

На правах рукописи

**Павлова Елена Михайловна**

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ  
ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ  
МИАСТЕНИИ**

14.01.11 - нервные болезни

14.03.03 - патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени

**кандидата медицинских наук**

МОСКВА - 2015

Работа выполнена в ФГБУ ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук

**Лукьянов Михаил Владимирович**

доктор медицинских наук

**Щербакова Наталья Ивановна**

**Официальные оппоненты:**

**Руденко Дмитрий Игоревич** доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет Минздрава России, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии с клиникой

**Меркулов Юрий Александрович** доктор медицинских наук НИИ Общей патологии и патофизиологии РАН, главный научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли

**Ведущее учреждение:**

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского»

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г. в \_\_\_\_\_ ч. на заседании Диссертационного совета Д 208.040.07 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова по адресу: 119991, г. Москва ул. Трубецкая д.8 стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в ГЦНМБ Первого МГМУ им.И.М. Сеченова Минздрава России ( 117997, Москва, Нахимовский пр-т, д. 49) и на сайте Первого МГМУ им. И.М. Сеченова [www.mma.ru](http://www.mma.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

**Дамулин Игорь Владимирович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.**

Актуальность исследования определяется неуклонным ростом заболеваемости миастенией за последние 50 лет: с 3,1 до 14,2 - 20,3 на 100 000 населения (Mantegazza R., 2003; Phillips L.H., 2003; 2004; Somnier F.E., 2005; Pekmezovic T. et al., 2006; Carr A.S., et al., 2010; Gattellari M., et al., 2012), клинической эволюцией заболевания с увеличением групп больных повышенного риска развития кризов (Санадзе А.Г. 2012; Щербакова Н.И., с соавт.; 2013; Panda S. et al., 2004; Murthy J.M., et al., 2005; Evoli A., et al., 2012; Sharma S., et al., 2013), спорностью позиций по многим аспектам купирования кризов и отсутствием единых стандартов тактики их ведения (Гехт Б.М. и соавт., 2000; Berrouscho J., et al., 1997; Lacomis D., 2005; Jani-Ascadi A., Lisak R.P., 2008), немногочисленностью исследований, касающихся вопросов прогнозирования неотложных состояний при миастении (Лобзин В.С. 1985; Щербакова Н.И., с соавт., 2013; Szobor A., 1966; Cohen M.S. Younger D., 1981; Thomas C.E., et al., 1997; Yanagawa Y., et al., 2009), а также - новыми открытиями патогенеза последних лет, которые существенно повлияли на стереотипы представлений о самом заболевании, расширили и изменили понимание многих его клинических особенностей, раскрыли перспективы для более индивидуальных и целенаправленных подходов лечения болезни в разные периоды ее течения.

По современным представлениям диагноз миастении объединяет весьма неоднородные группы заболевания, отличающиеся различными моделями структуры поражения нервно-мышечного соединения (НМС), изменениями функциональных и кооперативных механизмов организации синапса (Щербакова Н.И., 2008; Takamori M., 2012; Yumoto N., et al., 2012; Zhang B., 2012; Zong Y., et al., 2012; Karmouch J., et al., 2013; Nagaishi A., et al., 2013).

Основной патогенетической мишенью аутоиммунных агрессивных процессов для 80-90% больных является ацетилхолиновый рецептор (АХР) постсинаптической мембраны мышцы (Гехт Б.М., с соавт. 2000; 2003; Санадзе А.Г., с соавт., 2005; 2012; Sanders D.B., et al., 2013; Motomura M., 2013). В сыворотке крови около 15-20% больных с клиническими проявлениями заболевания не обнаруживают АТ к АХР (Гехт Б.М., с соавт. 2003; Щербакова Н.И., соавторами, 2008; Farrugia M.E., et al., 2007).

Примерно у 40% АХР-негативных больных выявляют АТ к рецептору мышечной специфической тирозинкиназы (MuSK), которые нарушают кластеризацию АХР и агрегацию белков на постсинаптической мембране (Farrugia M.E., et al., 2007; Burden S.J., et al., 2013). Многие авторы указывают на более неблагоприятный прогноз течения MuSK-позитивных форм миастении: большое число рефрактерных случаев, высокую частоту кризов (Санадзе А.Г., 2012; ЩербакOVA Н.И. с соавт., 2008; 2013; Nemoto Y., et al., 2005; Deymeer F., et al., 2007; Guptill J.T., et al., 2011; Evoli A., et al., 2012). Своеобразие MuSK-позитивной миастении заключается в отсутствии дефицита АХР на постсинаптической мембране, поскольку анти-MuSK-АТ являются, главным образом IgG4, которые не фиксируют комплемент, а преимущественно реализуют свои патогенные эффекты через влияние на сигнальные протеины синапса и их взаимодействия (Evoli A., et al., 2012; Mori S., et al., 2012). Показано, что, MuSK в зрелой мышце участвует в агрегации белков на пре- и постсинаптической мембране в период развития в не иннервированной мышце, а в зрелой мышце продолжает отвечать за формирование и организацию нервно-мышечного синапса (Николлс Дж. Г., с соавт., 2003; Oh S.J., 2009; Burden S.J., et al., 2013). При этом функционирование синапсов нуждается в сложном обмене информацией между нейроном и его мишенью, двунаправленной передаче сигналов между мышцами и нервами. Это делает возможным взаимное распознавание и инициирует сигнальные каскады, которые ведут к дифференцировке и формированию пре- и постсинаптического аппарата (Николлс Дж. Г., с соавт., 2003; Burden S.J., et al., 2013). Так по данным исследователей, для того, чтобы рецептор MuSK функционировал, он должен быть активирован молекулой агрина (agrin), который синтезируется в мотонейронах, транспортируется по аксонам, и, освобождаясь в синапс, становится ко-рецептором MuSK (Yumoto N., et al., 2012; Burden S.J., et al., 2013). В 2011-2012 было уточнено, что взаимодействие agrin и MuSK обеспечивается с помощью липопротеинового рецептора низкой плотности (LRP4); «agrin - LRP4 - MuSK» сигнальный каскад на НМС обеспечивает кластеризацию АХР. Анти-LRP4-антитела были выявлены примерно у 9,2% дважды серонегативных пациентов: АХР и MuSK-негативных (Zhang B., et al., 2008; 2012; Zong Y., et al., 2012). Показано, что LRP4 имеет двунаправленное действие и координирует формирование синапсов путем связывания агрина, активации стимулируя постсинаптическую дифференцировку,

а также действует как ретроградной сигнал, необходимый для пресинаптической дифференциации (Pevzner A., et al., 2012, Yumoto N., et al., 2012; Zhang B., 2012; Zong Y., et al., 2012). И, наконец, выделяют «истинно» серонегативный вариант миастении (примерно 10% больных).

Таким образом, сложность кооперативных механизмов структуры поражения синапса, клиническое многообразие заболевания, вариативность ответа на разные виды лечения, ставит нас перед необходимостью изменять принятые стереотипы представлений о самой болезни, отступать от общепринятых стандартов в лечении тяжелых рефрактерных случаев и проводить поиск наиболее индивидуальных подходов тактики ведения кризов. Внезапные нарушения витальных функций, называемые "кризами", могут возникать с самые разные периоды течения миастении. Кризы продолжают относить к недостаточно изученным, плохо прогнозируемым, непредсказуемым критическим состояниям, с высоким риском летального исхода (330%), что обуславливает высокую актуальность изучения этой проблемы (Гехт Б.М. и др., 2001; Санадзе А.Г. и др., 2005; Lacomis D., 2005; Jani-Ascadi A., Lisak R.P., 2008).

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** - изучить клинические и электрофизиологические характеристики кризов у больных миастенией, выявить ранние предикторы их развития и критерии прогнозирования, разработать основные принципы стратегии и тактики ведения неотложных состояний при миастении.

#### **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Изучить основные причины и факторы развития кризов у больных миастенией.
2. Выявить клинические, электрофизиологические, иммунологические и фармакологические предикторы развития криза.
3. Сопоставить клиническое значение электромиографических методов диагностики нарушений НМП в дыхательных мышцах и исследования функции внешнего дыхания в оценке характера диспноэ, выраженности дыхательных расстройств у больных миастенией и определить место электромиографических и спирометрических методик в прогнозировании и ведения криза.
4. Исследовать патофизиологические механизмы, определяющие характер криза, выявить клинико-электрофизиологические корреляции различных по этиологии и патогенезу типов криза.

5. Изучить чувствительность больных в период криза к отдельным видам патогенетической терапии миастении, определить целесообразность использования тех или иных методов патогенетического лечения у больных миастенией при различных патогенетических типах криза, а также провести анализ характера и частоты осложнений в зависимости от длительности применения больному ИВЛ на фоне применения отдельных видов лечения.
6. Исследовать характеристики НМП, функциональное состояние потенциалов двигательных единиц мышечных волокон в разные периоды течения криза и оценить результаты биопсии дельтовидной мышцы у больных в раннем периоде после криза.
7. Разработать критерии прогноза развития кризов и сформулировать основные принципы ведения неотложных состояний при миастении.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ**

Впервые на основании детального анализа клинического паттерна дебюта, показана возможность выделения среди больных миастенией групп высокого риска развития кризов на ранних стадиях заболевания. Клиническими предикторами кризового течения миастении являлось наличие среди первых симптомов заболевания признаков поражения бульбарной и мимической мускулатуры, раннее вовлечение мышц дыхания, слабости мышц шеи, разгибателей кистей рук при отсутствии, или слабом проявлении, глазодвигательных нарушений.

Впервые доказано высокое прогностическое значение чувствительности больных миастенией к антихолинэстеразным препаратам при оценке риска развития злокачественного, кризового течения заболевания. При этом установлено, что о грядущем злокачественном характере течения миастении можно судить уже по результатам первой пробы с прозеринном.

Впервые по результатам детального сопоставления основных характеристик нервно-мышечной передачи больных вне криза и в период его развития показано, что основным параметром, отражающим тяжесть поражения мышцы при неотложном состоянии, является выраженность уменьшения вызванного М-ответа на одиночный супрамаксимальный стимул. Декремент М-ответа при ритмической стимуляции частотой 3 имп/с - главный электрофизиологический критерий тяжести пареза мышцы при миастении вне криза, в период его развития утрачивает свое клиническое

и прогностическое значение, что указывает на ремоделирование нервно-мышечной передачи в период неотложного состояния.

Впервые проведено изучение функционального состояния потенциалов двигательных единиц мышечных волокон в период криза, показавшее, что параметры большинства потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) при неотложном состоянии уменьшаются и изменяются по «мышечному» типу, что проявляется значительным снижением средней длительности ПДЕ, их выраженной полифазией и регистрацией в отдельных слоях мышцы «миопатического» паттерна. Эти новые данные игольчатой миографии в совокупности с результатами биопсии дельтовидной мышцы, выявившей признаки отека и некроза мышечных волокон, их «разволокнение», исчезновение поперечнополосатой исчерченности миоцитов, лимфоцитарную инфильтрацию межмышечных пространств, липоматоз и развитие соединительной ткани, - указывали на распространение патологического процесса в период криза за пределы синапса с вовлечением мышечного субстрата.

Впервые выявлена взаимосвязь сроков восстановления мимических мышц и мускулатуры шеи в период криза с таковыми для бульбарной и дыхательной мускулатуры, соответственно, что играет важную роль в оценке перспектив больного к переходу на самостоятельное глотание и дыхание. При этом впервые показаны более поздние сроки восстановления функции глотания, по сравнению с таковыми для дыхательной мускулатуры, в этой связи готовность больного к проведению экстубации опережала восстановление способности к самостоятельному глотанию.

Впервые изучено влияние различных видов терапии на продолжительность ИВЛ и зондового питания у больных с кризами и выявлены наиболее и наименее эффективные комбинации лечения, сокращающие или, наоборот, продлевающие пребывание больного в неотложном состоянии.

Впервые показано значение комплексного обследования дыхательных функций, включающее непрямую ритмическую стимуляцию диафрагмальной мышцы, исследование ЖЕЛ, и оценку изменений основных параметров НМП и спирометрических показателей на фоне прозерина в ранней диагностике слабости дыхательных мышц при определении необходимости коррекции терапии для профилактики развития криза.

## ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Оценка направленности изменений параметров М-ответа и декремента при низкочастотной стимуляции мышцы на разных этапах криза у больных миастенией позволила сделать наиболее важное заключение о синаптическом ремоделировании нервно-мышечной передачи в период развития неотложного состояния с инактивацией ионных каналов рецепторов ацетилхолина и полной или частичной утратой их чувствительности к нейромедиатору, десенситизацией. Применение высокочастотной стимуляции и функциональных проб с максимальным мышечным усилием не выявило электрофизиологических признаков нарушений механизмов секреции медиатора из пресинаптических терминалей аксона, что дает основание считать, что все патологические события в период криза разворачиваются на уровне постсинаптической мембраны мышцы.

В клинической практике в исследованиях на больных миастенией был разработан принципиально новый подход в оценке особенностей нарушений НМП при прогнозировании неотложных состояний. Сопоставление основных клинико-электрофизиологических параметров синаптического проведения у больных миастенией вне криза и на фоне его развития позволило выделить основные характеристики «кризового» и «не кризового» паттернов нарушений НМП и определить дифференциально-диагностические критерии их отличия, позволяющие прогнозировать развитие неотложного состояния на ранних сроках. Наличие корреляции выраженности пареза мышцы степени декремента М-ответа при низкочастотной стимуляции («классический» паттерн нарушений НМП), не угрожал развитием криза. Отсутствие корреляции тяжести паралича мышцы степени декремента, и сопоставимость выраженности пареза мышцы с уменьшением амплитуды вызванного М-ответа - указывало на высокий риск развития криза у больного миастенией.

Практическая значимость работы связана с уточнением и обоснованием основных этиологических факторов развития неотложных состояний у больных миастенией, выделением групп высокого риска кризового течения миастении.

Показано практическое значение проведения у больных миастенией пробы с прозеринном для выявления пациентов с низкой чувствительностью к препарату и с соответствующим этому высоким риском развития криза.



Практически важными результатами стало формирование более точных показаний к экстубации и удалению назогастрального зонда у больных миастенией в период разрешения криза, с учетом оценки восстановления функции различных мышечных групп в сопоставлении с динамикой характеристик НМП.

Выявлены наиболее эффективные терапевтические комбинации ведения криза: глюкокортикостероиды 1 мг на 1 кг массы тела внутрь в сочетании с плазмаферезом или внутривенным введением человеческого иммуноглобулина G, что существенно способствовало сокращению сроков пребывания больного на ИВЛ.

Определена практическая значимость комплексного обследования дыхательных функций, включающего непрямую ритмическую стимуляцию диафрагмальной мышцы, исследование ЖЕЛ в сочетании с пробой с введением прозерина у больных миастенией с ранними явлениями диспноэ.

#### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Кризы в миастении являются дизрегуляторной патологией нервно-мышечных синапсов с переходом ионных каналов ацетилхолиновых рецепторов в состояние инактивации, проявляющееся полной потерей чувствительности к ацетилхолину и функциональным параличом мышцы.
2. В период криза происходит синаптической ремоделирование с изменением классического паттерна НМП при миастении, когда декремент М-ответа при низкочастотной стимуляции утрачивает свое клиническое и прогностическое значение, главным электрофизиологическим параметром, отражающим тяжесть паралича мышцы, становится степень уменьшения амплитуды вызванного М-ответа на одиночный супрамаксимальный стимул.
3. Принятое ранее разделение кризов на «миастенический» и «холинергический» типы в настоящее время весьма условно, т.к. наиболее часто в клинической практике эти состояния развиваются параллельно в виде смешанного или колеблющегося (осциллирующего) криза.
4. Наличие диспноэ у больных миастенией требует проведения комплексного обследования, включающего ритмическую стимуляцию диафрагмы и исследование ЖЕЛ, при этом нервно-мышечный паралич диафрагмы задолго опережает развитие гиповентиляции легких с клинически значимым снижением ЖЕЛ, что позволяет прогнозировать и планировать развитие

неотложного состояния, а также проводить своевременную коррекцию терапии с целью профилактики развития криза.

**Внедрение.** Тактика ведения миастенических кризов используется в работе нейрореанимационных отделений Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России и Научного Центра Неврологии РАМН.

**Апробация работы** состоялась на заседании научной конференции отдела №2 Клинической радиационной медицины Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России **23 января 2014 г.**

**Публикации:** по материалам диссертационной работы опубликовано 16 научных работ, из них 3 статьи в центральной печати. Получен патент на изобретение «Способ прогнозирования криза у больных миастенией» (№ 2511080, зарегистрирован 06.02.2014).

**Объём и структура диссертации.**

Диссертационная работа изложена на 167 страницах, включая машинописный текст, рисунки, таблицы, схемы и список литературы. В диссертации, написанной по традиционной схеме, имеются разделы: введение, обзор литературы, глава, посвященная определению материалов и методов исследований, четыре главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, практические рекомендации, выводы. Работа содержит 11 таблиц, 32 рисунка. Список литературы состоит из 246 источников, из них 33 отечественных и 213 зарубежных публикаций.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 14.01.11 Нервные болезни и формуле специальности. Нервные болезни – область медицинской науки, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы. Совершенствование методов профилактики, ранней диагностики и лечения заболеваний нервной системы будет способствовать сохранению здоровья населения страны. Также соответствует области исследований (23. Нейрореаниматология).

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

Обследование пациентов проводилось на базе неврологических отделений ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (генеральный директор - профессор, д.м.н. Котенко

К.В.) и Научного Центра Неврологии РАМН (генеральный директор - академик РАМН, профессор Суслина З.А.).

Всего обследовано 162 больных миастенией. Первую группу исследования составили 54 пациента непосредственно в период криза, с полной несостоятельностью дыхательной мускулатуры, которым проводилось ИВЛ. Во вторую группу вошли 52 больных вне криза, имевшие скрытые или явные клинические признаки диспноэ, (высокий риск развития криза). В третью группу (контрольную) включены 56 пациентов вне криза и с отсутствием кризов в анамнезе, с доброкачественным ремитирующим течением миастении без признаков вовлечения дыхательной мускулатуры (низкий риск развития криза).

Изучение пациентов проводилось на основании клинического, электромиографического, фармакологического и иммунологического методов исследования, определялись показатели функции внешнего дыхания, выполнялось гистологическое исследование биоптата ткани дельтовидной мышцы.

#### Клиническое исследование.

В группу больных в кризе вошли 54 больных в возрасте от 5 до 83 лет (в среднем  $38,6 \pm 23,7$  лет), из них - 41 женщина (75,9%) и 13 мужчин (24,1%). Соотношение числа женщин и мужчин составило 3,2:1, средний возраст женщин  $30,6 \pm 19,5$  лет, мужчин -  $53,5 \pm 13,2$  года. Группу больных вне криза с наличием дыхательных нарушений составили 52 пациента в возрасте от 15 до 65 лет (в среднем  $33,9 \pm 15,8$  лет) из них 31 женщина (59,6%) и 21 мужчина (40,4%), соотношение 1,5:1. Контрольную группу составили 56 пациентов в возрасте от 9 до 83 лет ( $35,6 \pm 17,9$  лет в среднем), из них - 44 женщины (78,6%) и 12 мужчин (21,4%), соотношение 3,7:1.

Клиническая оценка степени поражения мышц (максимальное произвольное усилие) проводилась по 6-балльной шкале, где 0 баллов - движение в мышце отсутствуют, 5 баллов - сила мышцы соответствует возрастной и конституциональной норме обследуемого.

#### Электромиографические исследования.

Использован метод непрямой ритмической супрамаксимальной стимуляции мышцы с регистрацией М-ответа поверхностными электродами (декремент-тест). Ритмическая стимуляция мышц проводилась с помощью прибора "Нейромиан -МЕДИКОМ" (Россия). Обследовано 770 мышц: 378 мышц у больных групп исследования и 392 - у больных группы контроля. Исследовались мышцы, иннервируемые: лицевым (m.orbicularis oculi, m. nasalis);

тройничным (m.digastricus); добавочным (m.trapezius); диафрагмальным (m.dyaphragma); подкрыльцовым (m.deltoideus); лучевым (m.triceps brachii) и локтевым (m. abductor digiti minimi) нервами.

Оценка функционального состояния НМП проводилась по следующим параметрам: амплитуде негативной фазы М-ответа (мВ) в ответ на одиночный супрамаксимальный стимул; величине декремента амплитуды М-ответа при стимуляции мышцы частотой 3 имп/с по отношению 5-го М-ответа к 1-му (в %);

изменению амплитуды М-ответа через 2 с после окончания тетанической серии или максимального произвольного усилия в течение 10 с (посттетаническое или постактивационное облегчение); изменению амплитуды М-ответа и декремента амплитуды М-ответа после подкожного введения адекватной дозы прозерина.

Изучение функционального состояния потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) мышечных волокон с использованием игольчатых электродов проводилось в лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБУ «НЦН» РАМН ст.н.с. д.б.н., профессором Л.Ф. Касаткиной (руководитель - проф., д.б.н. В.В. Гнездицкий), с использованием электромиографа Сounpoint (Dantec Medical, Дания). Обследована дельтовидная мышца у 7 больных в остром периоде (3 сутки криза) и в раннем периоде после криза (7-10 дней после экстубации).

#### Клинико-фармакологическое исследование.

При проведении пробы с введением прозерина препарат вводился подкожно в дозе 1,25 мг на 1 кг массы тела (1,5-2,0 мл 0,05% раствора). Тестирование состояния НМП проводилось до введения прозерина и через 40 минут после введения.

Иммуно-биохимические исследования выполнялись в лаборатории гемореологии и нейроиммунологии с клинической лабораторной диагностикой ФГБУ «НЦН» РАМН. Концентрацию антител к ацетилхолиновому рецептору определяли методом иммуноферментного анализа, титр антител к мышечной специфической тирозинкиназе - радиоиммунологическим методом ст.н.с., к.м.н. Шабалина А.А., врач-лаборант Костырева М.В. (руководитель - проф., д.м.н. В.Г. Ионова.). Иммунологическое исследование проведено 54 больным группы исследования с кризовым течением и 56 - группы контроля.

#### Исследование функции внешнего дыхания (спирометрия).

Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) исследовалась 52 больным вне криза с помощью компьютерной программы «Анализатор внешнего дыхания - АД-1», Анализ ЖЕЛ проводился методом выявления процентного соотношения этого показателя с нижней границей нормы для каждого пациента, которая вычислялась программой автоматически с учетом таких индивидуальных параметров как возраст, вес, рост и пол больного. В качестве нормы расценивались значения ЖЕЛ >80% от должной величины.

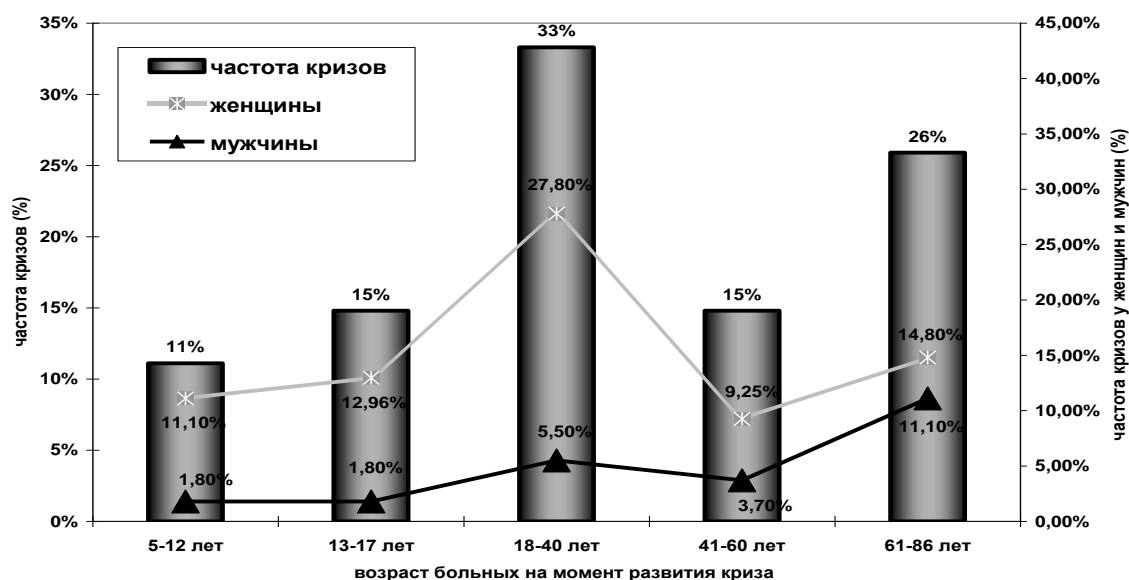
#### Гистологическое исследование биоптата мышечной ткани.

Гистологическое исследование биоптата мышечной ткани дельтовидной мышцы проводилось в лаборатории морфогенеза ревматических заболеваний ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН (руководитель - проф., д.м.н. С.Г. Раденска-Лоповок). Исследование проведено 7 больным миастенией с их информированного согласия в ранний период после криза (в течение 10-14 дней после выписки из стационара). Биоптаты дельтовидной мышцы размером 2x3 см в поперечнике фиксировали 10% нейтральным забуференным раствором формалина (рН=7,0-7,2) и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизону.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программного пакета Statistica 6.0, предусматривающего расчет средней величины и среднеквадратичного отклонения (M+a). Изучалась также корреляция между различными показателями (с вычислением коэффициента корреляции - «r» и степени его достоверности - «p» с применением t-критерия Стьюдента). Достоверными считались изменения при значениях  $p < 0,05$ . Оценка достоверности различий частоты наличия признаков выполнялась непараметрическим методом с помощью критерия Фишера.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

При изучении эпидемиологических аспектов неотложных состояний у больных миастенией было выявлено, что кризы могли развиваться во всех возрастных группах, начиная с раннего детского возраста (5 лет), заканчивая поздним пожилым (86 лет), рис 1.



**Рис. 1. Сопоставление частоты развития криза от возраста и пола пациентов.**

Подпись к рисунку 1: по оси абсцисс - представлено распределение мужчин и женщин, в зависимости от возраста развития криза, в процентах; по оси ординат - количество случаев (%) кризов в определенных возрастных категориях у мужчин и женщин.

Кризисы значительно преобладали у женщин в молодом возрасте (18-40 лет) в соотношении 5:1, а у мужчин в пожилом возрасте (60-86 лет), когда вероятность развития криза у мужчин и женщин была 1,3: 1. Обращало внимание, что по возрастным характеристикам и половым различиям паттерн развития кризов совпадал с заболеваемостью миастенией. По данным ряда исследователей это в значительной степени обусловлено тем обстоятельством, что наибольшая частота развития кризов приходится на первые два года от начала заболевания (Гехт Б.М. с соавт., 2000; Lacomis D., 2005; Jani-Ascadi A., Lisak R.P., 2008; Bershad E.M. et al., 2008; Lisak R.P., 2008). Действительно, в нашем исследовании кризисы достоверно чаще развивались в первые 2 года заболевания (81,4%), чем в более поздние сроки от дебюта болезни (18,6%),  $p < 0,0001$ , что было в значительной мере обусловлено несвоевременно установленным диагнозом и/или отсутствием лечения заболевания. Сопоставление основных причин кризов по данным исследователей и собственным результатам представлено в таблице 1.

**Таблица 1. Основные причины и факторы развития кризов при миастении по данным зарубежных авторов и результатам настоящего исследования**

№	Причины и факторы развития кризов	Cohen M.S ., Younger D., 1981 n= 91	Thomas S.E., et al., 1997 n= 73	Berrouschot J., et al, 1997 n= 63	По результатам настоящего исследования, n=54
		Частота кризов, вызванных данной причиной, %			
1	ОРВИ, аспирационные/ бактериальные пневмонии	37%	43%	27%	29,6%*
2	Несвоевременно установленный диагноз, и/или отсутствие лечения	7%	0%	14%	27,7%*
3	Снижение дозы (отмена) глюкокортикостероидов	0%	2%	0%	24,1%*
4	Начало лечения высокими дозами глюкокортикостероидов	2%	5%	5%	3,7%
5	Передозировка антихолинэстеразными препаратами	0%	0%	3%	5,5%
6	Использование средств, ухудшающих НМП	4%	1%	3%	7,4%
7	Постоперационное осложнение, общий наркоз, тим(тимом)эктомия	5%	5%	17%	3,7%
8	Тимома	10%	7%	11%	12,9%
9	Беременность/роды	0%	4%	0%	11,1%
10	Эмоциональный стресс	3%	0%	2%	1,8%
11	Причина не ясна	40%	35%	32%	18,5%

Примечание к табл.1: НМП - нервно-мышечная передача; ОРВИ - острые респираторные вирусные инфекции; n - число больных в каждом исследовании; \* - достоверные различия ( $p < 0,05$ )

Дополнительными факторами развития кризов являлись: начало лечения высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС) - «пульс-терапия»; передозировка антихолинэстеразными препаратами (АХЭП); применение препаратов, ухудшающих НМП; развитие криза сразу после тимэктомии, что было обусловлено недостаточной компенсацией жизненно важных функций перед операцией и осложнениями применения общего наркоза. «Кризовому» злокачественному течению заболевания способствовали тимома, беременность, роды, стресс. В 10 случаях (18,5%) явной причины развития криза выявить не удалось.

Таким образом, в нашем исследовании получены схожие данные по причинам и факторам развития кризов при сопоставлении с данными зарубежных авторов. Однако, обращает внимание достоверное преобладание кризов, обусловленных несвоевременной диагностикой и отсутствием лечения заболевания, а также, связанных со снижением (отменой) поддерживающих доз ГКС.

Изучение распределения больных по характеру криза показало, что, несмотря на широко принятый в клинической практике термин «миастенический криз», как таковой

«миастенический» характер криза встречался у 18 пациентов группы исследования (33,3%). Холинергические кризы, связанные с передозировкой АХЭП, как единственной причиной ухудшения, не обнаруживались среди больных исследуемой группы, однако в одном случае развитие холинергического характера криза наблюдалось на фоне приема невысоких суточных доз калимина (60 мг 3 раза в сутки) у больной с АХР «-» MuSK«+» формой миастении (1,8%). В то же время у большинства больных в период криза была нарушена чувствительность к АХЭП. В этой связи, криз, который наиболее часто развивался в группе исследования, имел смешанный характер, т.е. представлял собой, так называемый, «колеблющийся» («осциллирующий») криз у 35 больных (64,8% случаев),  $p < 0,01$ . Этот тип криза сочетал в себе черты как миастенического, так и холинергического кризов.

По характеру течения, выделялось три основных варианта развития криза. В 74,1% случаях отмечалось быстрое нарастание симптомов миастении в течение 3-14 суток (I тип). Криз, как внезапное резкое ухудшение течения заболевания в пределах 12-48 часов развивался в 16,7% случаях (II тип), криз, как клиническая манифестация миастении - в 9,2% случаях (III тип). При этом, если I и II типы развития криза встречались в самых разных возрастных группах, то III тип, как правило, ассоциировался с «поздним» дебютом миастении.

Тенденцию к острому развитию миастении в пожилом возрасте описал еще Osseman К.Е. (1966). Он выделил этих больных в своей классификации в отдельную III группу, охарактеризовав как «острая, молниеносная форма с быстрым началом, слабостью бульбарных и скелетных мышц, ранними расстройствами дыхания», и определил ее как «очень тяжелую форму с высокой смертностью».

В настоящее время, многие авторы отмечают клиническую эволюцию миастении и тенденцию к существенному «старению» заболевания. С середины 80-х гг. XX века достоверно снизилась заболеваемость в молодом возрасте и в 3 раза увеличилась заболеваемость в пожилом (Farrugia M.E., Vincent A., 2010; Alkhwajah N.M., Oger J. 2013; Lavrnic D, et al., 2013; Pedersen EG, et al., 2013). Это обстоятельство, лежит в настоящее время в основе одной из актуальных проблем диагностики миастении с поздним дебютом: по статистике четверым из пяти пациентов с острым началом миастении в позднем возрасте ставится диагноз «мозговой инсульт» (Kleiner-Fisman G., Kott RS., 1998; Libman R., et al., 2002; Farrugia M.E., Vincent A., 2010).



Большой практический интерес представляют вопросы прогнозирования кризов по клиническому паттерну дебюта заболевания. При сопоставлении первых клинических проявлений миастении было выявлено, что у больных с кризами достоверно чаще, чем в контрольной группе имели место: мимическая слабость, бульбарные и дыхательные нарушения, слабость мышц шеи и кистей (симптом «провисания» 3-5 пальцев кистей),  $p < 0,01$ . Классическое для миастении начало заболевания с «двоения и птоза» в группе больных с кризами составило 15 (27,7%) случаев, тогда как в контрольной группе встречалось в 30 (53,5%),  $p < 0,05$ .

Сопоставление иммунопатогенеза больных со злокачественным кризовым течением (группа исследования) и доброкачественным течением миастении (группа контроля) показало, что, титр АТ к АХР не играет прогностической роли в определении характера заболевания. В группе исследования границы концентрации АТ к АХР составили [0-38,5] Нмоль/л, в группе контроля - [0 -30,9] Нмоль/л. Среднее значение титра АТ к АХР в группе исследования в период кризов составило  $8,8 \pm 7,33$  Нмоль/л, в группе контроля -  $9,10 \pm 6,61$  Нмоль/л (не достоверно,  $p > 0,05$ ). Таким образом, в нашем исследовании, как и в ряде других работ, было показано, не может считаться прогностическим критерием развития криза (Simpson J.A., Berman P.W., et al., 1980; Drachman D.B. et al., 1987; Mygland A., et al., 2002). В то же время наличие АТ к MuSK - являлись достоверно значимыми критериями риска кризового течения заболевания ( $p < 0,01$ ). Частота развития кризов в этой группе может достигать 80% случаев. Этим больных отличает рефрактерное течение с недостаточным ответом на глюкокортикостероиды (ГКС), тимэктомия, негативный ответ на антихолинэстеразные препараты (АХЭП), склонность к развитию холинергических кризов (Щербакова Н.И., 2008; Lauriola L., et al., 2005; Ponseti J.M., et al., 2008; Pasnoor M., et al., 2010; Punga A.R., Stalberg E 2009; Konishi T., 2011). На связь резистентности к АХЭП с высоким риском развития кризов неоднократно указывалось в работах отечественных и зарубежных авторов (Гехт Б.М. с соавт., 1987; Glaser G.H., 1966; Genkins G., et al., 1987; Szobor A., et al., 1990; Kuks J.B.M., et al., 2003; Matsuda M., et al., 2005; Bershad E.M., et al., 2008; Punga A.R., Stalberg E 2009).

При изучении исходной чувствительности больных к АХЭП (первая проба с прозеринум) было выявлено, что в «кризовой» группе, на фоне введения прозерина достоверно реже достигалась полная и достаточная компенсация миастенических проявлений (в 4,5 и 47,7% случаях, соответственно,  $p = 0,0001$ ), по сравнению с контрольной группой (в 65,2% и 26,1%,

соответственно,  $p=0,03$ ). Достоверно чаще в имели место плохая компенсация и негативный тип реагирования (34,1 и 13,6% случаев, соответственно,  $p=0,03$ ), по сравнению с группой контроля (8,9 и 0%, соответственно,  $p=0,001$ ). Таким образом, плохая чувствительность к ингибиторам ацетилхолинэстеразы являлась статистически достоверным клиническим предиктором предстоящего «кризового» течения миастении,  $p=0,003$ .

Принципиально новые данные получены по результатам проведения исследования НМП у больных миастенией с кризами. В группе контроля отмечалась типичная для миастении корреляция между степенью снижения силы мышцы и выраженностью декремента М-ответа при стимуляции с частотой 3 имп/с,  $p<0,001$ . В период развития криза степень снижения мышечной силы коррелировала со снижением первого вызванного М-ответа  $p<0,001$  и не была сопоставима с выраженностью блока (декремента) НМП, рис. 2.

### 2а Дельтовидная мышца вне криза

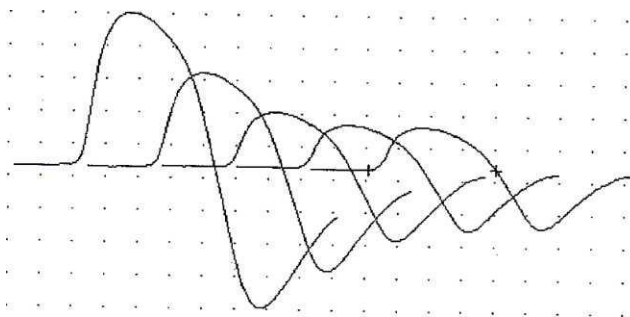


Рис. 2а. Больная Д., 23лет, доброкачественное течение миастении. Сила в дельтовидной мышце 1 балл, амплитуда М-ответа 9,36 мВ (норма  $> 4,5-5,0$  мВ), декремент -72%. Не деполаризующий тип блока НМП, классический паттерн декремента при миастении.

### 2б Дельтовидная мышца в период

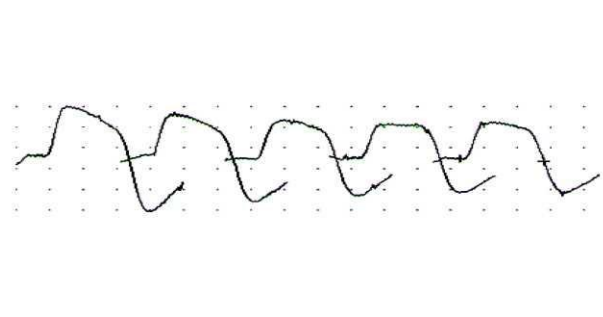


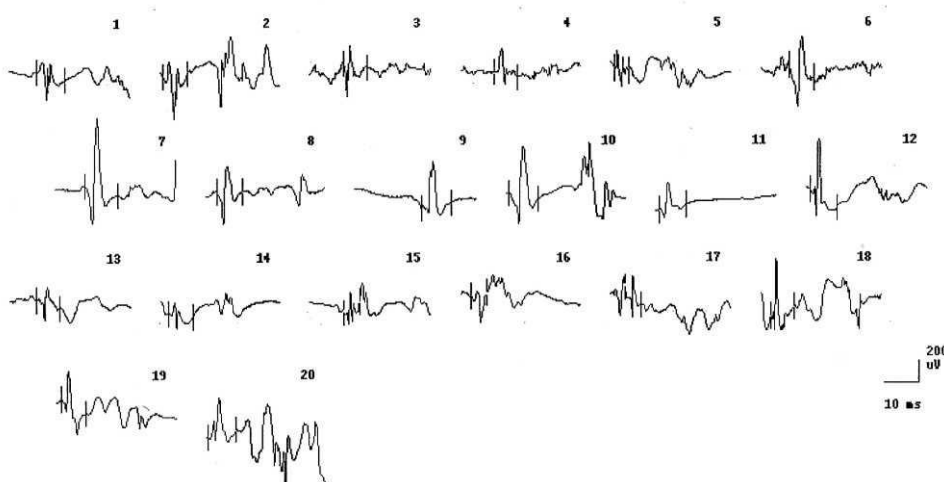
Рис. 2б. Больная Ш., 18 лет, криз. Сила в дельтовидной мышце 1 балл, амплитуда М-ответа 2,6 мВ (норма  $> 4,5-5,0$  мВ), декремент -23%. Гиперполяризующий тип блока НМП, «кризовый» паттерн декремента.

При исследовании клинического паттерна кризов и его сопоставлении с показателями жизненно-важных функций, было выявлено, что тяжесть бульбарного паралича была сопоставима с парезом мимической мускулатуры, дыхательного - со слабостью мышц-сгибателей шеи и дельтовидной мышцы. Таким образом, при оценке перспектив удаления НГЗ с большой вероятностью можно ориентироваться на клинико-электрофизиологические характеристики круговой мышцы глаза. При решении вопроса о готовности к экстубации, наряду с параметрами НМП диафрагмы, важным подспорьем может стать клиническое изучение силы мышц сгибателей шеи.

По мнению большинства исследователей, ранняя интубация и ИВЛ является самым важным шагом в лечении криза при миастении (Jani-Ascadi A., Lisak R.P., 2008; Chaudhuri A, Behan P.O., 2008; Prigent H., et al., 2012). В этой связи особое внимание в исследовании было уделено выявлению ранних дыхательных нарушений у больных миастенией. Следует отметить, что из 52 пациентов вне криза, имеющих клинические признаки диспноэ, патологические значения декремента амплитуды М-ответа в диафрагме удалось выявить у 48 больных (92,3%), в то время как в трапециевидной мышце - лишь у 30 (57,7%). Таким образом, в диагностике дыхательных нарушений у больных миастенией наиболее чувствительной к ритмической стимуляции мышцей являлась диафрагма.

Многие авторы предполагают, что при миастении снижение силы и функции дыхательной мускулатуры происходят до того, как могут быть обнаружены признаки снижения объема легких (Cohen M.S., Younger D., 1981; Лобзин В.С., 1984; Watson D.F, Lisak R.P., 1994). Действительно, несмотря на обнаружение клинических признаков диспноэ у всех больных данной группы исследования, в 25 случаях (48,1%) не наблюдалось объективного снижения ЖЕЛ (< 80% от должной величины), в то время как декремент амплитуды М-ответа в диафрагме - обнаруживался. Таким образом, нарушения НМП в диафрагме появляются задолго до развития неотложного состояния и опережают нарушения вентиляционной функции легких.

В нашей работе по результатам изучения параметров ПДЕ в дельтовидной мышце показано, что в период криза происходит перестройка организации двигательных единиц с преобладанием ПДЕ «мышечного» типа. рис.3.

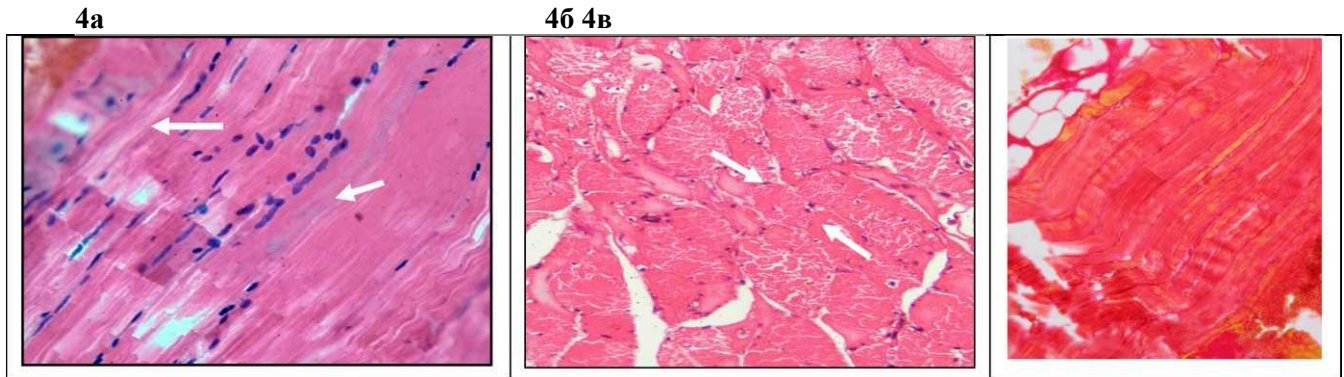


Из двадцати ПДЕ больной в кризе, не измененные параметры имеет потенциал №7, остальные ПДЕ уменьшены по амплитуде и длительности, т.е. изменены по «мышечному» типу. В потенциалах № 1-6,12-20 – выявляется «миопатический паттерн».

**Рис.3 ПДЕ дельтовидной мышцы больной 58 лет, МК**

В литературе встречаются лишь единичные исследования об использовании игольчатой ЭМГ в комплексной оценке состояния больных миастенией в период криза. В двух исследованиях (Hatanaka Y. et al., 2005; Yanagawa Y. et al., 2009) получены результаты, сходные с представленными выше данными собственного исследования.

Биопсия дельтовидной мышцы с гистологическим исследованием во всех случаях было



**Рис 4 (а,б,в) Биоптат дельтовидной мышцы больной В., 62 г, в раннем послекризисном периоде** 4 а) Лимфоцитарная инфильтрация (окраска гематоксилином и эозином. x200) ; 4б) Мышечные волокна разного размера, некроз отдельных мышечных волокон (окраска гематоксилином и эозином. x200); 4в) Выраженная пикринофилия мышечных волокон, отек и некроз мышечных волокон ( окраска пикрофуксином по ван Гизону x200).

подтвердила вовлечение мышечного субстрата в период криза, рис 4.

При анализе эффективности различных вариантов лечения больных с кризами были получены результаты, согласующиеся с данными медицинской литературы (Panda S. et al., 2004; Lacomis D., 2005; Jani-Ascadi A. et al., 2008; . Bershad E.M. et al., 2008). Так, наиболее эффективными комбинациями медикаментозной терапии кризов, способствующими их разрешению, являлись: «ГКС + плазмаферез»; «ГКС + иммуноглобулин G,  $p < 0,001$ . Полученные результаты подтверждают данные литературы о том, что обязательным компонентом ведения неотложных состояний в миастении являются базисные ГКС препараты, доза которых не должна превышать 15 мг на кг массы тела по схеме через день или ежедневно. Включение препаратов человеческого иммуноглобулина G и ПФ в комплексное лечение больных с кризами способствовало наиболее быстрому восстановлению самостоятельного дыхания. «Золотым стандартом» ведения криза независимо от его патогенеза, должна быть отмена АХЭП на весь период ИВЛ.

Проведенное исследование показало, что обострения, угрожающие жизни больным миастенией в большинстве развиваются стремительно, не оставляя времени для изменения тактики лечения и требуют проведения всего комплекса неотложной помощи и дыхательной реанимации. В этой связи, выявленные прогностически значимые предикторы развития

кризов, способствуют своевременному выделению клинических групп высокого риска криза и существенно улучшают планирование неотложных мероприятий при миастении.

### **ВЫВОДЫ**

1. Клиническое исследование 54 больных миастенией с кризовым течением заболевания показало, что наиболее часто (в 81,4% случаев) кризы возникают в первые два года болезни у больных с несвоевременно установленным диагнозом. Основными провоцирующими факторами криза на ранних этапах заболевания является ОРВИ и отсутствие лечения заболевания. Развитие кризов в более поздние сроки заболевания (в 18,6% случаев) наиболее часто обусловлено неадекватным снижением (отменой) базисной ГКС терапии.
2. Наиболее высокий риск «кризового» течения заболевания у больных, в клиническом паттерне дебюта которых преобладает парез мимической, бульбарной, дыхательной мускулатуры, поражение мышц шеи, мышц разгибателей кистей и отсутствуют глазодвигательные нарушения.
3. Группу высокого риска манифестации миастении с криза составляют больные с острым «поздним» началом заболевания с наличием в дебюте бульбарного синдрома. Группу риска развития повторных кризов составляют случаи сочетания миастении с тимомой, М<sup>А</sup>К-позитивные формы заболевания, а также пациенты с низкой чувствительностью к ингибиторам ацетилхолинэстеразы.
4. Изучение характера криза выявило, что миастенический тип криза развивается в 33,3% случаев, смешанный в 64,8% случаев. Развитие холинергических кризов составляло 1,9% случаев, и их развитие может быть связано не только с передозировкой ингибиторами ацетилхолинэстеразы, но и быть обусловлены плохой чувствительностью к ним.
5. Нервно-мышечная передача в период криза становится особенно уязвимой и нестабильной, в этой связи миастенический криз может трансформироваться в смешанный и холинергический кризы. Это обусловлено высокой пластичностью постсинаптической мембраны и способностью к синаптическому ремоделированию.
6. Наиболее надежным электрофизиологическим параметром нервно-мышечной передачи в период криза становится величина амплитуды вызванного М-ответа на одиночный супрамаксимальный стимул и ее динамика на фоне развития криза.
7. Комплексное обследование дыхательных функций у больных миастенией, включающее непрямую ритмическую стимуляцию диафрагмальной мышцы и исследования ЖЕЛ -

многообещающие способы ранней диагностики слабости дыхательных мышц при миастении и занимают важное место в системе прогнозирования кризов.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.**

1. Предикторами «кризового» течения заболевания являются: первый год заболевания, женский пол, наличие тимомы, недостаточная чувствительность к АХЭП, отсутствие типичного начала заболевания с птоза и диплопии, раннее поражение дыхательной мускулатуры, симптом «провисания» 3-5 пальцев кисти рук, MuSK-позитивный тест.

2. Для объективизации ранних дыхательных функций у больных миастений, необходимо комплексное проведение ритмической стимуляции диафрагмальной мышцы и исследования ЖЕЛ с прозериновой пробой.

3. Наиболее чувствительными к ритмической стимуляции у больных миастенией в состоянии, угрожающем развитием криза являются - круговая мышца глаза, а также дельтовидная, двубрюшная, диафрагмальная мышцы.

4. При ведении больных миастенией в период криза для оценки тяжести паралича мышцы необходимо, прежде всего, оценивать амплитуду М-ответа на одиночный супрамаксимальный стимул в динамике, поскольку декремент при ритмической стимуляции утрачивает свое клиническое и прогностическое значение.

5. При оценке перспективы больного к экстубации в период выхода из криза, важное значение имеет динамика силы мышц шеи, коррелирующая с тяжестью дыхательного паралича. Восстановление функции глотания ассоциируется с восстановлением функциональной полноценности силы мимической мускулатуры, коррелирующей с выраженностью бульбарного паралича.

6. Общими принципами ведения кризов при миастении являются: 1) восстановление чувствительности ацетилхолиновых рецепторов к нейромедиатору, (отмена АХЭП на весь период применения ИВЛ) 2) подавление активности аутоиммунных процессов (ГКС, ПФ, иммуноглобулины G), 3) проведение всего комплекса реанимационных мероприятий, для поддержания функций дыхания и глотания, 4) профилактика осложнений и их лечение.

**РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Анохин С.И., Базлов А.С., Колтаков С.В., Кремнев И.А., Малкова Н.А., Моргаева О.В., **Павлова Е.М.**, Хрущева Н.А., Щербакова Н.И. Аспирационные осложнения миастенических кризов. «Давиденковские чтения» Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы клинической неврологии», посвященная 85-летию В.С. Лобзина. Санкт-Петербург, 2009г. С.89.
2. Лукьянов М.В., **Павлова Е.М.**, Щербакова Н.И. Электрофизиологические характеристики блоков нервно-мышечной передачи у больных миастенией вне криза и на фоне его развития. Тезисы конференции «Современные аспекты промышленного здравоохранения в системе Федерального медико-биологического агентства. Роль первичной медико-санитарной помощи в охране здоровья работников промышленных предприятий». М. 2009г С.- 173.
3. Щербакова Н.И., **Павлова Е.М.**, Санадзе А.Г. с соавт. Клинический случай миастенического криза: возможные механизмы развития, особенности клинического течения и тактика ведения. **Неврологический журнал № 3 2010, том 15, стр. 35-41**
4. Щербакова Н.И., **Павлова Е.М.**, Гуриченко В.И., с соавт. Миастенические кризы: механизмы развития, особенности клинического течения, тактика ведения. Сборник научных трудов Патогенез-Т8.-№1.-2010.- С.66.
5. Щербакова Н.И., Рудниченко В.А., Ланцова В.Б., Галкина О.И., Сепп Е.К., Ретитинская И.Г., Кононенко Ю.В., Мирошкин З.В., **Павлова Е.М.** Рефрактерные формы миастении: особенности патогенеза и клиники. Сборник научных трудов Патогенез-Т8.-№1.-2010.-С.66-67.
6. Щербакова Н.И., **Павлова Е.М.**, Пирадов М.А., с соавт. Неотложные состояния при миастении. Неотложные состояния в неврологии/ под ред. академика РАМН Суслиной З.А., проф. Пирадова М.А. Труды II национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии» М. - 2011. - С.92-100.
7. Щербакова Н.И., **Павлова Е.М.**, Савицкая Н.Г., с соавт. Электрофизиологические характеристики острого дефицита нервно-мышечной передачи в период кризов у больных миастенией. Тезисы доклада X Всероссийский съезд неврологов. - 2012. -Нижний Новгород. - С.443.

8. Щербакова Н.И., **Павлова Е.М.**, Пирадов М.А., с соавт. Клинический опыт ведения неотложных состояний у больных миастенией. Тезисы доклада X Всероссийский съезд неврологов. - 2012. - Нижний Новгород. - С.443-444.
9. Щербакова Н.И., **Павлова Е.М.**, Сепп Е.К., с соавт. Этиологические факторы развития кризов при миастении. Тезисы доклада X Всероссийский съезд неврологов. - 2012. -Нижний Новгород. - С.444-445.
10. **Павлова Е.М.**, Щербакова Н.И., Малкова Н.А, Хрущева Н.А. Место циклоспорина А в лечении тяжелых форм миастении. Тезисы доклада VI Сибирской межрегиональной научно-практической конференции.-2013.- Новосибирск. - С.89-104.
11. **Павлова Е.М.**, Щербакова Н.И., Рудниченко В.А., Лукьянов М.В. Клиническое значение электромиографических и спирометрических методов диагностики нарушений дыхания у больных миастенией. Тезисы доклада VI Сибирской межрегиональной научно-практической конференции.-2013.-Новосибирск - С.105-106.
12. Щербакова Н.И., Гуркина Г.Т., Касаткина Л.Ф., Галкина О.В., Рудниченко В.А., **Павлова Е.М.**, Шабалина А.А., Костырева М.В. Серонегативная миастения. Тезисы доклада VI Сибирской межрегиональной научно-практической конференции. -2013. -Новосибирск. - С.159-177.
13. Щербакова Н.И., Гуркина Г.Т., **Павлова Е.М.** с соавт. Первый опыт применения ритуксимаба в лечении рефрактерной миастении. Тезисы доклада VI Сибирской межрегиональной научно- практической конференции.-2013.- Новосибирск - С.181-182.
14. Щербакова Н.И., **Павлова Е.М.**, Хрущева Н.А., Малкова Н.А. Клинический разбор случая миастенического криза. Тезисы доклада VI Сибирской межрегиональной научно-практической конференции. -2013. - Новосибирск.- С.186-200.
15. **Павлова Е.М.**, Щербакова Н.И., Рудниченко В.А., Лукьянов М.В. Диагностика ранних дыхательных нарушений у больных миастенией. **Неврологический журнал 2013, том 18, № 1, С. 14-21.**
16. Щербакова Н.И., Пирадов М.А., **Павлова Е.М.**, с соавт. Причины, факторы риска, клинические предикторы развития кризов у больных миастенией. **Неврологический журнал № 2 2013, том 18, С.11-19.**