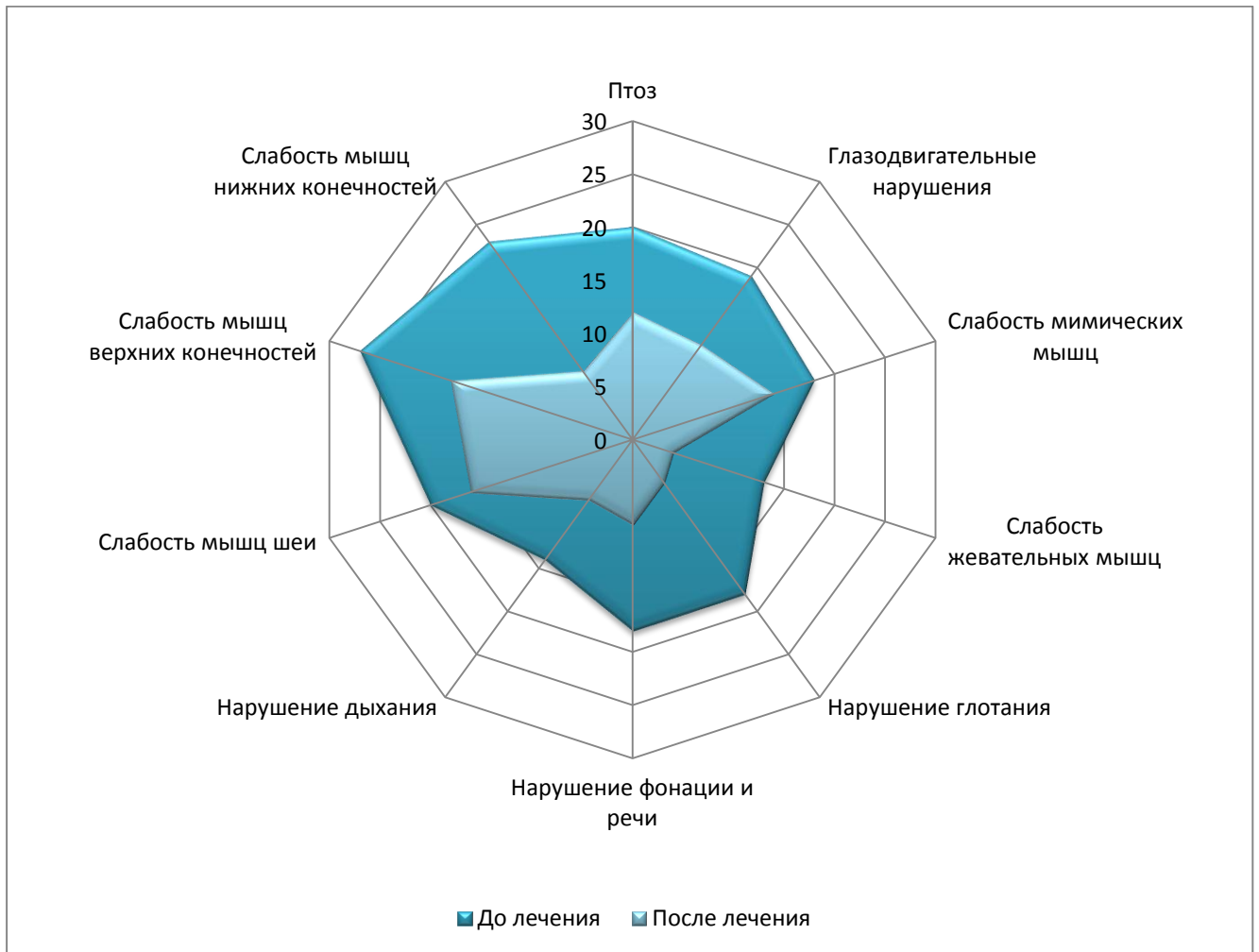


Рис. 10. Распределение пациентов (в абс.) с полной компенсацией миастенических симптомов до и после проведения плазмафереза

Отсутствие компенсации миастенических симптомов в большинстве случаев наблюдалось в мимических (33%) и глазодвигательных (31%) мышцах, в мускулатуре верхних (26%) и нижних (17%) конечностей. После проведения плазмафереза отсутствовала положительная клиническая динамика у 22%

пациентов с нарушением фонации и речи, у 20% – с птозом, а также у 10% больных с поражением шейных мышц. У 5% пациентов после лечения сохранялись нарушения глотания.

Распределение пациентов с отсутствием компенсации миастенических симптомов в отдельных мышечных группах после проведения курса лечения представлено в табл. 9.

Таблица 9. Показатели отсутствия компенсации миастенических симптомов после проведения плазмафереза

Миастенический симптом	Отсутствие компенсации миастенических симптомов(n=28)	
	абс.	%
Птоз (n=20)	4	20
Глазодвигательные нарушения (n=19)	6	31
Слабость мимических мышц (n=18)	6	33
Миастенический симптом	Отсутствие компенсации миастенических симптомов(n=28)	
	абс.	%
Слабость жевательных мышц (n=13)	0	–
Нарушения глотания (n=18)	1	5

Продолжение таблицы 9

Нарушение фонации и речи (n=18)	4	22
Нарушение дыхания (n=14)	0	–
Слабость мышц шеи (n=20)	2	10
Слабость мышц верхних конечностей (n=27)	7	26
Слабость мышц нижних конечностей (n=23)	4	17

Результаты сравнительного анализа компенсации и отсутствия компенсации миастенических симптомов у пациентов после плазмафереза представлены в абсолютных значениях на рис. 11.

Проведен сравнительный анализ тяжести клинических проявлений миастении по количественной шкале оценки (QMGS) до и после проведения курса плазмафереза (рис. 12).

У 5 пациентов с миастенией после применения плазмафереза суммарный показатель QMGS уменьшался на 2–5 баллов от исходных значений, при этом степень тяжести по шкале MGFA не изменялась. Как следует из представленных на рис. 7 данных, у 1 пациента с преимущественным поражением бульбарной мускулатуры умеренной (2B) степени тяжести после проведения лечения суммарный показатель QMGS уменьшился на 2 балла от исходных значений. У 1 пациента с умеренной степенью тяжести без бульбарных нарушений (2A)

суммарный показатель QMGs снизился на 4 балла. Уменьшение суммарного показателя QMGs на 5 баллов наблюдалось у 3 пациентов с умеренной степенью тяжести (2А и 2В). Таким образом, у 5 пациентов степень тяжести по шкале MGFA после плазмафереза не изменилась.

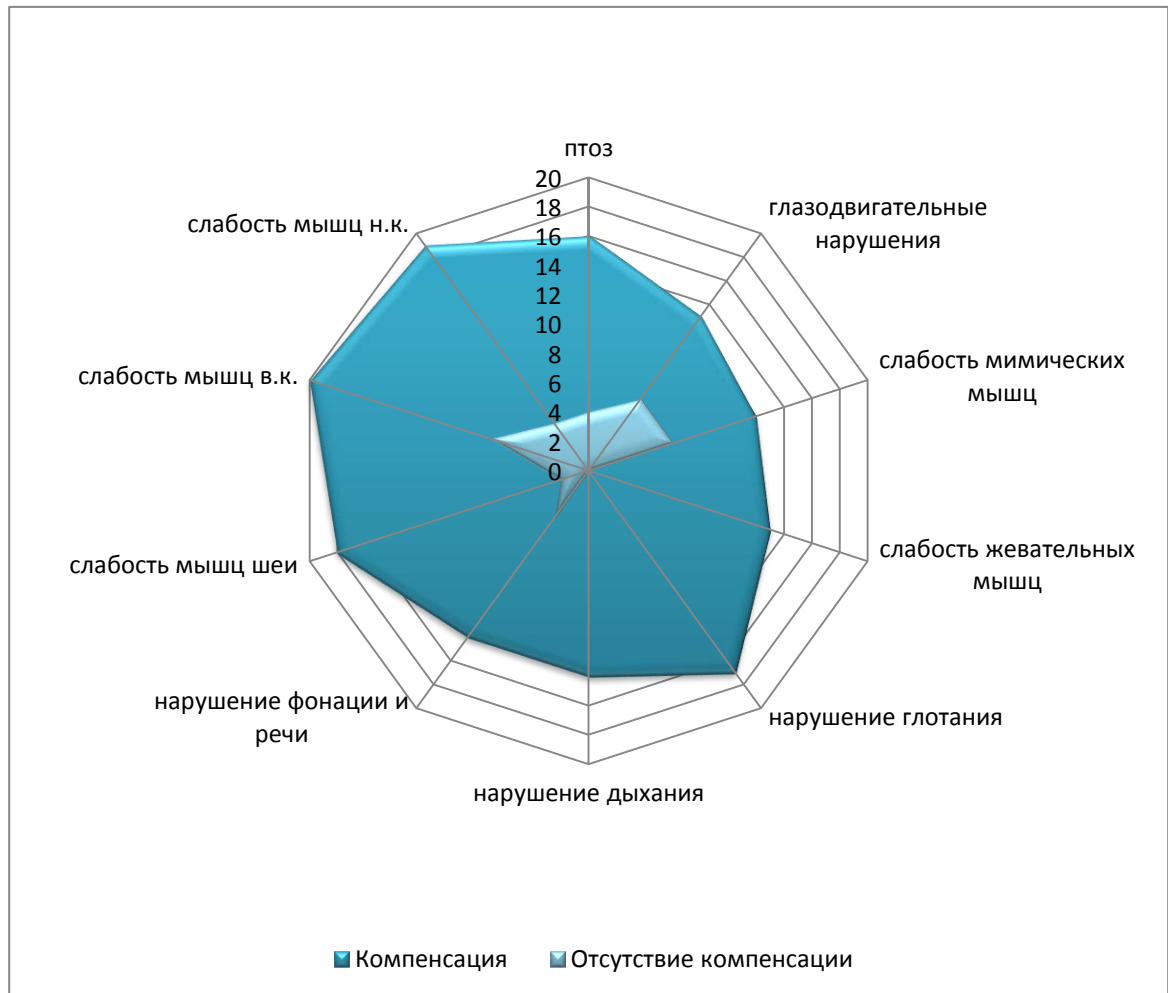


Рис. 11. Динамика миастенических симптомов (в абс.) на фоне проведения плазмафереза у больных миастенией

После проведенного лечения у 4 других больных миастенией также уменьшался суммарный показатель QMGs на 4 и 5 баллов от исходных значений, однако при этом наблюдалось выраженное клиническое улучшение с изменением степени тяжести по шкале MGFA. Так, у 1 пациента с преимущественным поражением бульбарной мускулатуры средней (3В) степени тяжести после проведения плазмафереза суммарный показатель QMGs уменьшился на 4 балла от исходных значений с изменением степени тяжести с 3В до 2В по шкале MGFA.

У 3 больных миастенией с преобладанием умеренной слабости бульбарной мускулатуры (2В) на фоне лечения суммарный показатель QMGS уменьшился на 5 баллов от исходных значений с изменением степени тяжести с 2В до 2А.

Таким образом, после проведения плазмафереза у одной половины больных миастенией наблюдалось уменьшение суммарного показателя QMGS на 2–5 баллов от исходных значений без изменения степени тяжести по шкале MGFA, а у другой половины пациентов отмечалось снижение суммарного показателя QMGS на 4 и 5 баллов от исходных значений с выраженным улучшением клинической картины и с изменением степени тяжести по шкале MGFA.

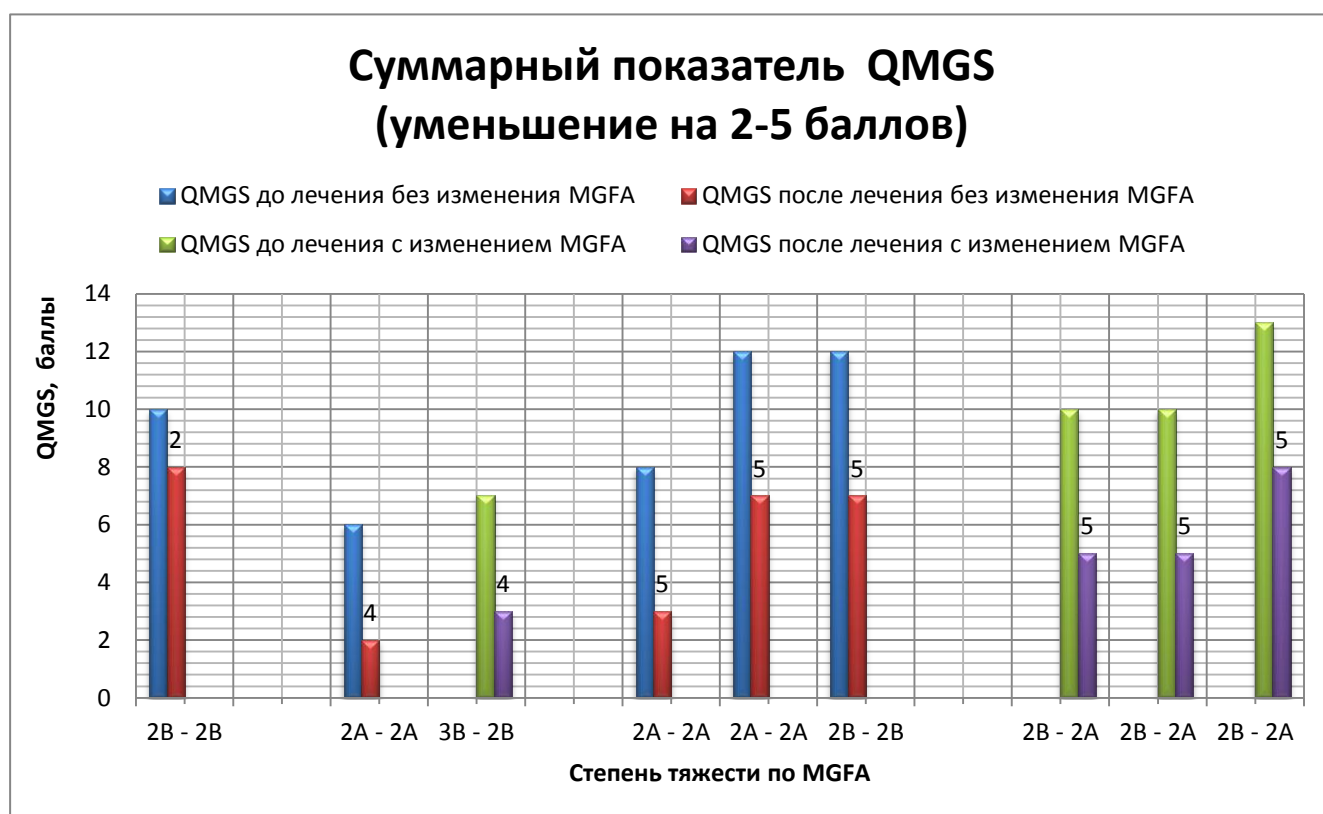


Рис. 12. Результаты анализа изменения суммарного показателя QMGS и степени тяжести клинических проявлений миастении (MGFA) до и после проведения плазмафереза

У 19 пациентов с миастенией после проведения плазмафереза суммарный показатель QMGS уменьшался на 6–15 баллов от исходных значений, при этом

наблюдалось изменение степени тяжести по шкале MGFA с выраженным улучшением клинической картины заболевания (рис. 13).

Как следует из полученных данных, у 1 пациента с преимущественным поражением бульбарной мускулатуры умеренной степени тяжести (2B) на фоне проведения плазмафереза суммарный показатель QMGS уменьшился на 6 баллов от исходных значений с изменением степени тяжести с 2B до 2A.

У 4 больных миастенией после лечения суммарный показатель QMGS уменьшился на 7 баллов от исходных значений. У 1 пациента с преобладанием умеренной слабости бульбарной мускулатуры (2B) степень тяжести изменилась с 2B до 2A, у 2 больных со средней степенью слабости туловищной и бульбарной мускулатуры (3A и 3B) наблюдалось изменение степени тяжести по шкале MGFA с 3A до 2A и с 3B до 2B соответственно. У 1 пациента с преобладанием тяжелой слабости мышц туловища (4A) степень тяжести по шкале MGFA изменилась с 4A до 3A.

У 2 пациентов со средней степенью слабости туловищной мускулатуры (3A) и у 2 больных со средней степенью слабости бульбарной мускулатуры (3B) суммарный показатель QMGS снизился на 8 баллов с изменением степени тяжести по MGFA с 3A до 2A и с 3B до 2A соответственно.

После проведения плазмафереза у 4 пациентов наблюдалось уменьшение суммарного показателя QMGS на 9 баллов, из них у 2 больных с преобладанием умеренной слабости бульбарной мускулатуры (2B) степень тяжести изменилась с 2B до 2A, у 2 человек со средней степенью слабости туловищной и бульбарной мускулатуры (3A и 3B) наблюдалось изменение степени тяжести по шкале MGFA с 3A до 2A и с 3B до 2B соответственно.

У 1 пациента со средней степенью слабости туловищной мускулатуры (3A) суммарный показатель QMGS снизился на 10 баллов с изменением степени тяжести по шкале MGFA с 3A до 2A, у 1 больного миастенией с тяжелой степенью слабости бульбарной мускулатуры (4B) суммарный показатель также уменьшился на 10 баллов с изменением степени тяжести с 4B до 3B.

Уменьшение суммарного показателя QMGS на 11 баллов наблюдалось у 1 пациента со средней степенью слабости бульбарной мускулатуры (3B). После курса лечения степень тяжести по шкале MGFA у этого больного изменилась с 3B до 2A.

После плазмафереза у 1 пациента со средней степенью слабости бульбарной мускулатуры (3B) суммарный показатель снизился на 13 баллов от исходных значений, а степень тяжести по шкале MGFA изменилась с 3B до 2B.

У 1 пациента со средней степенью слабости мышц туловища (3A) показатель QMGS уменьшился на 14 баллов с изменением степени по шкале MGFA с 3A до 2A, у 1 больного миастенией средней степени слабости бульбарной мускулатуры (3B) суммарный показатель снизился на 15 баллов с изменением степени тяжести с 3B до 2A.

Таким образом, после проведения курса плазмафереза уменьшение суммарного показателя QMGS на 6–15 баллов от исходных значений приводит к выраженному улучшению клинической картины с изменением степени тяжести по шкале MGFA у пациентов с миастенией

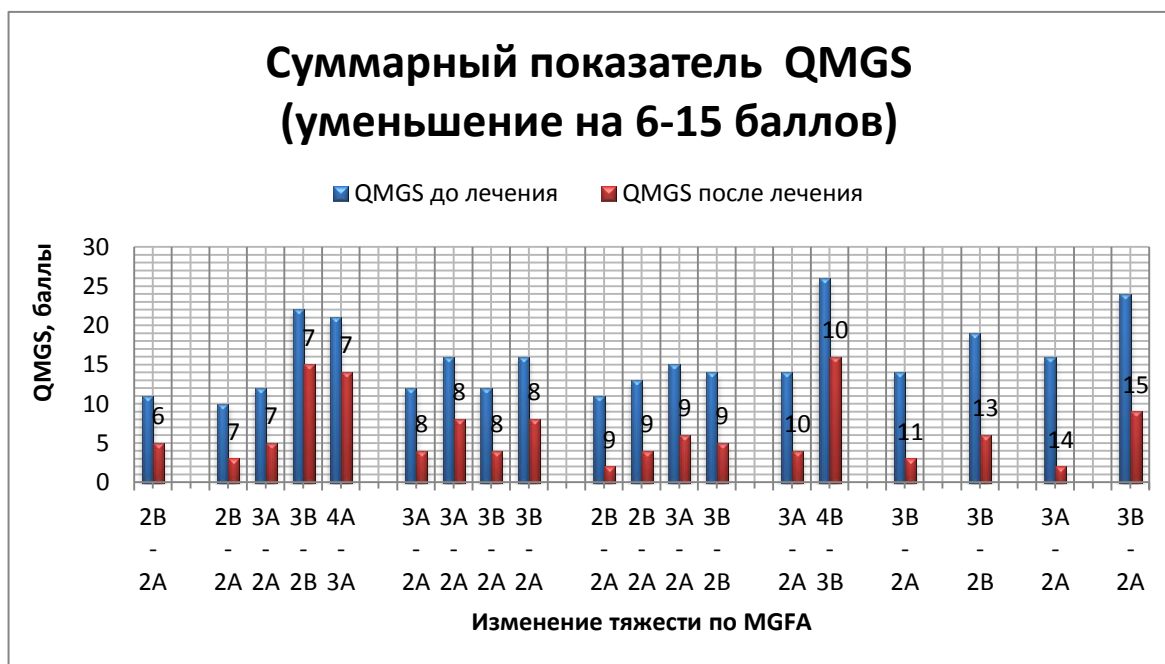


Рис. 13. Результаты анализа изменения суммарного показателя QMGS и степени тяжести клинических проявлений миастении (MGFA) до и после проведения плазмафереза

Сравнительный анализ показателей по Международной клинической классификации (MGFA) и количественной шкале оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS) до и после проведения курса плазмафереза показал, что выраженное улучшение клинической картины у 19 (68%) пациентов с миастенией сопровождается изменением степени тяжести по шкале MGFA и уменьшением суммарного показателя QMGS на 6–15 баллов от исходных значений.

Клинический пример эффективности совместного применения плазмафереза и озонотерапии

Больная М., 23 лет, консультирована амбулаторно в поликлиническом отделении ГБ №8 г. Ростова-на-Дону с жалобами на опущение век, двоение предметов, затруднение при жевании и глотании пищи, поперхивание при еде, иногда с попаданием пищи и жидкости в нос, изменение тембра голоса с появлением стойкого «носового» оттенка, слабость мышц нижней челюсти и шеи, а также мускулатуры верхних и нижних конечностей. Симптоматика нарастает при физической нагрузке и во второй половине дня.

Первые симптомы в виде слабости в ногах появились в конце 2008 года. В феврале 2009 года во время беременности возникло обострение заболевания с вовлечением в процесс краниобульбарной мускулатуры. По месту жительства в ЦРБ проведено обследование, поставлен диагноз: Миастения, генерализованная форма. Был назначен Калимин по 1 таблетке 3 раза в день. В январе 2012 года в связи со стрессовой ситуацией, со слов пациентки, возникло ухудшение состояния в виде нарастания мышечной слабости в туловищной и глазной мускулатуре. Направлена в НХО РостГМУ для дообследования и лечения. При проведении КТ переднего средостения выявлена гиперплазия тимуса. Рекомендована тимэктомия.

В связи с отказом от операции и ухудшением состояния назначен метилпреднизолон 40 мг через день, с последующим снижением дозировки в результате компенсации миастенических симптомов.

На момент обследования длительность заболевания составляла около 3х лет (то есть начало болезни – в 20 лет). Пациентка принимала Калимин до 9-12 таблеток в сутки, метипред 2 таблетки по 4 мг (8 мг).

В неврологическом статусе выявляется двусторонний асимметричный птоз, больше выраженный слева, нарастающий при фиксации взора. Офтальмопарез и диплопия при взгляде прямо и влево. Выраженные дисфагия и дизартрия. Нарушено жевание пищи. Подвижность мягкого неба снижена. Ограничение подвижности языка. Снижена сила в мимической мускулатуре - 2 балла по 5-балльной шкале (MRC). Сила передней группы мышц шеи – 3 балла, задней группы – 2 балла. Слабость в дельтовидной мышце - 3 балла, в трехглавой мышце - 3 балла, в подвздошно-поясничной мышце - 2 балла. В остальных группах мышц сила соответствует конституциональной норме. Кашлевой толчок и экскурсия грудной клетки ослаблены. Положительный синдром патологической мышечной утомляемости после физической нагрузки - нарастание мышечной слабости на 1 балл после 2 приседаний. Мышечных атрофий нет. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Патологических стопных знаков, нарушений чувствительности не выявлено. Астеническое телосложение.

Тяжесть клинических проявлений миастении, согласно Международной клинической классификации (Yaretzki A. III et al., 2000), у данной пациентки оценена как 4В.

Выполнена прозериновая проба. После подкожного введения 1,5 мл 0,05% раствора прозерина уменьшилась выраженность птоза, улучшилось глотание. Мягкое небо стало подвижным. Уменьшилась выраженность «носового» оттенка голоса, однако нормальная звонкость не появилась. Увеличилась на 1 балл мышечная сила в проксимальных отделах конечностей.

При проведении теста QMGS – 26 баллов.

Титр антител к ацетилхолиновым рецепторам составил 7,3 нмоль/л (норма не более 0,5 нмоль/л).

На основании клинической картины и результатов дополнительных исследований был установлен диагноз: Миастения, генерализованная форма, с

вовлечением в процесс преимущественно краниобульбарной и туловищной мускулатуры, плохая компенсация на фоне приема антихолинэстеразных и кортикостероидных препаратов (4В по MGFA).

Было проведено 4 сеанса плазмафереза с перерывом в 2-3 дня.

На фоне проведенного лечения отмечается улучшение состояния в виде уменьшения птоза, выраженности офтальмопареза и двоения. Нормализовалось глотание и речь, однако «носовой оттенок» голоса появляется при длительной нагрузке (счет до 30-40), восстановилась подвижность мягкого неба и языка. Мышечная сила увеличилась до 4 баллов в передней группе мышц шеи, до 4 баллов в задней группе, в верхних конечностях мышечная сила увеличилась до 5 баллов, в нижних конечностях - до 3 баллов. Кашлевой толчок и экскурсия грудной клетки ослаблены. Положительный синдром патологической мышечной утомляемости.

При проведении теста QMGS – 16 баллов. В результате проведенного лечения отмечалось клиническое улучшение до 3В по MGFA.

При повторном исследовании крови содержание антител к АХР составило 0,66 нмоль/л.

Таким образом, при проведении плазмафереза у пациентки наблюдалось клиническое улучшение в виде уменьшения степени тяжести болезни с 4В до 3В по MGFA, уменьшения концентрации антител на 91 %.

После курса плазмафереза больной было проведено 10 ежедневных сеансов озонотерапии.

На фоне проведенного лечения в неврологическом статусе выявлено: птоза и глазодвигательных нарушений нет; подвижность мягкого неба и языка нормальные, «носовой оттенок» голоса появляется при длительной нагрузке (счет до 30-40). Сила мимической мускулатуры 4 балла. Сила передней группы мышц шеи 5 баллов, задней группы – 4 балла. Сила в проксимальных мышцах верхних конечностей 5 баллов, в мышцах нижних конечностей – 4 балла. Симптом патологической мышечной утомляемости - положительный. Кашлевой толчок и экскурсия грудной клетки нормальные.

При проведении теста QMGS - 11 баллов. В результате проведенного лечения отмечалось клиническое улучшение до 2В по MGFA.

При повторном исследовании крови содержание антител к АХР составило 0,58 нмоль/л.

Таким образом, при проведении озонотерапии у пациентки наблюдалось клиническое улучшение в виде уменьшения степени тяжести болезни с 3В до 2В по MGFA, уменьшения концентрации антител на 12 %.

ГЛАВА 5. ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОЗОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МИАСТЕНИИ

Курсовое лечение озоно-кислородной смесью проводилось у 32 пациентов (22 женщины и 10 мужчин) в возрасте от 21 года до 83 лет (в среднем $54,1 \pm 18,2$ года) с генерализованной формой миастении. Клиническая картина оценивалась по наличию и частоте вовлечения в патологический процесс различных групп мышц у каждого пациента. Проводилась оценка мышечной силы по 5-балльной шкале MRC в экстраокулярной, мимической, жевательной, бульбарной и дыхательной мускулатуре, а также в мышцах туловища и конечностей.

Показатели частоты поражения отдельных мышечных групп у больных миастенией до озонотерапии представлены на рис.14.

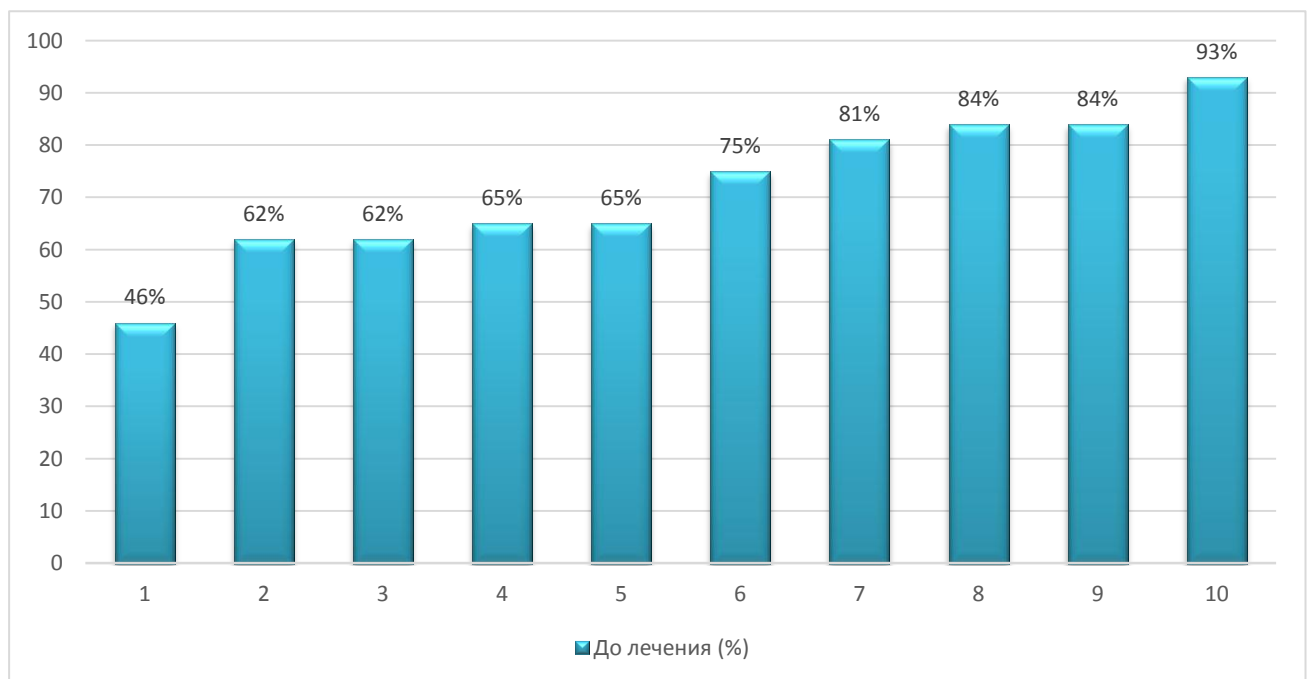


Рис. 14. Клинический паттерн больных миастенией

По оси ординат – частота выявления симптома (в %); по оси абсцисс – симптомы, выявленные у больных миастенией до озонотерапии:

- 1) нарушение дыхания – 15 (46%) человек;
- 2) птоз – 20 (62%) человек;

- 3) слабость жевательных мышц – 20 (62%) человек;
- 4) нарушение глотания – 21 (65%) человек;
- 5) нарушение фонации и речи – 21 (65%) человек;
- 6) глазодвигательные нарушения – 24 (75%) человек;
- 7) слабость мышц нижних конечностей – 26 (81%) человек;
- 8) слабость мышц верхних конечностей – 27 (84%) человек;
- 9) слабость мышц шеи – 27 (84%) человек;
- 10) слабость мимических мышц – 30 (93%) человек.

Как следует из приведенных на рис. 14 данных, клинический паттерн больных миастенией до лечения характеризовался частым вовлечением в процесс мимической мускулатуры (93%), мышц шеи и верхних конечностей (84%), а также мышц нижних конечностей (81%). У большинства пациентов выявлялись глазодвигательные (75%) и бульбарные (65%) нарушения. В 62% случаев отмечался птоз и слабость жевательной мускулатуры. Относительно редким было вовлечение в патологический процесс дыхательной мускулатуры (46%).

Проведен сравнительный анализ показателей по Международной клинической классификации (MGFA) и количественной шкале оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS) до и после проведения курса озонотерапии.

Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести клинических проявлений до озонотерапии представлено в табл. 10.

Из данных табл. 10 видно, что в группе больных, которым проводился курс озонотерапии, были преимущественно пациенты со средней тяжестью течения миастении (3А; 3В) – 66% по шкале MGFA. С умеренной тяжестью заболевания (2А; 2В) наблюдалось 25% пациентов, а с тяжелой степенью (4А; 4В) – 9%.

Проведенное исследование показало, что при легких проявлениях генерализованной формы миастении без вовлечения бульбарной мускулатуры (2А) значения QMGS составили от 4,79 до 6,21 балла, с легким поражением бульбарной мускулатуры (2В) – от 9,33 до 12,27 балла. У больных со средней тяжестью генерализованной миастении без бульбарных расстройств (3А)

показатель QMGS варьировал от 10,27 до 14,53 балла, а при наличии бульбарных нарушений (3B) — от 14,7 до 21,1 балла. У тяжелых больных с преимущественной слабостью мышц туловища и конечностей (4A) показатель QMGS составил от 21,79 до 23,21 балла, а у больного с бульбарными нарушениями (4B) — 24 балла.

Таблица 10. Тяжесть клинических проявлений миастении до начала лечения

Тяжесть клинических проявлений миастении (согласно MGFA)	Количество больных до озонотерапии (n=32), абс. (%)	Средний показатель QMGS до озонотерапии, баллы
1	0 (0%)	—
2	8 (25%)	—
2A	2	5,5 ± 0,71
2B	6	10,8 ± 1,47
3	21 (66%)	—
3A	8	12,4 ± 2,13
3B	13	17,9 ± 3,20
4	3 (9%)	—
4A	2	22,5 ± 0,71
4B	1	24 ± 0

Изменение распределения количества пациентов по степени тяжести клинических проявлений миастении после курса озонотерапии отображено в табл. 11.

Таблица 11. Изменение тяжести клинических проявлений миастении после лечения

Тяжесть клинических проявлений миастении (согласно MGFA)	Количество больных после озонотерапии (n=32), абс. (%)	Средний показатель QMGS после озонотерапии, баллы
1	0	0
2	23 (72%)	–
2A	10	$5,5 \pm 2,01$
2B	13	$10,3 \pm 2,18$
3	8 (25%)	–
3A	4	$11,2 \pm 1,26$
3B	4	$14,0 \pm 5,94$
4	1 (3%)	–
4A	1	10 ± 0
4B	0	–

Из полученных данных следует, что после проведенного курса лечения изменилось распределение пациентов по степени тяжести в сторону уменьшения количества больных миастенией, относящихся к группам 3A, 3B, 4A и 4B, и

увеличения количества больных в группах с более легкими формами заболевания (2А; 2В) (рис. 15). Таким образом, на фоне озонотерапии количество пациентов с миастенией умеренной степени тяжести (2А; 2В) увеличилось с 25 до 72%. В группе со средней тяжестью течения миастении (3А; 3В) количество пациентов уменьшилось с 66 до 25%, а в группе с тяжелой степенью тяжести (4А; 4В) – с 9 до 3% больных.

После проведения озонотерапии средний показатель QMGs во всех группах уменьшался на 5–55%. При легких проявлениях миастении без вовлечения бульбарной мускулатуры (2А) показатель QMGs составил от 3,49 до 7,51 балла без изменения среднего значения, а при легком поражении бульбарной мускулатуры (2В) – от 8,12 до 12,48 балла с уменьшением среднего показателя на 5%. У пациентов со средней тяжестью заболевания без бульбарных расстройств (3А) показатель QMGs варьировал от 9,94 до 12,46 балла со снижением среднего значения на 10%, а при наличии бульбарных нарушений (3В) — от 8,06 до 19,94 балла с уменьшением среднего показателя на 22%. У тяжелого больного с преимущественной слабостью мышц туловища и конечностей (4А) показатель QMGs составил 10 баллов, а среднее значение уменьшилось на 55%.

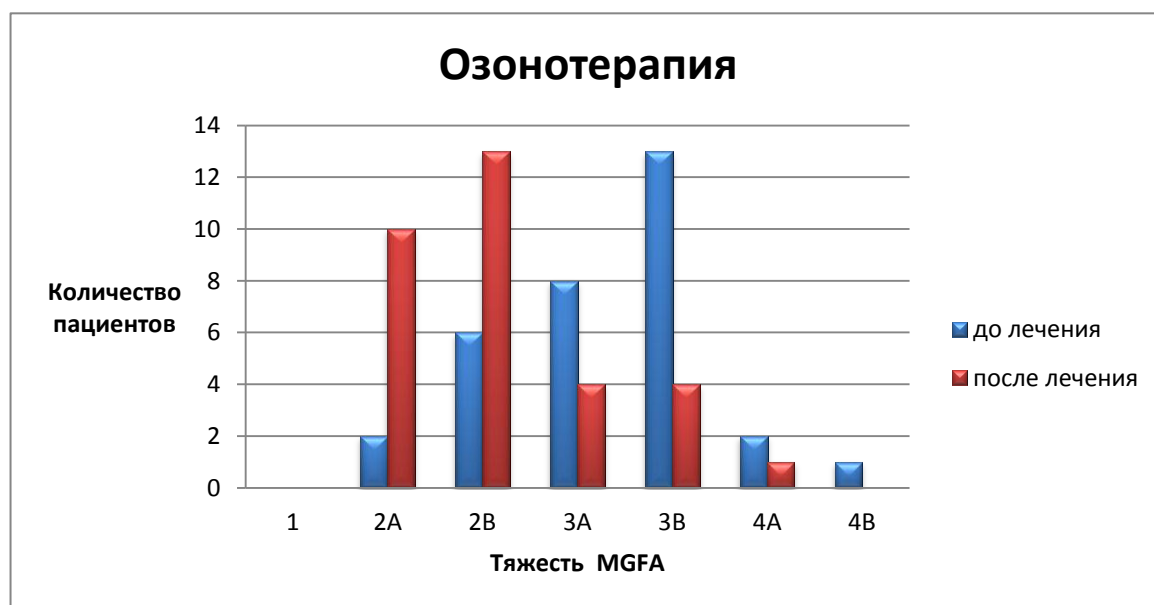


Рис. 15. Тяжесть миастении у 32 пациентов до и после проведения курса озонотерапии

По оси абсцисс – степень выраженности клинических проявлений миастении (по MGFA); по оси ординат – количество пациентов.

После проведения озонотерапии в группе с умеренной степенью тяжести без вовлечения бульбарной мускулатуры (2А) количество пациентов увеличилось в 5 раз, а с умеренным поражением бульбарной мускулатуры (2В) – в 2,1 раза. Наблюдалось уменьшение количества больных со средней тяжестью заболевания без бульбарных расстройств (3А) на 50%, а при наличии бульбарных нарушений (3В) — на 69%. На фоне лечения количество тяжелых пациентов с преимущественной слабостью мышц туловища и конечностей (4А) уменьшилось на 50%, а с бульбарными нарушениями (4В) больные после лечения отсутствовали.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у большинства пациентов (59%) на фоне курсового применения озонированного физиологического раствора наблюдается положительная клиническая динамика по шкале MGFA с уменьшением количества больных миастенией, относящихся к группам 3А, 3В, 4А и 4В, примерно в 2 раза (50 – 69%).

Проведен анализ изменения степени тяжести по шкале MGFA у каждого пациента в отдельности до и после проведения курса озонотерапии (рис. 3). Из полученных результатов следует, что после курса лечения у 19 (59%) пациентов наблюдается выраженное клиническое улучшение с изменением степени тяжести по MGFA, а у 13 (41%) больных степень тяжести по шкале MGFA не изменяется. Среди больных миастенией с положительным лечебным эффектом, сопровождающимся изменением степени тяжести, преобладают пациенты со средней тяжестью заболевания (3А; 3В).

Клиническая динамика после проведения курса озонотерапии представлена в табл. 12.

Таблица 12. Динамика тяжести заболевания (согласно MGFA) на фоне проведения озонотерапии

Пациенты с клиническим улучшением	Количество пациентов (n=19)
2A – 1	0
2B – 2A	2
3A – 2A	6
3B – 2A	0
3B – 2B	8
3B – 3A	1
4A – 3A	1
4B – 2B	1
Пациенты без клинического эффекта	Количество пациентов (n=13)
2A – 2A	2
2B – 2B	4
3A – 3A	2
3B – 3B	4
4A – 4A	1

Из 19 пациентов с клиническим эффектом у 1 больного наблюдалось выраженное клиническое улучшение в виде уменьшения тяжести болезни с 4B до

2В. У 18 человек отмечалась умеренно выраженная компенсация двигательных нарушений. Из них у 2 пациентов с легкими проявлениями миастении зафиксировано клиническое улучшение с уменьшением тяжести заболевания с 2В до 2А. Из 15 больных с изначально средней степенью тяжести миастении у 6 пациентов наблюдалось уменьшение тяжести болезни с 3А до 2А, у 8 пациентов – с 3В до 2В, у 1 больного – с 3В до 3А. У 1 пациента с достаточно тяжелым течением миастении (4А) отмечалось уменьшение тяжести болезни с 4А до 3А.

Из 13 пациентов с отсутствием выраженного клинического эффекта по шкале MGFA у 6 человек отмечалось легкое течение – 2А и 2В, еще у 6 больных была средняя степень тяжести миастении – 3А и 3В, а у 1 пациента выраженность клинических проявлений миастении была тяжелой степени без вовлечения бульбарной мускулатуры – 4А. Таким образом, клиническое улучшение после озонотерапии отсутствовало преимущественно у пациентов с бульбарными нарушениями умеренной (2В) и средней (3В) степени тяжести миастении.

Анализ изменения степени тяжести по шкале MGFA у каждого пациента в отдельности до и после проведения курса озонотерапии представлен на рис. 16.

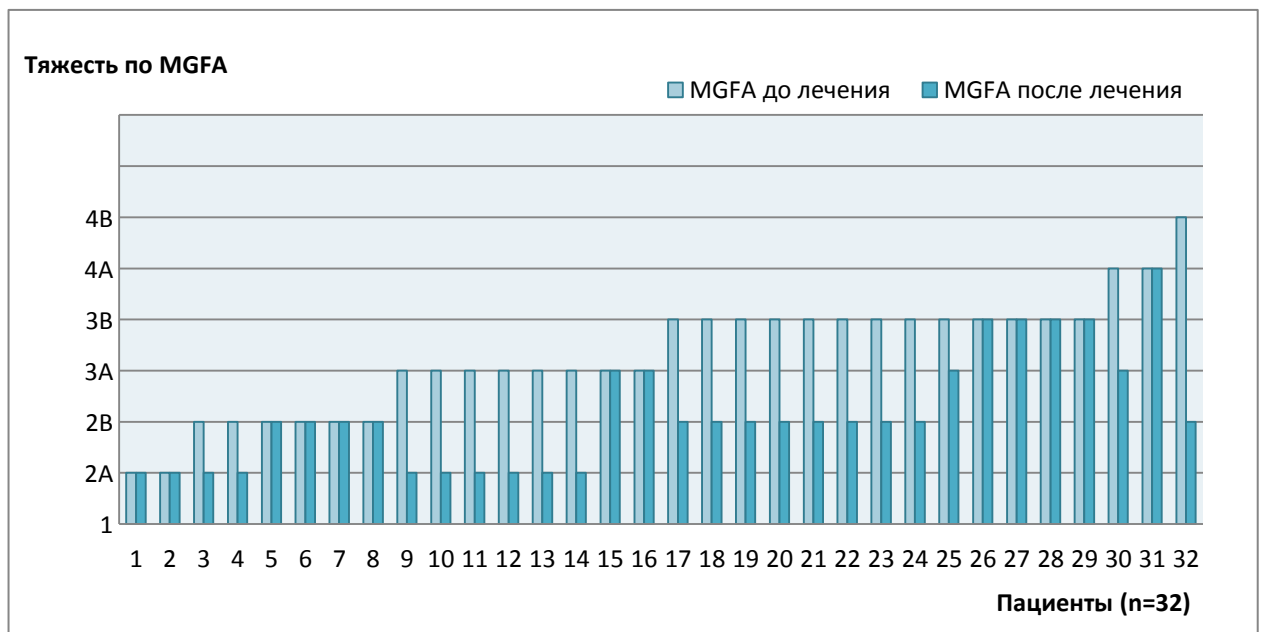


Рис. 16. Изменение тяжести миастении у пациентов до и после проведения озонотерапии

Светлая окраска – тяжесть до лечения, темная – после проведения озонотерапии.

Таким образом, всех пациентов в зависимости от эффекта по Международной клинической классификации (MGFA) после проведения курса озонотерапии можно разделить на 2 группы:

1. Выраженное клиническое улучшение и изменение степени по MGFA – 19 (59%) больных.

2. Отсутствие выраженного клинического улучшения и изменения степени по MGFA – 13 (41%) больных.

Согласно представленным данным, в 59% случаев наблюдался положительный клинический эффект с изменением степени по шкале MGFA, а в 41% случаев степень тяжести по шкале MGFA не изменялась.

Полученные при распределении данные в абсолютных цифрах и процентном соотношении представлены на рис. 17.



Рис. 17. Клиническая эффективность озонотерапии по шкале MGFA после курсового лечения озоно-кислородной смесью у больных миастенией

Выраженное клиническое улучшение и изменение степени по шкале MGFA у пациентов с миастенией сопровождалось исчезновением миастенических симптомов в различных группах мышц.

Компенсация миастенических симптомов в отдельных мышечных группах после проведения курса лечения представлена в табл. 13.

Таблица 13. Показатели компенсации миастенических симптомов после озонотерапии

Миастенический симптом	Компенсация миастенических симптомов (n = 32)	
	абс.	%
Птоз (n=20)	4	20
Глазодвигательные нарушения (n=24)	11	46
Слабость мимических мышц (n=30)	5	17
Слабость жевательных мышц (n=20)	7	35
Нарушения глотания (n=21)	5	24
Нарушение фонации и речи (n=21)	7	33
Нарушение дыхания (n=15)	5	33

Продолжение таблицы 13

Слабость мышц шеи (n=27)	1	4
Слабость мышц верхних конечностей (n=27)	3	11
Слабость мышц нижних конечностей (n=26)	6	23

После проведения курса озонотерапии отмечается отчетливое клиническое улучшение в виде полного регресса мышечной слабости в следующих группах мышц: в глазодвигательных – у 11 (46%) пациентов, в жевательных – у 7 (35%), в дыхательных – у 5 (33%) больных с миастенией. У 7 (33%) человек регрессировали нарушения фонации и речи, у 5 (24%) больных – нарушения глотания. У 3 (11%) пациентов восстановилась мышечная сила в мускулатуре верхних конечностей и у 6 (23%) – в мышцах нижних конечностей до 5 баллов по шкале MRC. После лечения у 4 (20%) больных отмечалось исчезновение птоза, у 5 (17%) человек – слабости мимических мышц, а у 1 (4%) пациента – слабости шейных мышц.

Полученные результаты представлены на рис. 18.

Отсутствие компенсации симптомов миастении в большинстве случаев наблюдалось в мимических (37%) и глазодвигательных (38%) мышцах, в мускулатуре верхних (41%) и нижних (42%) конечностей, а также в жевательных (30%), дыхательных (20%) и шейных (11%) мышцах. После проведения озонотерапии отсутствовала положительная клиническая динамика у 43%

пациентов с нарушением фонации и речи, у 29% больных миастенией – с нарушением глотания, и у 30% пациентов – с птозом.

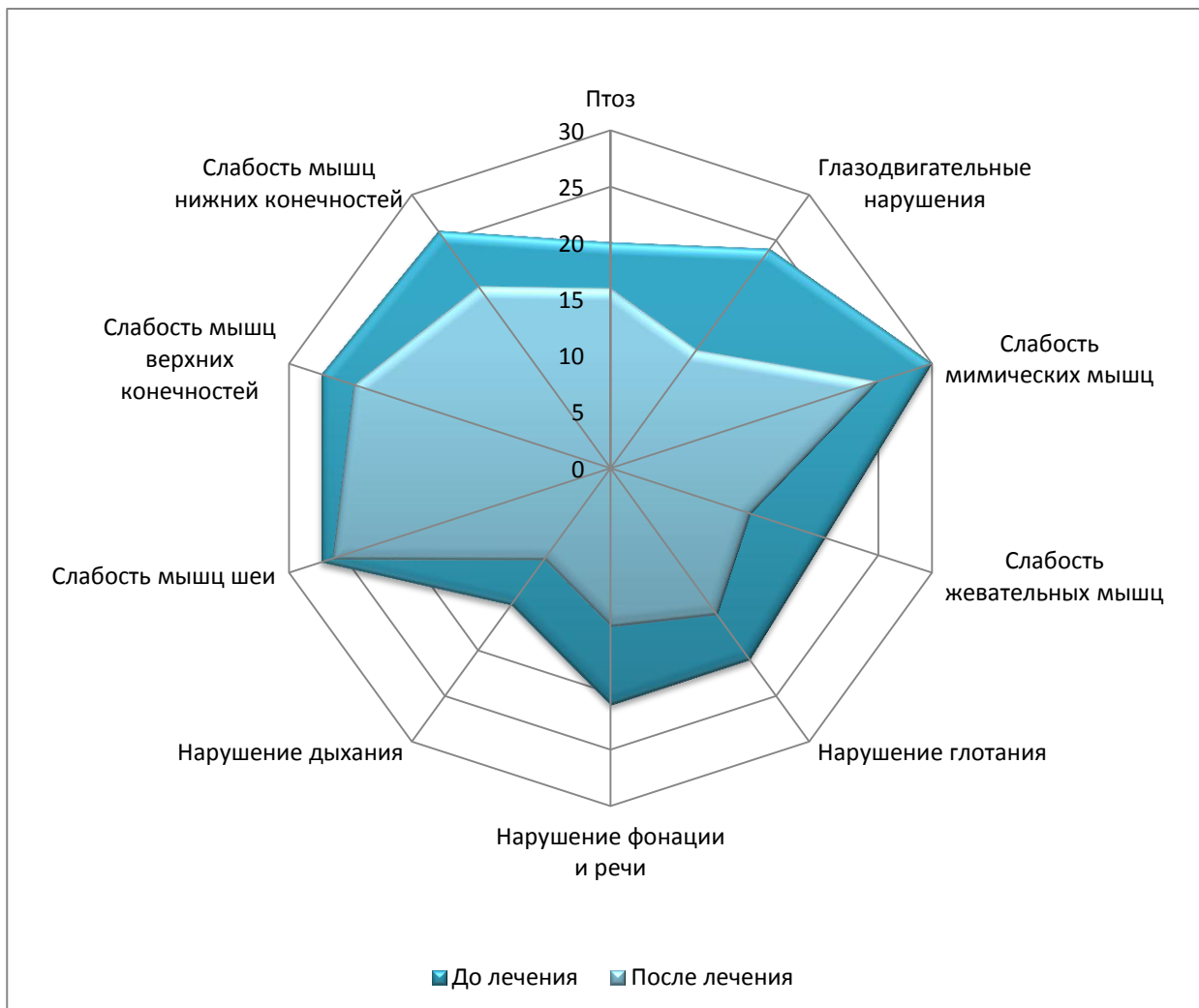


Рис. 18. Полная компенсация миастенических симптомов в абсолютных цифрах на фоне проведения озонотерапии у больных миастенией

Показатели отсутствия компенсации миастенических симптомов в отдельных мышечных группах после проведения курса лечения представлены в табл. 14.

Таблица 14. Показатели отсутствия компенсации после озонотерапии

Миастенический симптом	Отсутствие компенсации миастенических симптомов (n=32)	
	абс.	%
Птоз (n=20)	6	30
Глазодвигательные нарушения (n=24)	9	38
Слабость мимических мышц (n=30)	11	37
Слабость жевательных мышц (n=20)	6	30
Нарушения глотания (n=21)	6	29
Нарушение фонации и речи (n=21)	9	43
Нарушение дыхания (n=15)	3	20
Слабость мышц шеи (n=27)	3	11
Слабость мышц верхних конечностей (n=27)	11	41

Продолжение таблицы 14

Слабость мышц нижних конечностей (n=26)	11	42
--	----	----

Сравнительный анализ компенсации и отсутствия компенсации миастенических симптомов у пациентов после курса озонотерапии представлен в абсолютных значениях на рис. 19.

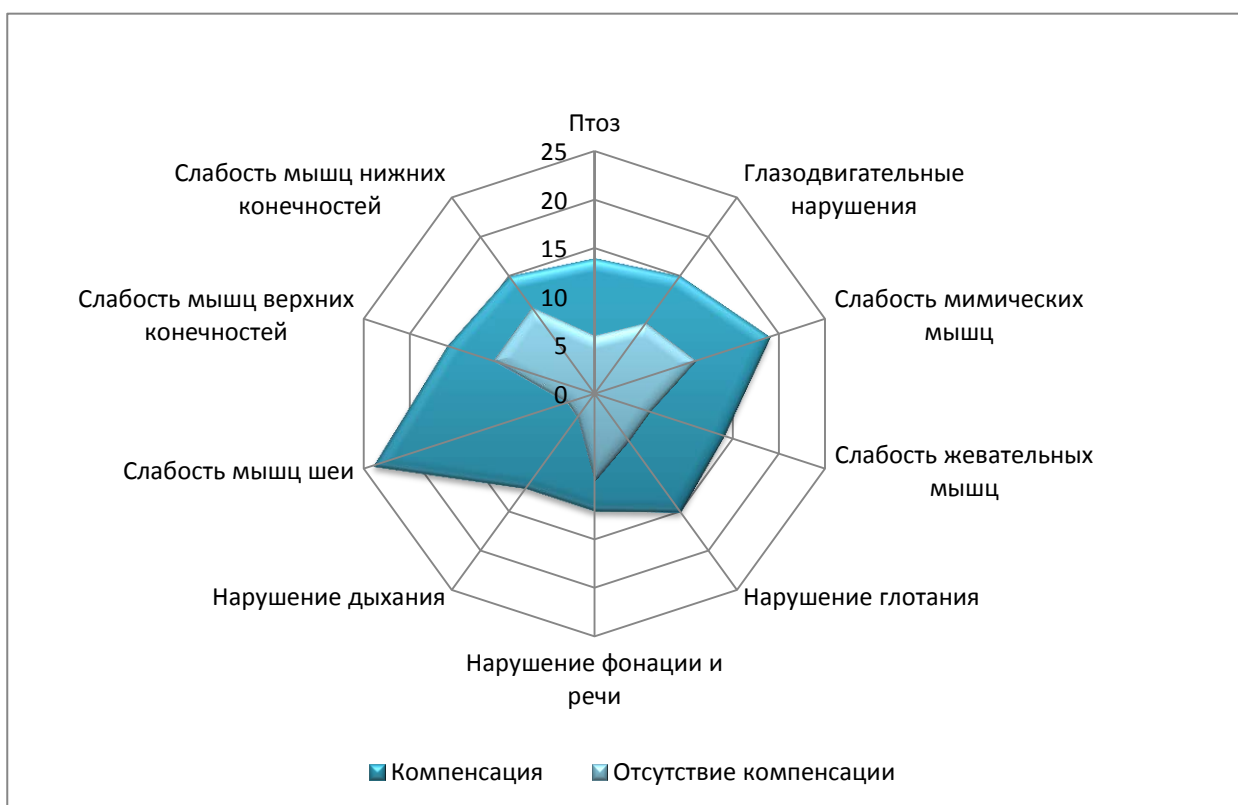


Рис. 19. Динамика миастенических симптомов в абсолютных цифрах на фоне проведения озонотерапии у больных миастенией

Проведен сравнительный анализ по количественной шкале оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS) до и после проведения курса озонотерапии (рис. 20).

У 13 пациентов с миастенией после проведения озонотерапии суммарный показатель QMGS уменьшался на 1–4 балла от исходных значений, при этом степень тяжести по шкале MGFA не изменялась. Как следует из представленных на рис. 7 данных, у 2 пациентов с преимущественным поражением бульбарной мускулатуры умеренной (2B) и средней степени тяжести (3B) после проведения лечения суммарный показатель QMGS уменьшился на 1 балл от исходных значений. У 2 пациентов с умеренной степенью тяжести (2A и 2B) и у 1 пациента со средней степенью тяжести (3A) суммарный показатель QMGS снизился на 2 балла. У 1 пациента с умеренной слабостью бульбарной мускулатуры (2B), у 1 больного со средней степенью слабости туловищной мускулатуры (3A), у 3 больных со средней степенью слабости бульбарных мышц (3B) и у 1 пациента с тяжелой степенью слабости мышц туловища (4A) показатель QMGS уменьшился на 3 балла после проведенного лечения. Уменьшение суммарного показателя QMGS на 4 балла наблюдалось у 1 больного миастенией с умеренной степенью тяжести без бульбарных нарушений (2A), а также у 1 пациента с умеренной степенью слабости бульбарной мускулатуры (2B). При этом у всех пациентов степень тяжести по шкале MGFA после озонотерапии не изменялась.

Таким образом, после проведения лечения уменьшение суммарного показателя QMGS на 1–4 балла от исходных значений не приводит к выраженному улучшению клинической картины с изменением степени тяжести по шкале MGFA у пациентов с миастенией.

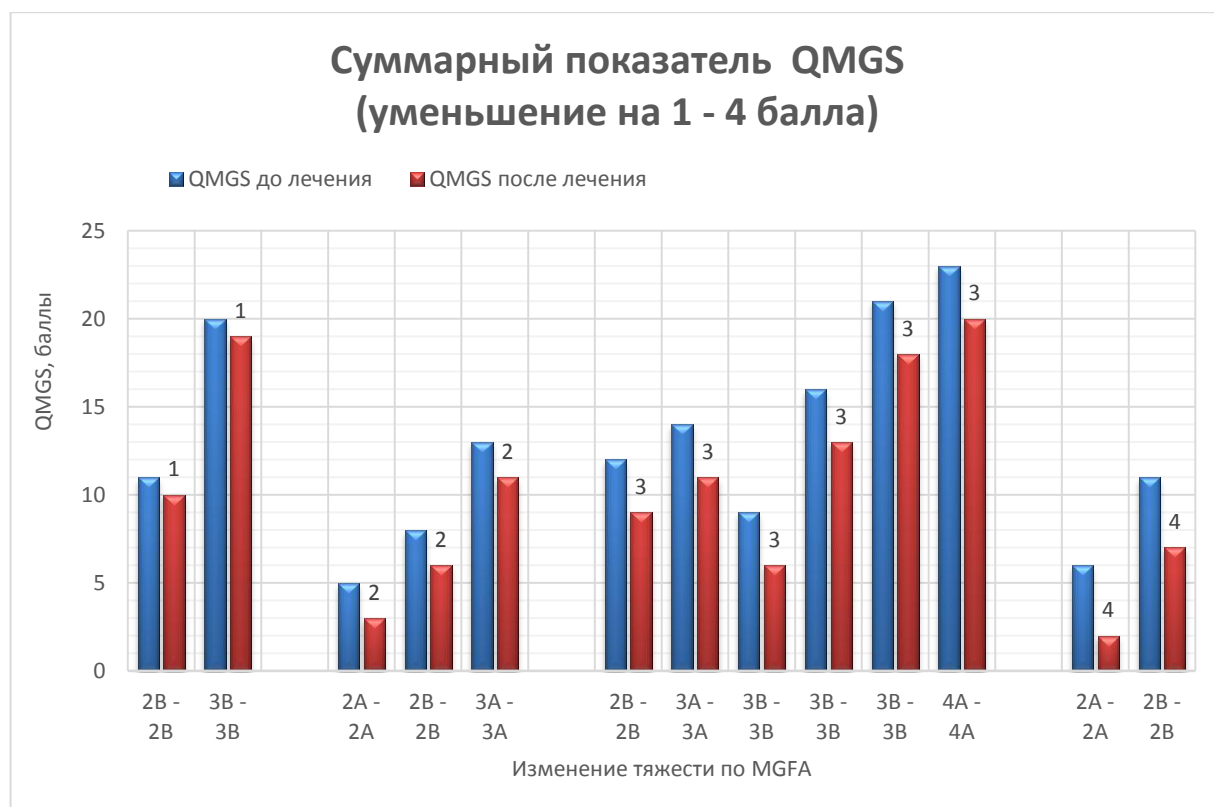


Рис. 20. Результаты анализа изменения суммарного показателя QMGS и степени тяжести клинических проявлений миастении (MGFA) до и после проведения озонотерапии

У 19 пациентов с миастенией после проведения озонотерапии суммарный показатель QMGS уменьшался на 5–12 баллов от исходных значений, при этом наблюдалось изменение степени тяжести по шкале MGFA (рис. 21).

Как следует из полученных данных, у 1 пациента с преимущественным поражением бульбарной мускулатуры умеренной степени тяжести (2B) после проведения лечения суммарный показатель QMGS уменьшился на 5 баллов от исходных значений с изменением степени тяжести с 2B до 2A. У 3 пациентов со средней степенью слабости туловищной мускулатуры (3A) и у 1 больного со средней степенью слабости бульбарной мускулатуры (3B) суммарный показатель QMGS снизился на 5 баллов с изменением степени тяжести по MGFA с 3A до 2A и с 3B до 2B соответственно.

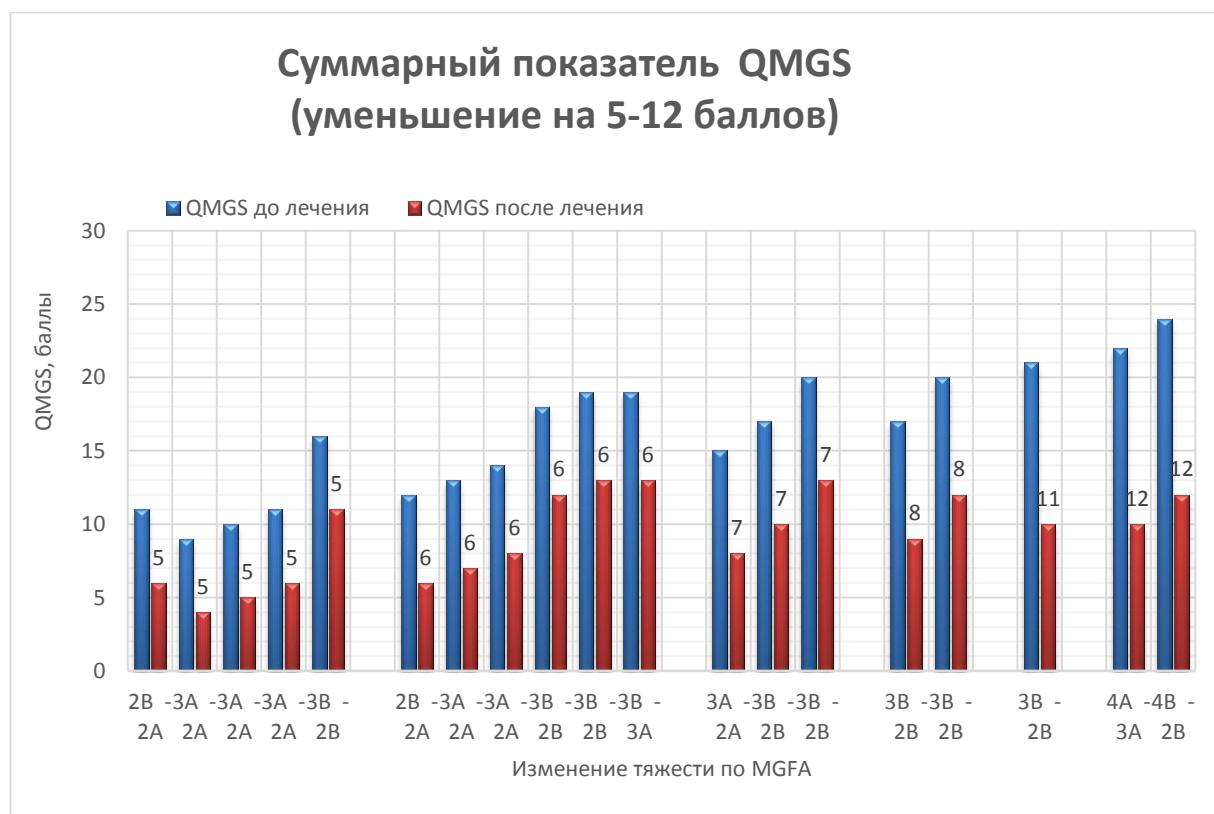


Рис. 21. Результаты анализа изменения суммарного показателя QMGs и степени тяжести клинических проявлений миастении (MGFA) до и после проведения озонотерапии

После проведенного лечения у 1 пациента с преимущественным поражением бульбарной мускулатуры умеренной степени тяжести (2B) суммарный показатель QMGs уменьшился на 6 баллов от исходных значений с изменением степени тяжести с 2B до 2A. У 2 пациентов со средней степенью слабости туловищной мускулатуры (3A) суммарный показатель QMGs снизился на 6 баллов с изменением степени тяжести по шкале MGFA с 3A до 2A. У 3 больных со средней степенью слабости бульбарной мускулатуры (3B) суммарный показатель уменьшился на 6 баллов с изменением степени тяжести у 2 пациентов с 3B до 2B, а у 1 человека – с 3B до 3A.

У 1 пациента со средней степенью слабости туловищной мускулатуры (3A) суммарный показатель QMGs снизился на 7 баллов с изменением степени тяжести по шкале MGFA с 3A до 2A. У 2 больных со средней степенью слабости

бульбарной мускулатуры (3В) суммарный показатель уменьшился на 7 баллов с изменением степени тяжести с 3В до 2В.

У 2 больных со средней степенью слабости бульбарной мускулатуры (3В) суммарный показатель снизился на 8 баллов с изменением степени тяжести по шкале MGFA с 3В до 2В.

Уменьшение суммарного показателя QMGS на 11 баллов наблюдалось у 1 больного миастенией со средней степенью слабости бульбарной мускулатуры (3В). После курса лечения степень тяжести по шкале MGFA у этого пациента изменилась с 3В до 2В.

На фоне озонотерапии у 1 пациента с тяжелой степенью слабости мышц туловища (4А) показатель QMGS снизился на 12 баллов с изменением степени по шкале MGFA с 4А до 3А, еще у 1 больного миастенией тяжелой степени слабости бульбарной мускулатуры (4В) суммарный показатель также уменьшился на 12 баллов с изменением степени тяжести с 4В до 2В.

Таким образом, после проведения курса озонотерапии уменьшение суммарного показателя QMGS на 5–12 баллов от исходных значений приводит к выраженному улучшению клинической картины с изменением степени тяжести по шкале MGFA у пациентов с миастенией.

Сравнительный анализ данных по Международной клинической классификации (MGFA) и количественной шкале оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS) до и после проведения курса озонотерапии показал, что выраженное улучшение клинической картины у 19 (59%) пациентов с миастенией сопровождалось изменением степени тяжести по шкале MGFA и уменьшением суммарного показателя QMGS на 5–12 баллов от исходных значений.

Клинический пример эффективности озонотерапии при миастении

Больной А., 55 лет, находился на стационарном лечении в неврологическом отделении клиники РостГМУ г. Ростова-на-Дону с жалобами на выраженную слабость во всем теле, усиливающуюся после физической активности,

периодическое двоение, опущение век, нарушение речи, глотания, звучности голоса с появлением стойкого «носового» оттенка, нарастающие при длительном разговоре, нарушение дыхания, одышку, учащенное сердцебиение, головокружение, периодическую шаткость при ходьбе, слабость мышц шеи, а также мускулатуры верхних и нижних конечностей. Симптоматика нарастает при физической нагрузке и во второй половине дня.

В 2004 году проведена тимомтимэктомия.

На момент обследования длительность заболевания составляла около 10 лет (то есть начало болезни примерно в 45 лет). Пациент принимал Калимин по 1 таблетке 4 раза в сутки, Метипред по 8 таблеток по 4 мг через день (32 мг).

В неврологическом статусе выявляется двусторонний асимметричный птоз, больше выраженный справа, нарастающий при фиксации взора. Офтальмопарез и диплопия при взгляде вверх. Выраженные дисфагия и дизартрия. Нарушено жевание пищи. Ограничение подвижности языка и мягкого неба. Снижена сила в мимической мускулатуре - 3 балла по 5-балльной шкале (MRC). Сила передней группы мышц шеи – 3 балла, задней группы – 2 балла. Слабость в дельтовидной мышце - 4 балла, в трехглавой мышце - 4 балла, в подвздошно-поясничной мышце - 3 балла. В остальных группах мышц сила соответствует конституциональной норме. Кашлевой толчок и экскурсия грудной клетки ослаблены. Положительный синдром патологической мышечной утомляемости после физической нагрузки - нарастание мышечной слабости на 1 балл после 3 приседаний. Мышечных атрофий нет. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга легкая шаткость без сторонности. Нарушений поверхностной и глубокой чувствительности не выявлено. Патологических знаков, менингеальных симптомов на момент осмотра не выявлено. Тазовые функции не нарушены.

Тяжесть клинических проявлений миастении, согласно Международной клинической классификации (Yaretzki A. III et al., 2000), у данного пациента оценена как 4B.

Выполнена прозеринавая проба. После подкожного введения 2,0 мл 0,05% раствора прозерина исчез птоз, нормализовалось глазодвижение, улучшилось глотание. Мягкое небо стало подвижным. Уменьшилась выраженность «носового» оттенка голоса, однако нормальная звонкость не появилась. Увеличилась на 1 балл мышечная сила в проксимальных отделах конечностей.

При проведении теста QMGS – 24 балла.

Титр антител к ацетилхолиновым рецепторам составил 15,7 нмоль/л (норма не более 0,5 нмоль/л).

На основании клинической картины и результатов дополнительных исследований был установлен диагноз: Миастения, генерализованная форма, с вовлечением в процесс преимущественно краниобульбарной мускулатуры, плохая компенсация на фоне приема антихолинэстеразных и кортикостероидных препаратов (4B по MGFA).

Было проведено 10 ежедневных сеансов озонотерапии.

На фоне проведенного лечения отмечается улучшение состояния в виде исчезновения птоза, офтальмопареза и двоения, улучшилось глотание и речь, при длительной нагрузке (счет до 40-50) появляется «носовой оттенок» голоса, восстановилась подвижность мягкого неба и языка. Мышечная сила увеличилась до 4 баллов в передней группе мышц шеи, до 4 баллов в задней группе, в верхних конечностях мышечная сила увеличилась до 5 баллов, в нижних конечностях - до 4 баллов. Кашлевой толчок и экскурсия грудной клетки ослаблены. Положительный синдром патологической мышечной утомляемости.

При проведении теста QMGS - 12 баллов. В результате проведенного лечения отмечалось клиническое улучшение до 2B по MGFA.

При повторном исследовании крови содержание антител к АХР составило 14,69 нмоль/л.

Таким образом, при проведении озонотерапии у пациента наблюдалось клиническое улучшение в виде уменьшения степени тяжести болезни с 4B до 2B по MGFA, уменьшения концентрации антител на 7 %.

ГЛАВА 6. ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА И ОЗОНОТЕРАПИИ

Комбинированное лечение, включавшее плазмаферез и озонотерапию, проводилось у 16 пациентов (12 женщин и 4 мужчин) в возрасте от 23 до 76 лет (в среднем $48,5 \pm 17,5$ года) с генерализованной формой миастении.

Клиническая картина обследованных пациентов оценивалась по наличию и частоте вовлечения в патологический процесс различных групп мышц у каждого пациента. Проводилась оценка мышечной силы по 5-балльной шкале MRC в экстраокулярной, мимической, жевательной, бульбарной и дыхательной мускулатуре, а также в мышцах туловища и конечностей.

Результаты изучения частоты поражения отдельных мышечных групп у пациентов с миастенией до плазмафереза представлены на рис. 22.

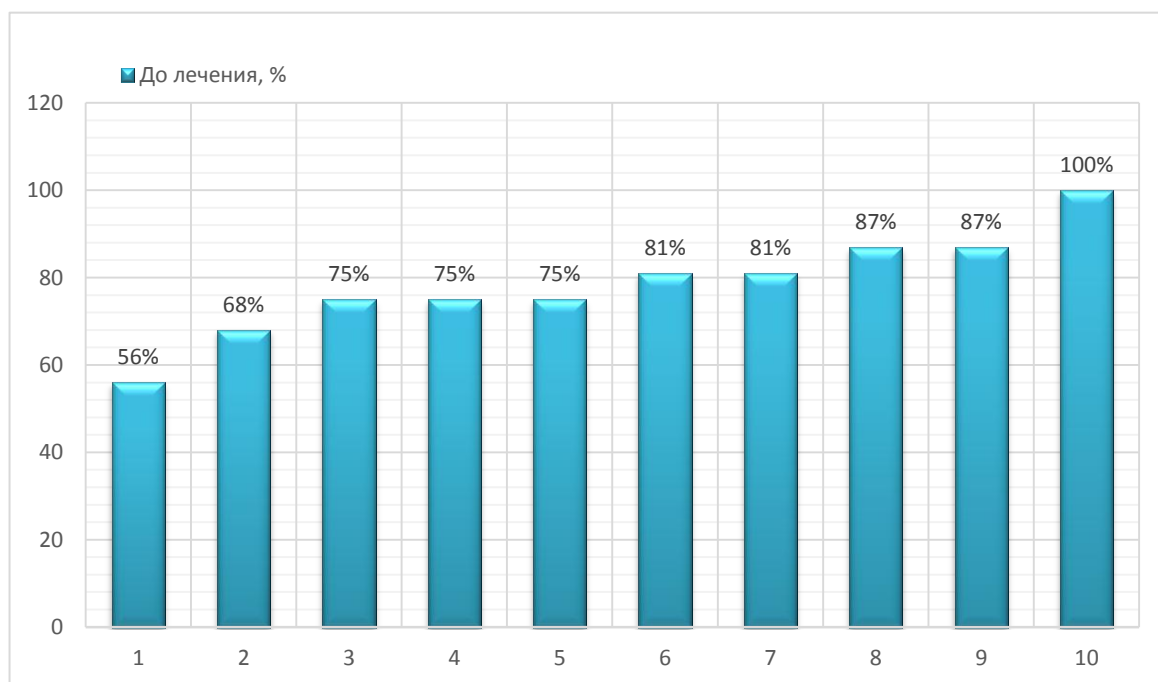


Рис. 22. Клинический паттерн больных миастенией

По оси ординат – частота выявления симптома (в %); по оси абсцисс – симптомы, выявленные у больных миастенией до плазмафереза:

- 1) слабость жевательных мышц – 9 (56%) человек;

- 2) нарушение дыхания – 11 (68%) человек;
- 3) нарушение глотания – 12 (75%) человек;
- 4) нарушение фонации и речи – 12 (75%) человек;
- 5) слабость мимических мышц – 12 (75%) человек;
- 6) глазодвигательные нарушения -13 (81%) человек;
- 7) птоз – 13 (81%) человек;
- 8) слабость мышц шеи – 14 (87%) человек;
- 9) слабость мышц нижних конечностей – 14 (87%) человек;
- 10) слабость мышц верхних конечностей – 16 (100%) человек.

Как следует из приведенных данных, клинический паттерн больных миастенией до лечения характеризовался частым вовлечением мышц верхних (100%) и нижних (87%) конечностей, а также мышц шеи (87%). В 81% случаев у пациентов наблюдался птоз и глазодвигательные нарушения. У большинства больных выявлялись бульбарные (75%) и дыхательные (68%) нарушения, а также поражение мимической мускулатуры (75%). У 56% отмечалось вовлечение в патологический процесс жевательной мускулатуры.

Проведен сравнительный анализ показателей по Международной клинической классификации (MGFA) и количественной шкале оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS) до и после проведения курса плазмафереза, а также после совместного применения плазмафереза и озонотерапии.

Распределение пациентов в абсолютных цифрах и процентном соотношении в зависимости от степени тяжести клинических проявлений до плазмафереза представлено в табл. 15.

Данные табл. 15 показывают, что в группах пациентов (по 44% в каждой группе), которым проводился курс плазмафереза, были преимущественно больные с умеренной (2А; 2В) и со средней тяжестью (3А; 3В) течения миастении по шкале MGFA. С тяжелой степенью (4А; 4В) заболевания наблюдалось 12% пациентов.

Таблица 15. Тяжесть клинических проявлений миастении до начала лечения (абс. (%))

Тяжесть клинических проявлений миастении (согласно MGFA)	Количество больных до плазмафереза (n=16)	Средний показатель QMGS до плазмафереза, баллы
1	0 (0%)	–
2	7 (44%)	–
2A	2	10,5 ± 2,12
2B	5	11,6 ± 1,52
3	7 (44%)	–
3A	2	15,0 ± 1,41
3B	5	19,0 ± 4,12
4	2 (12%)	–
4A	1	21 ± 0
4B	1	26 ± 0

Из полученных результатов следует, что при легких проявлениях генерализованной формы миастении без вовлечения бульбарной мускулатуры (2A) показатель QMGS составлял от 8,38 до 12,62 балла, при легком поражении бульбарной мускулатуры (2B) – от 10,08 до 13,12 балла. У пациентов со средней тяжестью генерализованной миастении без бульбарных расстройств (3A) показатель QMGS варьировал от 13,59 до 16,41 балла, а при наличии бульбарных нарушений (3B) — от 14,88 до 23,12 балла. У тяжелого больного с преимущественной слабостью мышц туловища и конечностей (4A) показатель

QMGS составлял 21 балл, а у пациента с бульбарными нарушениями (4B) — 26 баллов.

Изменение распределения пациентов в абсолютных и относительных значениях по степени тяжести клинических проявлений миастении после проведения плазмафереза отображено в табл. 16.

Таблица 16. Изменение тяжести клинических проявлений миастении после плазмафереза

Тяжесть клинических проявлений миастении (согласно MGFA)	Количество больных после плазмафереза (n=16)	Средний показатель QMGS после плазмафереза, баллы
1	0	0
2	14 (87%)	—
2A	10	$5,9 \pm 2,33$
2B	4	$8,8 \pm 3,56$
3	2 (13%)	—
3A	1	$14,0 \pm 0$
3B	1	$16,0 \pm 0$
4	0 (0%)	—
4A	0	—
4B	0	—

Из полученных данных следует, что на фоне проведенного курса лечения изменилось распределение пациентов по степени тяжести в сторону уменьшения количества больных миастенией относящихся к группам 2В, 3А, 3В, 4А и 4В, и увеличения количества больных в группе с более легкой формой заболевания (2А) (рис. 2). Таким образом, после плазмафереза общее количество пациентов с умеренной степенью тяжести заболевания (2А; 2В) увеличилось с 7 (44%) до 14 (87%) больных миастенией. В группе со средней тяжестью течения миастении (3А; 3В) количество пациентов уменьшилось с 7 (44%) до 2 (13%) пациентов, а в группе с тяжелой степенью тяжести (4А; 4В) до лечения было 2 (7%) пациента, а после проведения плазмафереза больные в данной группе отсутствовали.

Изменение распределения пациентов по степени тяжести клинических проявлений миастении после дополнительного применения озонотерапии представлено в табл. 17.

Таблица 17. Изменение тяжести клинических проявлений миастении после озонотерапии (абс. (%))

Тяжесть клинических проявлений миастении (согласно MGFA)	Количество больных после озонотерапии (n=16)	Средний показатель QMGS после озонотерапии, баллы
1	0	0
2	15 (94%)	–
2А	10	2,8 ± 1,14
2В	5	7,0 ± 5,05
3	1(6%)	–

Продолжение таблицы 17

3A	1	10,0 ± 0
3B	0	—
4	0 (0%)	—
4A	0	—
4B	0	—

Из данных следует, что на фоне проведенного курса лечения изменилось распределение пациентов по степени тяжести в сторону уменьшения количества больных миастенией, относящихся к группе 3B, и увеличения количества больных в группе с более легкой формой заболевания (2B) (рис. 23).

Таким образом, после дополнительного применения озонотерапии общее количество пациентов с умеренной степенью тяжести заболевания (2A; 2B) увеличилось с 14 (87%) до 15 (94%), со средней тяжестью течения миастении (3A; 3B) – уменьшилось с 2 (13%) до 1 (6%), с тяжелой степенью тяжести (4A; 4B) больные миастенией отсутствовали.

После проведения плазмафереза средний показатель QMGS во всех группах уменьшался с 6 до 40%. При легких проявлениях миастении без вовлечения бульбарной мускулатуры (2A) показатель QMGS варьировал от 3,57 до 8,23 балла с уменьшением среднего значения на 44%, а при легком поражении бульбарной мускулатуры (2B) – от 5,24 до 12,36 балла и уменьшением среднего показателя на 24%. У пациентов со средней тяжестью заболевания без бульбарных расстройств (3A) показатель QMGS составил 14,0 баллов со снижением среднего значения на 6%, а при наличии бульбарных нарушений (3B) — 16,0 баллов с уменьшением среднего показателя на 15%.

После проведения плазмафереза в группе с умеренной степенью тяжести без вовлечения бульбарной мускулатуры (2A) количество пациентов увеличилось

в 5 раз. В остальных группах отмечалось уменьшение числа больных миастенией. В группе с умеренным поражением бульбарной мускулатуры (2В) количество пациентов сократилось на 20%. Наблюдалось уменьшение количества больных со средней тяжестью заболевания без бульбарных расстройств (3А) на 50%, а при наличии бульбарных нарушений (3В) — на 80%. После курса лечения тяжелые пациенты с преимущественной слабостью мышц туловища и конечностей (4А), а также с бульбарными нарушениями (4В) отсутствовали.

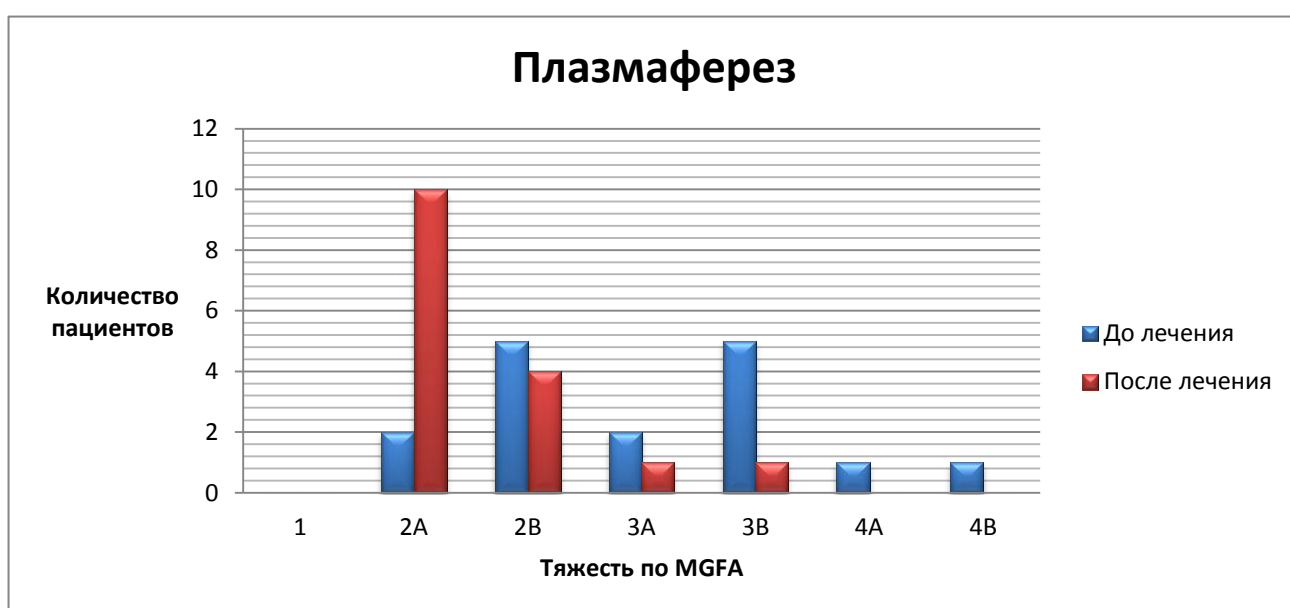


Рис. 23. Тяжесть миастении у 16 пациентов до и после проведения курса плазмафереза

По оси абсцисс — степень выраженности клинических проявлений миастении (по MGFA); по оси ординат — количество пациентов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у большинства пациентов (75%) на фоне применения плазмафереза наблюдается положительная клиническая динамика по шкале MGFA с уменьшением количества больных миастенией, относящихся к группам 2В, 3А, 3В, 4А и 4В, на 20% – 80% (рис. 23).

На фоне дополнительного применения озонотерапии после плазмафереза средний показатель QMGS во всех группах уменьшался с 20 до 52%. При легких

проявлениях миастении без вовлечения бульбарной мускулатуры (2А) показатель QMGS варьировал от 1,66 до 3,94 балла с уменьшением среднего значения на 52%, а при легком поражении бульбарной мускулатуры (2В) – от 1,95 до 12,05 балла и уменьшением среднего показателя на 20%. У пациентов со средней тяжестью заболевания без бульбарных расстройств (3А) показатель QMGS составил 10,0 баллов со снижением среднего значения на 28%. Пациенты со средней степенью тяжести с бульбарными нарушениями и с тяжелой степенью тяжести отсутствовали.

После дополнительного проведения озонотерапии в группе с умеренной степенью тяжести без вовлечения бульбарной мускулатуры (2А) количество пациентов не изменилось. В группе с умеренным поражением бульбарной мускулатуры (2В) количество пациентов увеличилось на 6% – с 4 (25%) до 5 (31%) человек. Количество больных со средней тяжестью заболевания без бульбарных расстройств (3А) после лечения не изменилось. После курса лечения пациенты со средней степенью тяжести с бульбарными расстройствами (3В) и тяжелые пациенты (4А; 4В) отсутствовали (рис. 24).

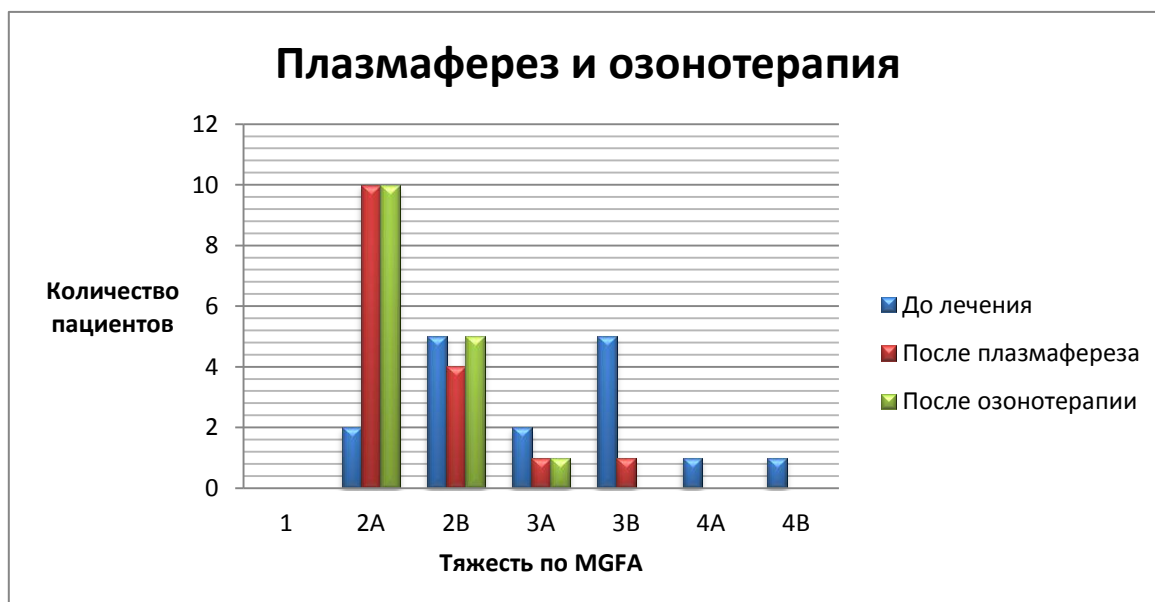


Рис. 24. Тяжесть миастении у 16 пациентов до и после проведения курса плазмафереза и озонотерапии

По оси абсцисс – степень выраженности клинических проявлений миастении (по MGFA), по оси ординат – количество пациентов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у 6% пациентов на фоне дополнительного применения озонотерапии наблюдается положительная клиническая динамика по шкале MGFA с уменьшением количества больных миастенией на 1 человека в группе 3В.

В результате совместного применения плазмафереза и озонотерапии у 81% пациентов с миастенией отмечалась положительная клиническая динамика по шкале MGFA с уменьшением количества больных, относящихся к группам 2В, 3А, 3В, 4А и 4В (рис.25).



Рис. 25. Клиническая эффективность совместного применения плазмафереза и озонотерапии по шкале MGFA

Проведен анализ изменения степени тяжести по шкале MGFA у каждого пациента в отдельности до и после проведения курса плазмафереза и озонотерапии (табл. 4). Из полученных данных следует, что после плазмафереза у 12 (75%) пациентов наблюдалось выраженное клиническое улучшение с изменением степени тяжести по шкале MGFA, а у 4 (25%) больных степень

тяжести по шкале MGFA не изменялась. Среди больных миастенией с положительным клиническим эффектом, сопровождавшимся изменением степени тяжести, преобладали пациенты с умеренной и средней тяжестью заболевания с поражением бульбарной мускулатуры (2В, 3В). После дополнительного проведения озонотерапии у 1 (6%) пациента со средней степенью тяжести с бульбарными расстройствами (3В) отмечалось выраженное улучшение клинической картины заболевания с изменением степени тяжести по MGFA. У остальных 15 (94%) больных миастенией степень тяжести по шкале MGFA не изменялась.

Клиническая динамика после проведения плазмафереза и озонотерапии представлена в табл. 18.

Таблица 18. Динамика тяжести заболевания (согласно шкале MGFA) на фоне проведения плазмафереза и озонотерапии

Пациенты с клиническим улучшением	Количество пациентов	
	после плазмафереза (n=12)	после озонотерапии (n=1)
2В – 2А	3	—
3А – 2А	2	—
3В – 2А	3	—
3В – 2В	2	1
4А – 3А	1	—
4В – 3В	1	—

Продолжение таблицы 18

Пациенты без клинического эффекта	Количество пациентов	
	после плазмафереза (n=4)	после озонотерапии (n=15)
2А – 2А	2	10
2В – 2В	2	4
3А – 3А	–	1

После проведения плазмафереза из 12 больных миастенией с положительным клиническим эффектом у 3 человек наблюдалось выраженное клиническое улучшение в виде уменьшения тяжести болезни с 3В до 2А. У 9 человек отмечалась умеренно выраженная компенсация двигательных нарушений. Из них у 3 пациентов с легкими проявлениями миастении наблюдалось клиническое улучшение с уменьшением тяжести миастении с 2В до 2А. Из 4 больных с изначально средней степенью тяжести заболевания у 2 наблюдалось уменьшение тяжести болезни с 3А до 2А, а у 2 – с 3В до 2В. У 2 пациентов с достаточно тяжелым течением заболевания зафиксировано уменьшение тяжести болезни с 4А до 3А и с 4В до 3В.

После дополнительного проведения озонотерапии выраженное клиническое улучшение с изменением тяжести заболевания с 3В до 2В отмечалось у 1 больного миастенией.

После проведения плазмафереза у 4 пациентов с умеренной степенью тяжести (2А и 2В) отсутствовал выраженный клинический эффект по шкале MGFA, из них 2 больных были с умеренной степенью тяжести без вовлечения бульбарной мускулатуры (2А), а 2 человека – с умеренным поражением бульбарной мускулатуры (2В). Таким образом, у пациентов с более легкими

формами заболевания не отмечалось выраженного улучшения клинической картины с изменением степени тяжести по шкале MGFA после проведения плазмафереза.

В результате дополнительного проведения озонотерапии у 15 больных миастенией не наблюдалось выраженного клинического эффекта. Их них 10 больных были с умеренной степенью тяжести без вовлечения бульбарной мускулатуры (2A), 4 пациента – с умеренным поражением бульбарной мускулатуры (2B), а еще у 1 человека наблюдалось преобладание средней степени слабости мышц туловища (3A). Исходя из полученных данных, у пациентов с легкими формами миастении после дополнительного проведения озонотерапии также не отмечалось выраженного клинического улучшения с изменением степени тяжести по шкале MGFA.

Анализ изменения степени тяжести по шкале MGFA у каждого пациента в отдельности до лечения, а также после проведения плазмафереза и озонотерапии представлен на рис. 26.

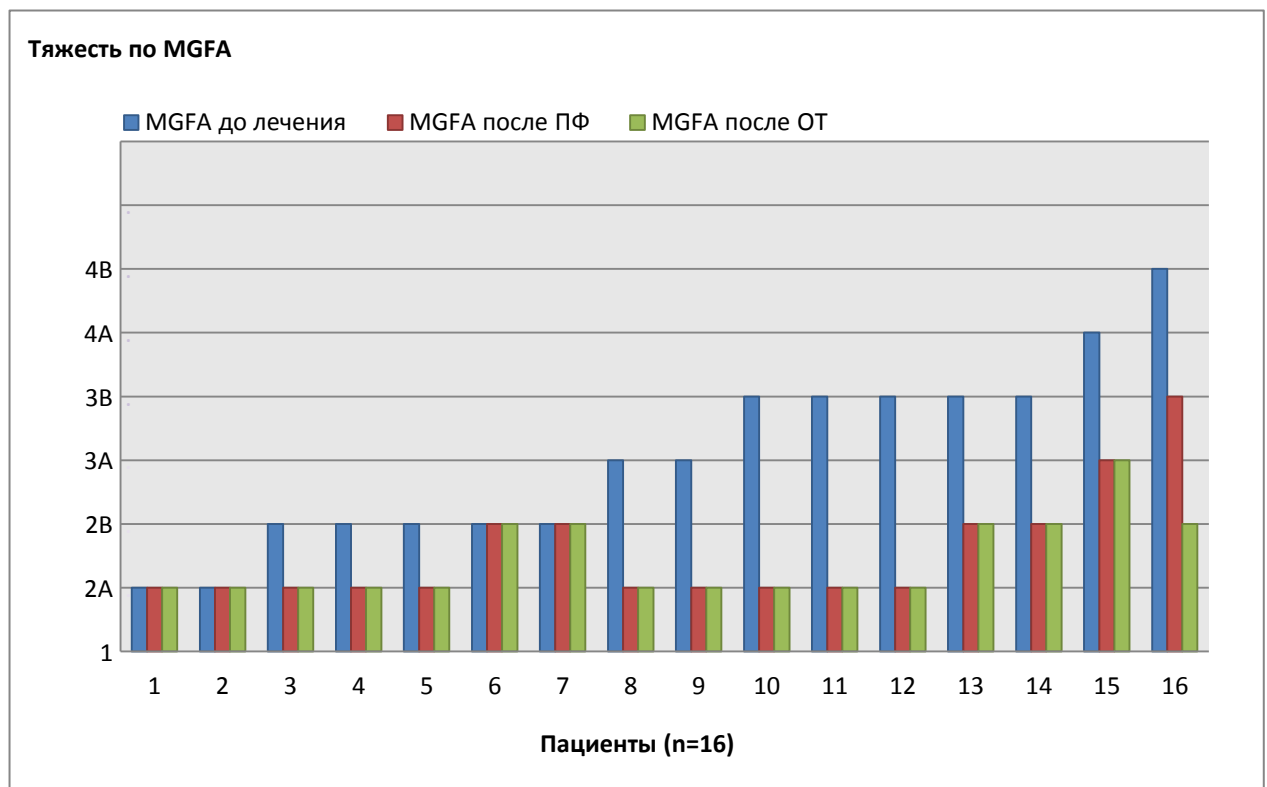


Рис. 26. Изменение тяжести миастении по шкале MGFA у пациентов до лечения и после проведения плазмафереза и озонотерапии

Синяя окраска – тяжесть до лечения, красная – после проведения плазмафереза, зеленая – после проведения озонотерапии.

Таким образом, всех пациентов в зависимости от эффекта по Международной клинической классификации (MGFA) после проведения плазмафереза и озонотерапии можно разделить на 2 группы:

1. Выраженное клиническое улучшение и изменение степени по MGFA: а) после плазмафереза – 12 (75%) пациентов, б) после озонотерапии – 1 (6%) больной.

2. Отсутствие выраженного клинического улучшения и изменения степени по MGFA: а) после плазмафереза – 4 (25%) пациента, б) после озонотерапии – 15 (94%) больных.

Согласно представленным данным, у 75% больных миастенией после плазмафереза наблюдался положительный клинический эффект с изменением степени по шкале MGFA, а в 25% случаев степень тяжести по шкале MGFA не изменялась (рис. 27). После дополнительного применения озонотерапии в 6% случаев у пациентов отмечался выраженный клинический эффект с изменением степени тяжести по шкале MGFA, а в 94% случаев – степень тяжести по шкале MGFA оставалась без изменения (рис. 28).



Рис. 27. Клиническая эффективность плазмафереза по шкале MGFA у больных миастенией (абс. (%))



Рис. 28. Клиническая эффективность дополнительного применения озонотерапии по шкале MGFA у больных миастенией (абс. (%))

Выраженное клиническое улучшение и изменение степени по шкале MGFA у пациентов с миастенией сопровождалось исчезновением миастенических симптомов в различных группах мышц (полная компенсация).

Показатели полной компенсации миастенических симптомов в отдельных мышечных группах после проведения плазмафереза представлены в табл. 19.

Таблица 19. Показатели полной компенсации симптомов миастении после применения плазмафереза (абс., %)

Миастенический симптом	Полная компенсация миастенических симптомов после плазмафереза (n=16)	
	абс.	%
Птоз (n=13)	3	23
Глазодвигательные нарушения (n=13)	4	30
Слабость мимических мышц (n=12)	3	25
Слабость жевательных мышц (n=9)	5	55
Нарушения глотания (n=12)	8	66
Нарушение фонации и речи (n=12)	5	41
Нарушение дыхания (n=11)	4	36
Слабость мышц шеи (n=14)	3	21
Слабость мышц верхних конечностей (n=16)	6	37

Подолжение таблицы 19

Слабость мышц нижних конечностей (n=14)	7	50
--	---	----

После проведения плазмафереза отмечалось отчетливое клиническое улучшение функций глотания – у 8 (66%) пациентов, жевания – у 5 (55%), фонации и речи – у 5 (41%) человек. У 7 (50%) больных восстановилась сила в мышцах нижних конечностей до 5 баллов по шкале MRC, а у 6 (37%) пациентов – в мышцах верхних конечностей. Наблюдался полный регресс мышечной слабости в следующих группах мышц: дыхательных – у 4 (36%) человек, глазодвигательных – у 4 (30%), мимических – у 3 (25%) больных. На фоне проведенного лечения у 3 (23%) пациентов отмечалось исчезновение птоза. У 3 (21%) человек восстановилась мышечная сила до 5 баллов по шкале MRC в шейной мускулатуре.

Показатели полной компенсации миастенических симптомов в отдельных мышечных группах после дополнительного проведения озонотерапии представлены в табл. 20.

Таблица 20. Показатели полной компенсации симптомов миастении после применения озонотерапии (абс., %)

Миастенический симптом	Полная компенсация миастенических симптомов после озонотерапии (n=16)	
	абс.	%
Птоз (n=10)	2	20

Продолжение таблицы 20

Глазодвигательные нарушения (n=9)	3	33
Слабость мимических мышц (n=9)	3	33
Слабость жевательных мышц (n=4)	0	0
Нарушения глотания (n=4)	1	25
Нарушение фонации и речи (n=7)	3	42
Нарушение дыхания (n=7)	5	71
Слабость мышц шеи (n=11)	6	54
Слабость мышц верхних конечностей (n=10)	3	30
Слабость мышц нижних конечностей (n=7)	2	28

После проведения озонотерапии у 5 (71%) пациентов отмечалось отчетливое клиническое улучшение функции дыхания. У 6 (54%) человек восстановилась мышечная сила до 5 баллов по шкале MRC в шейной мускулатуре. На фоне лечения у 3 (42%) человек восстановились фонация и речь.

Полный регресс мышечной слабости наблюдался в мимических мышцах – у 3 (33%) больных, а также в глазодвигательных мышцах – у 3 (33%) пациентов. У 3 (30%) человек восстановилась сила в мышцах верхних конечностей до 5 баллов по шкале MRC, а у 2 (28%) пациентов – в мышцах нижних конечностей. У 1 (25%) больного миастенией нормализовалось глотание, а у 2 (20%) человек отмечалось исчезновение птоза.

Полученные результаты представлены на рис. 29.

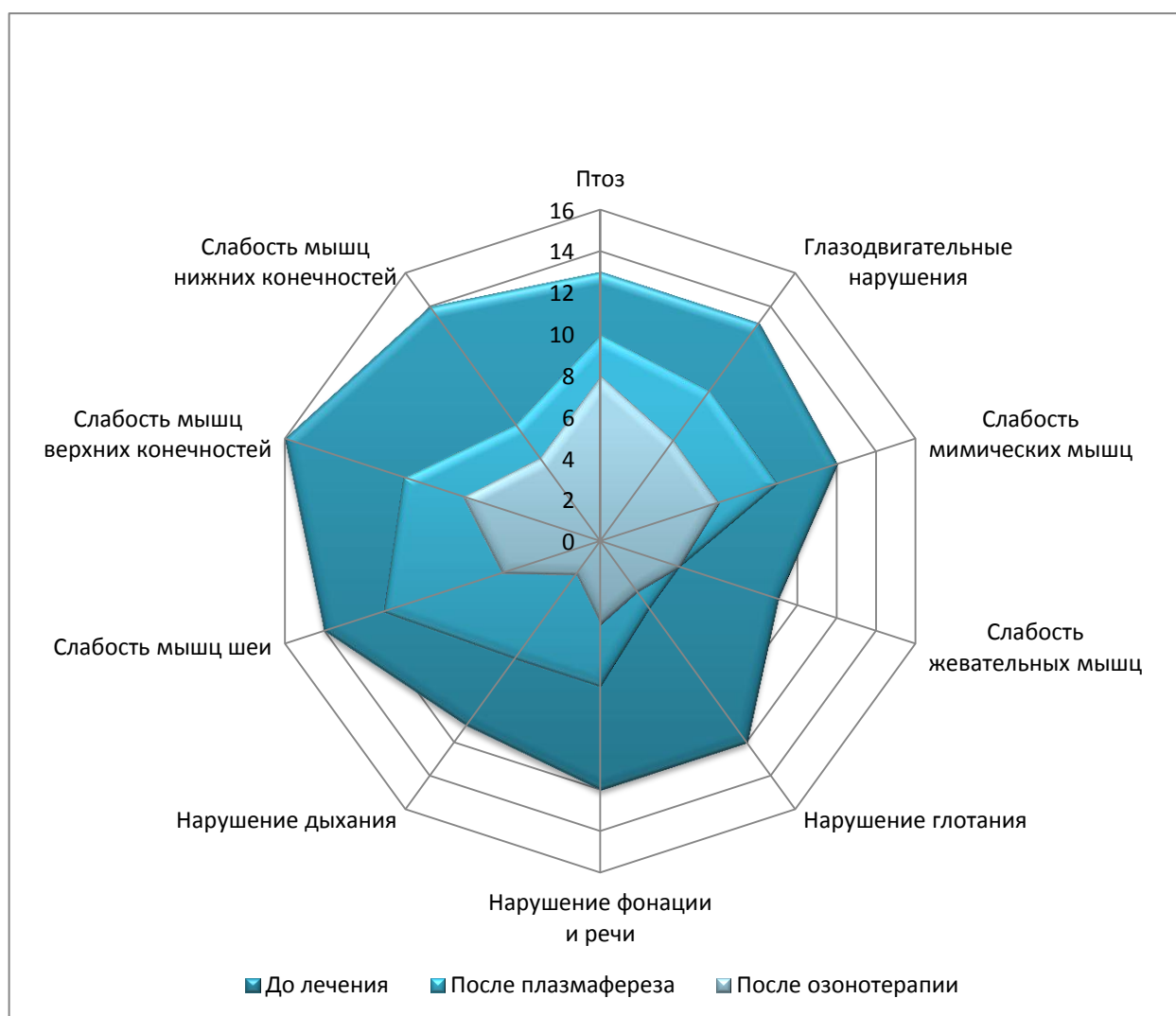


Рис. 29. Показатели миастенических симптомов до лечения и показатели полной компенсации симптомов в абсолютных цифрах после проведения плазмафереза и озонотерапии у больных миастенией

После проведения плазмафереза отсутствие компенсации миастенических симптомов в большинстве случаев наблюдалось в мимических (41%) и глазодвигательных (38%) мышцах. Отсутствовала положительная клиническая динамика у 33% пациентов с нарушением фонации и речи, у 30% больных миастенией с птозом, а также у пациентов со слабостью в мышцах верхних (31%) и нижних (21%) конечностей. У 8% больных после лечения сохранялись нарушения глотания, а у 7% – слабость шейных мышц.

Показатели отсутствия компенсации миастенических симптомов в отдельных мышечных группах после проведения плазмафереза представлены в табл. 21.

Таблица 21. Показатели отсутствия компенсации симптомов миастении после применения плазмафереза (абс., %)

Миастенический симптом	Отсутствие компенсации миастенических симптомов после плазмафереза (n = 16)	
	абс.	%
Птоз (n=13)	4	30
Глазодвигательные нарушения (n=13)	5	38
Слабость мимических мышц (n=12)	5	41
Слабость жевательных мышц (n=9)	0	—
Нарушения глотания (n=12)	1	8

Продолжение таблицы 21

Нарушение фонации и речи (n=12)	4	33
Нарушение дыхания (n=11)	0	–
Слабость мышц шеи (n=14)	1	7
Слабость мышц верхних конечностей (n=16)	5	31
Слабость мышц нижних конечностей (n=14)	3	21

Результаты сравнительного анализа компенсации и отсутствия компенсации миастенических симптомов у пациентов после плазмафереза представлены в абсолютных значениях на рис. 30.

После дополнительного проведения озонотерапии отсутствие компенсации миастенических симптомов наблюдалось в жевательных мышцах в 100% случаев. У 75% пациентов сохранялись нарушения глотания, положительная клиническая динамика отсутствовала в следующих группах мышц: в мускулатуре верхних (70%) и нижних (57%) конечностей, в глазодвигательных мышцах (55%). После лечения у 50% пациентов сохранялся птоз, у 33% – слабость в мимических мышцах, у 28% больных наблюдались нарушения фонации и речи. У 27% пациентов миастенией на фоне проведения озонотерапии сохранялась слабость шейных мышц, у 14% – слабость дыхательной мускулатуры.



Рис. 30. Динамика миастенических симптомов в абсолютных цифрах на фоне проведения плазмафереза у больных миастенией

Показатели отсутствия компенсации миастенических симптомов в отдельных мышечных группах после проведения озонотерапии представлены в табл. 22.

Результаты сравнительного анализа компенсации и отсутствия компенсации миастенических симптомов у пациентов после озонотерапии представлены на рис. 31.

Таблица 22. Отсутствие компенсации симптомов миастении после озонотерапии (абс., %)

Миастенический симптом	Отсутствие компенсации миастенических симптомов после озонотерапии (n = 16)	
	абс.	%
Птоз (n=10)	5	50
Глазодвигательные нарушения (n=9)	5	55
Слабость мимических мышц (n=9)	3	33
Слабость жевательных мышц (n=4)	4	100
Нарушения глотания (n=4)	3	75
Нарушение фонации и речи (n=7)	2	28
Нарушение дыхания (n=7)	1	14
Слабость мышц шеи (n=11)	3	27

Продолжение таблицы 22

Слабость мышц верхних конечностей (n=10)	7	70
Слабость мышц нижних конечностей (n=7)	4	57



Рис. 31. Динамика миастенических симптомов в абсолютных цифрах на фоне проведения озонотерапии у больных миастенией

Проведен сравнительный анализ по количественной шкале оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS) до и после проведения курса

плазмафереза и озонотерапии, результаты которого представлены на рис. 32 и на рис. 33.

После проведения плазмафереза у 1 пациента с бульбарными нарушениями умеренной степени тяжести (2B) суммарный показатель QMGS уменьшался на 2 балла, у 2 больных миастенией с умеренной степенью тяжести (2A и 2B) – на 5 баллов, у 1 пациента с умеренной степенью тяжести без бульбарных нарушений (2A) – на 6 баллов от исходных значений. При этом степень тяжести по шкале MGFA у всех 4 больных миастенией не изменялась.

На фоне лечения у 2 других больных миастенией с преимущественным поражением бульбарной мускулатуры умеренной степени тяжести (2B) уменьшался суммарный показатель QMGS также на 5 баллов от исходных значений, однако при этом наблюдалось выраженное клиническое улучшение с изменением степени тяжести по шкале MGFA с 2B до 2A.

Таким образом, после проведения плазмафереза у 4 больных миастенией наблюдалось уменьшение суммарного показателя QMGS на 2, 5 и 6 баллов от исходных значений без изменения степени тяжести по шкале MGFA, а у 2 других пациентов отмечалось снижение суммарного показателя QMGS на 5 баллов от исходных значений, но с выраженным улучшением клинической картины и с изменением степени тяжести по шкале MGFA (рис. 32).

После дополнительного применения озонотерапии у 15 больных степень тяжести по шкале MGFA осталась без изменения. У 4 больных миастенией с умеренной степенью тяжести без бульбарных нарушений (2A) и у 1 пациента с преобладанием слабости бульбарной мускулатуры умеренной степени (2B) суммарный показатель QMGS уменьшался на 1 балл от исходных значений. У 1 больного с бульбарными нарушениями умеренной степени тяжести (2B) и у 1 пациента без бульбарных нарушений умеренной степени тяжести (2A) показатель QMGS снизился на 2 и 3 балла соответственно.

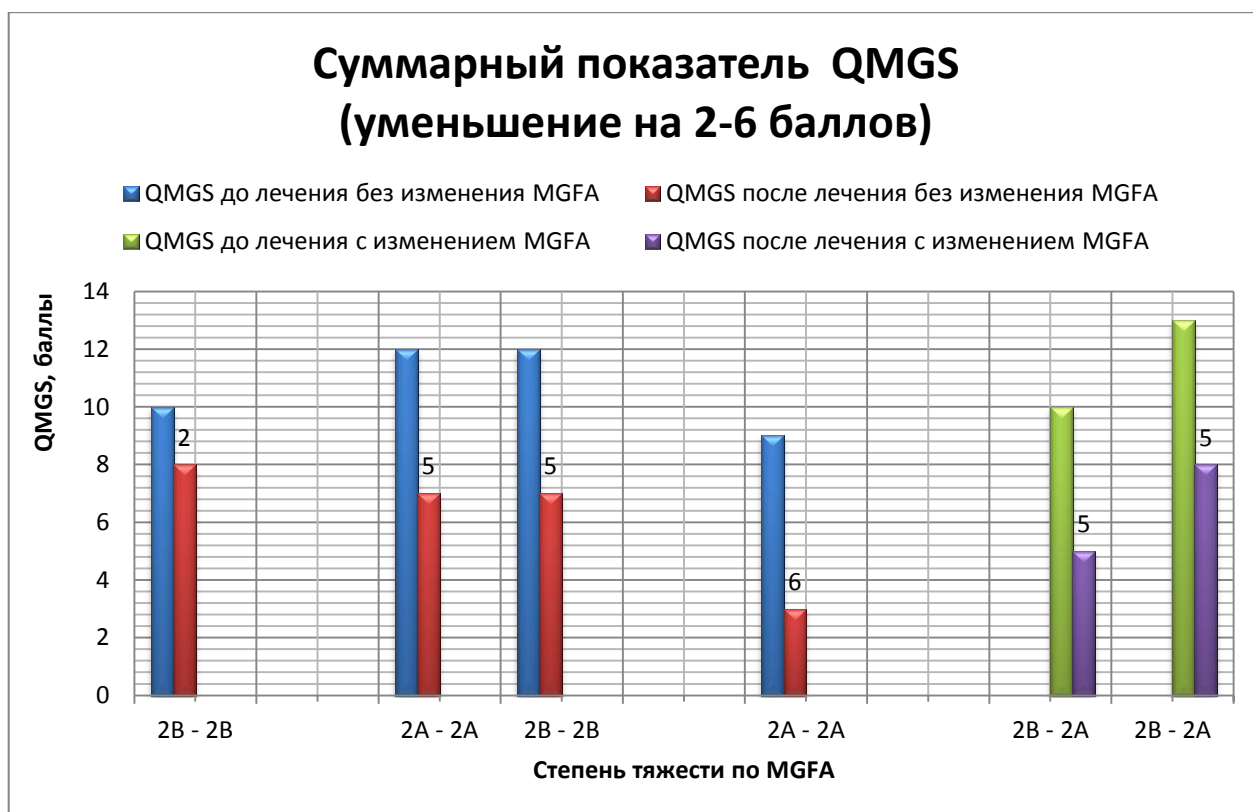


Рис. 32. Анализ изменения суммарного показателя QMGs и степени тяжести клинических проявлений миастении (MGFA) до и после проведения плазмафереза

На фоне проведенного лечения у 4 человек наблюдалось уменьшение суммарного показателя на 4 балла от исходных значений. Из них 2 больных были с нарушениями умеренной степени тяжести без бульбарных нарушений (2A) и 1 человек с бульбарными нарушениями (2B), еще 1 пациент – со средней степенью тяжести без бульбарных нарушений (3A). У 2 больных с умеренной степенью тяжести без поражения бульбарной мускулатуры (2A) и у 1 пациента с преобладанием бульбарных нарушений умеренной степени (2B) суммарный показатель QMGs снизился на 5 баллов. У 1 больного миастенией с умеренной степенью тяжести (2A) показатель QMGs уменьшился на 6 баллов от исходных значений (рис. 12).

В результате полученных данных после дополнительного лечения озono-кислородной смесью у 1 больного миастенией с преимущественным поражением

бульбарной мускулатуры средней степени тяжести (3B) также уменьшался суммарный показатель QMGs на 5 баллов от исходных значений, однако при этом наблюдалось выраженное клиническое улучшение с изменением степени тяжести с 3B до 2B по шкале MGFA (рис. 33).

Таким образом, после проведения озонотерапии у 15 больных миастенией наблюдалось уменьшение суммарного показателя QMGs на 1–6 баллов от исходных значений без изменения степени тяжести по шкале MGFA, а у 1 пациента отмечалось снижение суммарного показателя QMGs на 5 баллов от исходных значений, но с выраженным улучшением клинической картины и изменением степени тяжести по шкале MGFA.

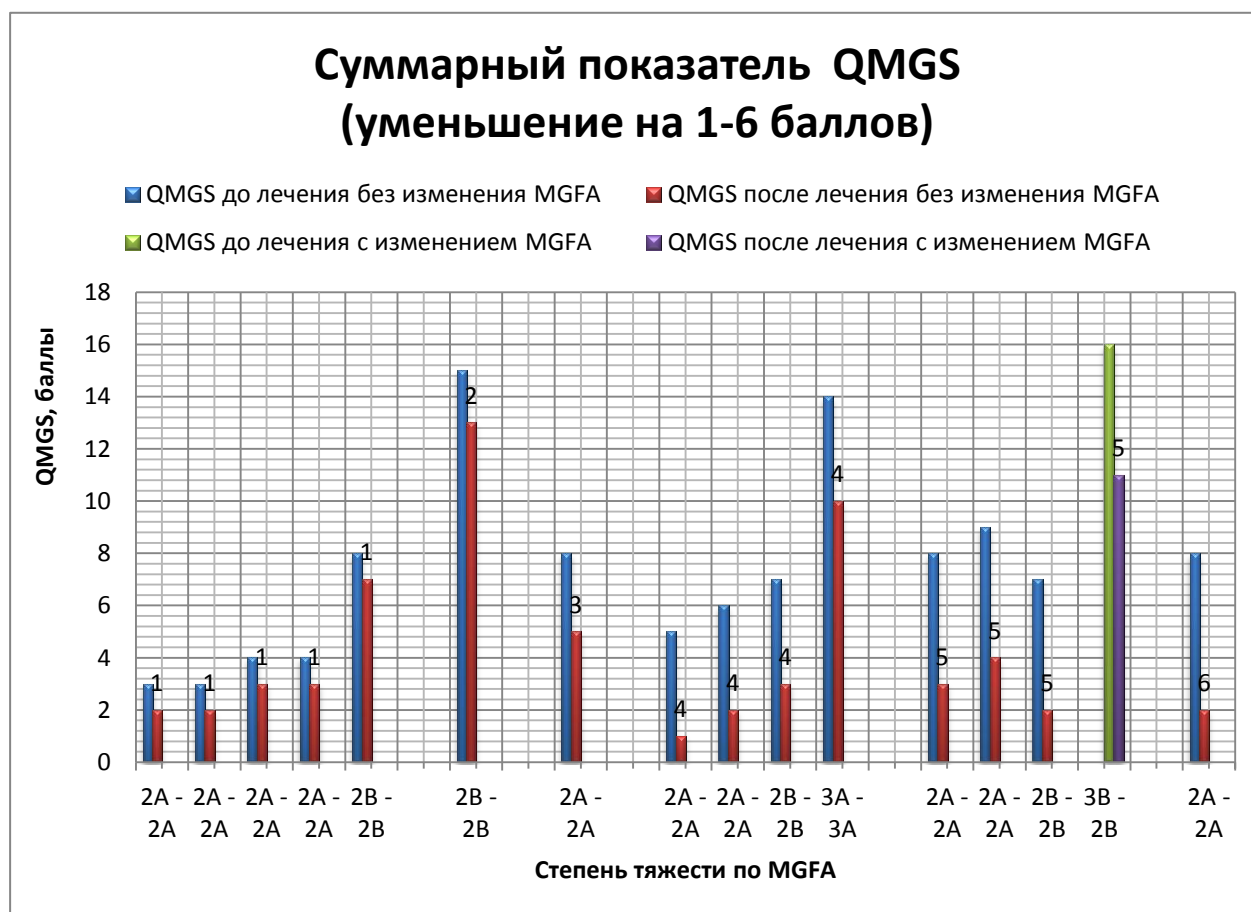


Рис. 33. Анализ изменения суммарного показателя QMGs и степени тяжести клинических проявлений миастении (MGFA) до и после проведения озонотерапии

У 10 пациентов с миастенией после проведения плазмафереза суммарный показатель QMGS уменьшался на 7–15 баллов от исходных значений, при этом наблюдалось изменение степени тяжести по шкале MGFA с выраженным улучшением клинической картины заболевания (рис. 34).

Как следует из полученных данных, у 2 больных миастенией показатель QMGS уменьшился на 7 баллов после проведенного лечения. Из них, у 1 пациента со средней степенью слабости бульбарной мускулатуры (3B) наблюдалось изменение степени тяжести по шкале MGFA с 3B до 2B, а у другого больного степень тяжести изменилась с 4A до 3A.

Еще у 2 пациентов со средней степенью слабости туловищной и бульбарной мускулатуры (3A и 3B) наблюдалось уменьшение суммарного показателя QMGS на 8 баллов с изменением степени тяжести по шкале MGFA с 3A до 2A и с 3B до 2A соответственно.

У 1 пациента с преобладанием умеренной слабости бульбарной мускулатуры (2B) суммарный показатель QMGS снизился на 9 баллов от исходного значения с изменением степени тяжести с 2B до 2A.

У 1 пациента со средней степенью слабости туловищной мускулатуры (3A) суммарный показатель QMGS снизился на 10 баллов с изменением степени тяжести по шкале MGFA с 3A до 2A, еще у 1 больного миастенией с тяжелой степенью слабости бульбарной мускулатуры (4B) суммарный показатель также уменьшился на 10 баллов с изменением степени тяжести с 4B до 3B.

Уменьшение суммарного показателя QMGS на 11 баллов наблюдалось у 1 пациента со средней степенью слабости бульбарной мускулатуры (3B). После курса лечения степень тяжести по шкале MGFA у этого больного изменилась с 3B до 2A.

После плазмафереза у 1 пациента со средней степенью слабости бульбарной мускулатуры (3B) суммарный показатель снизился на 13 баллов от исходных значений, а степень тяжести по шкале MGFA изменилась с 3B до 2B.

Еще у 1 больного миастенией средней степени слабости бульбарной мускулатуры (3В) показатель QMGS снизился на 15 баллов с изменением степени тяжести с 3В до 2А.

Таким образом, после проведения курса плазмафереза уменьшение суммарного показателя QMGS на 7–15 баллов от исходных значений приводит к выраженному улучшению клинической картины с изменением степени тяжести по шкале MGFA у пациентов с миастенией.

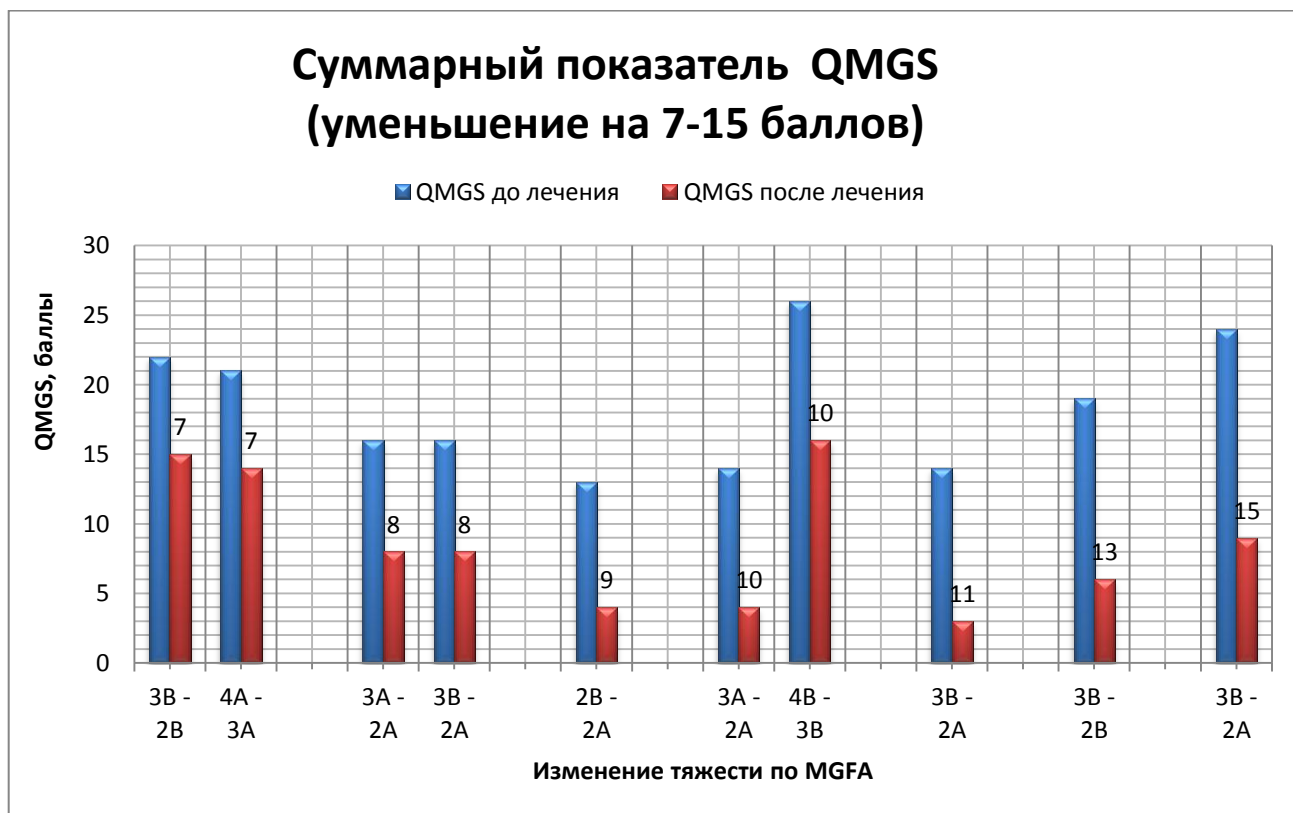


Рис. 34. Анализ изменения суммарного показателя QMGS и степени тяжести клинических проявлений миастении (MGFA) до и после проведения плазмафереза

Сравнительный анализ показателей по Международной клинической классификации (MGFA) и количественной шкале оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS) до и после проведения курса плазмафереза показал, что выраженное улучшение клинической картины у 10 (62%) пациентов с миастенией сопровождается изменением степени тяжести по шкале MGFA и

уменьшением суммарного показателя QMGS на 7–15 баллов от исходных значений.

Клинический пример эффективности плазмафереза при миастении

Больная В., 76 лет, находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении РостГМУ г. Ростова-на-Дону с жалобами на периодическое опущение левого верхнего века, двоение предметов, затруднение при жевании и глотании пищи, изменение тембра голоса с появлением стойкого «носового» оттенка, слабость мышц нижней челюсти, а также мускулатуры верхних и нижних конечностей. Симптоматика нарастает при физической нагрузке и во второй половине дня.

Первые симптомы в виде двоения предметов появились в 2009 года. В 2010 году возникло обострение заболевания с вовлечением в процесс глазной, краниобульбарной и туловищной мускулатуры. По месту жительства проведено обследование, поставлен диагноз: Миастения, генерализованная форма. Был назначен Калимин по 1 таблетке 3 раза в день, с положительной динамикой. В январе 2011 года в связи с ухудшением состояния в виде нарастания мышечной слабости в бульбарной и туловищной мускулатуре госпитализирована в ОБ №2 РостГМУ для дообследования и лечения. При проведении СКТ органов средостения патологических изменений вилочковой железы не выявлено.

В связи с ухудшением состояния назначен метилпреднизолон 48 мг через день, с последующим снижением дозировки в результате компенсации миастенических симптомов.

На момент обследования длительность заболевания составляла около 2,5 лет (то есть начало болезни примерно в 73 года). Пациентка принимала Калимин до 4 таблеток в сутки, метипред 3 таблетки по 4мг (12 мг).

В неврологическом статусе выявляется птоз справа, нарастающий при фиксации взора. Слегка не доводит глазные яблоки кнаружи. Диплопия при взгляде в стороны. Дисфагия и дизартрия. Нарушено жевание пищи. Подвижность мягкого неба снижена. Ограничение подвижности языка не выявлено. Снижена сила в мимической мускулатуре - 3 баллов по 5-балльной шкале (MRC). Сила

передней группы мышц шеи – 2 балла, задней группы – 4 балла. Слабость в дельтовидной мышце - 3 балла, в трехглавой мышце - 3 балла, в подвздошно-поясничной мышце - 4 балла. В остальных группах мышц сила соответствует конституциональной норме. Кашлевой толчок и экскурсия грудной клетки нормальные. Положительный синдром патологической мышечной утомляемости после физической нагрузки. Мышечных атрофий нет. Сухожильные рефлексy живые, симметричные. Патологических стопных знаков, нарушений чувствительности не выявлено. Астеническое телосложение.

Тяжесть клинических проявлений миастении, согласно Международной клинической классификации (Barohn R.J. et al., 1998), у данной пациентки оценена как 4В.

Выполнена прозериновая проба. После подкожного введения 1.5 мл 0,05% раствора прозерина, улучшилось глотание и речь. Мягкое небо стало подвижным. Уменьшилась выраженность «носового» оттенка голоса, однако нормальная звонкость не появилась. Увеличилась на 1 балл мышечная сила в мимической мускулатуре и проксимальных отделах конечностей.

При проведении теста QMGS – 26 баллов.

Титр антител к ацетилхолиновым рецепторам составил 1,3 нмоль/л (норма не более 0,5 нмоль/л).

На основании клинической картины и результатов дополнительных исследований был установлен диагноз: Миастения, генерализованная форма, с вовлечением в процесс преимущественно бульбарной и мимической мускулатуры, плохая компенсация на фоне приема антихолинэстеразных и кортикостероидных препаратов (4В по MGFA).

Было проведено 4 сеанса плазмафереза с перерывом в 2-3 дня.

На фоне проведенного лечения отмечается улучшение состояния в виде уменьшения птоза, исчезновения офтальмопареза и двоения. Нормализовалось глотание и речь, однако «носовой оттенок» голоса появляется при длительной нагрузке (счет до 50), восстановилась подвижность мягкого неба. Мышечная сила увеличилась до 5 баллов в передней группе мышц шеи, до 3 баллов в задней

группе, в верхних конечностях мышечная сила увеличилась до 5 баллов, в нижних конечностях - до 4 баллов. Кашлевой толчок и экскурсия грудной клетки нормальные. Положительный синдром патологической мышечной утомляемости.

При проведении теста QMGS - 16 баллов. В результате проведенного лечения отмечалось клиническое улучшение до 3В по MGFA.

При повторном исследовании крови содержание антител к АХР составило 0,86 нмоль/л.

Таким образом, при проведении плазмафереза у пациентки наблюдалось клиническое улучшение в виде уменьшения степени тяжести болезни с 4В до 3В по MGFA, уменьшения концентрации антител на 34 %.

ГЛАВА 7. ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ УРОВНЯ АНТИТЕЛ К АЦЕТИЛХОЛИНОВЫМ РЕЦЕПТОРАМ НА ФОНЕ ОЗОНО- КИСЛОРОДНОЙ ТЕРАПИИ, ПЛАЗМАФЕРЕЗА И СОВМЕЩНОГО ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Динамику уровня АТ к АХР у пациентов, которые получали озонотерапию, исследовали 2 раза. Начальную концентрацию АТ измеряли до лечения, а повторное исследование проводили через 2–4 дня после окончания терапии (через 14–16 дней от начала озонотерапии).

При проведении плазмафереза концентрацию АТ к АХР измеряли до лечения (исходный уровень) и через 3–4 дня после проведения последней процедуры (через 14–18 дней от начала плазмафереза).

У пациентов, которые получали комбинированную терапию в виде плазмафереза и озонотерапии уровень АТ определяли трижды. Первый раз – до лечения, повторное исследование через 3–4 дня после плазмафереза, далее – через 2–4 дня после озонотерапии (через 28–31 день от начала лечения).

Исследование уровня антител до и после озонотерапии

Изучение динамики уровня АТ к АХР у пациентов с миастенией показало, что из 32 человек, получавших курс озонотерапии, у 17 больных наблюдалось снижение содержания АТ в диапазоне от 6 до 95%, у 5 человек – повышение с колебаниями от 8 до 21%, а у 10 пациентов отсутствовали значимые изменения уровня АТ с колебаниями до 5% в сторону повышения или понижения.

Таким образом, в зависимости от изменения концентрации АТ после проведения озонотерапии были выделены 3 группы:

- 1) пациенты со снижением концентрации АТ к АХР (снижение более чем на 5%) – 17 человек;
- 2) пациенты с повышением концентрации АТ к АХР (увеличение более чем на 5%) – 5 человек;
- 3) пациенты с отсутствием значимых изменений уровня АТ к АХР – 10 человек.

Полученные данные представлены на рис. 35.



Рис. 35. Распределение пациентов с миастенией в абсолютных числах и процентном соотношении в зависимости от динамики концентрации АТ к АХР после проведения озono-кислородной терапии

Исследование уровня антител до и после плазмафереза

Исследование показало, что у всех 28 (100%) больных миастенией, получавших курс плазмафереза, наблюдалось снижение уровня АТ к АХР в диапазоне от 13 до 96%.

Исследование уровня антител на фоне совместного применения плазмафереза и озонотерапии

Изучение динамики содержания АТ к АХР показало, что у всех 16 (100%) пациентов, получавших курс плазмафереза, наблюдалось его снижение в диапазоне от 13 до 96%.

После дополнительного проведения озонотерапии у 8 больных отмечалось снижение уровня АТ в диапазоне от 7 до 23%, у 2 человек – повышение в диапазоне от 6 до 33%, а у 6 пациентов отсутствовали значимые изменения уровня АТ с колебаниями до 5% в сторону повышения или понижения.

Таким образом, в зависимости от изменения уровня АТ после дополнительного проведения озонотерапии были выделены 3 группы:

- 1) пациенты со снижением концентрации АТ к АХР (снижение более чем на 5%) – 8 человек;
- 2) пациенты с повышением концентрации АТ к АХР (увеличение более чем на 5%) – 2 человека;
- 3) пациенты с отсутствием значимых изменений уровня АТ к АХР – 6 человек.

Полученные данные представлены на рис. 36.



Рис. 36. Распределение пациентов с миастенией в абсолютных цифрах и процентном соотношении в зависимости от динамики концентрации АТ к АХР после дополнительного проведения озono-кислородной терапии

В результате полученных данных в 1-й группе, состоящей из 32 больных миастенией, которым проводился только курс озонотерапии, уровень АТ снизился у 17 (53%) пациентов. Во 2-й группе, получавшей только плазмаферез, у всех 28 (100%) больных миастенией наблюдалось снижение уровня АТ к АХР. В 3-й группе, состоящей из 16 человек, после первоначального проведения

плазмафереза уровень АТ снизился у всех 16 (100%) пациентов, а после дополнительного проведения озонотерапии уменьшение содержания АТ к АХР отмечалось еще у 8 (50%) больных миастенией.

Повышение уровня АТ наблюдалось у 5 (16%) пациентов из 1-й группы, которым проводилась только озонотерапия, и у 2 (12,5%) больных миастенией из 3-й группы на фоне дополнительного проведения озонотерапии после плазмафереза.

Отсутствие значимых изменений содержания АТ к АХР наблюдалось у 10 (31%) пациентов из 1-й группы, которым был выполнен только курс озонотерапии, и у 6 (37,5%) больных из 3-й группы после дополнительного применения озоно-кислородной терапии.

Сопоставление изменения уровня антител с клинической картиной заболевания

В зависимости от изменений иммунологических и клинических параметров на фоне проведения только озонотерапии выделены следующие группы:

1. Снижение уровня АТ к АХР с клиническим улучшением (13 пациентов).
2. Снижение уровня АТ к АХР с отсутствием клинических изменений (4 пациента).
3. Повышение уровня АТ к АХР с клиническим улучшением (3 пациента).
4. Повышение уровня АТ к АХР с отсутствием клинических изменений (2 пациента).
5. Отсутствие значимой динамики уровня АТ к АХР с клиническим улучшением (3 пациента).
6. Отсутствие значимой динамики уровня АТ к АХР с отсутствием клинических изменений (7 пациентов).

Полученные данные представлены на рис. 37.

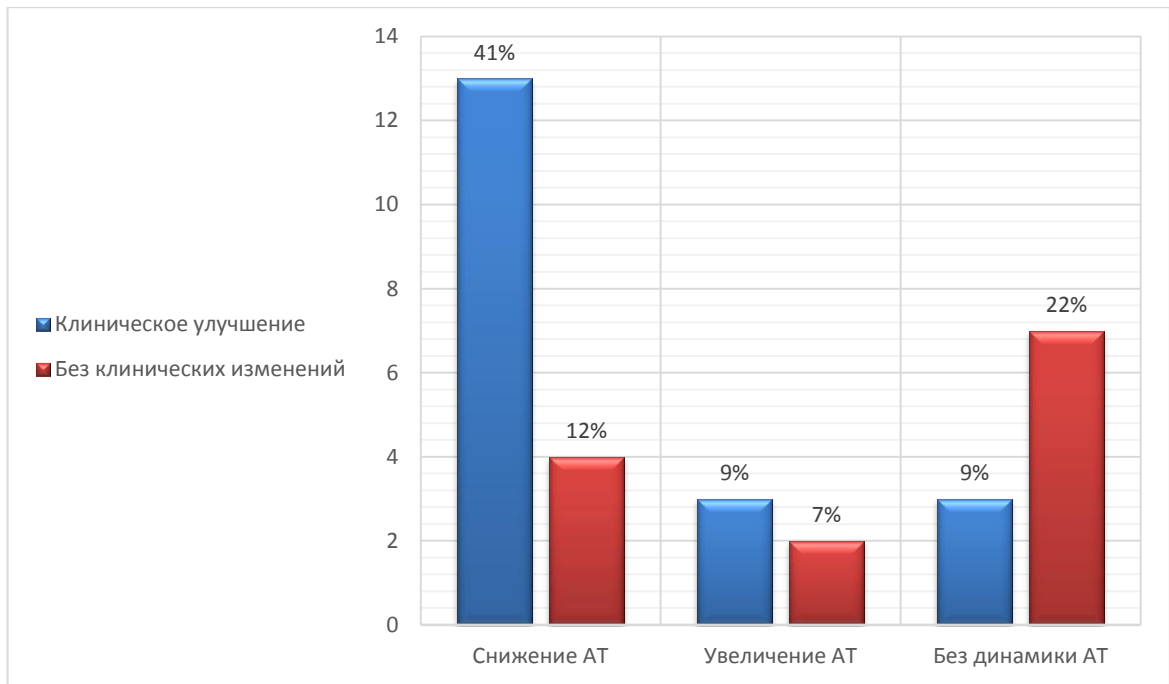


Рис. 37. Варианты сочетания изменения уровня АТ к АХР с клинической динамикой у пациентов с миастенией на фоне проведения озono-кислородной терапии

Количество пациентов выражено в абсолютных числах и процентном соотношении.

Как видно из представленных данных, в 1-й группе, где проводили только озонотерапию, у 41% больных миастенией клиническое улучшение наблюдалось со снижением уровня АТ, у 9% пациентов – с увеличением содержания АТ к АХР, еще у 9% больных – без значимого изменения концентрации антител. Отсутствие клинического улучшения со снижением уровня АТ наблюдалось у 12% пациентов, с увеличением уровня АТ к АХР – у 7% больных, без изменения содержания АТ на фоне проводимой терапии – у 22% пациентов. Таким образом, из 32 больных миастенией у 13 (41%) наблюдалось снижение концентрации АТ к АХР с отчетливой положительной клинической динамикой.

В зависимости от изменений иммунологических и клинических параметров на фоне проведения только плазмафереза выделены следующие группы:

1. Снижение уровня АТ к АХР с клиническим улучшением (23 пациента).

2. Снижение уровня АТ к АХР с отсутствием клинических изменений (5 пациентов).

Полученные данные представлены на рис. 38.

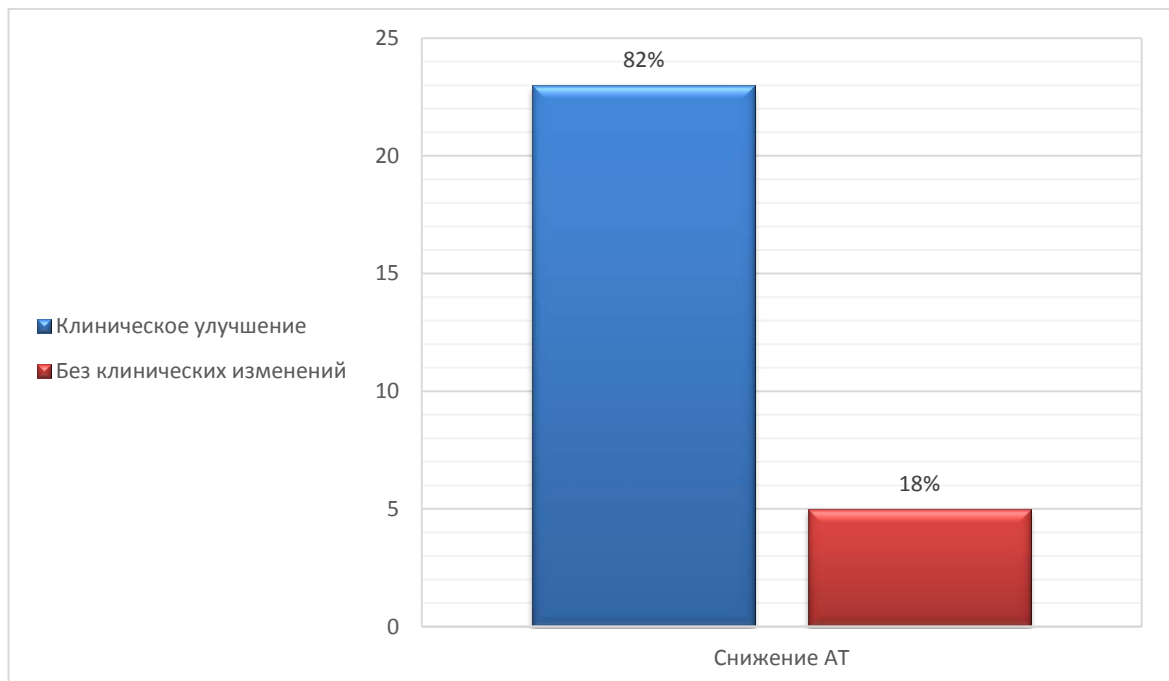


Рис. 38. Варианты сочетания изменения уровня АТ к АХР с клинической динамикой у пациентов с миастенией на фоне проведения плазмафереза

Количество пациентов выражено в абсолютных числах и процентном соотношении.

Как видно из представленных данных, во 2-й группе, где проводили только плазмаферез, клиническое улучшение со снижением уровня АТ наблюдалось у 82% больных миастенией, а отсутствие клинического улучшения с уменьшением содержания АТ – у 18% пациентов. Таким образом, из 28 больных миастенией у 23 (82%) наблюдалось снижение концентрации АТ к АХР с отчетливой положительной клинической динамикой.

В зависимости от изменений иммунологических и клинических параметров на фоне проведения комплексного лечения в виде плазмафереза и озонотерапии выделены следующие группы:

А. После проведения плазмафереза:

1. Снижение уровня АТ к АХР с клиническим улучшением (12 пациентов).
2. Снижение уровня АТ к АХР с отсутствием клинических изменений (4 пациента).

Б. После дополнительного проведения озонотерапии:

1. Снижение уровня АТ к АХР с клиническим улучшением (1 пациент).
2. Снижение уровня АТ к АХР с отсутствием клинических изменений (7 пациентов).
3. Повышение уровня АТ к АХР с отсутствием клинических изменений (2 пациента).
4. Отсутствие значимой динамики уровня АТ к АХР с отсутствием клинических изменений (6 пациентов).

Полученные данные представлены на рис. 39.

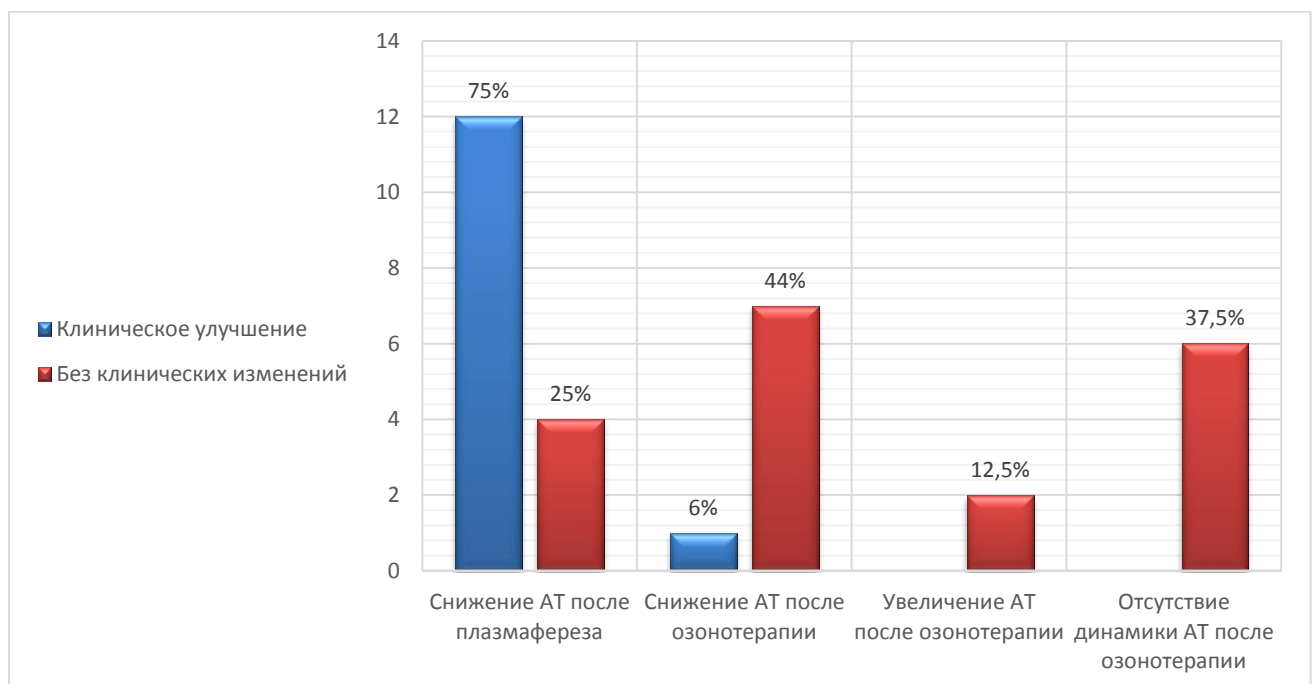


Рис. 39. Варианты сочетания изменения уровня АТ к АХР с клинической динамикой у пациентов с миастенией на фоне проведения озono-кислородной терапии

Количество пациентов выражено в абсолютных числах и процентном соотношении.

Как видно из представленных данных, в 3-й группе, где проводили первоначально плазмаферез, клиническое улучшение со снижением уровня АТ наблюдалось у 75% больных миастенией, а отсутствие клинического улучшения с уменьшением содержания АТ – у 25% пациентов. Таким образом, из 16 больных миастенией у 12 (75%) наблюдалось снижение концентрации АТ к АХР с отчетливой положительной клинической динамикой.

Из всех пациентов 3-й группы, которым дополнительно проводили озонотерапию после плазмафереза, клиническое улучшение со снижением уровня АТ наблюдалось только у 6% больных миастенией, отсутствие клинического улучшения со снижением уровня АТ – у 44% пациентов, с увеличением уровня АТ к АХР – у 12,5% больных миастенией, без изменения содержания АТ на фоне проводимой терапии – у 37,5% пациентов. Таким образом, из 16 больных миастенией у 1 (6%) наблюдалось снижение концентрации АТ к АХР с отчетливой положительной клинической динамикой.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные в настоящем исследовании, позволяют обсудить ряд вопросов, связанных с патогенезом миастении, а также возможность и целесообразность применения методов экстракорпоральной иммунокоррекции в лечении этого заболевания. В первую очередь это относится к роли аутоантител к АХР в патогенезе миастении. По данным большинства авторов, при генерализованной форме миастении АТ к АХР являются основной антигенной мишенью и выявляются примерно в 85% случаев (Санадзе А.Г. и др, 2003; Сиднев Д.В., Карганов М.Ю., 2006; Kennel P.F. et al., 1995; Lindstrom J., 2000). При этом тяжесть клинических проявлений миастении не имеет четкой корреляции с уровнем АТ (Гехт Б.М., Ланцова В.Б., Сепп Е.К., 2003; Сиднев Д.В. и др. 2006; Санадзе А.Г. и др. 2012; Lindstrom J., 1997; Aurangzeb S. et al., 2009). Вместе с тем показано, что в большинстве случаев клиническое улучшение сопровождается снижением уровня АТ на 20–50% от исходного на фоне лечения глюкокортикоидными и иммуносупрессорными препаратами, а также в отдаленный период после хирургического лечения, связанного с удалением вилочковой железы (Ветшев П.С. и др., 2012; Дедаев С.И. и др, 2013). С другой стороны, улучшение состояния больных может быть не связано с уменьшением концентрации АТ. Так, в исследовании, проведенном В.Н. Никишовым и соавт. (2007), показано, что у 21 больного миастенией в раннем послеоперационном периоде, через 1 месяц после тимэктомии, уровень АТ к АХР в сыворотке крови был выше после оперативного вмешательства по сравнению с таковым до операции. Эти изменения не зависели от степени клинического улучшения после тимэктомии.

В этой связи актуальной задачей настоящего исследования явилось сопоставление количественного изменения клинических симптомов по данным QMGs и тяжести заболевания по шкале MGFA с концентрацией АТ к АХР в сыворотке крови у больных с генерализованной формой миастении на фоне применения плазмафереза и озонотерапия. Важно подчеркнуть существенное

различие между методами лечения, поскольку первый из них направлен на удаление АТ из сыворотки крови, а второй оказывает иммунокорригирующее, дезинтоксикационное, реокорригирующее, регенерирующее действие на организм. Полученные данные позволяют обсудить роль аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам в патогенезе болезни, а также оценить эффективность применения озонированного физиологического раствора в виде монотерапии и в комбинации с плазмаферезом.

Проведенное исследование состояло из двух основных этапов. Первый этап включал изучение клинической эффективности плазмафереза, озонотерапии и совместного их применения. Второй этап представлял собой анализ динамики уровня АТ к АХР на фоне вышеперечисленных методов эфферентной терапии.

Из 60 пациентов с генерализованной формой миастении, включенных в исследование, 70% составляли больные с ранним началом заболевания (55% женщин и 15% мужчин), позднее начало отмечено у 30% (18% женщин и 12% мужчин).

Основной пик заболеваемости миастенией у женщин в 48% случаев приходился на молодой возраст – от 21 года до 30 лет, у мужчин – от 41 года до 50 лет, составив 31%. Таким образом, частота встречаемости миастении в молодом возрасте значительно выше у женщин (48%), чем у мужчин (19%). По данным ряда авторов, больные с поздним началом заболевания (старше 60 лет) составляют около 20,5% от всех пациентов с аутоиммунной миастенией (Schon F. et al., 1996; Antonini G. et al., 1996; Billre-Turc F. et al., 1997; Aarli J.A. et al., 1998; Evoli A. et al., 2000; Weizer J. S. et al., 2001; Kapinas K. et al., 2003; Stacy S. et al., 2003).

Полученные результаты изучения пациентов с миастенией по возрасту дебюта заболевания и полу соответствуют данным литературы о существовании двух возрастных пиков заболеваемости: значительное преобладание женщин в молодом возрасте 20–30 лет и практически равное соотношение при дебюте заболевания – в пределах от 40 до 50 лет (Кузин М.И, Гехт Б.М., 1996; Санадзе А.Г., 2012; Drachman D., 1987; Aarli J.A. et al., 1999; 2003; Vincent A., et al., 2003).

Из 60 больных миастенией, включенных в исследование, чаще выявлялись пациенты со средней степенью тяжести (3В) заболевания с наличием бульбарных расстройств (35%), значительно реже (3%) – больные с тяжелой миастенией (4В). По результатам клинического тестирования, наиболее часто отмечалась слабость мышц верхних конечностей (90%), относительно реже – дыхательные расстройства (48%). По данным ряда авторов, у большинства пациентов с ранним началом миастении также выявляется снижение силы в мышцах туловища и конечностей с преобладанием мышечной слабости в трехглавой мышце плеча (60%) при относительно редком поражении дыхательных мышц (20%) (Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Щербакова Н.И. и др., 2006).

Определение клинической эффективности проведенной терапии

Изучение клинической эффективности плазмафереза

Данные литературы свидетельствуют о положительном влиянии плазмафереза в комплексной терапии миастении (Лобзин В. и др., 1986; Маршания З.С., и др., 1987; Кузин М. И., Гехт Б. М., 1996; Телецов М.К., 1999; Thorlacius S. et al., 1988; Szobor A., 1990; Yeh J.H. et al., 2001). Плазмаферез эффективен примерно у 75–80% больных. Несмотря на то что этот метод способствует удалению циркулирующих аутоантител и провоспалительных цитокинов, положительный клинический результат в некоторых случаях при этом может отсутствовать (Heininger K. et al., 1986; Ebadi H., Barth D., Bril V., 2013).

Согласно данным, полученным в ходе настоящего исследования, у 82% больных миастенией после проведения плазмафереза наблюдался положительный клинический эффект. После проведения лечения средний показатель QMGS во всех группах уменьшался в диапазоне от 1,4–49%, при этом наибольшее снижение отмечалось в группах с более легким течением болезни (2А,2В). Выявлено, что уменьшение суммарного показателя QMGS от 2 до 5 баллов от исходных

значений не приводит к достоверному клиническому улучшению с изменением степени тяжести по шкале MGFA. Так, у половины больных миастенией наблюдалось снижение суммарного показателя QMGS на 2, 4, 5 баллов соответственно от исходных значений без изменения степени тяжести по шкале MGFA. В то время как у другой половины пациентов отмечалось снижение суммарного показателя QMGS на 4 и 5 баллов от исходных значений, но с выраженным улучшением клинической картины и с изменением степени тяжести по шкале MGFA. Уменьшение суммарного показателя QMGS на 6–15 баллов от исходных значений сопровождается выраженным улучшением клинической картины миастении с изменением степени тяжести по шкале MGFA, что составило 68% пациентов в нашем исследовании.

По шкале MGFA отмечалось увеличение количества больных в группе с более легкими формами заболевания с 12 (43%) до 26 (93%) и уменьшение количества больных миастенией, относящихся к группам 2B, 3A, 3B, 4A и 4B на 33%, – 87,5%, что соответствует данным, представленным в научной литературе.

Из 23 больных миастенией с клиническим эффектом у 4 наблюдалось выраженное клиническое улучшение в виде уменьшения тяжести заболевания на 1 градацию по MGFA с регрессом бульбарных расстройств. У 19 человек отмечалась умеренно выраженная компенсация двигательных нарушений. Из них у 7 пациентов с легкими проявлениями миастении, у которых наблюдалось клиническое улучшение только в виде регресса бульбарных симптомов (с 2B до 2A). У остальных 12 человек была положительная клиническая динамика в виде снижения степени тяжести заболевания на 1 градацию по MGFA.

Отсутствие эффекта по шкале MGFA у 5 человек с миастенией связано с тем, что у данных пациентов изначально была легкая степень тяжести заболевания (2A; 2B).

Так как на фоне проведения плазмафереза наблюдалось выраженное клиническое улучшение с изменением степени тяжести по шкале MGFA у пациентов с миастенией, представлялось интересным проанализировать,

оказывает ли плазмафрез специфическое действие на определенные группы мышц у пациентов с генерализованной формой миастении.

Анализ показал, что клиническое улучшение на фоне лечения не сопровождается преимущественным влиянием на какие-либо определенные мышечные группы. Так, в результате полученных данных выявлено, что после плазмафереза улучшение достигалось у 69% пациентов со слабостью жевательных мышц, у 72% – с нарушением глотания, у 55% – с нарушением фонации и речи, у 65% – со слабостью мышц нижних конечностей. В наименьшей степени плазмафрез оказывал влияние на мимическую (22%) и экстраокулярную (42%) мускулатуру, а также мышцы шеи (20%) и мышцы верхних конечностей (33%) .

Изучение клинической эффективности озонотерапии в лечении миастении

В имеющейся научной литературе отсутствуют данные о применении озонотерапии при миастении. Учитывая вышеперечисленные лечебные свойства озона, исследование клинической и иммунологической эффективности озонотерапии при генерализованной форме заболевания представляло особый интерес.

В настоящем исследовании был проведен сравнительный анализ показателей по шкале QMGS и тяжести миастении по MGFA до и после проведения курса озонотерапии у 32 больных миастенией, который показал, что у 59% пациентов наблюдается положительная клиническая динамика. Средний показатель QMGS после проведенной терапии во всех группах уменьшался в диапазоне 5–55%. У 41% пациентов уменьшение суммарного показателя QMGS на 1–4 балла от исходных значений не привело к достоверному улучшению клинической картины с изменением степени тяжести по шкале MGFA. У 59% пациентов уменьшение суммарного показателя QMGS на 5–12 баллов от исходных значений привело к выраженному улучшению клинической картины с изменением степени тяжести по шкале MGFA.

По классификации MGFA, увеличилось количество больных в группах с более легкими формами заболевания (2А и 2В) с 25 до 72%, и уменьшилось количество больных в группах с более тяжелыми формами (3А, 3В, 4А и 4В) примерно в 2 раза (50 – 69%). Среди больных миастенией с положительным лечебным эффектом, сопровождавшимся изменением степени тяжести, преобладали пациенты со средней тяжестью заболевания (3А; 3В). Из всех 19 пациентов с клиническим эффектом, у 1 больного наблюдалось выраженное клиническое улучшение в виде уменьшения тяжести болезни на 2 градации по шкале MGFA – с 4В до 2В. У 18 человек отмечалась умеренно выраженная компенсация двигательных нарушений. Из них у 2 пациентов с легкими проявлениями миастении зафиксировано клиническое улучшение с регрессом бульбарных расстройств (с 2В до 2А). У остальных 15 больных было снижение степени тяжести заболевания на 1 градацию по MGFA.

Клиническое улучшение после озонотерапии отсутствовало преимущественно у пациентов с бульбарными нарушениями умеренной (2В) и средней (3В) степени тяжести миастении.

Так как на фоне проведения озонотерапии у пациентов также наблюдалось клиническое улучшение с изменением степени тяжести по шкале MGFA, представляло существенный интерес проанализировать, оказывает ли озонотерапия специфическое действие в отношении определенных групп мышц у пациентов с генерализованной формой миастении. Анализ показал, что клиническое улучшение на фоне озонотерапии также не сопровождается преимущественным влиянием на какие-либо определенные мышечные группы. Так, полученные результаты показали, что после озонотерапии улучшение достигалось у 46% пациентов со слабостью глазодвигательных мышц, у 35% – со слабостью жевательных мышц, у 33% пациентов – с дыхательными и речевыми нарушениями. В наименьшей степени озонотерапия оказывала влияние на шейные мышцы (4%), мышцы верхних (11%) и нижних (23%) конечностей, а также мимические мышцы.

Изучение клинической эффективности совместного применения плазмафереза и озонотерапии

Проведен сравнительный анализ показателей по клинической классификации (MGFA) и количественной шкале оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS) до и после проведения курса плазмафереза, а также после дополнительного применения озонотерапии у 16 пациентов.

После проведения плазмафереза средний показатель QMGS во всех группах уменьшался с 6 до 40%, преимущественно в группах с более легкими формами миастении (2А,2В). После дополнительного проведения озонотерапии только у 6% пациентов отмечалось улучшение клинической картины заболевания по шкале MGFA с увеличением количества пациентов с более легкой формой течения миастении с 87 до 94% и уменьшением количества пациентов с более тяжелым течением (3А).

У 75% больных на фоне применения плазмафереза наблюдалась положительная клиническая динамика с уменьшением тяжести миастении по шкале MGFA. Это проявлялось увеличением количества пациентов с более легкой формой заболевания (2А) с 44 до 87%. В группах, где проводился курс плазмафереза, были преимущественно пациенты с умеренной (2А; 2В) и средней тяжестью (3А; 3В) течения миастении по шкале MGFA.

На фоне дополнительного применения озонотерапии после плазмафереза средний показатель QMGS во всех группах уменьшался в диапазоне 20–52%, преимущественно в группе 2А и 3А.

Таким образом, после плазмафереза в группе с умеренной степенью тяжести без вовлечения бульбарной мускулатуры (2А) количество пациентов увеличилось в 5 раз. В остальных группах отмечалось уменьшение числа больных миастенией. У 25% больных степень тяжести по шкале MGFA не изменилась. А после дополнительного применения озонотерапии наблюдалось незначительное улучшение только у 6% пациентов с переходом из группы 3В в 2В. У остальных 94% больных миастенией степень тяжести по шкале MGFA не изменилась после озонотерапии.

Анализ показал, что при дополнительном применении озонотерапии после плазмафереза отсутствует значительная разница по клинической эффективности лечения. Это, возможно, связано с наличием изначально более легких форм у пациентов, которым проводили дополнительно озонотерапию, по сравнению с группой, в которой проводился плазмаферез.

В результате совместного применения плазмафереза и озонотерапии у 81% пациентов с миастенией отмечалась положительная клиническая динамика по шкале MGFA с уменьшением количества больных миастенией, относящихся к группам 2В, 3А, 3В, 4А и 4В.

Проведен сравнительный анализ по количественной шкале оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS) до и после курса плазмафереза и после дополнительного применения озонотерапии. Таким образом, уменьшение суммарного показателя QMGS в диапазоне 2–6 баллов не приводит к достоверному улучшению клинической картины заболевания с изменением степени тяжести по шкале MGFA.

Так, после проведения плазмафереза у 4 больных миастенией наблюдалось уменьшение суммарного показателя QMGS на 2, 5 и 6 баллов от исходных значений без изменения степени тяжести по шкале MGFA, а у 2 других пациентов отмечалось снижение суммарного показателя QMGS на 5 баллов от исходных значений, но с выраженным улучшением клинической картины и изменением степени тяжести по шкале MGFA.

После проведения курса плазмафереза уменьшение суммарного показателя QMGS в диапазоне 7–15 баллов от исходных значений достоверно приводит к выраженному улучшению клинической картины с изменением степени тяжести по шкале MGFA у пациентов с миастенией. Так, сравнительный анализ показал, что выраженное улучшение наблюдалось у 62% пациентов с миастенией.

После дополнительного проведения озонотерапии снижение суммарного показателя QMGS в диапазоне 1–6 баллов не приводит к достоверному улучшению клинической картины с изменением степени тяжести по шкале MGFA.

Так, у 94% больных миастенией наблюдалось уменьшение суммарного показателя QMGS на 1–6 баллов от исходных значений без изменения степени тяжести по шкале MGFA и только у 6% отмечалось снижение суммарного показателя QMGS на 5 баллов от исходных значений, но с выраженным улучшением клинической картины и изменением степени тяжести по шкале MGFA, что, вероятно, связано с увеличением числа более легких форм заболевания после проведения плазмафереза.

Изучение динамики уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам на фоне плазмафереза, озono-кислородной терапии и совместного их применения

По данным различных авторов, плазмаферез на фоне клинического улучшения приводит к снижению уровня АТ в среднем на 25% (Dau P.C., Lindstrom J.M. et al., 1993). В литературе представлены данные, указывающие на улучшение состояния миастенией после обменного плазмафереза, когда уровень титра АТ к АХР не снижался (Newsom-Davis J., 1979). Кроме того, положительный эффект от применения плазмафереза у пациентов с миастенией может отмечаться и при отсутствии в сыворотке крови АТ к АХР постсинаптической мембраны (Mossman S. et al., 1986; Thorlacius S. et al., 1988). Это позволяет многим авторам предположить, что причина положительного воздействия этого метода не ограничивается лишь выведением АТ к АХР постсинаптической мембраны, а может быть обусловлена и удалением лимфоцитов, медиаторов воспаления, тимусных гормонов или какого-нибудь другого неуточненного фактора крови больных миастенией (Rowland L.P., 1980; Thorlacius S. et al., 1988). Имеются данные о том, что границей ожидаемого улучшения является снижение уровня АТ более чем на 20%. Уменьшение концентрации АТ на 50% и более, как правило, ассоциируется с отчетливым клиническим улучшением. Клиническое улучшение, ассоциированное с незначительным (менее 20%) снижением уровня АТ, может указывать на неблагоприятный прогноз течения болезни с возможным возникновением

рецидива или эксацербации миастении (Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Карганов М.Ю., 2006).

Наше исследование показало снижение уровня АТ в диапазоне 13– 96% у всех 28 (100%) пациентов, получавших курс плазмафереза.

Изучение динамики уровня АТ на фоне озонотерапии показало, что из 32 человек у 53% наблюдалось его снижение с колебаниями от 6 до 95%, у 16% пациентов – повышение с колебаниями от 8 до 21%, а у 31% пациентов отсутствовало значимое изменение уровня АТ (с колебаниями до 5% в сторону повышения или понижения).

Изучение динамики содержания АТ на фоне проведения комбинированного лечения показало, что после дополнительного применения озонотерапии у 50% больных отмечалось снижение уровня АТ с колебаниями от 7 до 23%, у 12,5% – повышение с колебаниями от 6 до 33%, а у 37,5 % пациентов – отсутствовало значимое изменение уровня АТ (с колебаниями до 5% в сторону повышения или понижения).

У всех 28 пациентов, которым проводили только плазмаферез, было выявлено снижение концентрации АТ, однако клиническое улучшение при этом наблюдалось только у 82% больных.

Из 32 пациентов, которым проводили только озонотерапию, клиническое улучшение со снижением уровня АТ наблюдалось у 41% больных, клиническое улучшение с увеличением уровня АТ – у 9%, с отсутствием его изменений – еще у 9%. Отсутствие клинического улучшения со снижением уровня АТ наблюдалось у 12% пациентов, с увеличением уровня АТ к АХР – у 7%, без изменения содержания АТ на фоне проводимой терапии – у 22% больных.

Из 16 пациентов, которым проводили первоначально плазмаферез, у 75% снижение уровня АТ к АХР сопровождалось клиническим улучшением, у 25% пациентов – не сопровождалось клиническим улучшением по шкале MGFA.

Дополнительное применение озонотерапии оказало незначительный клинический эффект при снижении уровня АТ только у 6% больных миастенией.

При этом проведение озono-кислородной терапии после плазмафереза сопровождалось в 50% случаев дополнительным уменьшением содержания АТ, несмотря на незначительную клиническую эффективность в данной группе, что связано, вероятно, с увеличением числа более легких форм после плазмафереза.

Отсутствие корреляции между клиническим эффектом и степенью снижения концентрации АТ к ацетилхолиновым рецепторам на фоне проведенного лечения свидетельствует об активации дополнительных механизмов оптимизации нервно-мышечного проведения.

Современные научные исследования способствуют выявлению различных АТ и антигенных мишеней нервно-мышечного синапса для дальнейшего поиска новых патогенетических механизмов развития миастении с целью выбора эффективной тактики лечения. Несмотря на то что лечение миастении разработано, оно не всегда приводит к улучшению состояния больных. Поэтому поиск новых иммунокорригирующих методов является актуальным и имеет большое клиническое значение (Санадзе А.Г. и др., 2006; Vincent A. Et al., 2005; 2006; Farrugia M.E. et al., 2007; Meriggioli M.N., 2008).

ВЫВОДЫ

1. Применение методов плазмафереза и озонотерапии приводит к клиническому улучшению, подтверждаемому изменением количественной оценки двигательных расстройств по QMGs и тяжести миастении по MGFA у 82 и 59% больных соответственно.

2. Клинический эффект методов эфферентной терапии подтверждается снижением концентрации антител к ацетилхолиновым рецепторам у всех больных после проведения плазмафереза и у 53% больных после озонотерапии.

3. У 18% пациентов клиническое улучшение сопровождалось повышением уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам или отсутствием его изменений, причем выраженность клинического эффекта не отличалась от таковой в группе больных с уменьшением уровня антител.

4. Выраженность клинического эффекта по изменениям показателей QMGs не зависит от степени снижения концентрации антител к ацетилхолиновым рецепторам.

5. Использование озонотерапии после проведения плазмафереза сопровождалось дополнительным клиническим улучшением у 6% больных и снижением уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам у большинства (50%) пациентов.

6. Отсутствие корреляции между клиническим эффектом и степенью снижения концентрации антител к ацетилхолиновым рецепторам на фоне проведенного лечения свидетельствует об активации дополнительных компенсаторных механизмов оптимизации нервно-мышечного проведения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Плазмаферез является методом, необходимым при подготовке больных к хирургическому лечению, а также перед началом глюкокортикоидной и иммуносупрессорной терапии. Наиболее целесообразно применение плазмафереза при угрозе развития смешанного криза. Плазмаферез может быть использован при стационарном течении миастении в период эксацербации болезни.

Применение озонотерапии наиболее оправдано у пациентов с легкими формами миастении до начала глюкокортикоидной терапии и в период подготовки к хирургическому лечению, у больных миастенией средней тяжести со стационарным течением для возможности уменьшения дозы глюкокортикоидных и иммуносупрессорных препаратов, а также снижения побочных эффектов последних. Озоно-кислородную смесь следует вводить в виде внутривенных капельных инъекций, курсом, состоящим из 10 ежедневных процедур.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ – антитела

АХ – ацетилхолин

АХР – ацетилхолиновый рецептор

АХЭП – антихолинэстеразные препараты

ИЛ – интерлейкин

ИФ – интерферон

ПКП – потенциал концевой пластинки

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген

MGFA – Международная клиническая классификация миастении

MRC – шкала оценки мышечной силы

MuSK – мышечная специфическая тирозинкиназа

QMGS – количественная шкала оценки тяжести миастении

RyR – рианодиновый рецептор

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алехина, С. П. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты / С.П. Алехина, Т.Г. Щербатюк. – Саров : ФГУП РФЯЦ-ВНИИЭФ, 2004. – 244 с.
2. Андреева, Н. Н. Озон в биологии и медицине / Н. Н. Андреева, С. П. Перетягин. – Н. Новгород, 1991. – 30 с.
3. Байтяков, В. В. Новый комбинированный метод лечения псориаза / В. В. Байтяков, С. П. Бякин, А. Н. Чудайкин // Тез. докл. XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 6-10 апреля 2009 г. – М., 2009. – 33 с.
4. Бардаков, С. Н. Иммунологическая и клиническая гетерогенность миастении / С. Н. Бардаков, С. А. Живолупов, Н. А. Рашидов // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2016. – Т. 52, № 3. – С. 154-164.
5. Беляков, Н. А. Эфферентная терапия / Н. А. Беляков // Альтернативная медицина. СПб-Архангельск, 1994. – С. 225-265.
6. Беляков, Н. А. Концепция экстракорпоральной гемокоррекции / Н. А. Беляков, К. Я. Гуревич, А. Л. Костюченко // Эфферентная терапия. – 1997. – Т.3, №4. – С. 3-6.
7. Беляков, Н. А. Эндогенные интоксикации и лимфатическая система / Н. А. Беляков // Эфферентная терапия. – 1998. – Т.4, №2. – С. 11-16.
8. Бойко, Е. Л. Иммуномодулирующее действие медицинского озона на иммунологические показатели женщин с самопроизвольными выкидышами ранних сроков / Е. Л. Бойко, Н. Ю. Сотникова, Е. В. Полюбина // Слабые и сверхслабые поля и излучение в биологии и медицине: Тезисы III Международного конгресса. – СПб., 2003. – 182 с.
9. Бойко, Е. Л. Применение озонотерапии в профилактике гнойносептических осложнений после самопроизвольных прерываний беременности у женщин / Е. Л. Бойко, Е. В. Полюбина, А. С. Кизеева и др. // V

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Озон в биологии и медицине»: Тезисы докладов. – Н. Новгород, 2003. – С. 148-149.

10. Бояринов, Г. А. Влияние озонированного раствора на микрогемоциркуляцию и реологические свойства крови при искусственном кровообращении / Г. А. Бояринов, А. И. Тарасова, Д. М. Зеленов, В. П. Смирнов // Озон в биологии и медицине: Тезисы I Всероссийской конференции. – Н. Новгород, 1992. – С. 8-9.

11. Бояринов, Г. А. Озон и методы эфферентной терапии в медицине / Г. А. Бояринов, С. П. Перетягин, А. Н. Монахов // Всерос. научно-практ. конф. – Н. Новгород, 1998. – С. 136-142.

12. Бояринов, Г. А. Озонированное искусственное кровообращение (экспериментальное обоснование и результаты клинического применения) / Г. А. Бояринов, В. В. Соколов. – Н. Новгород: Изд-во «Покровка», 1999. – 318 с.

13. Бояринов, Г. А. Детоксицирующее действие озона / Г. А. Бояринов, Н. Ю. Векслер, Л. В. Бояринова, М. Ю. Юрьев, М. Е. Горячев, Ф. Р. Ахмеров, Е. В. Дудина // Озон в биологии и медицине: Матер. 7-й Всеросс. научно-практ. конф. – Н. Новгород. – 2007. – С. 261 - 263.

14. Бояринов, Г. А. Анализ результатов взаимодействия озона с хлоридом натрия в воде / Г. А. Бояринов, А. С. Гордецов, С. П. Перетягин, К. С. Матусьяк, Ю. В. Овчинников, Л. В. Бояринова // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2016. - № 3. – С. 10-16.

15. Векслер, Н. Ю. Коррекция эндотоксикоза направленным воздействием на токсические агенты / Н. Ю. Векслер, Г. А. Бояринов, Н. А. Макаров, А. С. Мухин, Т. А. Германова, В. П. Частов // Российский медицинский журнал. – № 3. – Москва, 2004. – С. 29 - 32.

16. Ветшев, П. С. Хирургическое лечение тимом у больных генерализованной миастенией / П. С. Ветшев, Л. И. Ипполитов, Д. М. Меркулова, В. А. Животов // Хирургия. – 2003. – № 10. – С. 15-20.

17. Ветшев, П. С. Антитела к титину у больных с миастенической и не миастенической тимомой / П. С. Ветшев, А. Г. Санадзе, Д. В. Сиднев, В. А. Животов // Хирургия. – 2007. – № 6. – С. 42-48.
18. Генералов, И. И. Каталитические антитела: способы получения, механизмы действия, применение в биотехнологии и медицине / И. И. Генералов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002. – № 1. – С. 16-30.
19. Гехт, Б. М. Синдромы патологической мышечной утомляемости / Б. М. Гехт. – М.: Медицина, 1974. – 200 с.
20. Гехт, Б. М. Патогенетическая терапия заболеваний нервной системы и мышц большими дозами преднизолона через день / Б. М. Гехт, М. И. Кузин, Е. А. Коломенская и др. // Журн. невропатол. и психиатр, им. С. С. Корсакова. – 1979. – Т. 79. – №3. – С. 268-290.
21. Гехт, Б. М. Лечение кризов при миастении / Б. М. Гехт, А. Г. Санадзе, И. Х. Ипполитов, Ю. И. Гурфинкель, Д. В. Сиднев и др. – М., 2000. – 26 с.
22. Гехт, Б. М. Критерии диагностики и принципы лечения миастении и миастенических синдромов (методические рекомендации) / Б. М. Гехт, А. Г. Санадзе, Д. В. Сиднев, Л. Ф. Касаткина. – М., 2002. – 56 с.
23. Гехт, Б.М. Миастения: диагностика и лечение / Б.М. Гехт, А.Г. Санадзе // Неврологический журнал (Приложение 1). - 2003. - № 8. - С. 8-11.
24. Гехт, Б. М. Диагностика и лечение миастении (информационное письмо МЗ РФ) / Б. М. Гехт, А. Г. Санадзе, Д. В. Сиднев. – М., 2003. – 26 с.
25. Гехт, Б. М. Эффективность применения человеческого иммуноглобулина (октагама) при миастении / Б. М. Гехт, А. Г. Санадзе, Д. В. Сиднев, Н. И. Щербакова // Неврологический журнал. – 2003. – Т. 8. – Приложение 1. – С. 32-35.
26. Гехт, Б. М. Роль аутоантител к ацетилхолиновому рецептору в патогенезе миастении / Б. М. Гехт, В. Б. Ланцова, Е. К. Сепп // Неврологический журнал. – 2003. – Т. 8. – Приложение № 1. – С. 35-37.
27. Гречканев, Г. О. Озонотерапия в комплексном и комбинированном лечении злокачественных опухолей / Г. О. Гречканев, А. В. Алясова, К. Н.

Конторщикова // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: Матер. IV Всеросс. науч.-прак. конф., Н. Новгород, 2000. – С.314.

28. Гречканев, Г. О. Озонотерапия в лечении воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий у женщин / Г. О. Гречканев, О. В. Качалина, Т. С. Качалина // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: Матер. IV Всеросс. науч.-прак. конф. – Н. Новгород, – 2000. – 314 с.

29. Гречканев, Г. О. Способ лечения эндометрита с использованием проточной озонотерапии / Г. О. Гречканев, Т. С. Качалина, О. В. Качалина // Озоновые технологии в акушерстве и гинекологии. – Н. Новгород, – 2007. – 292 с.

30. Густов, А. В. Озонотерапия в неврологии: монография / А. В. Густов, К. Н. Конторщикова, Ю. П. Потехина. – 3-е изд., доп. и перераб. – Н. Новгород: НижГМА, 2012. – 192 с.

31. Давыдкин, Н. Ф. Лечение рецидивирующего герпеса методом озонотерапии / Н. Ф. Давыдкин, Л. В. Осипова, Т. Х. Калимуллин // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: Тезисы докл. III Всероссийской научно-практической конференции. – Н. Новгород, 1998. – Раздел 2. – С. 131-132.

32. Дедаев, С. И. Антитела к аутоантигенным мишеням при миастении и их значение в клинической практике / С. И. Дедаев // Нервно-мышечные болезни. – 2014. – № 2. – С. 6-15.

33. Журбенко, В. А. Влияние озонотерапии на состояние мукозального иммунитета полости рта при хроническом пародонтите / В. А. Журбенко, С. М. Юдина // Человек и его здоровье. – 2013. – № 4. – С. 73-77.

34. Заславский, Л. Г. Основные клинико-эпидемиологические показатели миастении в Ленинградской области / Л. Г. Заславский, А. Б. Хуршилов // Ученые записки СПбГМУ им. академика И. П. Павлова. – 2015. – № 22(4). – С. 40-43.

35. Зуев, В. М. Озонотерапия в гинекологии / В. М. Зуев // Озон в биологии и медицине. Тезисы докладов II Всероссийской научно-практической конференции. – Н.Новгород, 1995. – 59 с.

36. Казарина, Л. Н. Роль озонотерапии в комплексном лечении глоссалгии / Л. Н. Казарина, Л. В. Вдовина // Медицинский альманах. – 2013. – №3. – С. 126-127.
37. Колупаев, В. П. Коррекция вагинальной микрофлоры у женщин репродуктивного возраста с использованием озонотерапии / В. П. Колупаев, И. П. Погорельский, В. И. Пантелеев // Материалы VI Всеросс. науч.-практ. конф. «Озон в биологии и медицине». – Н. Новгород, 2005. – С. 117-118.
38. Конторщикова, К. Н. К вопросу о биорегуляторном эффекте озона / К. Н. Конторщикова // Матер. 3-й Всеросс. научно-практ. конф. «Озон и методы эфферентной терапии в медицине». – Н. Новгород, 1998. – С. 12-13.
39. Конторщикова, К. Н. Регуляторные эффекты озона / К. Н. Конторщикова // Материалы V Всероссийской научно-практической конференции «Озон в биологии и медицине». – Нижний Новгород, 2003. – С. 5-6.
40. Конторщикова, К. Н. Руководство по озонотерапии / К. Н. Конторщикова, С. П. Перетягин. – Н.Новгород, 2005. – 272 с.
41. Конторщикова, К. Н. Биологические механизмы эффективности озонотерапии / К. Н. Конторщикова, Ю. Р. Ефременко, И. Е. Окрут // Матер. 7-й Всеросс. научно-практ. конф «Озон в биологии и медицине». – Н.Новгород. – 2007. – С. 3 - 5.
42. Копьева, Т. Н. Морфологические изменения в вилочковой железе под влиянием лучевой терапии / Т. Н. Копьева // Арх. пат. – 1986. – № 7. – С. 13-19.
43. Корнилаева, Г. В. Влияние озона на ВИЧ-инфекцию *in vitro* / Г. В. Корнилаева, Э. В. Карамов, В. Я. Зайцев, Г. А. Синегуб // Озон в биологии и медицине: Тезисы докл. I Всероссийской научно-практической конференции. – Н. Новгород, 1992. – С. 23-24.
44. Котов, С. А. Клинико-нейрофизиологическое обоснование озонотерапии заболеваний нервной системы / С. А. Котов // Автореф. дисс. докт. – Иваново, 2001. – 42 с.
45. Кузин, М. И. Миастения / М. И. Кузин, Б. М. Гехт. – М.: Медицина, 1996. – 224 с.

46. Кулаков, В. И. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии / В. И. Кулаков, В. Н. Серов, А. М. Абубакирова, А. Г. Антонов, А. Д. Макацирия, И. И. Баранов, Т. А. Федорова, Т. С. Фотеева, О. В. Рогачевский. – М. : Триада-Х, 2001. – 336 с.
47. Куликов, А. Г. Озонотерапия: микрогемодинамические аспекты / А.Г. Куликов // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2012. - № 3. - С. 3-8.
48. Ланцова, В. Б. Антигенные мишени при миастении / В. Б. Ланцова, Е. К. Сепп // Журнал иммунологии и аллергии. – 2004. – Т. 5. – № 1. – С. 196-198.
49. Ланцова, В. Б. Применение метода иммуноблоттинга для дифференциальной диагностики различных форм миастении и эндокринной офтальмопатии / В. Б. Ланцова, Е. К. Сепп // Журнал экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 140. – № 10. – С. 478-480.
50. Лобзин, В. С. Экстракорпоральная гемосорбция в интенсивной терапии миастении / В. С. Лобзин, С. В. Оболенский, М. Н. Ролле // Журн. невропатол. и психиатр. – 1986. – Т. 86. – № 8. – С. 1152-1155.
51. Мартусевич, А. А. Влияние активных форм кислорода на состояние энергетического обмена в крови и тканях животных / А. А. Мартусевич, А. Г. Соловьева, А. К. Мартусевич, С. П. Перетягин // Медицинский альманах. – 2013. – № 3. – С. 64-65.
52. Мартусевич, А. А. Оценка модулирующего эффекта активных форм кислорода в отношении процессов липопероксидации плазмы крови / А. А. Мартусевич, А. К. Мартусевич, А. В. Дерюгина // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2016. – Т. 18, № 12. – С. 28-31.
53. Маршания, З. С. Сравнительная оценка эффективности гемосорбции и обменного плазмафереза в комплексном лечении миастении: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Маршания Зураб Сергеевич. – М., 1987. – 15 с.
54. Масленников, О. В. Озонотерапия: Внутренние болезни / О. В. Масленников, К. Н. Конторщикова. – Н. Новгород: Изд-во «Вектор – ТиС», 2003. – 132 с.

55. Масленников, О. В. Руководство по озонотерапии / О. В. Масленников, К. Н. Конторщикова, И. А. Грибкова. – Н.Новгород, 2008. – 326 с.
56. Масленников, О. В. Озонотерапия в лечении наиболее часто встречающихся заболеваний / О. В. Масленников, И. А. Грибкова, И. Р. Масленникова // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2010. – № 5. – С. 34-35.
57. Михайлова, О. И. Эффективность применения эфферентных методов и озонотерапии в комплексном лечении плацентарной недостаточности / О. И. Михайлова, Т. А. Федорова, В. Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 46-51.
58. Мокшина, Е.И. Коррекция гемопэтических и иммунных нарушений при остром обтурационном холестазе: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Мокшина Елена Ивановна. – Саранск, 2009. – 16 с.
59. Нероев, В. В. Влияние озонотерапии на функциональную активность сетчатки у больных с инволюционной центральной хориоретинальной дистрофией / В. В. Нероев, М.В. Зуева, И. В. Цапенко, А. Т. Ханджян // Вестник офтальмологии. – 2003. – № 6. – С. 18-21.
60. Пархисенко, Ю. А. Результаты применения озона у больных аутоиммунным тиреоидитом после резекции щитовидной железы / Ю. А. Пархисенко, А. М. Земсков, А. Ю. Сорокина // В кн.: Новые лечебно-диагностические технологии в медицине. – Старый Оскол, 2002. – С. 71-73.
61. Перетягин, С. П. Техника озонотерапии / С. П. Перетягин, Г. А. Бояринов, Д.М. Зеленев и др. // Методические рекомендации. – Н. Новгород, 1991. – 15 с.
62. Перетягин, С. П. О многофакторном механизме лечебного действия озона / С.П. Перетягин // Нижегородский медицинский журнал. Приложение: Озонотерапия. – 2003. – С. 6-7.
63. Романова, Т. В. Плазмаферез и внутривенное введение человеческого иммуноглобулина в лечении миастении / Т. В. Романова // Современная клиническая медицина: Сб. материалов Междунар. науч. конф. – М., 2013. – С. 150–157.

64. Санадзе, А. Г. Антитела к ацетилхолиновому рецептору в диагностике миастении и других форм, связанных с патологией нервно-мышечной передачи / А. Г. Санадзе, Д. В. Сиднев, Б. М. Гехт, Н. Н. Хлебникова, Н. А. Чугунова, Н. И. Щербакова // Неврологический журнал. – 2003. – Т. 8. – Приложение 1. – С. 19-20.
65. Санадзе, А. Г. Антитела к титину при миастении у лиц пожилого возраста и миастении, сочетающейся с тимомой / А. Г. Санадзе, Д. В. Сиднев, Ю. А. Капитонова, О. И. Галкина, Т. В. Давыдова // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5. – № 1. – С. 198-200.
66. Санадзе, А. Г. Клинические особенности миастении, связанной с наличием аутоантител к мышечной специфической тирозинкиназе (MuSK) / А. Г. Санадзе, Д. В. Сиднев, М. Ю. Карганов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110. – № 12. – С. 72–76.
67. Санадзе, А. Г. Миастения и миастенические синдромы / А.Г. Санадзе. - М. : Литтерра, 2012. – 256 с.
68. Сиднев, Д. В. Антитела к мышцам (антититиновые антитела) в диагностике миастении, сочетающейся с тимомой / Д. В. Сиднев, А. Г. Санадзе, Н. И. Щербакова, Т. Е. Давыдова, О. В. Гильванова, О. И. Галкина, Ю. В. Кононенко // Неврологический журнал. – 2003. – Т. 8. – Приложение 1. – С. 21-23.
69. Сиднев, Д. В. Антитела к ацетилхолиновому рецептору у больных с различными клиническими формами миастении и миастеническим синдромом Ламберта-Итона / Д. В. Сиднев, М. Ю. Карганов, Н. И. Щербакова, И. Б. Алгинова, А. Г. Санадзе // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2006. – Т. 106. – № 1. – С. 55-58.
70. Сиднев, Д. В. Антитела к ацетилхолиновому рецептору в оценке эффективности патогенетической терапии у больных с миастенией / Д. В. Сиднев, А. Г. Санадзе, С. И. Дедаев, М. Ю. Карганов, И. Б. Алчинова // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2010. – Т.110. – № 11. – С. 37-40.

71. Телецов, М. К. Плазмаферез при оперативном лечении больных с миастенией / М. К. Телецов // Материалы I Межрегиональной науч.-практ. конф. хирургов. – Н.Новгород, 1999. – С. 14-16.
72. Терешкина, И. В. Воздействие озонотерапии на некоторые показатели гемостаза у беременных с аутоиммунным невынашиванием / И. В. Терешкина, Г. О. Гречканев, Т. С. Качалина // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 65-69.
73. Тумайкин, В. П. Внутрипортальная озонотерапия в коррекции функционального состояния печени и липопероксидации при внепеченочном холестазах (экспериментальное исследование): автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Тумайкин Владимир Петрович. – Саранск, 2005. –16 с.
74. Федорова, Т. А. Эфферентные методы и озонотерапия в нормализации гомеостаза после миомэктомии / Т. А. Федорова, А. Ю. Данилов, Э. М. Бакуридзе // Врач. – 2008. – № 8. – С. 43-45.
75. Федорова, Т. А. Плазмаферез и озонотерапия в комплексной подготовке к беременности при генитальном герпесе / Т. А. Федорова, О. И. Михайлова, В. Л. Тютюнник // Материалы всероссийской научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая практика - платформа женского здоровья». – Москва, 30 марта-3 апреля, 2009. – С. 278-279.
76. Харченко, В. П. Болезни вилочковой железы / В. П. Харченко, Д. С. Саркисов, П. С. Ветшев, Г. А. Галил-Оглы, О. В. Зайратьянц. – М.: Триада-Х, 1998. – 232 с.
77. Хатхе, Ю. А. Анализ заболеваемости миастенией в Краснодарском крае / Ю. А. Хатхе, Н. В. Заболотских // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2017. – № 19(12). – С. 295-296.
78. Хухо, Ф. Нейрохимия: Основы и принципы / Ф. Хухо. – Пер. с англ. – М. : Мир, 1990. – 384 с.
79. Чичкова, М. А. Озонотерапия. Креативный подход в лечении соматических заболеваний / М. А. Чичкова, И. А. Брынцева, Н. В. Коваленко, Т.

А. Юраш, О. С. Козлова // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 10-1. – С. 102-103.

80. Щербакова, Н. И. Серонегативная миастения: клинические, иммунологические и электрофизиологические характеристики / Н. И. Щербакова, А. Г. Санадзе, Д. В. Сиднев, О. И. Галкина, В. А. Рудниченко, М. И. Самойлов, С. И. Дедаев, М. Ю. Карганов // Клиническая неврология. – 2008. – №1. – С. 3-10.

81. Щербатюк, Т. Г. Современное состояние озонотерапии в медицине. перспективы применения в онкологии / Т. Г. Щербатюк // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 1. – С. 99-106.

82. Шилов, В. Н. Псориаз – решение проблемы (этиология, патогенез, лечение) / В. Н. Шилов. - М. : Издатель В.Н. Шилов, 2001. – 304 с.

83. Шулаков, В. В. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и патогенетическое обоснование их лечения с применением медицинского озона: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.21 / Шулаков Вадим Валентинович. – М., 2004. – 45 с.

84. Янко, С. В. Применение озонотерапии в хирургической практике / С. В. Янко // Озон в биологии и медицине: Матер. II украинско-русской науч. прак. конф. – Одесса, 2004. – С. 52.

85. Aarli, J. A. Patient with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin / J. A. Aarli, K. Stefansson, L. Marton, R.L. Wollmann // Clin. Exp. Immunol. – 1990. – V.82. – №2. – P. 284–288.

86. Aarli, J.A. Titin, thymoma, and myasthenia gravis / J.A. Aarli // Arch. Neurol. – 2001. – Vol. 58. – P. 869–890.

87. Almon, R. R. Serum globulin in myasthenia gravis inhibition of bungarotoxin binding to acetylcholine receptors / R. R. Almon, C. G. Andrew, S. H. Appel // Science. – 1974. – Vol. 186. – P. 55–57.

88. Aurangzeb, S. Relationship between antiacetylcholine receptor antibody titres and severity of myasthenia gravis / S. Aurangzeb, M. Tariq, M. Badshah, R.S. Khan // J Pak Med Assoc. – 2009. – №59 (5). – P. 289–92.

89. Barohn, R. J. How to administer the quantitative Myasthenia Gravis Foundation of America/ R. J Barohn // Inc. – 1996.
90. Barohn, R. J. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score / R. J. Barohn, D. McIntire, L. Herbelin, G. I. Wolfe, S. Nations, W. W. Bryan // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1998. – Vol. 841. – P. 769–772.
91. Barohn, R. J. Treatment and clinical research in myasthenia gravis: how far have we come? / R. J Barohn // Ann. NY. Acad. Sci. 2008. – Vol.1132. – P. 225–232.
92. Bartoccioni, F. Anti–MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity / F. Bartoccioni, F. Scuderi, G.M. Minicuci, M. Marino, F. Ciarajfa, A. Evoli // Neurology. – 2006. – Vol. 67. – N 3. – P. 505–507.
93. Batocchi, A. P. Therapeutic apheresis in myasthenia gravis / A. P. Batocchi, A. Evoli, C. Di Schino, P. Tonali // Ther. Apher. – 2000. – Vol. 4, № 4. – P. 275–279.
94. Bedlack, R. S. Quantitative myasthenia gravis score: Assessment of responsiveness and longitudinal validity / R. S. Bedlack, D. L. Simel, H. Bosworth, et al. // Neurology. – 2005. – Vol. 64. – P. 1968–1970.
95. Beekman, R. MG: diagnosis and follow–up of 100 consecutive patients / R. Beekman, J. B. Kuks, H. J. Oosterhuis // Neurol. – 1997. – Vol. 244. – N 2. – P. 112–118.
96. Bennett, D. L. Expression and function of ryanodine receptors in non–excitable cells / D. L. Bennett, T. R. Cheek, M. J. Berridge, H. De Smedt, J. B. Parys, L. Missiaen, M. D. Bootman // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 11. – P. 6356–6362.
97. Binks, S. Myasthenia gravis: a clinical–immunological update / S. Binks, A. Vincent, J. Palace // J Neurol. – 2016; 263(4): 826–834.
98. Bocci, V. Studies on the biological effects of ozone: 5. Evaluation of immunological parameters and tolerability in normal volunteers receiving ambulatory autohaemotherapy / V. Bocci, E. Luzzi, F. Corradeschi, L. Paulesu // Biotherapy. – 2003. –Vol. 17. – P. 83–90.

99. Cahoon, W. D. Jr. Mycophenolate mofetil treatment of myasthenia gravis / W. D. Jr. Cahoon, D. R. Kockler // *Ann. Pharmacother.* – 2006. – Feb; 40 (2). – P. 295–298.
100. Carandina–Maffeis, R. Plasmapheresis in the treatment of myasthenia gravis: retrospective study of 26 patients / R. Carandina–Maffeis, A. Nucci, J. F. Jr. Marques et al. // *Arq Neuropsiquiatr.* – 2004. – Vol. 62: 391–395.
101. Chen, X. J. The significance of titin antibodies in myasthenia gravis–correlation with thymoma and severity of myasthenia gravis / X. J. Chen, J. Qiao, B. G. Xiao, C. Z. Lu // *J. Neurol.* – 2004. – Vol. 251(8). – P. 1006–1011.
102. Chicz, R. Specificity and promiscuity among naturally processed peptides bound to HLA–DR alleles / R. Chicz, R. Urban, J. Gorga et al. // *J. Exp. Med.* – 1993. – Vol. 178. – P. 27–47.
103. Chu, C. C. Low–dose intravenous immunoglobulin therapy in myasthenia gravis: case report / C. C. Chu, C. C. Huang // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* – 1996. – Vol. 57 (3). – P. 232–235.
104. Ciafaloni, E. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open–label pilot study / E. Ciafaloni, J. M. Massey, B. Tucker–Lipscomb, D. B. Sanders // *Neurology.* – 2001. – Jan 9; 56 (1). – P. 97–99.
105. Claudio, T. Nucleotide and deduced amino acid sequences of Torpedo californica acetylcholine receptor gamma subunit / T. Claudio, M. Ballivet, J. Patrick, S. Heinemann // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 1983. – Feb;80(4). – P. 1111–1115.
106. Compston, D.A.S. Clinical pathological HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis / D.A.S. Compston, A. Vincent, J. Newsom–Davis, J. R. Batchelor // *Brain.* – 1980. – Vol. 103. – P. 79–601.
107. Conti–Fine, B. M. Myasthenia gravis: past, present and future / B. M. Conti–Fine, M. Milani, H. J. Kaminski // *Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116 (11). – P. 2843–2854.
108. Corcho, I. Immune system changes in inflammatory process during ozone therapy applications / I. Corcho, F. Fernandez, N. Reyes et al. // *Abstracts of 2nd International Symposium on Ozone applications. Havana, 1997.* – P. 12.

109. Dau, P. C. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis/ P. C. Dau, J. M. Lindstrom, C. K. Cassel et al.// N. Engl. J. Med. – 1977. Vol. 297, N21. – P. 1134–1140.
110. Dau, P. C. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis / P. C. Dau, J. M. Lindstrom, C. K. Cassel, E. H. Denys, E. E. Shev, L. E. Spitler // J. Neurol. Sci. – 1993. – Vol. 29 (5). – P. 734–738.
111. DeChiara, T. M. The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo / T. M. De Chiara, D. C. Bowen, D. M. Valenzuela, M. V. Simmons, W. T. Poueymirou, S. Thomas, E. Kinetz, D. L. Compton, E. Rojas, J. S. Park, C. Smith, P. S. Di Stefano, D. J. Glass, S. J. Burden, G.D. Yancopoulos // Cell. – 1996. – Vol. 17. – 85(4). – P. 501–512.
112. De Feo, L.G. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis / L.G. De Feo, J. Schottlender, N.A. Martelli, N.A. Molino // Muscle Nerve. – 2002. – Jul; 26(1). – P. 31–36.
113. Dehmlow, R. Handbuch der Ozon–Sauerstoff–Therapien / R. Dehmlow, M–Th Jungmann // – 2005.– 208 P.
114. Diaz–Manera, J. Treatment strategies for myasthenia gravis / J. Diaz–Manera, R. Rojas–Garcia, I. Illa // Expert Opin Pharmacother. – 2009; 10(8): 1329–42.
115. Dorstewitz, H. Ozone in Medicine: Proceeding of the Nine Ozone World Congress / H. Dorstewitz. – New York, 1989. – P. 17–21.
116. Dorstewitz, H. Diseases of the arterial system – good results with ozone therapy / H. Dorstewitz // Biologische Medizin. – 2006; 35(3–4): 116–121.
117. Drachman, D.B. Myasthenia gravis / D.B. Drachman // N. Engl. J. Med. – 1978. – Vol. 298. – P. 136–142.
118. Drachman, D.B. Myasthenia gravis: Biology and Treatment / D.B. Drachman. – NY., 1987. – 912 p.
119. Drachman, D.B. Myasthenia gravis / D.B. Drachman // N. Engl. J. Med. 1994. – Vol. 330, N 25. – P.1797–1810.
120. Ebadi, H. Safety of plasma exchange therapy in patients with myasthenia gravis / H. Ebadi, D. Barth, V. Bril // Muscle Nerve. – Apr 2013; 47(4): 510–514.

121. El-Bawab, H. Plasmapheresis before thymectomy in myasthenia gravis: routine versus selective protocols / H. El-Bawab, W. Hajjar, M. Rafay, A. Bamousa, A. Kahalil, K. Al-Kattan // *Eur. J. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 35, № 3. – P. 392–397.
122. Evoli, A. High-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis / A. Evoli, M. T. Palmisani, E. Bartoccioni, L. Padua, P. Tonali // *Ital. J. Neurol. Sci.* – 1993. – Vol. 142(2). – P. 233–237.
123. Evoli, A. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis / A. Evoli, P.A. Tonali, L. Padua, M.L. Monaco, F. Scuderi, A.P. Batocchi, M. Marino, E. Bartoccioni // *Brain.* – 2003. – Vol. 126. – Pt 10. – P. 2304 – 2311.
124. Farrugia, M.E. Single-fiber electromyography in limb and facial muscles in muscle-specific kinase antibody and acetylcholine receptor antibody myasthenia gravis / M.E. Farrugia, R.P. Kennett, J. Newsom-Davis, D. Hilton-Jones, A. Vincent // *Muscle & Nerve.* – 2006. – Vol. 33. N 4. – P. 568–570.
125. Fateh-Moghadam, A. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis / A. Fateh-Moghadam, M. Wick, U. Besinger, R.G. Geursen // *Lancet.* – 1984. – Apr 14; 1(8381). – P. 848 – 849.
126. Foldes, F.F. A new curare test for the diagnosis of myasthenia gravis / F.F. Foldes, D.H. Klonymus, W. Maisel, K.E. Osserman // *J.A.M.A.* – 1968. – Vol. 203. – P. 133–137.
127. Gajdos, P. Treatment of myasthenia: role of corticoids and immunosuppressive agents / P. Gajdos // *Presse. Med.* – 1999. – V.28. – №.11. – P. 587–589.
128. Gajdos, P. Standards of measurement in myasthenia gravis / P. Gajdos, T. Sharshar, S. Chevret // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 998. – P. 445–452.
129. Gautam, M. Distinct phenotypes of mutant mice lacking agrin, MuSK, or rapsyn / M. Gautam, T.M. DeChiara, D.J. Glass, G.D. Yancopoulos, J.R. Sanes // *Developmental Brain Research.* – 1999. – Vol. 114. – P. 171–178.
130. Gotti, C. Human neuronal nicotinic receptors / C. Gotti, D. Fornasari, F. Clementi // *Prog. Neurobiol.* – 1997. – Oct; 53(2). – P. 199 – 237.

131. Hehir, M.K. Mycophenolate mofetil in AChR–antibody myasthenia gravis: outcomes in 102 patients / M.K. Hehir, T.M. Burns, J. Alpers, M.R. Conaway, M. Sawa, D.B. Sanders // *Muscle Nerve*. – 2010. – May; 41(5). – P. 593–598.
132. Heininger, K. Myasthenia gravis: a new semiselective procedure to remove acetylcholine–receptor–autoanti–bodies from plasma / K. Heininger, M. Hendricks, K.V. Toyka // *Plasma Ther Transfus Technol*. – 1985. – 6:771–775.
133. Hoch, W. Auto–antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies / W. Hoch, J. Mc Conville, S. Helms, J. Newsom–Davis, A. Melms, A. Vincent // *Nat. Med*. – 2001. – Vol. 7. – N 3. – P. 365–368.
134. Hucho, F. Neurotransmitter receptors / F. Hucho // *New comprehensive biochemistry*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers. – 1992. – P. 3–13.
135. Ikonomidis, C. New Data Regarding The Use Of Ozone Therapy In The Former Soviet Union Countries / C. Ikonomidis // *Rivista Italiana di Ossigeno–Ozonoterapia*. – 2005. –Vol. 4.–P. 40–43.
136. Imai, T. Contribution of anti–ryanodine receptor antibody to impairment of excitationcontraction coupling in myasthenia gravis / T. Imai, E. Tsuda, T. Hozuki et al. // *Clin. Neurophysiol*. – 2012. – Vol. 123, №6. – P. 1242–1247.
137. Jaretzki, A. III. Myasthenia gravis: Recommendation for clinical research standarts / A. Jaretzki III., R.J. Barhon, R.M. Ernstoff et al. // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55. – P. 16–23.
138. Jensen, P. A comparison of the effectiveness of intravenous immunoglobulin and plasma exchange as preoperative therapy of myasthenia gravis / P. Jensen, V. Bril // *J. Clin. Neuromuscul. Dis*. – 2008. – Mar; 9 (3). – P.352–355.
139. Kagotani, K. Anti–acetylcholine receptor antibody titer with extended thymectomy in myasthenia gravis / K. Kagotani, Y. Monden, K. Nakahara, Y. Fudjii, Y. Seike, S. Kitamura, A. Masaoka, Y. Kawashima // *J. Torac. Cardiovasc. Surg*. – 1985. – Vol. 90 (1). – P. 7–12.
140. Kalb, B. Epidemiologi of Myasthenia gravis: A population–Bassed Studi in Stockholm, Sweeden/ B. Kalb// *Neuroepimiologi*. – 2002. – Vol. 2, N 5. –P.221–225.

141. Kawanami, S. Homology between Fas and nicotinic acetylcholine receptor protein in a thymoma with myasthenia gravis—immunohistochemical and biochemical study / S. Kawanami, S. Mori, H. Ueda // *Fukuoka Idaku Zasshi*. – 2000; 91(5): 123–31.
142. Kazancioglu, H.O. Effects of ozone therapy on pain, swelling, and trismus following third molar surgery / H. O. Kazancioglu, E. Kurklu, S. Ezirganli // *Int. J. Oral Maxillofac Surg*. – 2014. – V.43(5). – P.644.
143. Keicho, N. Fine localization of a major disease–susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis / N. Keicho, J. Ohashi, G. Tamiya et al. // *Am J Hum Genet*. – 2000. – Feb; 66 (2). – P. 501–507.
144. Kennel, P.F. Myasthenia gravis: comparative autoantibody assays using human muscle, TE671 and glucocorticoid–treated TE671 cells as sources of antigen / P.F. Kennel, J.T. Vilquin, S. Braun, P. Fonteneau, J.M. Warter, P. Poindron // *Clin. Immunol. Immunopathol*. – 1995. – Vol. 74. – P. 293–296.
145. Kief, H. The treatment of neurodermatitis with the autohomologous immune therapy. Proceed / H. Kief // 11 Ozone World Congress. – San–Francisco. – 1993. – P. 436–438.
146. Kim, J.Y. Treatment of myasthenia gravis based on its immunopathogenesis / J.Y. Kim, K.D. Park, D.P. Richman // *J. Clin. Neurol*. – 2011. Dec; 7(4). – P. 173–83.
147. Kirschner, P.A. The history of surgery of the thymus gland / P.A. Kirschner // *Chest Surg Clin N Am*. – 2000. – Vol. 10(1). – P. 153–165.
148. Klug, W. Oxygen partial pressure in the blood of the arteria carotis, arteria and vena cava superior after rectal ozone–oxygen–insufflations / W. Klug, H.C. Knoch // 10th Ozone World Congress. Monaco, 1991. – P. 75–84.
149. Kobayashi, M. Identification and purification of natural killer cell stimulatory factor (NKSF), a cytokine with multiple biological effects on human lymphocytes / M. Kobayashi, L. Fitz, M. Ryan, R.M. Hewick, S.C. Clark, S. Chan, R. Loudon, F. Sherman, B. Perussia, G. Trinchieri // *J. Exp. Med*. – 1989. – Vol. 170. – P. 827.

150. Krarup, C. Evoked responses in normal and diseased muscle with particular reference to twitch potentiation / C. Krarup // *Acta Neurol. Scand.* – 1984. – Vol. 68. – P. 269–315.
151. Kuks, J.B. The TH. Anti-acetylcholine receptor antibodies decrease after thymectomy in patients with myasthenia gravis. Clinical correlation / J.B. Kuks, H.J. Oosterhuis, P.C. Limburg // *J. Autoimmun.* – 1991. – Vol. 4(2). – P. 197–211.
152. Lavrnic, D. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK / D. Lavrnic, M. Losen, A. Vujic, M. De Baets, L.J. Hajdukovic, V. Stojanovic, R. Trikid, P. Djukic, S. Apostolski // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2005;76(8):1099.
153. Lazo–Langner, A. Therapeutic plasma exchange in Mexico: experience from a single institution / A. Lazo–Langner, I. Espinosa–Poblano, N. Tirado–Cárdenas et al. // *Am J Hematol.* – 2002; 70:16–21.
154. Lennon, V.A. Immunization with neuronal nicotinic acetylcholine receptor induces neurological autoimmune disease / V.A. Lennon, L.G. Ermilov, J.H. Szurszewski, S. Vernino // *J. Clin. Invest.* – 2003. – V. 111. – P. 907–913.
155. Limburg, P.C. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part 1. Relation to clinical parameters in 250 patients / P.C. Limburg, T.H. The, E. Hummel–Tappel, H.J. Oosterhuis // *J Neurol Sci.* – 1983. – Mar; 58(3). – P .357–370.
156. Lindstrom, J. Molecular and antigenic structure of nicotinic acetylcholine receptors / J. Lindstrom, X. Peng, A. Kuryatov et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*– 1998.– V.841.– P. 71–86.
157. Lindstrom, J. Acetylcholine receptor and myasthenia / J. Lindstrom // *Muscle & Nerve.* – 2000. – N 23. – P. 453–477.
158. Lisak, R.P. Myasthenia gravis / R.P. Lisak, R.L. Barchi // *W.B Saunders Company.* – 1982. – P. 270.
159. Mackay, I.R. Thymus germinal centres and plasma cells in systemic lupus erythematosus / I.R. Mackay, P. de Gail // *Lancet.* – 1963. – Vol. 2. – P. 667.

160. Mantegazza, R. Myasthenia gravis (MG): epidemiological data and prognostic factors / R. Mantegazza, F. Baggi, C. Antozzi, P. Confalonieri, L. Morandi, P. Bernasconi, F. Andreetta, O. Simoncini, A. Campanella, E. Beghi, F. Cornelio // *Ann NY Acad Sci.* – 2003. – Vol. 998. – P. 413–423.
161. Matney, S.E. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis / S.E. Matney, D.R. Huff // *Consult Pharm.* – 2007. – Mar; 22(3): 239–48.
162. Matsuo, H. Myasthenic crisis with delayed recovery after plasmapheresis / H. Matsuo, H. Goto, I. Ohtsuru et al. // *Ther. Apher.* – 1999. – Vol. 3. – №. 4. – P. 298–302.
163. McPherson, P.S. The ryanodine receptor / Ca^{2+} release channel / P.S. McPherson, K.P. Campbell // *J Biol Chem.* – 1993; 268 (19): 765–8.
164. Meager, A. Anticytokine autoantibodies in autoimmunity: preponderance of neutralizing autoantibodies against interferon- α , interferon- ω and interleukin-12 in patients with thymoma and/or myasthenia gravis / A. Meager, M. Wadhwa, P. Dilger, C. Bird, R. Thorpe, J. Newsom-Davis, N. Willcox // *Clin. Exp. Immunol.* – 2003. – Vol. 132. – P. 128–136.
165. Mehndiratta, M.M. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis / M.M. Mehndiratta, S. Pandey, T. Kuntzer // *Cochrane database Syst. Rev.* – 2014; 10.
166. Meriggioli, M.N. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: A double-blind, placebo-controlled pilot study / M.N. Meriggioli, J. Rowin, J.G. Richman, S. Leurgans // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2003. – Sep; 998. – P. 494–499.
167. Middleton, G. The incidence of follicular structures in the human thymus at autopsy / G. Middleton // *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* – 1967. – Vol. 45. – P. 189–199.
168. Mihovilovic, M. Sera from myasthenia gravis patients recognize the PEVK domain of titin / M. Mihovilovic, Y. Mai, C. Austin, A.D. Roses // *Ann N Y Acad Sci.* – 1998; 841:534–7.
169. Moiola, L. IL-12 is involved in the induction of experimental autoimmune myasthenia gravis, an antibody-mediated disease / L. Moiola, F. Galbiati, G. Martino,

S. Amadio, E. Brambilla, G. Comi et al. // *Eur. J. Immunol.* – 1998. – Vol. 28. – P. 2487–2497.

170. Mygland, A. Anti-cardiac ryanodine receptor antibodies in thymoma-associated myasthenia gravis / A. Mygland, O.B. Tysnes, R. Matre, J.A. Aarli, N.E. Gilhus // *Autoimmunity*. – 1994. – V. 17. – № (4) – P.327–331.

171. Nakata, M. Is excitation-contraction coupling impaired in myasthenia gravis? / M. Nakata, S. Kuwabara, N. Kawaguchi et al. // *Clin Neurophysiol.* – 2007. May; 118 (5): 1144–8.

172. Newsom-Davis, J. Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: Investigation by plasma exchange/ J. Newsom-Davis, A.J. Pinching, A. Vincent et al.// *Neurologi.* – 1978. – Vol. 28, N 3. – P. 266–272.

173. Oda, K. Differences in acetylcholine receptor – antibody interaction between extraocular and extremity muscle fibers / K. Oda // *Ann. N.Y. Acad. sci.* – 1993. – Vol. 681. – P. 238–255.

174. Osserman, K.E. Myasthenia gravis / K.E. Osserman. – NY.: Grune and Stratton, 1958 – P. 79–86.

175. Palace, J. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis / J. Palace, J. Newsom-Davis, B. Lecky // *Myasthenia Gravis Study Group. Neurology.* – 1998. – Jun; 50 (6): – P. 1778–1783.

176. Pekmezovic, T. Epidemiology of myasthenia gravis / T. Pekmezovic, D. Lavrnic, M. Jarebinski, S. Apostolski // *Srp Arh Celok Lek.* – 2006. – Vol. 134 (9–10). – P. 453–456.

177. Pestronk, A. Multifocal motor neuropathy: Serum IgM anti-GM1 ganglioside antibodies in most patients detected using covalent linkage of GM1 to ELISA plates / A. Pestronk, R. Choksi // *Neurology.* – 1997. – Vol. 49. – P. 1289–1292.

178. Phillips, L.H. 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis / L.H. Phillips 2nd. // *Ann NY Acad Sci.* – 2003. – Vol. 998. – P. 407–412.

179. Phillips, L.H. The epidemiology of myasthenia gravis / L.H. Phillips // *Semin Neurol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 17–20.

180. Psaridi-Linardaki, L. Specific immunoadsorption of the antibodies from myasthenic patients using the extracellular domain of the human muscle acetylcholine receptor alpha-subunit: Development of an antigen-specific therapeutic strategy / L. Psaridi-Linardaki, N. Trakas, A. Mamalaki, S.J. Tzartos // *Neuroimmunol.* – 2005. – Vol. 159. – N 1–2. – P. 183–191.
181. Pug, R. Ozone therapy in treatment of patients with secondary immunodeficiencies / R. Pug, R. Rodriguez, C. Gonzalez, J. Munoz // *Abstracts of 2nd International Symposium on Ozone applications. Havana, 1997.* – P. 54 – 55.
182. Qureshi, A.I. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis / A.I. Qureshi, M.A. Chondhry, M.S. Akbar et al. // *Neurol.* – 1999. – Vol. 52. – N 3. – P. 484–492.
183. Qureshi, A. Plasma exchange for treatment of myasthenia gravis pathophysiologic basis and clinical experience / A. Qureshi, M. Suri // *Ther. Apher.* – 2000. – V.4.– №.4.– P. 280–286.
184. Ragheb S. Myasthenia gravis patients, but not healthy subjects, recognize epitopes that are unique to the epsilon-subunit of the acetylcholine receptor / S. Ragheb, M. Mohamed, R.P. Lisak // *J. Neuroimmunol.* – 2005. – Feb;159 (1–2). – P.137–145.
185. Raharnimoff, R. Intracellular calcium ions in transmitter release at the neuromuscular synapse / R. Raharnimoff, S.D. Erulkar, A. Lev-Tov, H. Meiri // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1978. – Vol. 307. – P. 583–598.
186. Riva Sanseverino, E. Cerebral and cardiac control before, during and after ozone treatment (in the form of the major autohemotherapy) in normal humans / E. Riva Sanseverino // *10th Ozone World Congress. Monaco, 1991.* – P. 21–28.
187. Romi, F. Complement activation by titin and ryanodine receptor autoantibodies in myasthenia gravis. A study of IgG subclasses and clinical correlations / F. Romi, G.O. Skeie, C. Vedeler, J.A. Aarli, P. Zorzato, N.E. Gilhus // *J. Neuroimmunol.* – 2000. – Vol. 111(1–2). – P. 169–176.
188. Romi, F. Titin and ryanodine receptor epitopes are expressed in cortical thymoma along with costimulatory molecules / F. Romi, L. Bo, G.O. Skeie, A. Myking, J.A. Aarli, N.E. Gilhus // *J. Neuroimmunol.* – 2002. – Jul;128 (1–2): – P. 82–89.

189. Romi, F. Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features / F. Romi, J.A. Aarli, N.E. Gilhus // *Eur J Neurol.* – 2007; 14 (6): 617–20.
190. Safwat, M.H. Ozone ameliorates age-related oxidative stress changes in rat liver and kidney: effects of pre- and post-ageing administration / M.H. Safwat, M.M. El-Sawalhi, M.N. Mausouf, A.A. Shaheen // *Biochemistry.* – 2014; 79(5): 450–458.
191. Sanders, D.B. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG / D.B. Sanders, K. El-Salem, J.M. Massey, J. McConville, A. Vincent // *Neurology.* – 2003. – Vol. 24. – N 12. – P. 1978–1980.
192. Sanders, D.B. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis / D.B. Sanders, A. Evoli // *Autoimmunity.* – 2010. – Aug; 43 (5–6). – P. 428–435.
193. Sato, T. Quantitative measurements of the interaction between monosialoganglioside monolayers and wheat germ agglutinin WGA by a quartz-crystal microbalance / T. Sato, T. Serizawa, F. Ohtake, M. Nakamura, T. Terabayashi, Y. Kawanishi, Y. Okahata // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 1998. – Vol. 1380. – P. 82–92.
194. Savino, W. Neuroendocrine control of thymus physiology / W. Savino, M. Dardenne // *Endocr. Rev.* – 2000. – Vol. 21, #4. – P. 412–443.
195. Schneider-Gold, C. Corticosteroids for myasthenia gravis / C. Schneider-Gold, P. Gajdos, K.V. Toyka, R.R. Hohlfeld // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005. – Apr. 18;(2).
196. Schwartz, A. Ozone therapy and its scientific foundations / A. Schwartz, G. Matínez Sánchez // *Биорадикалы и Антиоксиданты.* 2015. Т. 1, №1. С. 10–34.
197. Scuderi, F. Anti-p110 autoantibodies identify a subtype of «seronegative» myasthenia gravis with prominent oculobulbar involvement / F. Scuderi, M. Marino, L. Colonna, F. Mannella, A. Evoli, C. Provenzano, E. Bartoccioni // *Lab Invest.* – 2002; 82(9):1139–46.
198. Selcen, D. Are MuSK antibodies the primary cause of myasthenic symptoms? / D. Selcen, T. Fukuda, X.M. Shen, A.G. Engel // *Neurology.* – 2004. – Vol. 62. – N 11. – P. 1945–1950.

199. Shigemoto, K. Induction of myasthenia by immunization against muscle specific kinase / K. Shigemoto, S. Kubo, N. Maruyama, N. Hato, H. Yamada, C. Jie, N. Kobayashi, K. Mominoki, Y. Abe, N. Ueda, S. Matsuda // *J Clin Invest.* 2006. – Vol. 116. – N 4. – P. 1016–1024.
200. Shigemoto, K. Myasthenia gravis experimentally induced with muscle-specific kinase / K. Shigemoto, S. Kubo, C. Jie et al. // *Ann N Y Acad Sci.* – 2008; 1132: 93–8.
201. Skeie, G.O. Titin transcripts in thymomas / G.O. Skeie, A. Freiburg, B. Kolmerer, S. Labeit, J.A. Aarli, S. Appiah-Boadu, N.E. Gilhus // *J. Autoimmun.* – 1997. – Vol. 10. – N 6. – P. 551–557.
202. Skeie, G.O. Myasthenia gravis sera containing antiryanodine receptor antibodies inhibit binding of 3H ryanodine to sarcoplasmic reticulum / G.O. Skeie, P.K. Lunde, O.M. Sejersted, A. Mygland, J.A. Aarli, N.E. Gilhus // *Muscle & Nerve.* – 1998. – N 21(3). – P. 329–335.
203. Skeie, G.O. Autoimmunity against the ryanodine receptor in myasthenia gravis / G.O. Skeie, P.K. Lundep, E.R. Sejer, O.M. Sted, A.Ë. Mygland, J.A. Aarli, N.E. Gilhus // *Acta Physiol Scand.* – 2001. – Vol. 171. – P. 379–384.
204. Skeie, G.O. Ryanodine receptor antibodies in myasthenia gravis: epitope mapping and effect on calcium release in vitro / G.O. Skeie, A. Mygland, S. Treves, J.A. Aarli, N.E. Gilhus, F. Zorzato // *Muscle & Nerve.* – 2003. – Vol. 27 (1). – P. 81–89.
205. Skeie, G.O. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders / G.O. Skeie, S. Apostolski, A. Evoli et al. // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – Vol.17, №7. – P. 893–902.
206. Somnier, F.E. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis / F.E. Somnier // *Neurology.* – 2005. – Vol. 65. – P. 928–930.
207. Stern, A.S. Purification to homogeneity and partial characterization of cytotoxic lymphocyte maturation factor from human B-lymphoblastoid cells / A.S. Stern, F.J. Podlaski, J.D. Hulmes, Y-C.E. Pan, P.M. Quinn, A.G. Wolitzky, P.C.

Familletti, D.L. Stremlo, T. Truitt, R. Chizzonite, M.K. Gatley // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1990. – Vol. 87. – P. 6808–6812.

208. Stochlic, L. The synaptic muscle-specific kinase (MuSK) complex: new partners, new functions / L. Stochlic, A. Cartaud, J. Cartaud // *Bioessays.* – 2005. – Nov; 27 (11): – P. 1129–1135.

209. Sunnen, G.V. Ozon in medicine / G.V. Sunnen // New York. – 1989 – V.3.– P. 1–16.

210. Szobor, A. Myasthenia gravis: a quantitative evaluation system. Disability status scale (DDS) applide for myasthenia gravis / A. Szobor // *Europ. Neurol.* – 1976. – Vol. 14. – P. 439–446.

211. Szobor, A. Myasthenia gravis / A. Szobor // *Acad. Kiado.* – 1990. – P. 229.

212. Talabi, O.A. Benefit of modified plasmapheresis in the management of myasthenia gravis: a case report / O.A. Talabi, U.M. Abjah, S. Ocheni, O.A. Akinyemi, Y.A. Aken'ova, A. Oggunniyi // *Niger. J. Med.* – 2006. – Vol. 15(2). – P. 162–164.

213. Tindall, R.S. Humoral immunity in myasthenia gravis: biochemical characterization of acquired antireceptor antibodies and clinical correlations / R.S. Tindall // *Ann. Neurol.* – 1981. – Nov. 10 (5). – P. 437–447.

214. Tindall, R.S. Therapeutic plasmapheresis in neurologic disease / R. S. Tindall // *Neurol. Neurorurg.* – 1985. – Vol.6, №18. – P. 1–12.

215. Tiwari, S. Dental applications of ozone therapy: A review of literature / S. Tiwari, A. Avinash, Sh. Katiyar, A. Lyer, S. Jain // *The Saudi Journal for Dental Research.* – 2017. –V.8.– P. 105–111.

216. Tola, M.R. Immunogenic heterogeneity and associatet autoimmune disorders in myasthenia gravis: a population-based survey in the province of Ferrara, northen Italy / M.R. Tola, L.M. Canatti, I. Casetta et al. // *Acta Neurol. Scand.* – 1994. – Vol. 90. – N 5. – P. 319–323.

217. Thorlacius, S. Plasma exchange in myasthenia gravis: changes in serum complement and immunoglobulins/ S. Thorlacius, T.E. Mollnes, P. Garred et al. // *Acta Neurol. Scand.* – 1988. – Vol. 78, N 3. – P. 221–227.

218. Twomey, J.J. Myasthenia gravis, thymectomy and serum thymic hormone activity / J.J. Twomey, V.M. Lewis, B.M. Patten, G. Goldstein, R.A. Good // *Am. J. Med.* – 1979. – Vol. 66. – N 4. – P. 639–643.
219. Tzartos, S.J. Demonstration of a main immunogenic region on acetylcholine receptors from human muscle using monoclonal antibodies to human receptors / S.J. Tzartos, L. Langeberg, S. Hochschwender, J. Lindstrom // *FEBS Letters.* – 1983. – V.158. – P. 116–118.
220. Vicira, M.L. Identifications by genomic typing of non DR3 HLA class II genes associated with myasthenia gravis / M.L. Vicira, S. Cailat-Zucman, P. Gajdos et al. // *J. Neuroimmunol.* – 1993. – Vol. 47 – P. 115–122.
221. Viebahn, R. The use of ozone in Medicine. / R. Viebahn // 2nd. Rev. Germany: Haugh Pub. Ed. 1994. – vol. 22. – № 7. – P. 100.
222. Viebahn-Haensler, R. The Use of Ozone in Medicine. / R. Viebahn-Haensler // Heidelberg. K.F. Haug Publishers. – 1999. – P. 34–38.
223. Vincent, A. Antiacetylcholine receptor antyodies / A. Vincent, J. Newson-Davis // *Neurol. Neurosurg. Psychiat.* – 1980. – Vol. 43. – P. 590–600.
224. Vincent, A. Acetylcholine receptor antibody and clinical response to thymectomy in myasthenia gravis / A. Vincent, J. Newsom-Davis, P. Newton, N. Beck // *Neurology.* – 1983. – Vol. 33 (10). – P. 1276–1282.
225. Vincent, A. Neuroimmunology of myasthenia gravis / A. Vincent // *Brain Behav. Immun.* – 1988. –Vol. 2. – P. 346–351.
226. Vincent, A. Autoimmunity to acetylcholine receptors in myasthenia gravis / A. Vincent // *Biochem. Soc. Trans.* – 1991. Feb; 19 (1). – P. 180–183.
227. Vincent, A. Molecular targets for autoimmune and genetic disorders of neuromuscular transmission / A. Vincent, D. Beeson, B. Lang // *Eur. J. Biochem.* – 2000. – Vol. 267. – P. 6717–6728.
228. Vincent, A. Antibodies in myasthenia gravis and related disorders / A. Vincent, J. McConville, M.E. Farrugia, J. Bowen, P. Plested, T. Tang, A. Evoli, I. Matthews, G. Sims, P. Dalton, L. Jacobson, A. Polizzi, F. Blaes, B. Lang, D. Beeson, N.

Willcox, J. Newsom–Davis, W. Hoch // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 998. – N 9. – P. 324–335.

229. Voltz, R. Myasthenia gravis: measurement of anti–AChR autoantibodies using cell line TE671 / R. Voltz, R. Hohlfeld, A. Faten–Moghadam, T.N. Witt, C. Reimers, B. Siegele, H. Wekerle // *Neurol.* – 1991. – Vol. 41. – P. 1836–1838.

230. Voltz, R. Anti–titin antibodies are not associated with a specific thymoma histology / R. Voltz, W. Albrich, R. Hohlfeld, D. Nagel, M. Wick, T. Kirchner, N. Sommer, I. Illa, H. Kaminski, F. Schumm // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2003; 74 (2): 282.

231. Wells, K.N. Inactivation of human immunodeficiency virus type 1 by ozone in vitro / K.N. Wells, J. Latino, J. Gavalchin, B.J. Poiesz // *Blood.* 1991. – Vol. 78. –N.7. – P. 1882–1890.

232. Wolfe, G.I. Development of a thymectomy trial in nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving immunosuppressive therapy / G.I. Wolfe, H.J. Kaminski, A. Jaretzki et al. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 998. – P. 473–480.

233. Yamamoto, A. M. Anti–titin antibodies in myasthenia gravis: tight association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients / A.M. Yamamoto, P. Gajdos, B. Eymard et al. // *Arch Neurol.* – 2001; 58(6): 885–90.

234. Yeh, J.H. Plasmapheresis in myasthenia gravis. A comparative study of daily versus alternately daily schedule / J.H. Yeh, H.C. Chiu // *Acta. Neurol. Scand.* – 1999. – Vol. 99 (3). – P. 147–151.

235. Yeh, J.H. Double filtration plasmapheresis in the treatment of myasthenic crisis–analysis of prognostic factors and efficacy / J.H. Yeh, W.H. Chen, H.C. Chiu // *Acta. Neurol. Scand.* – 2001. – Vol. 104, N 2. P. 78–82.

236. Yeh, J.H. MuSK antibody clearance during serial sessions of plasmapheresis for myasthenia gravis / J.H. Yeh, W.H. Chen, H.C. Chiu, C.H. Bai // *J. Neurol. Sci.* – 2007. Dec 15; 263 (1–2). – P. 191–193.

237. Yucesan, C. Therapeutic plasma exchange in the treatment of neuroimmunologic disorders: review of 50 cases / C. Yucesan, O. Arslan, M. Arat et al.

// Transfus. Apher. Sci. – 2008. Vol. 36, № 1. – P. 103–107.