

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МИАСТЕНИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Крючкова В.В.¹, Алексеева Т.М.¹, Лобзин С.В.², Руденко Д.И.³

¹ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: valentina2107@yahoo.com;

²ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

³Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург

Цель исследования: изучение эпидемиологических характеристик миастении в Санкт-Петербурге для оптимизации диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий. Объектом исследования стали данные 435 пациентов с достоверным и несомненным диагнозом «миастения», находившихся на стационарном лечении неврологических отделений двух крупных лечебных учреждений Санкт-Петербурга в период с 2008 по 2017 год. После исключения больных, не проживающих в Санкт-Петербурге, в окончательный анализ вошли 376 пациентов с миастенией. Медиана возраста дебюта миастении составила 58 лет (Q1-Q3: 51,2-55,2 г). Число заболевших женщин – 251 (66,8%), что в 2 раза больше, чем мужчин – 125 (33,2%). Среднее значение заболеваемости миастенией в Санкт-Петербурге составило 0,53 [95% ДИ: 0,4-0,6] на 100 тыс. населения. Средняя распространенность составила 5,15 ± 1,13 на 100 тыс. населения. Среднее значение смертности составило 0,08±0,06 на 100 тыс. населения. Эпидемиологические данные, полученные в результате данного исследования, демонстрируют показатели, сходные с аналогичными исследованиями миастении в других странах, и существенно не отличаются от общемировых тенденций.

Ключевые слова: миастения, распространенность, заболеваемость, смертность.

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF MYASTHENIA GRAVIS IN ST. PETERSBURG

Kryuchkova V.V.¹, Alekseeva T.M.¹, Lobzin S.V.², Rudenko D.I.³

¹National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, e-mail: valentina2107@yahoo.com;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg;

³City diversified hospital №2, Saint-Petersburg

Study of the epidemiological characteristics of myasthenia gravis in St. Petersburg to optimize diagnostic, therapeutic and rehabilitation measures. The object of the study was the data of 435 patients with a reliable and unquestionable diagnosis of myasthenia gravis, who were inpatient treatment of neurological departments of two large medical institutions of St. Petersburg in the period from 2008 to 2017. After excluding patients not living in St. Petersburg, 376 patients with myasthenia gravis were included in the final analysis. Median age at onset of myasthenia gravis was 58 years (Q1-Q3: 51.2-55.2 g). The number of sick women - 251 (66.8%), which is 2 times more than men - 125 (33.2%). The average incidence of myasthenia gravis in St. Petersburg was 0.53 [95% CI: 0.4-0.6] per 100 thousand population. The average prevalence was 5.15 ± 1.13 per 100 thousand population. The average mortality rate was 0.08 ± 0.06 per 100 thousand population. The epidemiological data obtained as a result of this study show indicators similar to similar studies of myasthenia gravis in other countries and do not significantly differ from global trends.

Keywords: myasthenia gravis, prevalence, incidence, mortality

Несмотря на длительную историю изучения заболевания, эпидемиологические аспекты миастении остаются до сих пор недостаточно исследованными. По данным литературы, посвященным эпидемиологическим исследованиям миастении, её распространенность колеблется в широких пределах от 2,17 до 32,0 случаев на 100 000 населения [1], а заболеваемость от 0,22 [2] до 2,8 [3] случая на 100 000 населения в год. В России к настоящему времени эпидемиологические исследования миастении проводились в следующих регионах: Московская область [4], Республика Башкортостан [5], Республика Коми [6], Самарская область [7], Ленинградская область [8], Красноярский край [9], Амурская область [10],

Краснодарский край [11], тогда как информации о распространенности и заболеваемости миастенией из крупных городов недостаточно. В частности, исследований подобного характера, выполненных в городах с численностью населения более 1 миллиона (Санкт-Петербург, Екатеринбург, Новосибирск, Нижний Новгород, Челябинск, Казань, Омск), не проводилось, что затрудняет объективную оценку распространенности и заболеваемости миастенией в России (данные Росстата от 31.07.2019 «Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям»).

Социальная важность эпидемиологических исследований миастении определяется, в первую очередь, тем, что миастения, являясь хроническим заболеванием, приводит к инвалидизации, потере трудоспособности, преждевременному выходу на пенсию или потере работы. Так, по результатам проведенного метаанализа, посвященного занятости больных миастенией, доля работающих больных составила 50% [12]. Кроме того, данные о распространенности, ежегодной заболеваемости, клинических формах и различных вариантах дебюта позволяют оптимизировать терапевтические и реабилитационные мероприятия, а также планировать ресурсы системы здравоохранения.

Цель: изучение эпидемиологических характеристик миастении в Санкт-Петербурге для оптимизации диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий.

Материал и методы исследования

В основе исследования лежало изучение и анализ архивного материала медицинской документации 435 пациентов с достоверным и несомненным диагнозом «миастения», находившихся на стационарном лечении неврологических отделений двух крупных лечебных учреждений Санкт-Петербурга в период с 2008 по 2017 год. Проводился тщательный анализ анамнестических данных, клинических симптомов, данных дополнительных методов исследования и проводимой терапии. После исключения больных, не проживающих в Санкт-Петербурге, в окончательный анализ вошли 376 пациентов с миастенией.

Эпидемиологический метод использовали для выявления закономерностей распределения заболевания во времени, по территории и среди различных групп населения. Был проведен анализ показателей распространенности, заболеваемости миастенией, смертности среди пациентов в Санкт-Петербурге за 2008-2017 годы.

Показатель заболеваемости рассчитывали как соотношение числа впервые выявленных случаев миастении к среднегодовой численности населения, умноженное на 100 000.

Распространенность рассчитывали как соотношение всех больных миастенией в текущем году к среднегодовой численности населения, умноженное на 100 000.

Смертность рассчитывали как соотношение между количеством умерших пациентов к общей численности населения в изучаемый период времени.

Для анализа эпидемиологических показателей был применен метод стандартизации по возрасту и полу на европейской популяции (Waterhaus J. et al., 1976). Данные о половом и возрастном составе населения Санкт-Петербурга за 2008-2017 годы были получены по запросу о предоставлении официальной статистической информации в Управлении Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области.

Статистический метод. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью табличного редактора Microsoft Office Excel 2010 («Анализ данных», «Мастер диаграмм») и пакета программ по статистической обработке данных. Сравнения по количественным шкалам проводили на основе непараметрических критериев (Манна–Уитни для двух групп и Краскела–Уоллеса для трех и более групп). Статистическую значимость значений для номинальных показателей определяли с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Статистическая значимость зафиксирована на уровне вероятности ошибки 0,05. Выживаемость и смертность пациентов были проанализированы с помощью метода Каплана-Мейера и таблиц дожития. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ SPSS.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди включенных в исследование 376 пациентов мужчин было 33,2% (n = 125), женщин – 66,8% (n = 251). Соотношение мужчин и женщин составило 1:2.

Медиана возраста всех пациентов на момент госпитализации составила 61 год (Q1-Q3: 47-73 года), среди них у мужчин - 61 год (Q1-Q3: 53-74 г.), у женщин – 62 года (Q1-Q3: 39-73 г.) (p=0,08). Медиана возраста дебюта миастении составила 58 лет (Q1-Q3: 51,2-55,2 г.). При этом возраст начала заболевания у женщин был несколько меньше, чем у мужчин: 57 лет (Q1-Q3: 34-70 г.) и 60 лет (Q1-Q3: 41-70 г.) соответственно, однако статистически значимых отличий зарегистрировано не было (p=0,11).

По возрасту начала заболевания все пациенты были разделены на четыре подгруппы: 0-17 лет, 18-39 лет, 40-59 лет, 60 лет и старше. При сравнении структуры пациентов по полу в зависимости от принадлежности к одной из возрастных подгрупп не было выявлено существенных различий (p=0,56). Как видно из таблицы, большая часть исследуемых была представлена пациентами моложе 60 лет (52,4%).

Распределение пациентов по возрасту дебюта и полу

Группа дебюта, лет	Пол	Всего	P
--------------------	-----	-------	---

	Мужчины		Женщины				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
0-17	1	0,8	5	2	6	1,6	0,56
18-39	30	24	65	25,9	95	25,3	
40-59	29	23,2	67	26,7	96	25,5	
60 и старше	65	52	114	47,4	179	47,6	

Среди всех исследуемых преобладали пациенты с генерализованной формой миастении – 331 человек (88,1%), тогда как глазная форма была диагностирована лишь у 45 человек (11,9%). Гендерных особенностей выявлено не было, обе формы одинаково часто встречались как у мужчин, так и у женщин ($p=0,09$).

Заболеваемость миастенией в Санкт-Петербурге

Разброс показателя заболеваемости миастенией, стандартизованного по полу и возрасту, в Санкт-Петербурге за период с 2008 по 2017 год составил от 0,17 до 0,65 на 100 000 населения в год. Среднее значение составило 0,53 [95% ДИ: 0,4-0,6] на 100 000 населения. Однозначного увеличения заболеваемости миастенией в Санкт-Петербурге в течение этого периода времени нами не получено. С 2008 по 2015 год данный показатель составил от 0,52 до 0,65 человек на 100 000 населения в год. В последующие 2016 и 2017 годы заболеваемость несколько снизилась. Заболеваемость миастенией была значимо выше среди женщин по сравнению с данным показателем у мужчин ($p=0,032$). Такая тенденция была отмечена практически во все годы наблюдения, кроме 2010 и 2013 гг., когда мужская заболеваемость незначительно превышала женскую (рис. 1).

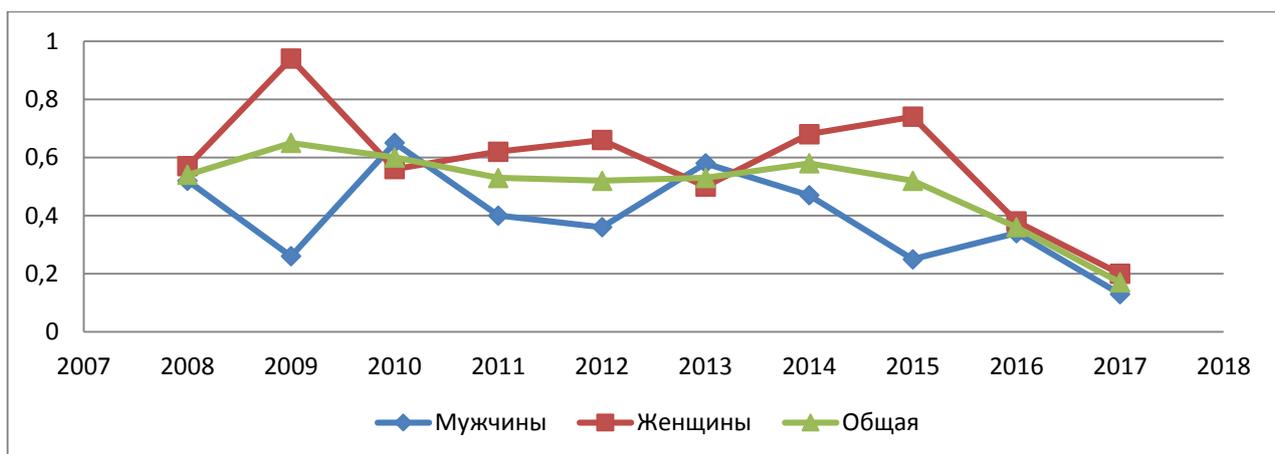


Рис. 1. Заболеваемость миастенией в Санкт-Петербурге за 2008-2017 гг. на 100 тыс. человек в год

Распространенность миастении в Санкт-Петербурге

Общий показатель распространенности миастении в Санкт-Петербурге непрерывно увеличивался за весь период наблюдения: с 3,17 в 2007 г. до 6,38 в 2017 г. на 100 000 населения. Среднее значение составило $5,15 \pm 1,13$ на 100 000 населения. В 2016 году мы зарегистрировали самую высокую общую распространенность миастении для обоих полов – 6,41 на 100 000 населения, тогда как в 2008 этот показатель составил лишь 3,17 на 100 000 населения (рис. 2).

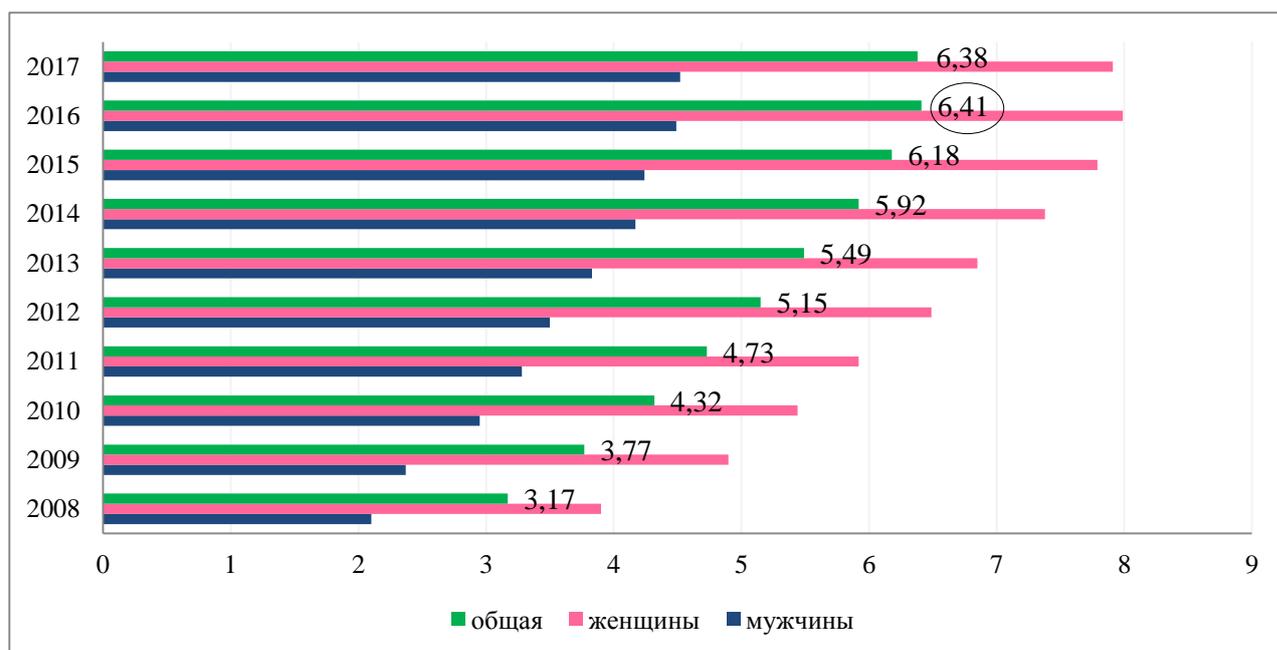


Рис. 2. Распространенность миастении в Санкт-Петербурге в 2008–2017 гг. на 100 тыс. человек

Смертность среди больных миастенией

Из 376 пациентов к окончанию 2019 г. умерло 52 человека (13,83%), из них 26 мужчин (50%), 26 женщин (50%). Показатель смертности варьировался в широких пределах: от 0,02 на 100 тысяч населения в 2008 году до 0,19 на 100 тысяч населения в 2015 году (рис. 3). Среднее значение составило $0,08 \pm 0,06$ на 100 000 населения. 3 пациента (5,8% от числа умерших, 0,8% от общего числа пациентов) умерли от осложнений, связанных с кризом. Смерть остальных пациентов не была связана с миастенией, и произошла в связи с декомпенсацией жизненно важных функций на фоне сопутствующих заболеваний – в первую очередь подавляющее большинство было связано с патологией сердечно-сосудистой системы. Детальный анализ причин летальности был затруднен в связи с отсутствием проведения у ряда пациентов результатов патологоанатомического исследования.

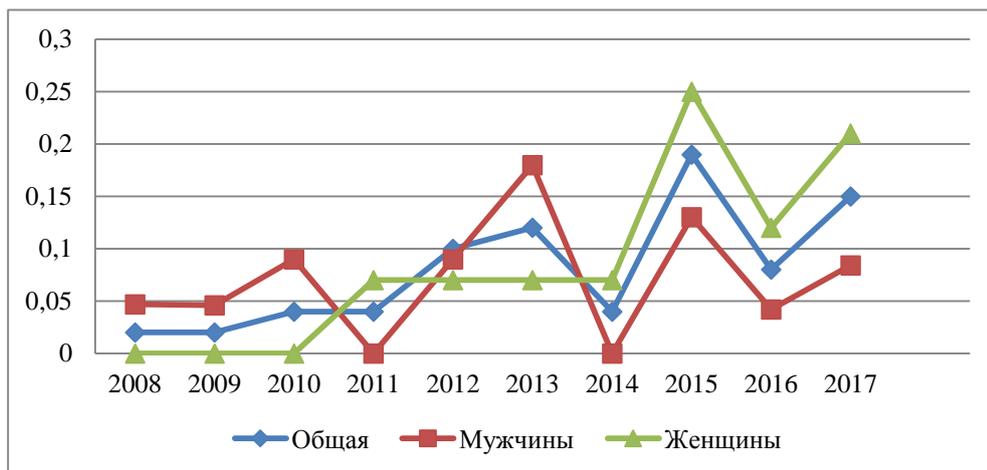


Рис. 3. Смертность среди пациентов с миастенией в Санкт-Петербурге в 2008–2017 гг. на 100 тыс. человек

Средняя продолжительность жизни всех умерших пациентов составила 77,29 года, среди них у мужчин – 77,5 года, у женщин – 77,8 года. Продолжительность течения миастении у данных пациентов составляла от 1 года до 30 лет. Большая часть летальных исходов (30 случаев - 57,7%) развилась в течение первых 5 лет от момента дебюта заболевания. Средний срок до наступления летального исхода составляет $30,87 \pm 2,4$ года (95% ДИ: 26,2-35,2). Полученные данные представлены на рисунке 4.

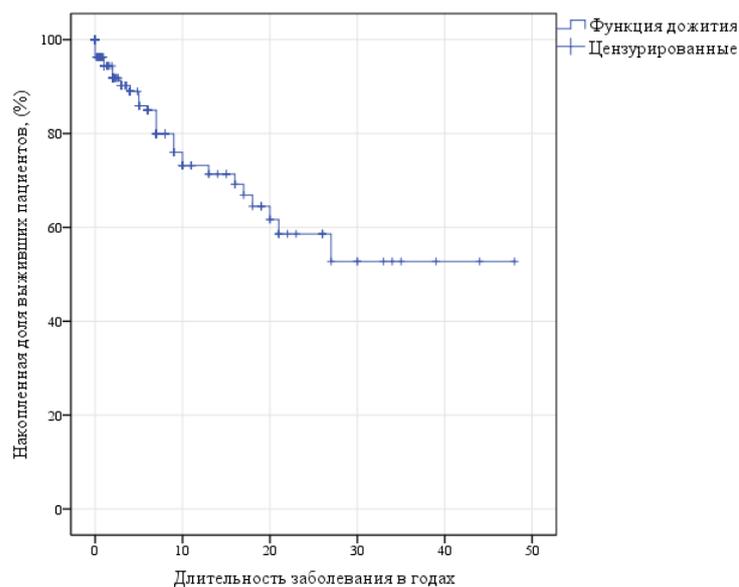


Рис. 4. Кривая Каплана-Мейера, характеризующая выживаемость пациентов с поздним дебютом миастении при различных сроках наблюдения

В нашем исследовании было выявлено преобладание женщин среди пациентов в соотношении 2:1 во всех возрастных группах. Преобладание женщин среди пациентов с миастенией отмечено во многих работах, посвященных исследованию эпидемиологических аспектов миастении [11]. В некоторых отмечается исчезновение гендерных различий среди пациентов по мере увеличения возраста дебюта миастении, а в некоторых случаях в группе пациентов старше 50-60 лет количество мужчин преобладает [3; 13]. Однако в нашем исследовании этого факта отмечено не было и во всех возрастных группах женщины преобладали.

Основные эпидемиологические показатели миастении в Санкт-Петербурге, полученные нами в ходе исследования, согласуются с общемировыми данными. По данным отечественных исследований, одни из самых высоких показателей распространенности миастении были отмечены в Амурской области - 10,85 на 100 000 населения, Красноярском крае - 10,98 на 100 000 тысяч населения, Самарской области - 9,7 на 100 000 населения и Краснодарском крае - 8,1 на 100 000 населения, тогда как в Санкт-Петербурге среднее значение этого показателя составило 5,15 на 100 000 тысяч населения. Полученные нами данные были сопоставимы с такими регионами, как Республика Башкортостан, Республика Коми, Ленинградская и Московская области (6,6; 6,7; 5,4; 7,8 на 100 000 населения соответственно) [4-6; 9]. Расхождения полученных нами данных и результатов уже проведенных исследований объясняются, прежде всего, разными периодами, которые были выбраны авторами, так как распространенность увеличивается с каждым годом за счет прироста новых пациентов и увеличения продолжительности жизни тех пациентов, которые заболели в прошлые годы.

Среднее значение заболеваемости миастенией в Санкт-Петербурге - 0,53 на 100 000 населения, что сопоставимо с заболеваемостью в Краснодарском крае - 0,52 на 100 000 населения [11], а также с результатами метаанализа [14]. Самый высокий показатель среди отечественных исследований был отмечен в Красноярском крае и составил 1,08 на 100 000 населения, тогда как минимальный - в Ленинградской области, 0,29 на 100 000 населения [7; 9].

Кроме того, еще одно отличие полученных нами результатов - средний возраст дебюта: 58 лет, это самый высокий показатель среди всех опубликованных на сегодняшний день отечественных работ, посвященных эпидемиологии миастении, где данный показатель не превышал 50 лет. Наши данные сопоставимы с результатами исследования из Великобритании, Испании, Австралии, где средний возраст дебюта также превышал 50-летнюю границу: 63 года [15], 57,9 года [16], 58,2 года [17]. Данный аспект отображает тенденцию «старения населения», связанную с увеличением продолжительности жизни.

Дискутабельным вопросом является определение наиболее опасной продолжительности заболевания от момента манифестации. По нашим данным, наибольшее количество летальных исходов констатируется в течение первых пяти лет с момента начала заболевания, как и в работе из Дании [18]. Однако в работе из Китая, напротив, наибольший риск летального исхода был выявлен в период от 5 до 10 лет с момента дебюта миастении [19]. Показатель смертности, полученный в ходе нашего исследования: 0,08 на 100 000 населения, не отличается от показателей метаанализа, в котором его диапазон составил от 0,006 до 0,089 на 100 000 населения [14]. Проведение сравнительной оценки с отечественными исследованиями затруднительно, так как не во всех работах проводится вычисление этого параметра из расчета на 100 000 населения. В исследовании Романовой Т.В. (2011) у 39 пациентов (11,2%) развился летальный исход [20], в нашем исследовании - у 52 больных (13,83%). Число смертельных случаев из других отечественных исследований единично: 2 из Краснодарского края и 2 из Ленинградской области [9; 11].

Осложнения миастении, в том числе миастенический криз, редко становятся непосредственной причиной летального исхода у больных. Так, по данным Aragones J.M. et al. (2014), из 10 случаев летального исхода – 9 были сопряжены с коморбидной патологией и только 1 непосредственно с миастеническим кризом [21]. В исследованиях из Сербии и Испании наблюдается такая же тенденция. Авторы указывают, что летальный исход только у 2% и 2,6% соответственно был непосредственно связан с миастенией [22].

Заключение

Изучение эпидемиологических аспектов миастении в Санкт-Петербурге не отличается от общемировых тенденций. Однако необходимо учитывать эти результаты для оптимизации терапевтической помощи больным. Перспективным направлением будущих исследований является изучение занятости пациентов с миастенией, а также оценка экономических затрат на лечение таких больных.

Список литературы

1. Алексеева Т.М., Крючкова В.В., Стучевская Т.Р., Халмурзина А.Н. Эпидемиологические исследования миастении: обзор литературы // Нервно-мышечные болезни. 2018. № 8 (3). С. 12 -18. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-3-12-18.
2. Hokkanen E. Epidemiology of myasthenia gravis in Finland. J. Neurol. Sci. 9. 1969. P. 463-478. DOI: 10.1016/0022-510X(69)90090-2.
3. Breiner A., Widdifield J., Katzberg H.D., Barnett C., Bril V., Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. Neuromuscul. Disord. 2016. Vol. 26. P. 41–46. DOI:

10.1016/j.nmd.2015.10.009.

4. Сидорова О.П., Неретин В.Я., Агафонов Б.В., Андреева И.Л. Клинико-популяционный анализ миастении у взрослых в Московской области // Альманах клинической медицины. 2006. С. 109-113 .
5. Ишмухаметова А.Т. Клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое исследование миастении в Республике Башкортостан, Уфа, 2006. С. 16-21.
6. Пенина Г.О., Бондаренко Л.А., Эпидемиология, клинико-функциональные характеристики и качество жизни больных миастенией жителей Европейского Севера // Интернет-издание «Новости медицины и фармации», Международный Неврологический Журнал. 2009. № 23. С. 71-75.
7. Гасымлы Э.Д., Исаева Н.В., Прокопенко С.В., Андон Ю.Н. Эпидемиологические и клинические особенности миастении на территории Красноярского края // Нервно-мышечные болезни. 2017. № 7 (4). С. 33-38. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-33-38.
8. Романова Т.В. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Самарской области // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. № 8. С. 91-95.
9. Хуршилов А.Б., Заславский Л.Г. Основные клинико-эпидемиологические показатели миастении в Ленинградской области // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2015. № 22. С. 40-43.
10. Конькова Д.Ю., Карнаух В.Н., Дулеба А.П. Клинический опыт ведения кризов у больных миастенией в Амурской области // Нервно-мышечные болезни. 2016. № 6. С. 35-40.
11. Хатхе Ю.А., Заболотских Н.В., Терпелец С.А. Эпидемиологические и популяционные аспекты миастении в Краснодарском крае // Нервно-мышечные болезни. 2018. № 8(1). С. 28-33.
12. Guastafierro E., Tramacere I., Toppo C., Leonardi M., Mantegazza R., Bonanno S., Frangiamore R., Raggi A. Employment in Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Neuroepidemiology. 2020. № 54. P. 304-312. DOI: 10.1159/000506310.
13. Santos E., Coutinho E., Moreira I., Silva A.M., Lopes D., Costa H., Silveira F., Nadais G., Morais H., Martins J., Branco M.C., Veiga A., Silva R.S., Ferreira A., Sousa F., Freijo M., Matos I., André R., Negrão L., Fraga C., Santos M., Sampaio M., Lopes C., Leite M.I., Gonçalves G. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. Muscle and Nerve. 2016. № 54. P. 413-421. DOI: 10.1002/mus.25068.
14. Carr A.S., Cardwell C.R., McCarron P.O., McConville J.. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol. 2010. № 10. P. 46. DOI: 10.1186/1471-2377-10-46.

15. Maddison P., Ambrose P.A., Sadalage G., Vincent A. A Prospective Study of the Incidence of Myasthenia Gravis in the East Midlands of England. *Neuroepidemiology*. 2019. № 53. P. 93-99. DOI: 10.1159/000500268.
16. Cortés-Vicente E., Álvarez-Velasco R., Segovia S., Paradas C., Casanovas C., Guerrero-Sola A., Pardo J., Ramos-Fransi A., Sevilla T., López de Munain A., Gómez M.T., Jericó I., Gutiérrez-Gutiérrez G., Pelayo-Negro A.L., Martín M.A., Mendoza M.D., Morís G., Rojas-García R, Díaz-Manera J., Querol L., Gallardo E., Vélez B., Albertí M.A., Galán L., García-Sobrino T., Martínez-Piñeiro A., Lozano-Veintimilla A., Fernández-Torrón R., Cano-Abascal Á., Illa I. Clinical and therapeutic features of myasthenia gravis in adults based on age at onset *Neurology*. 2020. № 94. P. 1171-1180. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008903.
17. Li V., Jasinarachchi M., Butler E. Epidemiology, symptomatology and treatment of patients with myasthenia gravis in an Australian hospital. *Intern. Med. J.* 2019. № 49. P. 1537–1540. DOI: 10.1111/imj.14662.
18. Hansen J.S., Danielsen D.H., Somnier F.E., Frøslev T., Jakobsen J., Johnsen S.P., Andersen H. Mortality in myasthenia gravis: A nationwide population-based follow-up study in Denmark. *Muscle and Nerve*. 2016. № 53. P. 73-77. DOI: 10.1002/mus.24697.
19. Liu C., Wang Q., Qiu Z., Lin J., Chen B., Li Y., Gui M, Zhang M, Yang M, Wang W., Bu B. Analysis of mortality and related factors in 2195 adult myasthenia gravis patients in a 10-year follow-up study. *Neurol. India*. 2017. № 65. P. 518-524. DOI: 10.4103/neuroindia.NI_804_16.
20. Повереннова И.Е., Романова Т.В. Клинико-эпидемиологическое исследование миастении в Самарской области // *Медицинский альманах*. 2011. № 14. С. 187-191.
21. Aragonès J.M., Bolívar I., Bonfill X., Bufill E., Mummany A., Alonso F., Illa I. Myasthenia gravis: A higher than expected incidence in the elderly. *Neurology*. 2003. № 60 . P. 1024-1026. DOI: 10.1212/01.WNL.0000050461.05432.C5.
22. Basta I., Pekmezović T., Peric S., Nikolić A., Rakočević-Stojanović V., Stević Z., Lavrnić D. Survival and mortality of adult-onset myasthenia gravis in the population of Belgrade, Serbia. *Muscle Nerve*. 2018. № 58. P. 708-712. DOI: 10.1002/mus.26132.