

Получена: 21 ноября 2018 / Принята: 10 января 2018 / Опубликовано online: 28 февраля 2018

УДК 616.74-009.1-08

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ КРИЗА ПРИ МИАСТЕНИИ У МОЛОДОГО ПАЦИЕНТА

Назира А. Жаркинбекова ¹, <http://orcid.org/0000-0002-5069-1562>,**Алмаз М. Мамиров** ², **Барно Б. Иргашева** ²¹ Кафедра неврологии, Южно-Казахстанская медицинская академия,² Отделение реанимации, Областная клиническая больница, г.Шымкент, Республика Казахстан.

Резюме

Миастения является хроническим аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется слабостью и патологической утомляемостью различных групп поперечно-полосатых мышц, возникающими в результате нарушения нервно-мышечной проводимости. Вместе с тем у больных миастенией в ряде случаев возможно развитие критических состояний, так называемых кризов, требующих проведения неотложных мероприятий, что нередко вызывает существенные затруднения у практикующих врачей. Такие нарушения влияют на течение болезни и уровень смертности [15]. Приведен анализ клинического случая больного со смешанным кризом (миастеническим и холинэргическим) при миастении, ведущим синдромом которого являлась дыхательная недостаточность. Описанный случай миастенического криза, интересен с позиций причин возникновения, клинического течения и эффективности использования алгоритма ведения криза, отраженного в клиническом протоколе №16 от 29.11.2016г.

Ключевые слова: миастения, миастенический криз, холинэргический криз, провоцирующий фактор, генерализованная форма миастении, антихолинэстеразный препарат.

Summary

THE CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF A CRISIS IN MYASTINIC TREATMENT IN A YOUNG PATIENT

Nazira A. Zharkinbekova ¹, <http://orcid.org/0000-0002-5069-1562>,**Almaz M. Mamirov** ², **Barno B. Irgasheva** ²¹ Department of Neurology, South Kazakhstan Medical Academy,² Resuscitation Department, Regional Clinical Hospital, Shymkent, Republic of Kazakhstan.

Myasthenia is a chronic autoimmune disease, which determined by weakness and pathological tiredness of different groups of cross striated muscles causing neuromuscular conduction disorders. At the same time, critical conditions may arise in patients with myasthenia, requiring urgent measures, which maybe a cause of significant difficulties for physicians. Such disorders affecton the course of the disease and the mortalityrate [15]. Ananalysis of the clinical case of a patient with a mixed crisis (myasthenic and cholinergic) in myasthenia, the leading syndrome of which was respiratory failure is given. The described case of myasthenic crisisis interesting from the stand point of the causes, clinical course and effectiveness of the use of the crisis management algorithm, reflected in the clinical protocol No. 16 of November 29, 2016.

Keywords: myasthenia, myasthenic crisis, cholinergic crisis, provoking factor, generalized form of myasthenia, anticholinesterase drug.

Түйіндеме

ЖАС НАУҚАСТАҒЫ МИАСТЕНИЯЛЫҚ КРИЗДІ ОН НАТИЖЕЛІ ЕМДЕУ ОКИҒАСЫ

Назира А. Жаркинбекова ¹, <http://orcid.org/0000-0002-5069-1562>,**Алмаз М. Мамыров** ², **Барно Б. Иргашева** ²¹ Неврология кафедрасы, Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы,² Реанимация бөлімі, Облыстық клиникалық аурухана, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы.

Миастения - жүйке бұлшық етінің өткізгіштігі бұзылған жағдайда туындайтын әр түрлі көлденең бұлшық ет жолақтарының патологиялық шаршауы мен әлсіздігін сипаттайтын созылмалы аутоиммунды ауру болып табылады. Сонымен қатар, миастениямен ауыратын науқаста кейде шұғыл әрекет етуді талап ететін күрделі жағдай болуы мүмкін, бұл дәрігерлердің жұмысында елеулі қиындықтар тудырады. Осындай бұзылымдар ағымы мен өлім деңгейіне де әсер етеді. Миастения кезінде науқастың бойындағы аралас кризді (миастениялық және холинэргиялық) клиникалық жағдайын талдауда тыныс жеткіліксіздігі жетекші синдром болып табылады. Миастениялық криздің жоғарыда келтірілген жағдай бойынша, 2016 жылы 29 қарашадағы №16 клиникалық хаттамада көрсетілгендей, оның туындау себебін, клиникалық ағымын және кризді жүргізудің алгоритмді пайдалану тиімділігін зерттеу өте қызық.

Түйінді сөздер: миастения, миастеническая дағдарыс, холинэргиялық дағдарыс, ынталандыратын фактор, миастенияның жалпыланған түрі, антихолинэстераз дәрісі.

Библиографическая ссылка:

Жаркинбекова Н.А., Мамыров А.М., Иргашева Б.Б. Случай успешного лечения криза при миастении у молодого пациента // Наука и Здоровоохранение. 2019. 1 (Т.21).С. 111-115.

Zharkinbekova N.A., Mamirov A.M., Irgasheva B.B. The case of successful treatment of a crisis in myastinic treatment in a young patient // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 1, pp. 111-115.

Жаркинбекова Н.А., Мамыров А.М., Иргашева Б.Б. Жас науқастағы миастениялық кризді он нәтижелі емдеу оқиғасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 1 (Т.21). Б. 111-115.

Введение. Миастения является хроническим аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется слабостью и патологической утомляемостью различных групп поперечно-полосатых мышц, возникающими в результате нарушения нервно-мышечной проводимости [4-6]. Вместе с тем у больных миастенией в ряде случаев возможно развитие критических состояний, так называемых кризов, требующих проведения неотложных мероприятий, что нередко вызывает существенные затруднения у практикующих врачей [7-12]. При этом необходимо подчеркнуть, что в абсолютном большинстве случаев миастения является курабельным заболеванием. Соблюдение адекватных мер способствует устранению витальных нарушений и спасению жизни пациентов, в том числе и находящихся в состоянии криза, а также предотвращению рецидивов заболевания. Миастенический криз – одно из самых опасных осложнений, определяется как любое обострение миастении, требующее механической вентиляции легких [13]. Примерно у 30% пациентов с миастенией гравис развивается слабость дыхательной мускулатуры, и около 15–20% из них нуждаются в респираторной поддержке [14]. Такие нарушения влияют на течение болезни и уровень смертности [15].

Несмотря на более чем трехсотлетнюю историю изучения миастении, эпидемиологические аспекты данного заболевания остаются до сих пор недостаточно исследованными. Показатели распространенности миастении варьируют от 4,8 до 17,5 на 100000 населения [1,2, 16, 17]. Данные о частоте встречаемости миастении в различных регионах весьма разноречивы [1,2]. В 2018 году распространенность миастении в Туркестанской области составила 6,5 случаев на 100 тысяч населения.

В период с 2015 по 2018гг. на базе Областной клинической больницы г.Шымкента было отмечено, что тяжелые кризовые течения наблюдались у 7 (12%) больных в возрасте 22–35 лет, у 5 (8,6%) – 36–60 лет. В 60% случаев кризовые состояния возникали в первые 2 года заболевания. Все больные с кризовым течением имели генерализованную форму миастении, у 2 пациентов преобладал краниобульбарный паттерн распределения мышечной слабости. У 4 (36%) больных с кризовым течением выявлены изменения вилочковой железы (тимоматоз/гиперплазия), которые только впервые были обнаружены или отказывались от операции. Чаще всего кризовые состояния развивались на фоне острых инфекционных заболеваний у 3 (33%) больных, стрессовых ситуаций у 2 (12%), а также вследствие нарушения режима приема антихолинэстеразных препаратов у 2 (12%) больных. В 1 (6%) случае криз развился после родов. Из данных больных внутривенная иммуноглобулинотерапия (ВВИГ)

получали только 2 пациента, остальные 83% больных не получали. У 9 больных имели в анамнезе до 2 миастенических кризов; 2 – холинэргические; у 5 имели место смешанные кризы. 4 больных получали терапию только антихолинэстеразными препаратами (АХЭП); 8 - комбинированное лечение с преднизолоном. Все больные принимали ежегодно иммуноглобулин G назначался из расчета 400 мг/кг веса пациента на одну инфузию - ежедневно, 5 инфузий на курс лечения.

Цель: Анализ клинического случая больного со смешанным кризом (миастеническим и холинэргическим) при миастении, ведущим синдромом которого являлась дыхательная недостаточность.

Материалы и методы. Описание клинического случая смешанного криза при миастении, который интересен с позиций причины возникновения, клинического течения и эффективности использования алгоритма ведения криза, отраженного в клиническом протоколе №16 от 29 ноября 2016г.

Результаты: Пациент К., 1990 года рождения, с диагнозом: миастения, генерализованная форма, тяжелое кризовое течение. По Международной шкале оценки тяжести миастении MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America), [Barohn R.J,1998] степень тяжести V. Неполная компенсация на фоне АХЭП и глюкокортикоидных препаратов.

Из анамнеза: в сентябре 2011г. больной, являясь студентом вуза, на фоне психоэмоциональной нагрузки из-за учебы, стал замечать повышенную утомляемость по вечерам с постепенным опущением век с обеих сторон. В октябре из-за нарастания слабости больной обращается за медицинской помощью в Районную поликлинику с. Абай, где врач-невропатолог после положительной прозериновой пробы выставляет диагноз миастения с назначением и постепенным увеличением дозы пиридостигминабромида 60 мг (Калимин, KLOCKEPHARMA-SERVICE, Gmbn, Германия) до 6 таблеток в сутки. Назначенную гормональную терапию, в виде преднизолона в дозе от 10 до 30 мг, периодически не применял в связи с непереносимостью.

Больной в 2011 году находился на стационарном лечении в неврологическом отделении на базе Областной клинической больницы г.Шымкента. В 2013 году больному, впервые в стационаре, была назначена внутривенная иммуноглобулинотерапия 10% 50 мл иммуноглобулин G человеческий, нормальный (Октагам, Швейцария) в дозе 0,4 г/кг/сутки в течение 5 дней, в 2014г – аналогично, без признаков декомпенсации. В 2015, 2016 и 2017 году больной внутривенную иммуно-глобулинотерапию не получал, принимал пиридостиг-минбромид (Калимин) в суточной дозе 240 мг, данная доза у больного не менялась в

течение трех лет, обострений не было. В июле в 2018 году у больного на фоне острой респираторной инфекции, началась декомпенсация болезни в виде смешанного (миастенического и холиэргического) криза, накануне больной, несмотря на ежедневный прием 6 таблеток пиридостигминабромида (Калимин) наблюдал нарастание слабости при приеме пищи и малейшей физической нагрузке, для купирования слабости больной систематически стал себя подкалывать инъекциями неостигминаметисульфата (Прозерин, ОАО «Дальхимфарм», Россия). Последние в свою очередь привели только к усугублению состояния до развития холиэргического криза.

Больной поступает 31.07.2018г, в реанимационное отделение Областной клинической больницы г.Шымкента с жалобами на двоение предметов, слабость мимической мускулатуры и в конечностях, на нарушение глотания и жевания, одышку, слюнотечение, затрудненное дыхание, чувство нехватки воздуха, гнусавость голоса, невозможность самостоятельного передвижения, на опущение век, боли в грудной клетке слева, общее недомогание.

Согласно клиническим, электрофизиологическим, фармакологическим критериям диагностики установлен диагноз «миастения, генерализованная форма, тяжелая форма, прогрессирующее течение, криз по смешанному типу (холиэргический, миастенический) от 31.07.2018 г, бульбарный синдром с дыхательной недостаточностью. Клиническая картина смешанного криза наблюдалась впервые. В данном случае провоцирующим фактором была, прежде всего, острая респираторная инфекция, а также то, что больной отказывался от внутривенной иммуноглобулинотерапии в течение трех лет (2015, 2016, 2017гг) вне обострения. Обращает внимание отсутствие преемственности и контроля в ведении пациента в центральной районной больнице, вследствие чего следует самостоятельное принятие больным решения о коррекции доз, отмены патогенетической терапии и бесконтрольное парентеральное введение АХЭП. Неврологический статус при поступлении: умеренный парез лицевой мускулатуры с 2 сторон, бульбарный синдром в виде умеренно выраженных дисфагии и дизартрии, умеренно выраженный парез жевательной мускулатуры, симметричное снижение силы в *m.deltoideus* до 2–3 баллов, *m.triceps* до 3 баллов, *m.iliorsoas* до 3 баллов, мышц разгибателей шеи до 4 баллов.

Наблюдались умеренные дыхательные нарушения, обусловленные обострением миастении и хронической обструктивной болезни легких. По данным спирометрии: признаки нарушения вентиляционной функции легких по смешанному типу. В течение суток развилась острая дыхательная недостаточность. При осмотре: диффузный цианоз кожного покрова, пульс 78 уд/мин, артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Начаты реанимационные мероприятия – интубация трахеи, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), медикаментозная терапия. Отмена АХЭП вследствие развития холиэргического криза. Отмена АХЭП, каскадная плазмофильтрация кратностью 5 с плазмообменом в количестве 900 мл, ВВИГ 50 мл кратностью 10 (25 г на курс), пульстерапия медпреднизолоном 1000

мг в/в капельно кратностью №5 с переводом на таблетированную форму 64 мг/сут.

Тяжесть состояния и трудность лечения пациента обусловлены иммунодефицитом. При объективном исследовании больного отмечено состояние тяжелое, кожные покровы бледные, стопы пастозны. Больной на аппаратном дыхании ИВЛ режиме IPPV до 570 мл, в легких жесткое дыхание, хрипов нет. Несмотря на интенсивную проводимую терапию, у больного сохранялась дыхательная недостаточность. На рентгенограмме у больного выявлен пневмоторакс слева, проконсультирован торакальным хирургом, где выставлен диагноз: Буллезная болезнь легких, осложненная спонтанным пневмотораксом слева. Краевой коллапс легкого. ОДН 2-3 ст. Учитывая состояние больного, была рекомендована трахеостомия, дренирование плевральной полости по Бюлау.

Через 2 дня больной был обследован на КТ исследования органов грудной клетки в режиме трехфазного контрастного усиления от 07.08.18г: СПО трахеостомии. Дренаж по Бюлау слева. КТ картина умеренно гипervasкулярного кистозно-солидного объемного образования в проекции тимуса, интимно прилегающего к перикарду. Левосторонний спонтанный пневмоторакс. Минимальный гидроторакс слева. Спавшиеся септальные буллы в нижней доле слева. Хронический бронхит. Для усиления кашлевого рефлекса и выделения мокроты из бронхолегочной системы применялся нами аппарат «CoughAssistE70» искусственный кашель (PhilipsRespironics, США) ежедневно с давлением при вдохе 35 ед., а при выдохе – 40ед. Торакальными хирургами было дано заключение о противопоказании к тимэктомии на фоне криза, дана рекомендация к оперативному вмешательству после стабилизации состояния. Итак, у больного на фоне миастении развилась буллезная болезнь легких, из-за чего дыхательная недостаточность с применением ИВЛ у больного продлилась в течение 20 дней.

Важно отметить, что на фоне относительно высоких доз метилпреднизолона у пациента появились признаки тромбоцитопении, проявляющиеся кожными крово-подтеками на теле, одновременно проводился курс комплексной антибиотико- и иммунотерапии. Проведенная терапия с включением ВВИГ позволила добиться более быстрой ремиссии инфекционно-воспалительного процесса, подтвержденной клинико-лабораторными данными и результатами повторных КТ исследований легких, где отмечена положительная динамика патологического процесса: повышение уровня тромбоцитов - до $131 \times 10^9/\text{л}$, снижение лейкоцитоза до $15,0 \times 10^9/\text{л}$, снижение уровня С-реактивного белка - до 5,0 мг/л.

В качестве интенсивной иммуномодулирующей терапии короткого действия выполнена каскадная плазмофильтрация. После 5 сеансов каскадной плазмофильтрации сохранялся тетрапарез в проксимальных отделах и умеренный прозопарез. Самостоятельное дыхание возобновилось через 15 дней после проведенной интенсивной терапии на фоне 6 кратного парентерального введения неостигмина метисульфата в сутки, пациент был переведен на

вспомогательную вентиляцию легких. Спустя 4 суток больному выполнили экстубацию, затем постепенно парентеральное введение неостигмина метисульфата было заменено на пероральный прием пиридостигмина бромид (Калимин) в дозе 240 мг/сут. В последующем у больного отмечалась в неврологическом статусе положительная динамика, диссоциация между степенью выраженности слабости краниобульбарной мускулатуры и мышц конечностей. Сохранялся выраженный тетрапарез до 2 баллов в проксимальных отделах ног при легкой слабости мимической мускулатуры, легком бульбарном синдроме без нарушений глотания. За период динамического наблюдения до 07.09.2018г неврологический дефицит улучшился, больной был выписан с рекомендациями по уходу за трахеостомической трубкой, профилактика пролежней, на оперативное лечение-тимэктомии, продолжить прием минимальных оптимальных доз антихолинэстеразных препаратов – Пиридостигмина бромид (Калимин) 60 мг по 1-таб 6-раз в сутки, Метипред 48 мг в сутки, препараты Верошпирон 25 мг ежедневно, Омега-3 20 мг 2 раза в сутки, длительно.

Обсуждение: Ряд исследователей отмечают, что миастенические кризы чаще развиваются у больных с кризовым течением миастении, у которых были выявлены изменения вилочковой железы (тимомы или гиперплазия), не получавшие регулярно в/венную иммунотерапию [10-12]; также причинами развития миастенического криза в 30–70% случаев являются инфекции верхних и нижних дыхательных путей [5-15], что соответствует с нашими данными.

Согласно данным литературы в 60% случаев кризовые состояния возникали в первые 2 года заболевания [4,6]. Кризы в нашем случае чаще зарегистрированы у лиц молодого возраста: у 7 (12%) больных в возрасте 22–35 лет, у 5 (8,6%) - 36–60 лет. В анализируемых случаях зарегистрировано по 2–4 миастенических криза, а у остальных пациентов криз за выбранный период времени развивался однократно. В 3 случаях, кризовые состояния возникали на фоне острых инфекционных заболеваний, в 2 – вследствие нарушения режима приема АХЭП, в 1 – после родов, в 1 – на фоне стресса.

Щербакова Н.И. и соавторы, указывают, что больше половины кризов спровоцированы неправильным ведением пациентов [8], так как это представлено в нашем случае. В нашем случае, у больного криз развился вследствие острого респираторного заболевания, нарушение режима приема АХЭП на фоне изменения вилочковой железы (тимомы), а также вследствие нерегулярного приема внутривенной иммуноглобулинотерапии вне обострения. В виду того, что в Казахстане Октагам внесен в клинический протокол лечения миастении (№16 от 29 ноября 2016г) и для больных с данной нозологией отпускался по бесплатному государственному фонду (приказ №285, от 11.2011г, с дополнениями от 26.06.2014г), пациенты получали препарат по показаниям 2 раза в год вне обострения. В течение 2-3 лет, в связи с исключением препарата из списка бесплатного государственного фонда (№ 370, от 22 мая 2015г), больные не получали внутривенную иммунотерапию, наблюдалось

увеличение количества кризов на 50%. Приведенный клинический случай представляет интерес с точки зрения недостаточной осторожности врачей амбулаторно-поликлинического звена в отношении профилактики возникновения кризов при миастении. Также, полученные данные указывают, что иммуноглобулины класса G (Октагам) являются эффективным средством снижения степени миастенической слабости с первых суток поступления в стационар пациентов с кризами при миастении - как у больных перенесших ранее тимэктомию, так и у неоперированных пациентов, не зависимо от наличия или отсутствия тимомы, без существенных побочных эффектов в большинстве случаев – 70%. Данная терапия позволяет существенно снизить дозы принимаемых базовых препаратов и при повторных курсах предотвращать развитие кризов любого типа при миастении. Эти выводы согласуются с данными полученными другими авторами [3], и указывают на целесообразность использования Октагама при миастении для лечения экзаксаций миастенического процесса и во избежание миастенических / холинэргических кризов.

Выводы:

1. В плане профилактики кризов наибольшее внимание следует уделять больным в первые 2 года заболевания при генерализованной форме с плохим ответом на введение АХЭП.

2. Необходимо своевременно решать вопросы об оперативном лечении при изменениях вилочковой железы, проводить разъяснительную работу с пациентами относительно режима приема препаратов и провоцирующих факторов.

3. Проводить регулярно не менее 1 раза с целью предотвращения миастенического криза внутривенную иммуноглобулинотерапию.

4. Необходимо знать, что провоцирующими факторами дебюта миастении и большинства тяжелых обострений в виде кризов были переохлаждение и инфекционные заболевания, наш клинический случай является примером тяжелого кризового течения миастении.

5. Следует обратить внимание и на то, что ухудшение течения миастении приводило к развитию смешанного криза, что свидетельствует о тяжести течения аутоиммунного заболевания в рассматриваемом конкретном случае.

Литература:

1. *Бондаренко Л.А., Пенина Г.О.* Эпидемиология, клиничко-функциональные характеристики и качество жизни больных миастенией жителей европейского Севера // *Международ. Неврол. Журн.* 2009. №1. С. 71–75.
2. *Ишмухаметова А.Т., Мусин Р.Г., Хидиятова И.М.* и др. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Республике Башкортостан // *Неврологический журнал.* 2006. № 6. С. 16–21.
3. *Каймак Т.В., Калиева А.К., Тургамбаева А.Т., Бикбаев Р.М.* Миастения: современные подходы к лечению // *Наука и здравоохранение*, 2014, № 2, С.45-48.
4. *Копьева Т.Н., Секамова С.М., Шкроб О.С. и др.* Морфология вилочковой железы при миастении у детей. В кн.: *Физиология, морфология и патология тимуса*. М., 1986. С. 69–74.

5. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М: Медицина; 1996. 224 с.
 6. Лайсек Р.П., Барчи Р.Л. Миастения. Москва: Медицина; 1984. 272 с.
 7. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы. Москва: Литера; 2012. 255 с.
 8. ЩербакOVA Н.И., Пирадов М.А., Павлова Е.М. и др. Причины, факторы риска, предикторы развития кризов у больных миастенией // Неврологический журнал. 2013;(2):11–9.
 9. Albdewi M.A., Liistro G., El Tahry R. Sleep-disordered breathing in patients with neuromuscular disease // Sleep Breath. 2017, Jul., 12
 10. Bedlack R.S., Sanders D.B. On the concept of myasthenic crisis. J ClinNeuromuscul Dis 2002;4(1):40–2. PMID: 19078687.
 11. Cohen M.S., Younger D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. Ann NY AcadSci 1981;377:670 – 7. PMID: 6951491.
 12. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life / Sarah Hoffmann, Johanna Ramm, Ulrike Grittner, Siegfried Kohler, Jana Siedler, and Andreas Meisel // Brain Behav. 2016. Vol. 6, N10. P. e00538.
 13. Fernandes Oliveira E., Nacif S.R., Alves Pereira N., Fonseca N.T., Urbano J.J., Perez E.A., Cavalcante V., Santos Oliveira C., Insalaco G., Oliveira A.S., Oliveira L.V. Sleep disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review // J. Phys. Ther. Sci. 2015. Vol. 27, N6. P. 2013–2018.
 14. Jani-Acsadi A., Lisak R.P. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. J NeurolSci 2007; 261(1–2):127–33. PMID: 17544450.
 15. Juel V.C., Massey J.M. Myasthenia gravis //Orphanet J Rare Dis 2007;2:44. PMID: 17986328.
 16. Oopik M., Kaasik A.E., Jakobsen J.J. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia // Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2003. № 74. P. 1638–1643.
 17. Poulas K., Tsibr E., Kokta A. et al. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2001. № 71. P. 352–356.
- References:**
1. Bondarenko L.A., Penina G.O. Epidemiologiya, klinikofunktsional'nye kharakteristiki i kachestvo zhizni bol'nykh miasteniei zhitelei evropeiskogo Severa [Epidemiology, clinical and functional characteristics and quality of life of patients with myasthenia of the inhabitants of the European North]. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. [International Neurological Journal]. 2009. № 1. pp. 71–75. [In Russian].
 2. Ishmukhametova A.T., Musin R.G., Khidiyatova I.M. Epidemiologicheskoe issledovanie miastenii gravis v Respublike Bashkortostan [Epidemiological study of myasthenia gravis in the Republic of Bashkortostan]. *Nevrologicheskii zhurnal*. [Neurologic Journal]. 2006. № 6. pp. 16–21. [In Russian].
 3. Kaymak T.V., Calieva A.K., Turgambaeva A.T., Bikbaev R.M.. Miastenia: sovremennye podkhody k lecheniu [Myasthenia: modern approaches to treatment]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare], 2014, №2, pp. 45-48 [In Russian].
 4. Kop'eva T.N., Sekamova S.M., Shkrob O.S. I dr. *Morfologiya vilochkovoi zhelezy pri miastenii u detei. V kn.: Fiziologiya, morfologiya i patologiya timusa*. [Thymus gland morphology in children's myasthenia]. In: Physiology, morphology and thymus pathology. Moscow, 1986. Pp. 69–74. [In Russian].
 5. Kuzin M.I., Gekht B.M. *Miasteniya* [Myasthenia]. Moscow: Meditsina; 1996. 224 p. [in Russian]
 6. Laysek R.P., Barchi R.L. *Miasteniya* [Myasthenia]. Moscow: Meditsina; 1984. 272 p.
 7. Sanadze AG. *Miasteniya i miastenicheskie sindromy* [Myasthenia gravis and myasthenic syndromes]. Moscow: Litera, 2012. 255 p. [in Russian]
 8. Shcherbakova N.I., Piradov M.A., Pavlova E.M. I dr. Prichiny, factory riska, prediktory razvitiya krizov u bol'nykh miasteniei [Reasons, risk factors, predictors of crisis in patients with myasthenia. *Nevrologicheskii zhurnal* [Neurologic Journal]. 2013. 2. pp.11–9. [In Russian].
 9. Albdewi M.A., Liistro G., El Tahry R. Sleep-disordered breathing in patients with neuromuscular disease // Sleep Breath. 2017, Jul., 12
 10. Bedlack R.S., Sanders D.B. On the concept of myasthenic crisis. J ClinNeuromuscul Dis 2002;4(1):40–2. PMID: 19078687.
 11. Cohen M.S., Younger D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. Ann NY AcadSci 1981;377:670 – 7. PMID: 6951491.
 12. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life / Sarah Hoffmann, Johanna Ramm, Ulrike Grittner, Siegfried Kohler, Jana Siedler, and Andreas Meisel // Brain Behav. 2016. Vol. 6, N10. P. e00538.
 13. Fernandes Oliveira E., Nacif S.R., Alves Pereira N., Fonseca N.T., Urbano J.J., Perez E.A., Cavalcante V., Santos Oliveira C., Insalaco G., Oliveira A.S., Oliveira L.V. Sleep disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review // J. Phys. Ther. Sci. 2015. Vol. 27, N6. P. 2013–2018.
 14. Jani-Acsadi A., Lisak R.P. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. J NeurolSci 2007; 261(1–2):127–33. PMID: 17544450.
 15. Juel V.C., Massey J.M. Myasthenia gravis //Orphanet J Rare Dis 2007;2:44. PMID: 17986328.
 16. Oopik M., Kaasik A.E., Jakobsen J.J. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia // Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2003. № 74. P. 1638–1643.
 17. Poulas K., Tsibr E., Kokta A. et al. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2001. № 71. P. 352–356.

Контактная информация:

Жаркинбекова Назира Асановна - к.м.н., доцент, заведующая кафедрой неврологии Южно-Казахстанской медицинской академии, г. Шымкент, Республика Казахстан

Почтовый адрес: 160024, Республика Казахстан, г. Шымкент, мкр. Нурсат, дом 52, кв 4.

E-mail: nazirazhar@mail.ru

Телефон: 8 775 213 58 87