

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

КАЛЬБУС Олександр Іванович



УДК 616.74+616.8]-009.17-036-092-037

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА
ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ МІАСТЕНІЇ**

14.01.15 – нервові хвороби

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук**

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Школьник Валерій Маркович**

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Паснок Анжеліка Володимирівна**,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ
України, завідувачка кафедри невропатології та нейрохірургії ФПДО;

доктор медичних наук, професор **Гриб Вікторія Анатоліївна**,
Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України,
завідувачка кафедри неврології та нейрохірургії;

доктор медичних наук, професор **Товажнянська Олена Леонідівна**,
Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувачка
кафедри неврології №2.

Захист відбудеться «24» вересня 2020 р. об 11 годині на засіданні
спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01 при Національній медичній академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112,
м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аудиторія 407 (лабораторний корпус).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної
академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України за адресою:
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Автореферат розіслано «22» серпня 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради, к.м.н.



Г.В. Горева

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Міастенія (міастенія гравіс, МГ) – найчастіше первинне захворювання нервово-м'язової передачі, в основі якого лежить ураження післясинаптичної мембрани. Клінічно МГ характеризується патологічною слабкістю та втомлюваністю смугастої мускулатури екстраокулярних, бульбарних м'язів і м'язів кінцівок та має хвилеподібний перебіг з періодами ремісій та загострень (кризів) (Кузьмина Л. Н., 2015; Школьник В. М. и др., 2017; Санадзе А. Г., 2017; Engel A. et al., 2012).

Упродовж останніх десятиліть захворюваність на міастенію та її поширеність постійно зростали головним чином через покращення діагностування, розширення терапевтичних можливостей та поліпшення прогнозу захворювання загалом (Carr A. S. et al., 2010; Breiner A. et al., 2016; Lee H. et al., 2016; Maddison P. et al., 2019). Епідеміологічні показники МГ широко варіюють переважно через різні підходи до обліку хворих у різних країнах. Загалом захворюваність на МГ становить 0,63–2,69 випадку на 100 тис. населення на рік, а поширеність досягає 20 випадків на 100 тис. населення на рік (Carr A. S. et al., 2010; Martinka I. et al., 2018). Епідеміологічні дані щодо поширеності МГ в Україні містяться в поодиноких наукових публікаціях та потребують уточнення.

Не викликає сумнівів автоімунна природа МГ (Куликова С. Л., 2014; Товажнянська О. Л. та ін., 2016; Задорожна Б. В. та ін., 2019; Cordts I. et al., 2017). Визначено, що до 85% хворих на генералізовану МГ та до 50% хворих на очну форму МГ мають антитіла до рецепторів ацетилхоліну (acetyl-choline receptors, AchR) (Engel A. et al., 2012; Bokoliya S. et al., 2018; El-Shimy A. et al., 2018). Другими за частотою після антитіл до AchR серед хворих на МГ виявляють антитіла до м'язово-специфічної тирозинкінази (muscle specific tyrosine-kinase, MuSK), які фіксують приблизно у 7% хворих (Санадзе А. Г. и др., 2017; Gwathmey K. G. et al., 2015). Потребує уточнення вплив титрів зазначених антитіл на клінічні прояви міастенії. Існують вказівки й на наявність інших антитіл при МГ, зокрема антитіл до титину та до SOX1, проте їх роль у розвитку та діагностиці міастенії залишається спірною й до кінця не вивченою (Lipka A. et al., 2012; Cordts I. et al., 2017).

Результатами досліджень останніх років доведено, що в патогенезі більшості захворювань важливу роль відіграє оксидантний стрес (ОС), який призводить до пошкодження мембран, змін проліферації клітин, порушення метаболізму, фагоцитозу, транспортування електронів, рецепторних змін (Чекман И. С. и др., 2014; Беленичев И. Ф. и др., 2015). Проте, незважаючи на окремі наукові публікації (Sadowska-Bartosz I. et al., 2016; Adamczyk-Sowa M. et al., 2017), роль ОС в патогенезі міастенії вивчено недостатньо.

Перспективним є дослідження ролі білків теплового шоку (HSP), які беруть участь у процесах вільнорадикального окиснення, нітрозинового стресу, відіграють значну роль у регуляції процесів апоптозу та проліферації клітин, модуляції рецепторних відповідей та структур (Беленичев И. Ф. и др., 2015;

Lee J., 2013). Зазначені білки потенційно можуть суттєво впливати на патогенез МГ, проте даний факт ще потребує уточнення.

МГ є хронічним прогресуючим неврологічним захворюванням. Як і більшість хронічних захворювань, вона призводить до психоемоційних змін, а саме – до розвитку депресії та підвищення тривожності. Ці прояви можуть передувати патогномонічним симптомам самої МГ, інколи – маскувати їх, що може мати наслідком розвиток псевдокризів, призначення неадекватного лікування міастенії тощо (Konkova D. et al., 2016; Alekseeva T. et al., 2019). Спірними та до кінця не вивченими залишаються чинники, що впливають на розвиток психоемоційних порушень при МГ, особливості їх формування та взаємовпливів із клініко-імунологічними характеристиками на перебіг МГ.

Крім того, потребують вивчення чинники, що впливають на показники якості життя у хворих з МГ.

Враховуючи мультифакторність та полісимптомність МГ, доцільним є дослідження прогностичних чинників, які найбільше впливають на перебіг міастенії. Їх визначення дасть змогу розробити модель прогнозування її перебігу, що покращить прогноз для хворих.

Отже, наявні епідеміологічні дані та ряд нез'ясованих патогенетичних аспектів, діагностичних підходів, прогностичних чинників обумовили актуальність дослідження.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Робота виконана в межах НДР кафедри «Клініко-нейрофізіологічні особливості формування нейромедіаторних порушень в клініці нервових хвороб», № держреєстрації: 0114U000929, термін виконання: 01.2014–11.2018, та «Порушення нервової системи при пароксизмальних, нейроімунологічних та цереброваскулярних захворюваннях», № держреєстрації: 0119U104025, термін виконання: 01.2019–11.2022.

Мета роботи – удосконалення ранньої діагностики міастенії та розроблення системи прогнозування її перебігу на основі даних комплексного клініко-неврологічного, епідеміологічного, нейроімунологічного, біохімічного, нейропсихологічного обстеження.

Завдання дослідження:

1. Дослідити поширеність міастенії в окремих регіонах України.
2. Визначити клініко-неврологічні особливості перебігу міастенії з об'єктивізацією даних хворих за стандартизованими шкалами кількісної оцінки міастенії (QMG), оцінки повсякденної активності (MG-ADL), втомлюваності (FSS).
3. Вивчити та проаналізувати клінічне та прогностичне значення антитіл до AchR, MuSK, титину, SOX1 у розвитку та перебігу міастенії.
4. З'ясувати роль оксидантного, нітритинового стресу та білків теплового шоку HSP70 у розвитку міастенії.
5. Оцінити характер психоемоційних змін, показники якості життя та їх взаємозв'язки з клінічними та патогенетичними факторами у хворих на міастенію.

6. Розробити прогностичну модель перебігу міастенії за результатами дослідження.

Об'єкт дослідження – міастенія.

Предмет дослідження – епідеміологічні, клініко-неврологічні, імунологічні, біохімічні показники, психометричні параметри тривоги й депресії, показники якості життя хворих.

Методи дослідження: епідеміологічні методи; клініко-неврологічне обстеження (з визначенням класу та підкласу МГ за класифікацією MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA), а також із використанням стандартизованих шкал QMG, MG-ADL, FSS); імунологічні методи (з визначенням антитіл до AchR, MuSK, титину, SOX1); біохімічні методи (визначення рівнів сульфгідрильних груп (SH-груп), рівня глутатіонзалежних ферментів (глутатіонпероксидази – ГПО, глутатіонредуктази – ГР, глутатіон-S-трансферази – ГТ), рівня відновленого (GSH) та окисненого (GSSG) глутатіону, рівня білка теплового шоку HSP70, рівня нітротирозину); нейропсихологічне обстеження (оцінювання особистісної тривожності (ОТ) та реактивної тривожності (РТ) за шкалою Спілбергера – Ханіна та рівня депресії за шкалою депресії Бека, BDI); вивчення якості життя (оцінювання за шкалою якості життя при міастенії MG-QoL-15); статистичні з використанням методів параметричної та непараметричної статистики та ROC-аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше, ґрунтуючись на результатах комплексного клініко-параклінічного обстеження, визначено прогностичні чинники, що впливають на перебіг міастенії, зокрема виділено предиктори тяжкого перебігу МГ та розроблено авторську прогностичну модель перебігу міастенії, яка враховує клінічні й імунологічні показники.

Уперше проведено епідеміологічне дослідження поширеності міастенії в 10 регіонах України та створено епідеміологічну карту з урахуванням статеві-вікових характеристик хворих, місць їх проживання за типом поселення, рівня інвалідизації.

Уперше виявлено, що рівень втомлюваності при міастенії (оцінка за шкалою FSS) був достовірно вищим у хворих з підкласами В генералізованої міастенії за класифікацією MGFA ($\rho=-0,38$; $p=0,015$). Уточнено, що рівень повсякденної активності пацієнтів з міастенією (оцінка за шкалою MG-ADL) залежить переважно від ступеня клінічних проявів міастенії (оцінка за шкалою QMG, $\rho=0,82$; $p<0,001$). Підтверджено, що міастенії притаманний моно- (81,3%) або бісимптомний (18,7%) дебют.

Уточнено, що підвищення титру антитіл до AchR достовірно асоціювалося зі зростанням глибини клінічних проявів міастенії (за класом MGFA та за оцінкою за QMG, $\rho=-0,23$; $p=0,002$ та $\rho=0,52$; $p<0,001$ відповідно), проте не корелювало з летальністю ($\rho=-0,04$; $p=0,151$). Уперше виявлено, що збільшення титру антитіл до MuSK достовірно призводило до погіршення клінічних проявів у хворих з підкласом В генералізованої міастенії та корелювало з летальністю ($\rho=0,27$; $p<0,001$). Уперше з'ясовано, що антитіла проти SOX1 при міастенії можуть асоціюватися з наявністю автоімунного тиреоїдиту ($\rho=0,21$; $p=0,008$).

Уперше виявлено, що титр антитіл до AchR достовірно корелював із рівнем РТ ($\rho=0,42$; $p<0,001$), а титр антитіл до AchR та MuSK – із рівнем депресивних проявів ($\rho=0,41$; $p<0,001$ та $\rho=0,19$; $p=0,01$ відповідно).

Уперше визначено патогенетичне та прогностичне значення показників оксидантного та нітрозинового стресу, а також білків теплового шоку HSP-70 в розвитку та перебігу міастенії. Уперше з'ясовано, що при генералізованій міастенії відбувається пригнічення синтезу відновленого глутатіону та його ферментів (ГПО, ГР, ГТ) і підвищується рівень окисненої форми глутатіону (GSSG), а також нітротирозину, тобто процес хронічного ОС та нітрозинового стресу впливає на прогресування МГ.

Доведено, що MuSK-асоційована та SOX1-асоційована міастенія є предикторами більш низької виживаності серед хворих на міастенію.

Теоретична та практична цінність роботи. На основі отриманих даних сформовано патогенетичну концепцію розвитку та прогресування міастенії з урахуванням післясинаптичного рецепторного ураження автоімунного характеру й системних порушень антиоксидантних механізмів, синтезу білків теплового шоку, розвитку нітрозинового стресу.

Визначено поширеність міастенії та рівень інвалідизації внаслідок неї в 10 регіонах України, що дає змогу планувати діагностичні та лікувальні заходи з урахуванням епідеміологічних ризиків та розраховувати потенційні соціальні й економічні витрати.

У результаті дослідження визначено чинники, що впливають на перебіг міастенії, та розроблена багатофакторна прогностична модель її перебігу з урахуванням імунологічного підтипу. Використання цієї моделі дає змогу оптимізувати терапевтичні підходи та зменшити ймовірність розвитку тяжкого перебігу міастенії.

Обґрунтовано доцільність проведення не лише загального клініко-неврологічного обстеження хворих на міастенію, а й кількісного оцінювання симптомів та проявів міастенії з використанням стандартизованих шкал QMG, MG-ADL, FSS, які дають змогу кількісно оцінити ступінь проявів симптомів міастенії на етапі їх виявлення та в динаміці, а шкала QMG, крім того, дає змогу об'єктивно оцінити ефективність лікування та потребу в його корекції.

Доведено необхідність оцінювання рівня тривожності та депресії для їх адекватної корекції (за потреби), адже вони значною мірою впливають на якість життя хворих на міастенію.

Результати дослідження впроваджено в практичну роботу неврологічних відділень Дніпропетровської обласної клінічної лікарні, Міської клінічної лікарні № 16 (м. Дніпро), Міської багатопрофільної клінічної лікарні № 9 (м. Запоріжжя), неврологічного відділення Волинської обласної клінічної лікарні, у навчальний процес кафедри неврології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Запропоновано удосконалений алгоритм діагностики міастенії (Кальбус О. І., Школьник В. М., Погорелов О. В., Бараненко О. М., Шастун П. Н., Пашковський В. І. та ін. Сучасні підходи до діагностики та лікування міастенії (метод. рекомендації). Київ: Укр. центр науково-медичної

інформ. та пат.-ліценз. роботи; 2017. 21 с. 107.15/259.16.), що внесено до Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я у 2017 році (реєстр. № 188/4/17).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійно завершеною науковою працею. Автор обрав тему роботи, провів патентно-інформаційний пошук, обґрунтував актуальність теми, сформулював мету та завдання. Дисертантом особисто розроблено дизайн дослідження, проведено клініко-неврологічне обстеження, нейропсихологічне тестування, оцінено результати імунологічних і біохімічних обстежень. Самостійно сформовано базу даних, проведено статистичне опрацювання результатів дослідження й розроблено основні положення роботи. Усі розділи дисертації та автореферату написані самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації було оприлюднено на 4-му Національному конгресі «Доказова медицина» (м. Харків, 2012), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (с. Паляниця, Івано-Франківська область, 2016); Міжнародній неврологічній конференції «Advances in Neurology» (м. Київ, 2017); II Міжнародній неврологічній конференції «Advances in Neurology» (м. Київ, 2018); 2-му Конгресі Європейської академії неврології (м. Копенгаген, Данія, 2016); 5-му Конгресі Європейської академії неврології (м. Осло, Норвегія, 2019).

Публікації. За темою дисертації опубліковані 32 праці, з них: 24 – статті в наукових фахових виданнях за переліком ДАК України (22 – одноосібних, 19 – у виданнях, що входять у міжнародні наукометричні бази), 6 – тези доповідей у матеріалах наукових конференцій, 1 – методичні рекомендації, які внесено до Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я; 1 – огляд літератури.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 321 сторінці друкованого тексту (з них – 256 сторінок основного тексту). Вона має класичну структуру та складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, загальної характеристики та методів обстеження, 6 розділів власних досліджень, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Дисертацію ілюстровано 56 таблицями, 59 рисунками, 1 клінічним прикладом. Список літератури містить 333 джерела, з них: 83 – кирилицею, 250 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи. Було проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 182 хворих зі встановленим діагнозом міастенії у віці від 18 до 73 років (52,0 (34,0; 65,0) років). 147 (80,8%) хворих мали генералізовану форму захворювання, а 35 (19,2%) – очну. Більшість серед обстежених склали жінки – 128 (70,3%), решта чоловіки – 54 (29,7%).

Обстеження хворих проводили на базі неврологічного відділення № 1 КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова» в період з 2014 по 2018 роки. До дослідження залучали хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні, а також амбулаторних пацієнтів.

За ступенем клінічних проявів хворих розділили враховуючи клас та підклас захворювання за MGFA. Із загальної вибірки 35 хворих (19,2%) мали клас I за MGFA (очну форму захворювання). Із сукупності пацієнтів з генералізованою міастенією 52 (28,6%) мали клас II, з них 37 (20,3%) – підклас A, 15 (8,2%) – підклас B. Клас III мали 64 (35,2%) пацієнти, з яких 35 (19,2%) – підклас A, 29 (15,9%) – підклас B. Клас IV виявили в 31 (17%) пацієнта, з них 14 (7,7%) мали підклас A, а 17 (9,3%) – підклас B.

Вікові характеристики обстежених хворих наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Вікові характеристики у групах обстежених хворих, Me (25%; 75%)

Група дослідження	Вік на момент обстеження, років	Вік перших симптомів, років	Вік встановлення діагнозу, років	Час від перших симптомів до встановлення діагнозу, міс
Загальна вибірка, n=182	52,0 (34,0; 65,0)	45,0 (26,0; 61,0)	46,5 (28,0; 62,0)	4,0 (2,0; 12,0)
Очна форма (клас I), n=35	46,0 (23,0; 62,0)	44,0 (22,0; 61,0)	44,0 (22,0; 61,0)	2,0 (1,0; 3,0)
Генералізована форма, n=147	53,0 (37,0; 65,0)	45,0 (29,0; 62,0)	48,0 (29,0; 62,0)	5,0 (3,0; 12,0)
p*	0,023	0,410	0,305	<0,001

Примітка. *p – розбіжності між формами міастенії за критерієм Манна – Уїтні (U).

Під час клінічного оцінювання хворих було проведено клініко-неврологічне обстеження, визначено клас і підклас міастенії за MGFA, а також здійснено оцінювання за шкалами QMG, MG-ADL, FSS.

Всім хворим проводили визначення антитіл до AchR і MuSK методом імуноферментного аналізу (тест-системи ELISA Euroimmune, Німеччина). Виявлення антитіл до титину та до SOX1 здійснювали методом непрямой імунофлюорисценції (тест-системи IIF Euroimmune, Німеччина).

У хворих із генералізованою МГ спектрофотометрично визначали вміст сумарних SH-груп та активність ГТ, тоді як активність ГР оцінювали за методикою в тесті з окисненим глутатіоном, відновлений та окиснений глутатіон визначали флюорометрично, а нітротирозин – методом імуноферментного аналізу (тест-системи ELISA Nycult Biotech, США). Зазначені показники порівнювали з відповідними біохімічними показниками групи контролю (10 осіб, зіставних за статтю та віком, які не мали МГ).

Нейропсихологічне обстеження охоплювало оцінювання ОТ та РТ за шкалою Спілбергера – Ханіна, а також оцінювання проявів депресії за шкалою Бека. Якість життя визначали за шкалою MG-QoL-15.

Для вивчення поширеності МГ в Україні звернулися із запитом про кількість хворих на МГ (на 01.01.2015 року) до відповідних обласних департаментів / управлінь охорони здоров'я.

Статистичне опрацювання результатів дослідження провели за допомогою персонального комп'ютера з використанням програмних продуктів Microsoft Excel (Microsoft Office 2016 Professional Plus, Open License 67528927), STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA). ROC-аналіз виконали за допомогою MedCalc Statistical Software trial version 18.11.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2018).

Перевірку відповідності розподілу кількісних ознак нормальному закону провели за критеріями Шапіро – Уїлка та Колмогорова – Смірнова з виправленням Ліллієфорса, перевірку гіпотези про рівність дисперсій – за критерієм Левіна.

Для опису кількісних ознак із нормальним розподілом як міру центральної тенденції використовували середнє арифметичне (M) та стандартне відхилення (SD). Для опису кількісних ознак із ненормальним розподілом мірою центральної тенденції слугувала медіана (Me) з інтерквартильним розмахом ((25%; 75%) – 25 та 75-й процентилі, відповідно, $Q1$ та $Q3$ – перший та третій квартилі).

Оцінювання достовірності відмінностей проводили за критерієм Манна – Уїтні (U) для кількісних ознак і критерієм χ^2 -квадрат (χ^2) Пірсона для відносних показників. Порівняння статистичних характеристик у двох непов'язаних вибірках здійснювали з використанням параметричних і непараметричних критеріїв: критеріїв Стюдента (t) та Манна – Уїтні (U) відповідно.

Для порівняння результатів дослідження в більше ніж двох групах залежно від характеру розподілу провели параметричний або непараметричний дисперсійний аналіз.

При нормальному розподілі кількісних змінних та рівності їх дисперсій виконували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA з попарним порівнянням груп за критерієм Шеффе та розрахунком ступеня впливу незалежного групового фактора на ознаку, яку досліджували (K , %).

За інших умов проводили непараметричний дисперсійний аналіз Краскела – Уолліса ($KW-H$), за результатами якого при наявності розбіжностей здійснювали апостеріорні попарні порівняння за критерієм Данна.

Для оцінювання зв'язку між ознаками проводили кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнту рангової кореляції Спірмена (ρ), коефіцієнту лінійної кореляції Пірсона (r) та парціального (очищеного від впливу інших чинників) коефіцієнту кореляції.

Здійснювали парний і множинний логістичний регресійний аналіз. Оцінювання значущості впливу факторів на результат виконували за показниками відношення шансів (ВШ) з 95% ДІ.

Для визначення дискримінаційної здатності різних показників проводили ROC-аналіз (ROC – Receiver Operating Characteristic curve analysis).

Аналіз виживаності хворих здійснювали шляхом побудови таблиць дожиття (mortality table) і методом Каплана – Майєра. Для аналізу ступеня впливу на виживаність досліджуваних факторів використовували регресійну модель пропорційних ризиків Кокса.

Оцінювання прогностичної точності рівняння логістичної регресії проводили за критерієм χ^2 -квадрат (χ^2), відсотком конкордації (concordant), тестом згоди Хосмера – Лемешова та ROC-аналізом.

Критичне значення рівня статистичної значущості (p) для всіх видів аналізу приймалося менше ніж 5% ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх аналіз. Загальна характеристика обстежених хворих. Вік перших симптомів, як і вік встановлення діагнозу, в обстежених жінок був суттєво нижчим (Me (25%; 75%) – 38,5 (25,0; 60,0) та 39,0 (26,0; 60,0) відповідно) порівняно з чоловіками (54,0 (36,0; 62,0) та 54,5 (42,0; 63,0) відповідно), спостерігалися статистично значущі розбіжності: $p = 0,004$ для обох показників.

У жінок простежувалося два піки дебюту МГ: 1-й більш високий у віковому діапазоні від 20 до 40 років (39,9% обстежених) та 2-й у період від 50 до 70 років (32,0%). У чоловіків визначено один пік появи перших симптомів у віковому діапазоні від 50 до 70 років (46,3%).

За ранговим кореляційним аналізом виявлено достовірні ($p < 0,05$) кореляційні зв'язки віку перших симптомів з інвалідністю (коефіцієнт кореляції Спірмена: $\rho = -0,34$; $p < 0,001$), тимомою ($\rho = -0,23$; $p = 0,002$).

Щодо коморбідності, то частота загальної супутньої патології серед усіх обстежених хворих склала 130,8% (95,0% ДІ 121,6–140,0%). На першому місці за частотою серед усіх обстежених хворих на міастенію – серцево-судинні захворювання (ССЗ) – 34,1% (95% ДІ 27,2–41,0). Друге місце поділяють шлунково-кишкові хвороби (ШКХ) та автоімунні захворювання (20,9% (95% ДІ 15,0–26,8)). На третьому – очні хвороби (15,9% (95% ДІ 10,6–21,3)). Отримані дані слід враховувати при плануванні обстеження та підборі лікування хворим на МГ.

Щодо кількості симптомів у дебюті захворювання, то серед усіх обстежених спостерігалось по одному (81,3%) або по два перших симптомів (18,7%). Тобто для міастенії типовим є моно- або бісимптомний початок.

В структурі симптомів дебюту МГ серед обстежених хворих із частотою 36,3% (95,0% ДІ 29,3–43,2) зустрічається двоїння, потім у порядку зменшення частоти – птоз (28,6% (95,0% ДІ 22,0–35,1)), слабкість у кінцівках / стомлюваність (21,4% (95,0% ДІ 15,5–27,4)), гугнявість голосу (14,3% (95,0% ДІ 9,2–19,4)), поперхування (14,3% (95,0% ДІ 9,2–19,4)) та на останньому місці – порушення жування (1,6% (95,0% ДІ (–0,2–3,5))).

Окремо аналізували лікування, яке отримували хворі на момент обстеження (табл. 2).

Як видно з табл. 2, значна кількість хворих на генералізовану міастенію не отримувала імуномодулюючого лікування. Проте під час розрахунку кумулятивної виживаності за методом Каплана – Майєра було доведено, що при використанні базової (імуномодулюючої) терапії виживаність пацієнтів становить в середньому 42,0 роки (95% ДІ 42,0–42,7), що суттєво перевищує ($p = 0,021$) відповідний показник пацієнтів, які отримували винятково симптоматичне лікування, – 33,0 роки (95% ДІ 30,9–36,7). Крім того, прийом базової терапії знижує шанси тяжкого перебігу міастенії (QMG від 17 балів та

вище): ВШ=0,52 (95,0% ДІ 0,14–0,90), $p=0,032$; летальних випадків захворювання: ВШ=0,36 (95,0% ДІ 0,02–0,70), $p=0,049$.

Таблиця 2

Розподіл обстежених хворих на міастенію за характером лікування залежно від класу захворювання (%)

Лікування	Клас I $n=35$		Клас II $n=52$		Клас III $n=64$		Клас IV $n=31$	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Без лікування	12	34,3	12	23,1	14	21,9	5	16,1
Симптоматичне (пирідостигмін)	23	65,7	13	25,0	33	51,6	19	61,3
Базове (глюкокортикоїди та/або азатиоприн)	0	0	27	51,9	17	26,6	7	22,6

Примітка. Розбіжності між класами – $p<0,001$ за критерієм χ^2 .

Медико-статистичні та епідеміологічні характеристики поширеності міастенії в Україні. Дослідження проводили на вибірковій сукупності, що охопила 10 областей України (табл. 3). Загальна кількість осіб, які проживали за даними офіційної статистики на обстежених територіях на 1 січня 2015 року, складала 14 594 929 осіб (Київ, Держкомстат, 2015), тобто 34,13% чисельності загальної популяції України.

Репрезентативність за якісним складом забезпечувалася тим, що у вибірці квотно представлені регіони всіх частин України (південні, північні, західні, східні, центральні).

За період дослідження (2014) в Україні в 10 обстежених областях на міастенію хворіло 757 осіб; середньорічний рівень загальної захворюваності становив 5,16 (95% ДІ 4,79–5,53) на 100 тис. населення і мав коливання від 2,97 до 6,7 на 100 тис. населення у Волинській та Дніпропетровській областях відповідно (табл. 3).

Таблиця 3

Кількість хворих та рівні загальної захворюваності на міастенію в Україні (2014)

Області	Рівень загальної захворюваності на 100 тис. населення (95% ДІ)				Різниця (%) обл. / серед.	p
	абс.	на 100 тис. нас.	–95% ДІ	+95% ДІ		
Вінницька	75	4,65	3,59	5,7	–9,98	0,365
Волинська	31	2,97	1,93	4,02	–42,36	<0,001
Дніпропетровська	220	6,70	5,81	7,58	29,79	0,002
Запорізька	101	5,70	4,59	6,82	10,52	0,364
Івано-Франківська	49	3,54	2,55	4,54	–31,31	0,003
Кіровоградська	47	4,78	3,41	6,14	–7,45	0,594
Миколаївська	71	6,09	4,67	7,5	17,96	0,214
Полтавська	87	5,99	4,73	7,24	15,98	0,217
Чернівецька	34	3,74	2,48	5	–27,54	0,033
Чернігівська	42	3,96	2,76	5,15	–23,31	0,060
Загалом	757	5,16	4,79	5,53	–	–

Примітка. p – розбіжності між показником в області і середнім показником досліджуваних областей в Україні за критерієм Ст'юдента для відносних величин.

Інвалідність внаслідок міастенії мали 488 (64,46%) осіб. Більшість досліджених випадків інвалідності припадає на вікову групу до 60 років – 547 (72,26%) осіб, що призводить до значних соціально-економічних втрат як в окремих регіонах, так і в державі загалом.

Середній вік встановлення діагнозу міастенії на обстежених територіях складав 36,0 (25,0; 51,0) років зі статистично значущими розбіжностями лише за окремими територіями.

Частотний аналіз розподілу віку встановлення діагнозу засвідчив, що в жінок піком захворювання є віковий діапазон від 20 до 30 років включно ($p < 0,001$), на який припадає майже третина обстежених випадків (28,2%), тоді як у кожного п'ятого чоловіка (21,5%) пік припадає на вікову категорію від 50 до 60 років включно ($p < 0,001$).

Територіальний аналіз поширеності міастенії (рис. 1) виявив наявність певних тенденцій, зокрема переважання у західних регіонах (Волинська, Івано-Франківська та Чернівецька області) більш низьких рівнів показника (менше 3,9 на 100 тис. населення); у північних (Чернігівська область), частково центральних (Вінницька та Кіровоградська області) та частково східних (Запорізька область) регіонах – середніх рівнів показника (3,9–5,9 на 100 тис. населення); у центрально-південних регіонах (Дніпропетровська, Полтавська та Миколаївська області) – високих рівнів показника (понад 5,9 на 100 тис. населення).



Рис. 1. Рівень загальної захворюваності населення України на міастенію в обстежених областях (на 100 тис. населення, 2014 р.)

Аналіз статеві-вікових закономірностей загальної захворюваності населення України на міастенію встановив, що найвищий рівень показника спостерігається серед жінок віком 0–59 років – 7,38 (6,68–8,08) на 100 тис. населення, найменший – серед чоловіків цієї ж вікової групи – 2,16 (1,78–2,55)

на 100 тис. населення ($p < 0,001$). У віці після 60-ти років розбіжностей за статтю не виявляється на всіх обстежених територіях ($p > 0,05$).

Враховуючи, що в мешканців України жіночої статі є більший ризик появи міастенії порівняно з чоловіками, проведено розрахунок стандартизованих за статтю показників поширеності міастенії, який в середньому за обстеженими областями складав 10,08 (95% 9,57–10,6) на 100 тис. населення з коливаннями від 5,81 (95% 4,35–7,28) у Волинській області (найнижчий показник) до 12,98 (95% 11,75–14,22) на 100 тис. населення в Дніпропетровській області (найвищий показник).

Щодо частоти інвалідності внаслідок міастенії на 1000 випадків виявленого захворювання, її середній рівень на обстежених територіях складає 644,65‰ (95% ДІ 610,55–678,74) з певними коливаннями: найбільший рівень зафіксований в Запорізькій (841,58‰ (95% ДІ 770,38–912,79)) і Чернігівській (809,52‰ (95% 690,77–928,28)) областях ($p < 0,01$ порівняно із середньообласним рівнем), найменший – у Вінницькій (146,67‰ (95% ДІ 66,6–226,73)) області ($p < 0,001$ порівняно із середньообласним рівнем).

Щодо частоти тимоми, за даними нашого дослідження, вона склала 270,81 випадку на 1000 випадків міастенії (95% ДІ 239,15–302,46) з коливаннями від 93,33‰ (95% ДІ 27,5–159,17) у Вінницькій області до 580,65‰ (95% ДІ 406,94–754,35) у Волинській ($p < 0,01$).

Виявлено, що час дожиття до настання інвалідності більший після проведення тимектомії (незалежно від наявності тимоми) – 15,0 (95% ДІ 14,0–17,0) років, ніж без неї – 12,0 (95% ДІ 11,0–14,0) років ($p = 0,036$).

Клініко-неврологічні особливості перебігу міастенії. В загальній вибірці ступінь тяжкості міастенії досягає помірного рівня (QMG – 10,0 (5,0; 14,0) балів). Щодо клінічних форм міастенії, то хворим з очною формою захворювання притаманний легкий ступінь тяжкості, хворим з генералізованою формою – помірний (показники QMG, відповідно, 4,0 (3,0; 6,0) та 11,0 (7,0; 14,0) балів, $p < 0,001$). Показники оцінювання за шкалою QMG підвищувалися зі зростанням класу міастенії за MGFA (рис. 2).

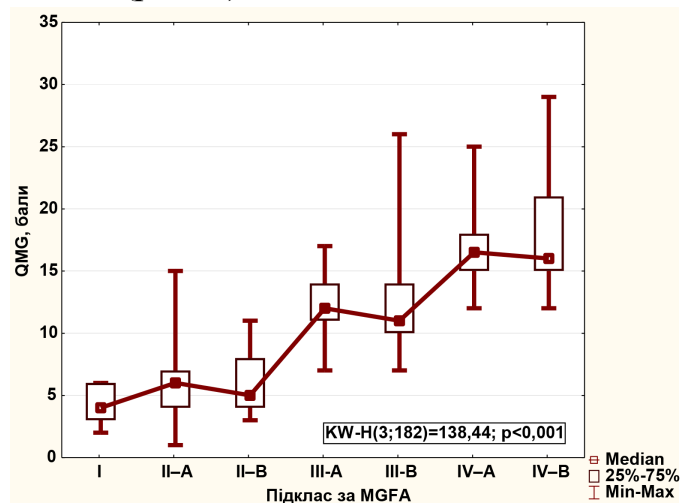


Рис. 2. Середні бали за кількісною шкалою міастенії (QMG) залежно від підкласу захворювання (медіана, інтерквартильний розмах, мінімальне та максимальне значення, KW-H – критерій Краскела – Уолліса)

З'ясовано, що показники оцінювання за QMG достовірно корелюють з класом міастенії за MGFA ($\rho=-0,34$; $p=0,046$).

Не знайдено зв'язків між віком перших симптомів міастенії та ступенем тяжкості міастенії за шкалою QMG як у загальній вибірці ($\rho=0,06$; $p=0,457$), так і залежно від форми захворювання – очної ($\rho=-0,27$; $p=0,244$) та генералізованої ($\rho=0,07$; $p=0,571$).

Крім того, вік перших симптомів не впливав на медіану оцінки за QMG залежно від класу генералізованої міастенії за MGFA ($\rho=0,08$, $p=0,452$; $\rho=0,2$, $p=0,363$; $\rho=0,1$, $p=0,25$ відповідно до класів II, III, IV).

Отже, беручи до уваги отримані дані, доходимо до опосередкованого висновку, що тяжкість клінічних проявів не залежить від віку дебюту захворювання.

Також не виявлено зв'язків між віком встановлення діагнозу та медіаною оцінки за QMG ($\rho=0,07$; $p=0,38$), тривалістю періоду від появи перших симптомів до моменту встановлення діагнозу та медіаною оцінки за QMG ($\rho=0,14$; $p=0,057$).

Не спостерігалися зв'язки між результатами оцінювання за шкалою QMG та наявністю тимоми ($\rho=0,06$; $p=0,384$), тимектомією в анамнезі ($\rho=0,03$; $p=0,674$), наявністю супутніх аутоімунних захворювань ($\rho=-0,05$; $p=0,49$).

Ці дані підтверджують, що патологія тимусу є лише одним із багатьох факторів, які впливають на розвиток міастенії.

У хворих в загальній вибірці спостерігалася клінічно значиме зниження повсякденної активності (MG-ADL – 5,0 (3,0; 8,0) балів), при цьому в пацієнтів з очною формою міастенії ступінь зниження повсякденної активності був незначним і не досягав порогового рівня клінічного значення (MG-ADL – 3,0 (2,0; 3,0) бали), а в групі хворих з генералізованою міастенією цей показник був достовірно вищим (MG-ADL – 6,0 (4,0; 9,0) балів) та досягав рівня клінічного значення ($p<0,001$).

Рівень повсякденної активності хворих знижувався з наростанням ступеня клінічних проявів (а отже, й класу за MGFA) (рис. 3).

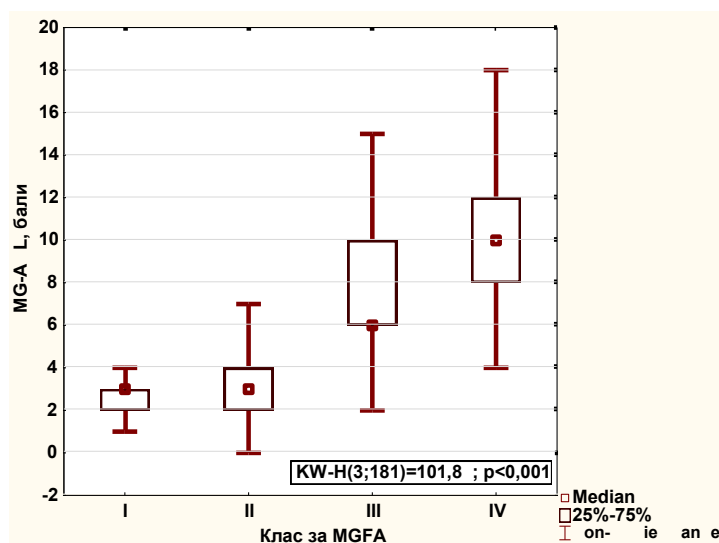


Рис. 3. Середні бали за шкалою повсякденної активності (MG-ADL) залежно від класу захворювання (медіана, інтерквартильний розмах, діапазон усіх значень без викидів, KW-H – критерій Краскела – Уолліса)

Показники оцінювання за шкалою MG-ADL, як і QMG, достовірно корелювали із класом міастенії за MGFA ($\rho=-0,32$; $p=0,035$).

Не встановлені зв'язки між віком перших симптомів захворювання та медіаною оцінки за MG-ADL як у загальній вибірці ($\rho=0,03$; $p=0,729$), так і залежно від форми захворювання – очної ($\rho=-0,14$; $p=0,358$) чи генералізованої ($\rho=0,04$; $p=0,45$).

Крім того, вік перших симптомів не впливав на медіану оцінки за шкалою MG-ADL і залежно від класу генералізованої міастенії за MGFA ($\rho=-0,09$, $p=0,612$; $\rho=0,09$, $p=0,424$; $\rho=0,04$, $p=0,127$ відповідно до класів II, III, IV).

Не виявлено зв'язків між віком постановки діагнозу та медіаною оцінки за MG-ADL ($\rho=0,04$; $p=0,614$), часом від розвитку перших симптомів до встановлення діагнозу та медіаною оцінки за MG-ADL ($\rho=0,06$; $p=0,429$).

Відсутні зв'язки між результатами оцінювання за шкалою MG-ADL та наявністю тимоми ($\rho=-0,05$; $p=0,538$), тимектомією в анамнезі ($\rho=-0,08$; $p=0,282$), супутніми аутоімунними захворюваннями ($\rho=0,01$; $p=0,863$).

При проведенні зіставлень показників оцінювання за шкалами QMG та MG-ADL виявлений сильний та статистично достовірний зв'язок ($\rho=0,82$; $p<0,001$).

Щодо оцінювання втомлюваності, то її медіана за шкалою FSS у загальній вибірці (43,0 (30,0; 54,0) бали) відповідала легкому рівню, у хворих на генералізовану міастенію (47,0 (36,0; 56,0) балів) – помірному рівню. В групі пацієнтів з очною міастенією рівень втомлюваності не досягав порогу клінічного значення ($p<0,001$). Це можна пояснити різними клінічними проявами, що переважають при очній та генералізованій міастенії.

Рівень втомлюваності хворих підвищується з наростанням ступеня клінічних проявів (а отже, й класу за MGFA) (рис. 4).

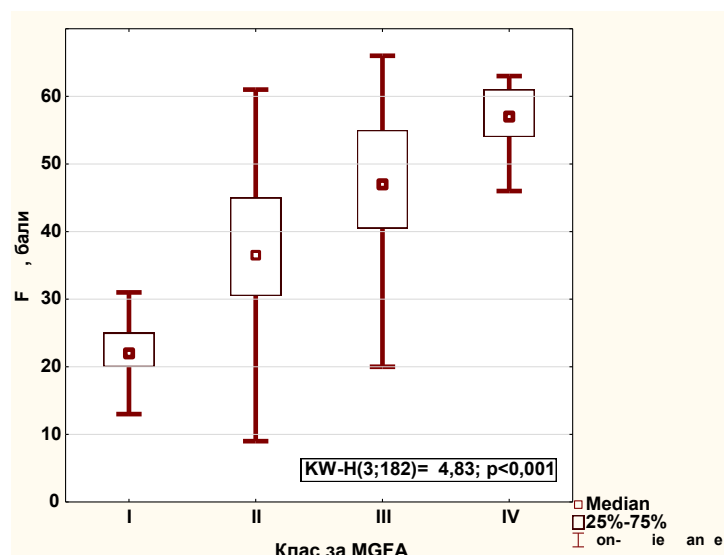


Рис.4. Середні бали за шкалою втомлюваності (FSS) залежно від класу захворювання (медіана, інтерквартильний розмах, діапазон усіх значень без викидів, KW-H – критерій Краскела – Уолліса)

Втомлюваність (FSS) достовірно корелювала з клінічною формою міастенії (генералізованою) ($\rho=-0,55$; $p=0,008$), класом міастенії за MGFA ($\rho=-0,32$; $p=0,018$) та підкласом захворювання (B) ($\rho=-0,38$; $p=0,012$).

Не виявлено зв'язків між віком перших симптомів захворювання та медіаною оцінки за FSS як у загальній вибірці ($\rho=-0,02$; $p=0,08$), так і залежно від форми захворювання – очної ($\rho=-0,29$; $p=0,388$) чи генералізованої ($\rho=-0,04$; $p=0,712$). Вік перших симптомів не впливав на медіану оцінки за шкалою FSS і залежно від класу генералізованої міастенії за MGFA, окрім класу II ($\rho=-0,34$, $p=0,02$).

Простежено слабкий зв'язок між часом від розвитку перших симптомів до встановлення діагнозу та медіаною оцінки за шкалою FSS ($\rho=0,02$; $p=0,007$).

Не спостерігалися зв'язки між результатами оцінювання за шкалою FSS та наявністю тимоми ($\rho=0,11$; $p=0,14$), тимектомією в анамнезі ($\rho=0,1$; $p=0,169$), супутніми автоімунними захворюваннями ($\rho=-0,13$; $p=0,087$).

Ступінь проявів втомлюваності достовірно залежав від типу лікування ($\rho=0,15$; $p=0,04$). Так, рівень втомлюваності був достовірно вищим серед хворих, які не отримували лікування ($\rho=0,17$; $p=0,02$).

При проведенні зіставлень показників оцінювання за шкалами QMG та FSS виявлено сильний та статистично достовірний зв'язок ($\rho=0,7$; $p<0,001$).

Результати клініко-неврологічного обстеження (QMG, MG-ADL, FSS) достовірно корелювали між собою (рис. 5).



Рис. 5. Кореляційна плеяда зв'язків показника якості життя (MG-QoL15) та клініко-неврологічного статусу хворих на міастенію (QMG, MG-ADL, FSS)

Примітка. Цифри – статистично значущі ($p<0,001$) коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (ρ): $0,30<\rho<0,70$ – зв'язки середньої сили; $\rho\geq 0,70$ – сильні кореляційні зв'язки.

Імунологічні маркери розвитку міастенії. Антитіла до AchR було виявлено в значній частині обстежених із загальної вибірки – у 124 із 182 пацієнтів (68,8%). Зазначені антитіла статистично частіше виявлялися серед хворих із генералізованою міастенією – у 108 із 147 хворих (73,5%) порівняно з пацієнтами з очною формою міастенії – у 16 із 35 хворих (45,7%), $p=0,002$.

Антитіла до AchR виявляли частіше серед хворих із підкласом А незалежно від класу генералізованої міастенії. Отже, опосередковано доходимо висновку, що антитіла до AchR асоціюються з розвитком патологічної втомлюваності та слабкості смугастих м'язів здебільшого кінцівок (що відповідає клінічній характеристиці підкласу А при генералізованій міастенії).

Антитіла до MuSK знаходили значно рідше, ніж антитіла до AchR. Так, у загальній вибірці із 182 хворих лише 16 (8,8%) мали зазначені антитіла. Серед хворих з очною формою міастенії не було жодного пацієнта з позитивними антитілами до MuSK.

Знайдено статистично значущі розбіжності наявності антитіл до MuSK за підкласами генералізованої міастенії ($p<0,001$): в класах III та IV зазначені

антитіла виявлено лише в підкласах В. Вдвічі частіше ці антитіла виявляли й у хворих з підкласом В класу II, ніж із підкласом А класу II.

Отже, спираючись на отримані дані, а саме – домінування виявлення антитіл до MuSK у хворих з генералізованою міастенією з підкласом В, можна розглядати виявлення антитіл до MuSK як маркер розвитку генералізованої міастенії підкласу В. Антитіла до MuSK асоціюються з ураженням переважно орофарингеальних м'язів (що відповідає клінічній характеристиці підкласу В при генералізованій міастенії) .

Антитіла до титину виявляли значно частіше, ніж антитіла до MuSK, проте рідше, ніж антитіла до AchR. Так, із загальної вибірки майже третина хворих мали антитіла до титину (53 із 182 пацієнтів – 29,1%), але розподіл пацієнтів між формами захворювання був нерівномірним – зазначені антитіла не було виявлено в жодного пацієнта з очною міастенією.

Частота виявлення антитіл до титину залежно від класу й підкласу міастенії, незважаючи на статистично значущі розбіжності ($p < 0,05$), не мала клінічного значення.

Антитіла до SOX1 зустрічалися найрідше з усіх імунологічних маркерів, що були досліджені. В загальній вибірці поміж 182 хворих лише 10 (5,5%) мали зазначені антитіла. Як і антитіл до MuSK та до титину, антитіл до SOX1 не було виявлено у хворих з очною міастенією. Відсутні статистично значущі розбіжності щодо розподілу хворих з антитілами до SOX1 за формами, класами і підкласами захворювання ($p > 0,05$).

Для більш детального аналізу впливу імунологічних маркерів на клінічні прояви міастенії було визначено титри антитіл до AchR та MuSK (табл. 4). Пороговий рівень титрів зазначених антитіл для клінічного значення – 0,4 нмоль/л (нормативний показник відповідних тест-систем).

Таблиця 4

Титри антитіл до AchR та MuSK, Me (25%; 75%)

Показники			AchR-AB, нмоль/л	MuSK-AB, нмоль/л
Загальна вибірка	$n=182$		4,05 (1,55; 6,55)	6,0 (1,45; 6,95)
Очна форма, клас I	$n=35$		0,8 (0,6; 1,2)	–
Генералізована форма	Всього	$n=147$	4,8 (2,4; 7,05)	6,0 (1,45; 6,95)
	II–А	$n=37$	1,8 (0,9; 2,4)	1,45 (1,3; 1,6)
	II–В	$n=15$	2,2 (1,05; 3,3)	1,05 (0,85; 1,65)
	Клас II	$n=52$	1,8 (0,9; 2,5)	1,25 (0,9; 1,6)
	III–А	$n=35$	4,8 (3,5; 8,1)	–
	III–В	$n=29$	5,55 (4,45; 6,5)	6,2 (5,9; 6,7)
	Клас III	$n=64$	5,4 (3,9; 6,6)	6,2 (5,9; 6,7)
	IV–А	$n=14$	7,1 (5,4; 9,1)	–
	IV–В	$n=17$	9,7 (6,9; 10,2)	10,8 (9,9; 11,2)
	Клас IV	$n=31$	7,6 (6,1; 9,8)	10,8 (9,9; 11,2)
p^*			$p_{1,2,3} < 0,001$	$p_3 < 0,001$

Примітка. *Розбіжності між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскала – Уолліса для середніх показників, для відносних показників за критерієм χ^2 , у т. ч. з поправкою Йейтса при значеннях показника, наближених до 0: p_1 – між формами міастенії; p_2 – між класами міастенії; p_3 – між I класом міастенії та підкласами II–IV класів.

Як видно з табл. 4, титри антитіл до AchR достовірно відрізняються за формами міастенії ($p < 0,001$): їх рівень значно вищий при генералізованій формі порівняно з очною. Крім того, титри антитіл до AchR статистично достовірно збільшуються зі зростанням класу міастенії, а отже, й зі зростанням глибини клінічних проявів захворювання (рис. 6).

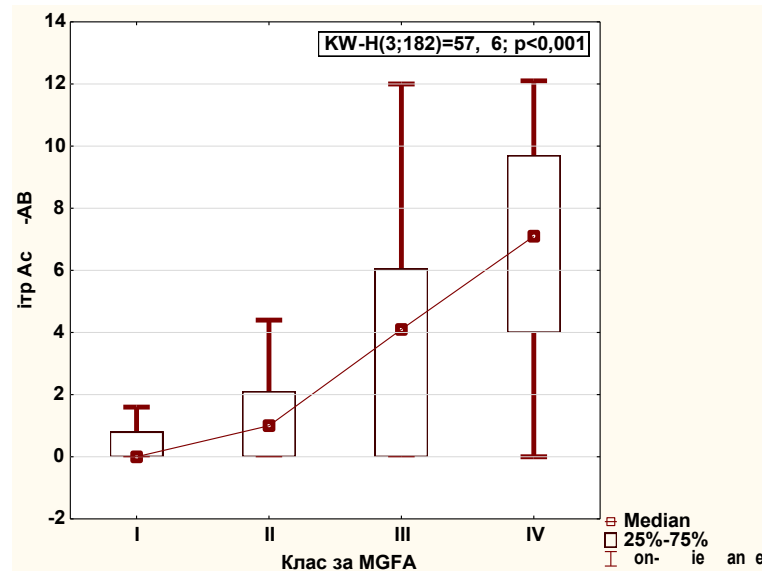


Рис. 6. Середній рівень титру AchR-AB серед усіх обстежених хворих залежно від класу захворювання (медіана, інтерквартильний розмах, діапазон усіх значень без викидів, KW-H – критерій Крассела – Уолліса)

Отже, антитіла до AchR є не лише діагностичним маркером розвитку міастенії, а й можуть бути одним із прогностичних маркерів характеру перебігу самого захворювання та опосередкованим маркером ступеня тяжкості міастенії.

Титри антитіл до MuSK також статистично збільшуються зі зростанням класу міастенії.

Так, медіана титру антитіл до MuSK у хворих із класом II міастенії склала 1,25 (0,9; 1,6) нмоль/л, у хворих із класом III – 6,2 (5,9; 6,7) нмоль/л, а у хворих із класом IV – 10,8 (9,9; 11,2) нмоль/л, $p < 0,001$. Проте, як зазначено вище, розподіл самих хворих, які мали антитіла до MuSK, мав особливості: ці антитіла не були виявлені у хворих із підкласом А класів III та IV міастенії, а лише у пацієнтів з підкласом В захворювання.

Це доводить, що антитіла до MuSK можна розглядати як імунологічний маркер розвитку генералізованої міастенії підкласу В (тобто з переважним ураженням бульбарних та/або орофарингеальних м'язів).

Більше ніж у половини хворих з очною формою міастенії (у 19 із 35 хворих – 54,3%) та у 16 із 147 (10,9%) хворих на генералізовану форму захворювання жодних з досліджених антитіл виявлено не було ($p < 0,001$). Ці хворі мали серонегативний тип міастенії.

Окремо проведено клініко-імунологічні зіставлення щодо визначення зв'язків і взаємозалежностей між ступенем клінічних проявів міастенії (клас та підклас міастенії за MGFA, оцінки за шкалами QMG, MG-ADL, FSS),

летальністю, групою інвалідності, імунологічними маркерами міастенії (табл. 5).

Таблиця 5

**Кореляційні зв'язки клініко-імунологічних характеристик
хворих на міастенію (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена – ρ)**

Показники	Титр AchR-AB	Титр MuSK-AB	Антитіла до титину	Антитіла до SOX1
Клас за MGFA	-0,23*	-0,11	-0,18*	-0,13
Підклас за MGFA	-0,30*	-0,03	-0,17*	-0,11
Шкала QMG	0,52*	0,1	0,10	0,14
MG-ADL	0,43*	0,13	0,07	0,14
FSS	0,46*	0,08	0,15*	0,06
Летальність	-0,04	0,27*	-0,08	0,16*
Група інвалідності	0,26*	-0,15*	0,19*	0,03

*Примітка. *Статистично значущі ($p < 0,05$) коефіцієнти кореляції.*

Як видно з табл. 5, антитіла до AchR є не лише маркерами та імунологічною основою розвитку міастенії. Їх титр – маркер клінічних проявів захворювання.

Виявлення кореляції між титром антитіл до MuSK та летальністю підтверджує, що перебіг міастенії у хворих, які мають антитіла до MuSK, більш тяжкий та потребує особливої уваги з боку лікуючого невролога.

Відсутність зв'язків між наявністю антитіл до титину та результатами оцінювання за шкалами QMG та MG-ADL доводить, що зазначені антитіла відіграють певну роль у розвитку міастенії, проте меншою мірою впливають на ступінь клінічних проявів захворювання.

Виявлено статистично значущий сильний зв'язок між наявністю антитіл до титину та наявністю тимоми у хворих на міастенію ($\rho = 0,7$; $p < 0,001$). Отже, антитіла до титину є надійним маркером патології тимусу. Визначено достовірну кореляцію між антитілами до титину та тимектомією в анамнезі ($\rho = 0,65$, $p < 0,001$), тобто антитіла до титину залишаються позитивними навіть після видалення вилючкової залози. З одного боку, це може бути пов'язано з особливостями синтезу цих антитіл, а з іншого, є підтвердженням неможливості тотального видалення тимоїдної тканини при проведенні тимектомії.

Привертає увагу й достовірний зв'язок між наявністю антитіл до SOX1 та супутнім аутоімунним тиреоїдитом ($\rho = 0,21$, $p = 0,022$). Такий зв'язок виявлено й між цією супутньою патологією та титром антитіл до MuSK ($\rho = 0,17$, $p = 0,041$). Це може бути опосередкованим свідченням потенційного розвитку overlap-синдрому (перехресний імунологічний синдром) між аутоімунним тиреоїдитом і міастенією та підтверджує системність аутоімунної реакції.

Показники оксидантного стресу у хворих на генералізовану міастенію.

Рівень сульфгідрильних груп (SH-груп) серед хворих на генералізовану форму міастенії був статистично нижчим порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). Визначено статистично високозначущі розбіжності ($p < 0,001$) порівняно з контролем усіх досліджених класів захворювання (рис. 7).

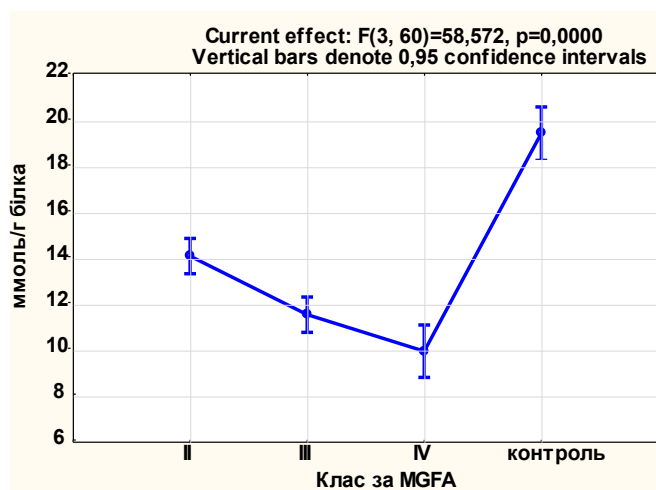


Рис. 7. Середній рівень SH-групи (ммоль/г білка) залежно від класу захворювання (середнє арифметичне та 95% ДІ)

Як видно з рис. 7, найменший рівень SH-груп спостерігається у IV класі захворювання, який статистично значуще відрізнявся від II класу ($p < 0,001$).

Середні рівні глутатіонзалежних ферментів (ГПО, ГР, ГТ) у хворих на генералізовану форму міастенії загалом не відрізнялись від показників групи контролю, однак виявлялись певні розбіжності за класами (рис. 8).

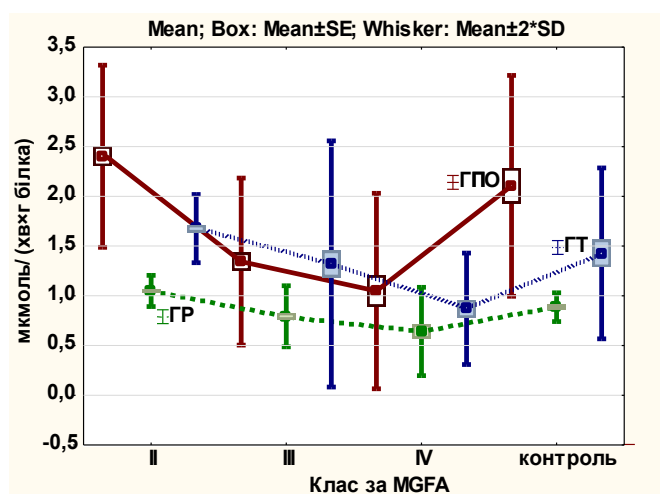


Рис. 8. Середній рівень глутатіонзалежних ферментів (мкмоль/(хв × г білка)) залежно від класу захворювання (M – середнє арифметичне, SE – стандартна похибка, SD – стандартне відхилення)

Рівень відновленого (GSH) та окисненого (GSSG) глутатіону суттєво відрізнявся в групі обстежених хворих на генералізовану форму міастенії від групи контролю, але мав протилежну спрямованість: для GSH був нижче контрольних значень, для GSSG – суттєво перевищував їх ($p < 0,001$).

Така ж тенденція простежувалася і при аналізі показників за класами захворювання (рис. 9).

Для відновленого глутатіону було виявлено розбіжності між показниками серед усіх класів генералізованої міастенії порівняно з контрольною групою, де спостерігався суттєво більший його рівень ($p < 0,001$).

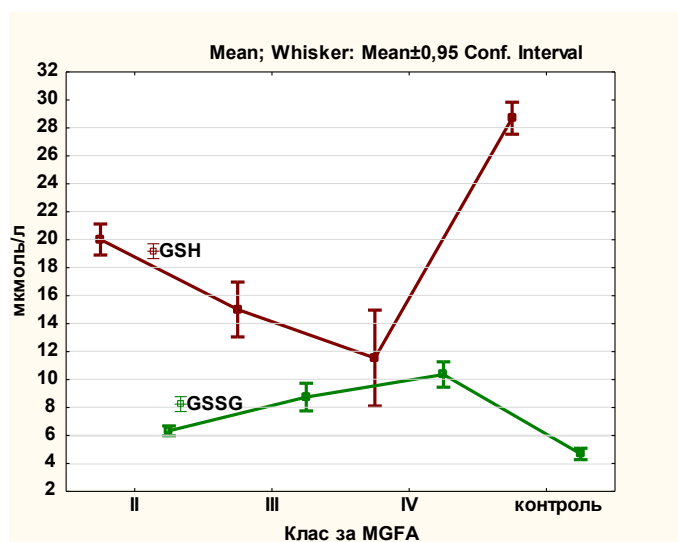


Рис. 9. Середній рівень відновленого та окисненого глутатіону (мкмоль/л) залежно від класу захворювання (середнє арифметичне та 95% ДІ)

Для окисненого глутатіону такі розбіжності виявлено для всіх класів, окрім класу II, де цей показник статистично значуще не відрізнявся від групи контролю ($p>0,05$). У пацієнтів із класом II генералізованої міастенії середні значення GSH та GSSG суттєво відрізнялися від груп інших обстежених хворих ($p<0,01$). Показники пацієнтів із класом IV міастенії відрізнялися від показників інших класів за рівнем GSSG (див. рис. 9).

Отже, при генералізованій міастенії відбувається пригнічення синтезу відновленого глутатіону та його ферментів, що супроводжує зростання тяжкості клінічних проявів захворювання.

Рівень окисненої форми глутатіону (GSSG), яка є потужним промотором метаболічних перетворень у системі антиоксидантного захисту, підвищувався при тяжких формах міастенії.

При міастенії у хворих IV класу пригнічується синтез білка HSP70, в той же час його рівень у хворих II класу міастенії суттєво перевищував показник контрольної групи ($p<0,01$) (рис. 10).

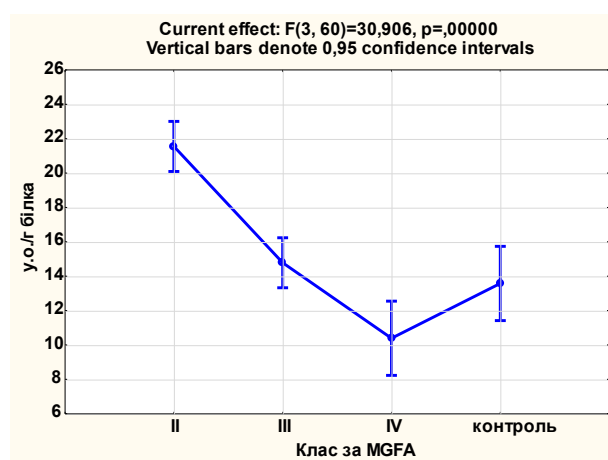


Рис. 10. Середній рівень HSP70 (у.о./г білка) залежно від класу захворювання (середнє арифметичне та 95% ДІ)

Отже, рівень білка теплового шоку HSP70, що характеризується здатністю модулювати різні види імунітету, підвищується на ранніх етапах МГ, що є свідченням запуску адаптивних та захисних механізмів на початкових етапах автоімунного процесу, проте його рівень знижується на більш пізніх етапах, тобто відбувається виснаження зазначених механізмів.

Підвищення рівня нітротирозину (рис. 11), що є однією з основних ознак посилення процесів нітрозинового стресу, спостерігається у хворих на міастенію з класами III та IV захворювання ($p < 0,05$ порівняно з контролем).

Обмеження реакцій нітрозинового стресу більшою мірою проявляється при II класі МГ ($p < 0,05$ порівняно з III та IV класами), меншою – при III ($p = 0,002$ порівняно з IV класом).

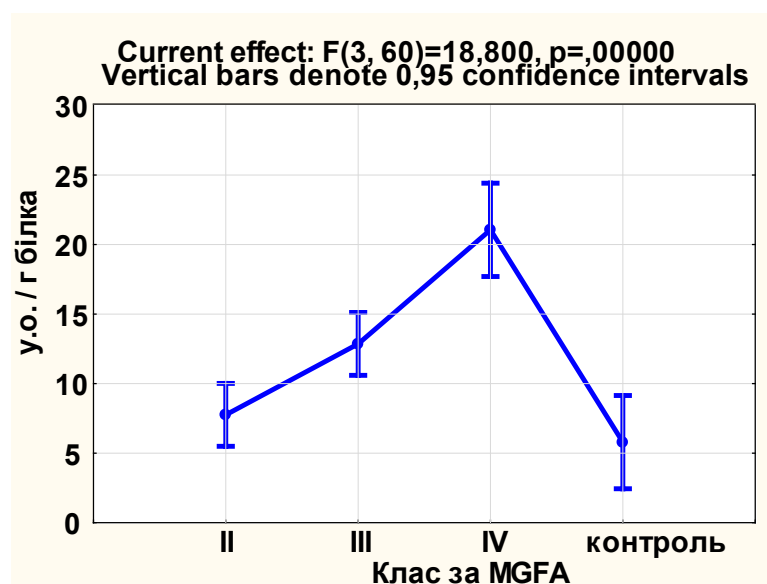


Рис. 11. Середній рівень нітротирозину (у.о./г білка) залежно від класу захворювання (середня арифметична та 95 % ДІ)

Отже, паралельно з підвищенням активності реакцій оксидантного стресу, що супроводжують наростання клінічних проявів і ступеня тяжкості генералізованої міастенії, відбувається посилення реакцій нітрозинового стресу й виснаження антиоксидантних захисних механізмів.

За результатами дисперсійного аналізу ANOVA виявлений взаємовплив між класом міастенії та варіабельністю показників оксидантного стресу й білків теплового шоку: SH-групи ($K=75,45\%$; $p < 0,001$); GSSG та GSH (відповідно, $K=73,24\%$ та $K=72,29\%$; $p < 0,001$); HSP ($K=62,08\%$; $p < 0,001$); ГПО ($K=60,34\%$; $p < 0,001$); ГР ($K=56,66\%$; $p < 0,001$); нітротирозин ($K=48,58\%$; $p < 0,001$); ГТ ($K=32,0\%$; $p = 0,001$).

Аналізуючи отримані дані, доходимо висновку, що наростання оксидантного стресу внаслідок зниження активності ферментів-антиоксидантів та підвищення активності ферментів-промоторів окисних метаболічних перетворень призводить до посилення тяжкості проявів генералізованої міастенії.

Ці залежності підтверджуються і при кореляційному аналізі. За ранговим кореляційним аналізом визначено, що з класом та підкласом МГ корелюють ГПО (відповідно, $\rho = -0,44$ та $\rho = -0,44$; $p < 0,001$); ГР (відповідно, $\rho = -0,60$ та $\rho = -0,61$;

$p < 0,001$); ГТ (відповідно, $\rho = -0,53$ та $\rho = -0,54$; $p < 0,001$) та HSP70 (відповідно, $\rho = -0,74$ та $\rho = -0,71$; $p < 0,001$).

Показники оксидантного стресу і HSP70 корелюють з клініко-неврологічними проявами міастенії, що оцінені за шкалами QMG, MG-ADL, FSS (табл. 6).

Таблиця 6

**Кореляційний зв'язок показників оксидантного стресу і білків теплового шоку
з тяжкістю стану хворих на генералізовану міастенію
(коефіцієнти рангової кореляції Спірмена – ρ)**

Показники	Шкали оцінювання клініко-неврологічного стану					
	QMG		MG ADL		FSS	
	ρ	p	ρ	p	ρ	P
SH-групи	-0,69	<0,001	-0,62	<0,001	-0,42	0,001
ГПО	-0,78	<0,001	-0,61	<0,001	-0,38	0,004
ГР	-0,74	<0,001	-0,69	<0,001	-0,54	<0,001
ГТ	-0,67	<0,001	-0,47	<0,001	-0,28	0,044
GSH	-0,61	<0,001	-0,55	<0,001	-0,27	0,046
GSSG	0,72	<0,001	0,65	<0,001	0,36	0,007
HSP70	-0,65	<0,001	-0,56	<0,001	-0,33	0,013
Нітротирозин	0,59	<0,001	0,57	<0,001	0,46	<0,001

Тяжкий перебіг міастенії (за даними оцінювання за QMG) мав прямі зв'язки з рівнем нітротирозину та окисненого глутатіону, тоді як з ферментами антиоксидантної системи визначено переважно наближені до сильних та сильні зворотні зв'язки (чим вищий рівень оксидантного стресу, тим тяжчий стан хворого на міастенію).

Отримані результати підтверджують, що оксидантний стрес супроводжує розвиток міастенії. Збільшення активності оксидантного стресу призводить до зростання тяжкості проявів міастенії.

Психоемоційні зміни та якість життя хворих на міастенію. При оцінюванні ОТ в загальній вибірці її медіана склала 52,0 (45,0; 60,0) бали, що відповідає високому рівню ОТ. Медіана оцінки ОТ у пацієнтів з очною міастенією дорівнювала 44,0 (40,0; 47,0) бали, що відповідає помірному рівню. Медіана оцінки ОТ в осіб з генералізованою формою міастенії була статистично значуще вищою – 55,0 (48,0; 60,0) балів ($p < 0,001$), що відповідає високому рівню ОТ.

Для більш глибокого аналізу отриманих даних окремо було вивчено розподіл хворих з різними класами та підкласами генералізованої міастенії за MGFA залежно від рівня ОТ (табл. 7).

Визначено, що більшість хворих на генералізовану міастенію незалежно від класу та підкласу захворювання за MGFA мали високий рівень ОТ.

Особливо привертають увагу результати розподілу хворих із класом IV міастенії, всі з яких мали високий рівень ОТ. Це підтверджує потенційний вплив тяжкості захворювання на психоемоційний стан хворих, що слід враховувати при плануванні лікувальної тактики та розмові з хворими і їхніми близькими.

Таблиця 7

**Розподіл хворих із різними класами генералізованої міастенії
залежно від рівня особистісної тривожності**

Показники		Низький (до 30 балів), n (%)	Помірний (31–44 бали), n (%)	Високий (≥45 балів), n (%)
II–А	n=37	1 (2,7)	14 (37,8)	22 (59,5)
II–В	n=15	1 (6,7)	1 (6,7)	13 (86,7)
Клас II	n=52	2 (3,9)	15 (28,9)*	35 (67,3)*
III–А	n=35	2 (5,7)	5 (14,3)	28 (80,0)
III–В	n=29	0 (0)	0 (0)	29 (100,0)
Клас III	n=64	2 (3,1)	5 (7,8)*	57 (89,1)*
IV–А	n=14	0 (0)	0 (0)	14 (100,0)
IV–В	n=17	0 (0)	0 (0)	17 (100,0)
Клас IV	n=31	0 (0)	0 (0)	31 (100,0)*

Примітка. * $p < 0,001$, розбіжності між класами міастенії за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела – Уолліса для середніх показників, для відносних показників за критерієм χ^2 , у т. ч. з поправкою Йейтса при значеннях показника, наближених до 0.

Методом рангової кореляції за Спірменом з'ясовано, що рівень ОТ корелює з віком пацієнтів ($\rho = 0,17$; $p = 0,02$), клінічною формою міастенії ($\rho = -0,43$; $p < 0,001$), класом ($\rho = -0,20$; $p = 0,034$) та підкласом захворювання ($\rho = -0,23$; $p = 0,04$).

Крім того, рівень ОТ корелює з наявністю ($\rho = 0,25$; $p < 0,001$) та титром антитіл до AchR ($\rho = 0,46$; $p < 0,001$), а також з наявністю антитіл до титинових рецепторів ($\rho = 0,19$; $p = 0,008$).

Не знайдено кореляційних зв'язків між рівнем ОТ і наявністю й титром антитіл до MuSK ($\rho = 0,09$; $p = 0,21$ та $\rho = 0,1$; $p = 0,18$ відповідно), з наявністю антитіл до SOX1 ($\rho = 0,05$; $p = 0,47$).

Виявлено достовірні кореляційні зв'язки між показниками ОТ та даними клініко-неврологічного обстеження (рис. 12).

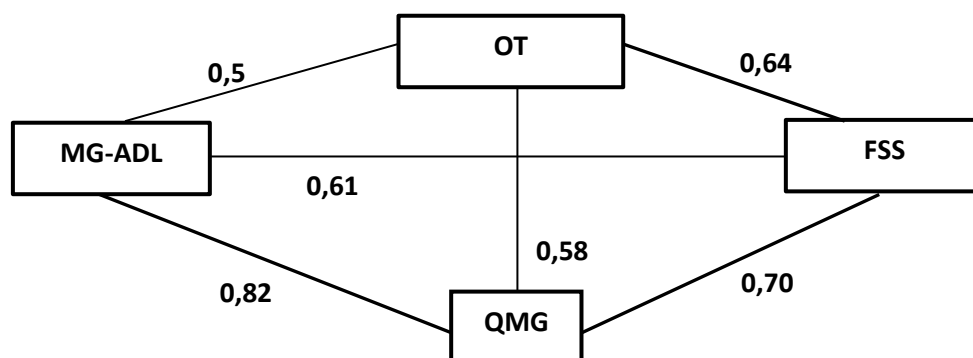


Рис. 12. Кореляційна плеяда зв'язків показників оцінювання ОТ та клініко-неврологічного статусу хворих на міастенію

Примітка. Цифри – статистично значущі ($p < 0,001$) коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (ρ): $0,30 < \rho < 0,70$ – зв'язки середньої сили; $\rho \geq 0,70$ – сильні кореляційні зв'язки.

При зіставленні віку перших симптомів захворювання, віку встановлення діагнозу та часу від появи перших симптомів до встановлення діагнозу з

показниками оцінювання ОТ достовірних кореляційних зв'язків не виявлено ($\rho=0,09$, $p=0,02$; $\rho=0,1$, $p=0,17$ та $\rho=0,06$, $p=0,44$ відповідно). Це свідчить, що тривалість захворювання не має значного впливу на ОТ на відміну від тяжкості клінічних проявів.

Отримані дані підтверджують те, що ступінь клінічних проявів захворювання має домінуючий вплив на рівень ОТ хворих загалом.

Середній рівень (медіана) РТ в загальній вибірці становив 50,0 (44,0; 59,0) балів, що відповідає високому рівню, тобто є потреба у її корекції.

Щодо аналізу РТ залежно від клінічної форми міастенії, то медіана оцінки РТ у хворих на очну форму міастенії склала 44,0 (41,0; 48,0) бали, що відповідає помірному рівню. Медіана оцінки РТ у хворих на генералізовану міастенію – 53,0 (45,0; 59,0) бали ($p<0,001$), що відповідає високому рівню.

Для більш глибокого аналізу отриманих даних окремо було вивчено розподіл хворих із різними класами та підкласами генералізованої міастенії за MGFA залежно від рівня РТ (табл. 8).

Таблиця 8

**Розподіл хворих з різними класами генералізованої міастенії
залежно від рівня реактивної тривожності**

Показники		Низький (до 30 балів), <i>n</i> (%)	Помірний (31–44 бали), <i>n</i> (%)	Високий (≥45 балів), <i>n</i> (%)
II–А	<i>n</i> =37	1 (2,7)	17 (46,0)	19 (51,4)
II–В	<i>n</i> =15	0 (0)	3 (20,0)	12 (80,0)
Клас II	<i>n</i> =52	1 (1,9)*	20 (38,5)*	31 (59,6)*
III–А	<i>n</i> =35	2 (5,7)	8 (22,9)	25 (71,4)
III–В	<i>n</i> =29	0 (0)	0 (0)	29 (100,0)
Клас III	<i>n</i> =64	2 (3,1)*	8 (12,5)*	54 (84,4)*
IV–А	<i>n</i> =14	0 (0)	0 (0)	14 (100,0)
IV–В	<i>n</i> =17	0 (0)	0 (0)	17 (100,0)
Клас IV	<i>n</i> =31	0 (0)*	0 (0)*	31 (100,0)*

Примітка. * $p<0,001$, розбіжності між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела – Уолліса для середніх показників, для відносних показників за критерієм χ^2 , у т. ч. з поправкою Йейтса при значеннях показника, наближених до 0.

Як видно з табл. 8, кількість хворих з класами II та III, які мали низький рівень РТ, була незначною, що дещо ускладнює клінічну інтерпретацію отриманих даних. Статистично значуща більша кількість хворих з класом II та III міастенії мала високий рівень РТ.

В той же час серед хворих із класом II була значна частка тих, хто мав помірний рівень РТ, на відміну від хворих з класом III міастенії, які мали здебільшого високий рівень РТ. Всі хворі з класом IV міастенії мали високий рівень РТ.

Отже, отримані дані підтверджують взаємозалежність між зростанням клінічних проявів (а отже, й класу міастенії) та підвищенням РТ.

Методом рангової кореляції за Спірменом виявлено, що рівень РТ корелює з віком пацієнтів ($\rho=0,19$; $p=0,008$), клінічною формою міастенії ($\rho=-0,35$;

$p=0,003$). Також визначені достовірні кореляційні зв'язки між рівнем РТ та ОТ ($\rho=0,89$; $p<0,001$).

Рівень РТ корелює з наявністю ($\rho=0,24$; $p=0,001$) та титром антитіл до AchR ($\rho=0,43$; $p<0,001$). Не виявлені кореляційні зв'язки між рівнем РТ та наявністю й титром антитіл до MuSK ($\rho=0,07$; $p=0,35$ та $\rho=0,09$; $p=0,28$ відповідно), з наявністю антитіл до титину ($\rho=0,13$; $p=0,08$) та антитіл до SOX1 ($\rho=0,09$; $p=0,23$).

При зіставленні віку настання у хворих перших симптомів захворювання, віку встановлення діагнозу та часу від появи перших симптомів до встановлення діагнозу з показниками оцінювання РТ статистично значущих кореляційних зв'язків не знайдено ($\rho=0,12$, $p=0,12$; $\rho=0,13$, $p=0,09$ та $\rho=0,06$, $p=0,46$ відповідно).

Виявлено достовірні кореляційні зв'язки між показниками оцінювання РТ та клініко-неврологічним статусом (рис. 13).

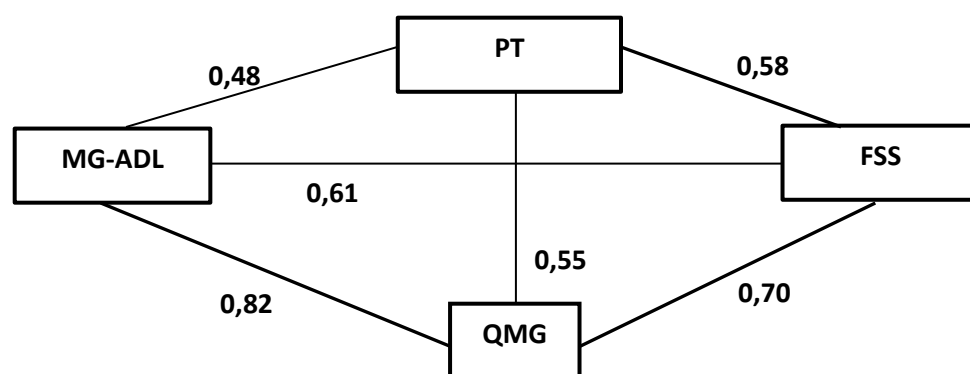


Рис. 13. Кореляційна плеяда зв'язків показників оцінювання РТ та клініко-неврологічного статусу хворих на міастенію

Примітка. Цифри – статистично значущі ($p<0,001$) коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (ρ): $0,30<\rho<0,70$ – зв'язки середньої сили; $\rho\geq 0,70$ – сильні кореляційні зв'язки.

Отримані дані підтверджують, що ступінь клінічних проявів захворювання є провідним чинником, який впливає на рівень РТ хворих на міастенію.

Медіана оцінки за шкалою BDI серед усіх обстежених хворих склала 16,0 (10,0; 24,0) балів. Отримані дані відповідають помірному рівню депресії.

Щодо оцінювання рівня депресії залежно від клінічної форми міастенії, то медіана оцінки за шкалою BDI у хворих на очну форму склала 6,0 (3,0; 11,0) балів (нижче порогового рівня визначення депресії), тоді як у пацієнтів на генералізовану – 19,0 (12,0; 29,0) балів (відповідає рівню помірної депресії) ($p<0,001$).

Окремо проведено оцінювання розподілу хворих за ступенем депресії залежно від клінічної форми міастенії (табл. 9).

Визначено, що в значній кількості хворих з очною міастенією (68,6%) депресивних змін не було, а серед пацієнтів, які мали депресію, домінувала її легка форма ($p<0,001$). У більшості хворих з генералізованою міастенією реєструвалася депресія. Лише 12,9% хворих її не мали.

Таблиця 9

Розподіл хворих з очною та генералізованою міастенією залежно від рівня депресії

Показники	Загальна вибірка <i>n</i> =182	Очна форма <i>n</i> =35	Генералізована форма <i>n</i> =147
Депресія відсутня (до 9 балів), <i>n</i> (%)	43 (23,6)	24 (68,6)	19 (12,9)*
Легка депресія (10–15 балів), <i>n</i> (%)	47 (25,8)	10 (28,6)	37 (25,2)*
Помірна депресія (16–19 балів), <i>n</i> (%)	18 (9,9)	0 (0)	18 (12,2)*
Виражена депресія (20–29 балів), <i>n</i> (%)	38 (20,9)	1 (2,9)	37 (25,2)*
Тяжка депресія (≥30 балів), <i>n</i> (%)	36 (19,8)	0 (0)	36 (24,5)*

Примітка. * $p < 0,001$, розбіжності між формами міастенії за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела – Уолліса для середніх показників, для відносних показників за критерієм χ^2 , у т. ч. з поправкою Йейтса при значеннях показника, наближених до 0.

Для більш глибокого аналізу отриманих даних, а також для вивчення впливу ступеня клінічних проявів міастенії на глибину депресивних змін окремо було вивчено розподіл хворих із різними класами та підкласами міастенії за MGFA залежно від рівня депресії (табл. 10).

Таблиця 10

Розподіл хворих з різними класами міастенії залежно від рівня депресії

Показники		Депресія відсутня (до 9 балів), <i>n</i> (%)	Легка депресія (10–15 балів), <i>n</i> (%)	Помірна депресія (16–19 балів), <i>n</i> (%)	Виражена депресія (20–29 балів), <i>n</i> (%)	Тяжка депресія (≥30 балів), <i>n</i> (%)
Клас I	<i>n</i> =35	24 (68,6)	10 (28,6)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)
Клас II	<i>n</i> =52	16 (30,8)	23 (44,2)	4 (7,7)	8 (15,4)	1 (1,9)
Клас III	<i>n</i> =64	3 (4,7)	13 (20,3)	12 (18,8)	23 (35,9)	13 (20,3)
Клас IV	<i>n</i> =31	0 (0)	1 (3,2)	2 (6,5)	6 (19,4)	22 (71)
<i>P</i>		$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$

Примітка. Розбіжності між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела – Уолліса для середніх показників, для відносних показників за критерієм χ^2 , у т. ч. з поправкою Йейтса при значеннях показника, наближених до 0: p_1 – між класами міастенії.

Отже, розподіл хворих з легкою депресією був нерівномірним: достовірно більша їх кількість мала клас I міастенії (очна форма) – 10 (28,6%) осіб, а також клас II – 23 (44,2%) особи. Серед хворих із класом III міастенії легка депресія була зареєстрована лише в 13 (20,3%) пацієнтів, а з класом IV – в 1 (3,2%), $p < 0,001$.

Така тенденція прослідковувалася й у випадку вираженої депресії. За кількістю домінували хворі з класом III міастенії – 23 (35,6%) особи, а серед хворих з очною формою міастенії лише 1 (2,9%) пацієнт мав виражену депресію.

Тяжка депресія здебільшого реєструвалася у хворих з класом IV міастенії – 22 (71%) пацієнти. Кількість хворих, які мали тяжку депресію, знижувалася зі

зменшенням класу міастенії: 13 (20,3%) хворих – із класом III, 1 (1,9%) – з класом II, жодного хворого – з класом I.

Отримані дані опосередковано підтверджують, що ступінь депресивних порушень у хворих на міастенію залежить від класу міастенії за MGFA, а отже, й від глибини клінічних проявів міастенії.

Рівень депресії корелює з клінічною формою міастенії (генералізованою) ($\rho=-0,52$; $p<0,001$), класом ($\rho=-0,30$; $p<0,001$) та підкласом захворювання за MGFA ($\rho=-0,36$; $p<0,001$).

Щодо імунологічних показників, то рівень депресії корелює з наявністю ($\rho=0,15$; $p=0,040$) та титром антитіл до AchR ($\rho=0,42$; $p<0,001$), з наявністю ($\rho=0,18$; $p=0,016$) та титром антитіл до MuSK ($\rho=0,19$; $p=0,011$). Не виявлено кореляцій між наявністю антитіл до титину та до SOX1 ($\rho=0,14$; $p=0,07$ та $\rho=0,07$; $p=0,33$ відповідно).

При зіставленні показників оцінювання депресії залежно від віку перших симптомів захворювання, віку встановлення діагнозу, тривалості захворювання достовірних кореляційних зв'язків не знайдено ($\rho=0,07$, $p=0,36$; $\rho=0,09$, $p=0,27$ та $\rho=0,14$, $p>0,05$ відповідно). Не виявлено достовірних кореляційних зв'язків між типом лікування міастенії та ступенем проявів депресії ($p>0,05$).

Визначено достовірні кореляційні зв'язки між ступенем проявів депресії та даними клініко-неврологічних обстежень (за шкалами QMG, MG-ADL, FSS) (рис. 14).

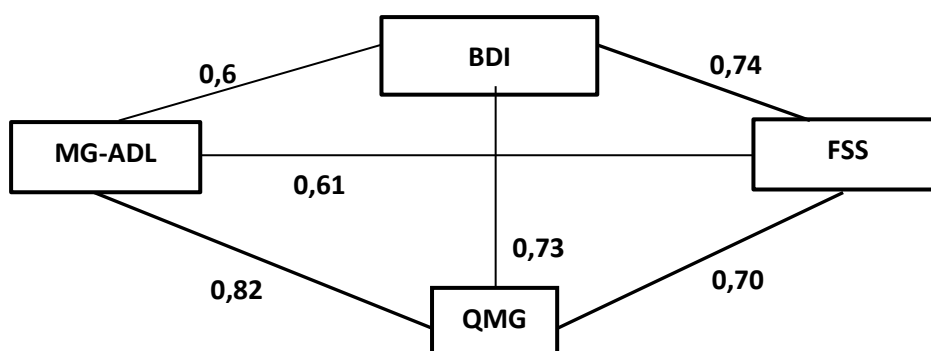


Рис. 14. Кореляційна плеяда зв'язків між проявами депресії та показниками клініко-неврологічного статусу хворих на міастенію

Примітка. Цифри – статистично значущі ($p<0,001$) коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (ρ): $0,30<\rho<0,70$ – зв'язки середньої сили; $\rho\geq 0,70$ – сильні кореляційні зв'язки.

Прояви депресії, рівень повсякденної активності, ступінь втомлюваності – пов'язані між собою процеси. Окрім лікування самої міастенії, пацієнти часто потребують корекції й психоемоційного стану, особливо проявів депресії та підвищеної тривожності, бо вони значно впливають на якість їхнього життя.

Окремо вивчали показники якості життя у хворих на міастенію за шкалою MG-QoL-15. В загальній вибірці медіана показників якості життя була зниженою (21,5 (9,0; 33,0) бала) при ранжуванні показників від 0 до 60 балів відповідно. У хворих на очну форму показники якості життя загалом не були зниженими (3,0 (2,0; 5,0) бали) на відміну від хворих з генералізованою формою, показники яких були статистично відмінними (27,0 (16,0; 36,0) балів, $p<0,001$).

З підвищенням класу міастенії за MGFA (тобто тяжкості клінічних проявів) достовірно погіршуються показники якості життя хворих (рис. 15).

Визначено статистично значущі кореляції різної сили між якістю життя та клінічною (генералізованою) формою міастенії ($\rho=-0,67$; $p<0,001$), класом ($\rho=-0,43$; $p<0,001$) та підкласом захворювання ($\rho=-0,46$; $p<0,001$), часом від перших симптомів до встановлення діагнозу ($\rho=0,17$; $p=0,018$), наявністю автоімунних захворювань, а саме – автоімунного тиреоїдиту ($\rho=-0,18$; $p=0,015$), типом лікування, а саме – патогенетичним з використанням глюкокортикоїдів та/або цитостатиків ($\rho=0,15$; $p=0,042$), таким першим симптомом в дебюті захворювання, як гугнявість ($\rho=0,21$; $p=0,004$), з летальністю хворих ($\rho=0,16$; $p=0,035$), групою інвалідності ($\rho=0,25$; $p=0,001$).

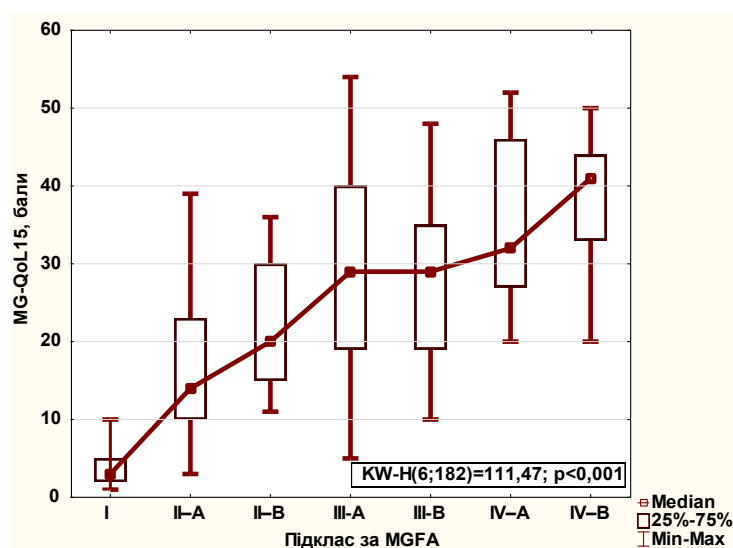


Рис. 15. Середні бали оцінювання якості життя (MG-QoL15) залежно від підкласу захворювання (медіана, інтерквартильний розмах, мінімальне та максимальне значення, KW-H – критерій Красскела – Уолліса)

Отже, якість життя була кращою у хворих з нижчим класом захворювання за MGFA, у хворих без супутніх автоімунних захворювань, у пацієнтів, які отримували патогенетичну терапію (глюкокортикоїди та/або цитостатики), а також у тих, кому діагноз після появи перших симптомів було встановлено швидше.

Статистично значущими були кореляційні зв'язки між оцінкою якості життя та наявністю ($\rho=0,18$; $p=0,016$) й титром антитіл до AchR ($\rho=0,44$; $p<0,001$), титром антитіл до MuSK ($\rho=0,15$; $p=0,042$). Не виявлено кореляційних зв'язків між показниками якості життя і наявністю антитіл до титину ($\rho=0,12$; $p=0,07$) й антитіл до SOX1 ($\rho=0,07$; $p=0,37$).

Визначено статистично значущі кореляційні зв'язки між оцінкою за шкалою MG-QoL-15 та PT ($\rho=0,51$; $p<0,001$), а також OT ($\rho=0,63$; $p<0,001$) й рівнем депресії (BDI) ($\rho=0,7$; $p<0,001$).

Результати клініко-неврологічного обстеження (QMG, MG-ADL, FSS) та якість життя хворих (MG-QoL15) також статистично значуще корелюють між собою (рис. 16).

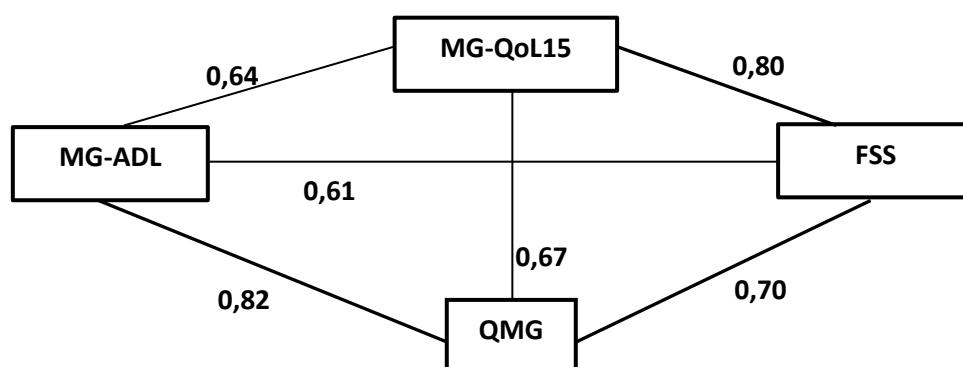


Рис. 16. Кореляційна плеяда зв'язків показника якості життя (MG-QoL15) та клініко-неврологічного статусу хворих на міастенію (QMG, MG-ADL, FSS)

Примітка. Цифри – статистично значущі ($p < 0,001$) коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (ρ): $0,30 < \rho < 0,70$ – зв'язки середньої сили; $\rho \geq 0,70$ – сильні кореляційні зв'язки.

Після аналізу всіх отриманих даних була оцінена здатність імунологічних маркерів (антитіл до AchR, MuSK, титину, SOX1) та біохімічних показників щодо прогнозування тяжкого перебігу міастенії.

ROC-аналіз можливостей досліджуваних антитіл щодо прогнозу вираженого ступеня захворювання наведено на рис. 17.

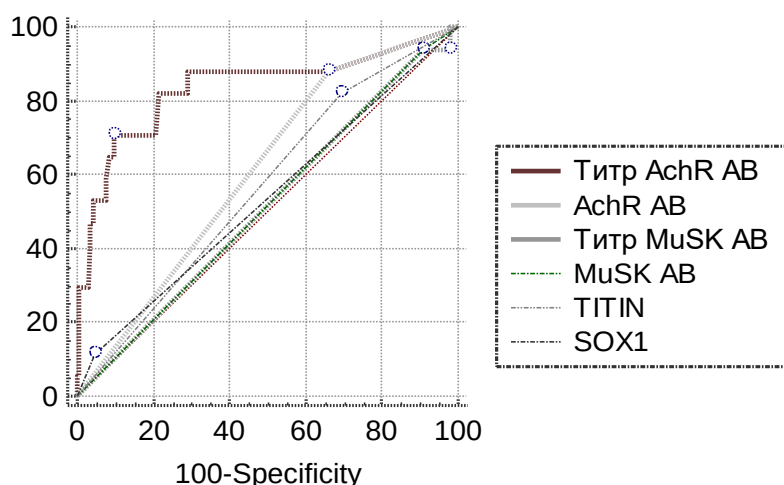


Рис. 17. ROC-криві прогнозування тяжкого перебігу міастенії за наявністю (титром) антитіл до AchR-AB, MuSK-AB, титин і SOX1

Незважаючи на те, що прогностичну цінність щодо тяжкого перебігу генералізованої міастенії мають усі біохімічні показники оксидантного та нітрозинного стресу, а також білок теплового шоку HSP70 (при проведенні ROC-аналізу площа під ROC-кривою (AUC) більша 0,9), при порівняльному аналізі прогностичної здатності найкращого біохімічного показника (ГТ) та найкращого прогностичного імунологічного маркера (титру антитіл до AchR) не виявлено статистично значущих розбіжностей: різниця між площами під ROC-кривими склала 0,163 (95,0% ДІ 0,032–0,358; $z=0,101$).

Отже, антитіла до AchR мають не гірші операційні характеристики щодо прогнозу тяжкого перебігу міастенії, і саме цей показник доцільніше

використовувати, адже визначення антитіл до AchR широко застосовують у повсякденній практиці, а вартість аналізу є відносно невисокою.

Наявність (виявлення) антитіл до AchR має середні операційні характеристики щодо прогнозування тяжкого перебігу міастенії (чутливість, $Se=88,24$; специфічність, $Sp=33,94$; $AUC=0,611$; $p=0,044$). Наявність антитіл до AchR має при достатньо високій чутливості низьку специфічність прогнозу.

Така закономірність простежується і для антитіл до MuSK. Наявність антитіл до SOX1, навпаки, при достатньо високій специфічності має низьку чутливість прогнозу.

При порівнянні усіх ROC-кривих між собою (див. рис. 17) виявлено статистично значущі розбіжності між титром антитіл до AchR та іншими маркерами ($p<0,01$). Порівняння наявності антитіл до AchR та титру цього маркера засвідчило, що різниця між площами під ROC-кривими складає $0,224$ ($95,0\%$ ДІ $0,159-0,290$), $p<0,001$).

Отже, отримані дані доводять, що титр антитіл до ацетилхоліну є найбільш значущим показником та може бути використаний для прогнозу розвитку тяжкого перебігу міастенії (від 17 балів за шкалою QMG).

Оптимальна точка відсікання (Optimal cut-off point), яку можна використовувати як критичний рівень імунологічного маркера для прийняття рішення щодо прогнозу розвитку тяжкого перебігу міастенії, складає більше ніж $6,9$ нмоль/л. При виявленні титру антитіл до AchR вище $6,9$ нмоль/л ризик розвитку тяжкого перебігу міастенії збільшується майже в 5 разів.

Тяжкий перебіг міастенії (від 17 балів за шкалою QMG) за даними рангового кореляційного аналізу статистично значуще пов'язаний з летальністю ($\rho=0,26$; $p<0,001$), титром антитіл до AchR ($\rho=0,34$; $p<0,001$), даними оцінювання за шкалою MG-ADL ($\rho=0,41$; $p<0,001$), показниками шкали FSS ($\rho=0,36$; $p<0,001$), результатами оцінювання за шкалою MG-QoL15 ($\rho=0,41$; $p<0,001$), рівнем депресії при оцінюванні за шкалою BDI ($\rho=0,40$; $p<0,001$), рівнем РТ ($\rho=0,40$; $p<0,001$) та ОТ ($\rho=0,36$; $p<0,001$) при оцінюванні за шкалою Спілбергера – Ханіна.

Для оцінювання ймовірності тяжкого перебігу міастенії був проведений простий і множинний логістичний регресійний аналіз з показниками, які потенційно можна використовувати як предиктори розвитку тяжкого перебігу захворювання, зокрема титр антитіл до AchR (як засвідчили результати попереднього ROC-аналізу), оцінки за шкалами MG-ADL та FSS, MG-QoL15.

Для подальшого аналізу показники оптимальної точки відсікання за шкалами MG-QoL15, MG-ADL та FSS були переведені в бінарний вигляд відносно порогового прогностичного рівня і для них було розраховане відношення шансів (табл. 11).

Розрахунки засвідчили, що на розвиток тяжкого перебігу міастенії високі шанси мають хворі з показниками оцінювання за шкалою MG-QoL15 >30 балів (ВШ= $24,23$; $95,0\%$ ДІ $5,31-110,62$), за шкалою MG-ADL >7 балів (ВШ= $57,33$; $95,0\%$ ДІ $7,35-447,07$) та за шкалою FSS >49 балів (ВШ= $44,0$; $95,0\%$ ДІ $5,67-341,64$).

Таблиця 11

**Відношення шансів впливу досліджуваних показників
(титру антитіл до AchR, оцінок за шкалами MG-QoL15, MG-ADL та FSS)
на тяжкість перебігу міастенії залежно від їх порогового прогностичного значення**

Показники (1 – так, 0 – ні)	ВШ (OR)	95,0% ДІ	P
Титр антитіл до AchR-AB >6,9 нмоль/л	22,35	6,98–71,56	<0,001
MG-QoL15 >30 балів	24,23	5,31–110,62	<0,001
MG-ADL >7 балів	57,33	7,35–447,07	<0,001
FSS >49 балів	44,0	5,67–341,64	<0,001

Надалі з цими показниками було проведено множинний логістичний регресійний аналіз з покроковим включенням незалежних змінних.

За результатами цього аналізу на основі рівняння логістичної регресії, яке передбачає, що тяжкий перебіг МГ пов'язаний з рівнем досліджених чинників, розроблено модель прогнозування тяжкого перебігу захворювання у хворих на міастенію.

Для визначених предикторів показник у рівняння заносили в отриманих значеннях одиниць виміру. Результат змінюється в діапазоні від 1 (тяжкий перебіг міастенії) до 0 (нетяжкий перебіг).

Унаслідок покрокового включення незалежних змінних були отримані параметри рівняння логістичної регресії, представлені в табл. 12 (до таблиці внесено лише статистично значущі фактори). Оцінку за шкалою FSS не включено до моделі.

Таблиця 12

**Прогноз тяжкого перебігу міастенії в обстежених хворих
за даними множинного логістичного регресійного аналізу**

Прогностичні змінні	Коефіцієнт регресії β	Стандартна похибка коефіцієнта β	χ^2 Вальда	p-value χ^2 Вальда
Вільний член рівняння	-9,171			
Титр AchR AB (x_1)	0,247	0,093	7,119	0,008
MG QoL15 (x_2)	0,106	0,041	6,870	0,009
MG ADL (x_3)	0,240	0,100	5,748	0,017

Ураховуючи отримані дані (табл. 12), рівняння прогнозування розвитку тяжкого перебігу захворювання у хворих на міастенію має такий вигляд:

$$y = \exp(-9,171 + 0,247 \times x_1 + 0,106 \times x_2 + 0,240 \times x_3) / [1 + \exp(-9,171 + 0,247 \times x_1 + 0,106 \times x_2 + 0,240 \times x_3)].$$

Прогностична модель у вигляді рівняння логістичної регресії має відмінні операційні характеристики: $Se=94,12\%$, $Sp=84,76\%$, площа під ROC-кривою 0,952 (95,0% ДІ 0,910–0,978; $p<0,001$).

Отже, побудоване логістичне рівняння (логістична модель) виявилось адекватним за критерієм χ^2 ; відсотком конкордації, тестом Хосмера – Лемешова та ROC-аналізом.

Незалежно від величин, передбачене значення результату (y) у цій моделі завжди буде перебувати в діапазоні від 0 до 1. Якщо розрахована ймовірність

матиме значення менше 0,5, то можна припустити, що подія не настане (не буде тяжкого перебігу міастенії); в іншому випадку (ймовірність більше 0,5) прогнозується тяжкий перебіг захворювання.

Обчислення теоретичних значень ймовірності тяжкого перебігу захворювання (P) на підставі розрахунків, проведених за логістичним рівнянням для хворих на міастенію, дало змогу запропонувати детальну шкалу прогнозу:

- до 0,11 – дуже низька ймовірність тяжкого перебігу міастенії ($P < 5,08\%$);
- 0,11–0,36 – низька ймовірність тяжкого перебігу міастенії ($5,08\% \leq P < 25,28\%$);
- 0,37–0,51 – помірна ймовірність тяжкого перебігу міастенії ($25,28\% \leq P < 50,57\%$);
- 0,52–0,82 – висока ймовірність тяжкого перебігу міастенії ($50,57\% \leq P < 90,96\%$);
- більше 0,82 – дуже висока ймовірність тяжкого перебігу міастенії ($P > 90,96\%$).

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове науково-практичне вирішення проблеми ранньої діагностики та прогнозування перебігу міастенії, яке ґрунтується на даних комплексного клінічного, епідеміологічного, імунологічного, біохімічного, нейропсихологічного дослідження, що дали змогу розробити прогностичну модель перебігу міастенії.

2. Виявлено, що середньорічний рівень поширеності міастенії в Україні становив 5,16 (95% ДІ 4,79–5,53) на 100 тис. населення і мав коливання від 2,97 до 6,70 на 100 тис. населення (у Волинській та Дніпропетровській областях відповідно). Піком поширеності міастенії в жінок є віковий діапазон від 20 до 30 років включно ($p < 0,001$), на який припадає майже третина обстежених випадків (28,2%), тоді як у кожного п'ятого чоловіка (21,5%) пік припадає на вікову категорію від 50 до 60 років включно ($p < 0,001$), що підтверджує бімодальний характер поширеності міастенії. Визначено, що час дожиття до настання інвалідності більший після проведення тимектомії (незалежно від наявності тимому) – 15,0 (95% ДІ 14,0–17,0) років, ніж без неї – 12,0 (95% ДІ 11,0–14,0) років ($p = 0,036$).

3. Доведено, що для міастенії характерний моносимптомний (81,3%) або бісимптомний (18,7%) дебют. У структурі коморбідності при міастенії частіше траплялися серцево-судинні захворювання (34,1%), шлунково-кишкові хвороби (20,9%) та автоімунний тиреоїдит (20,9%), що необхідно враховувати при плануванні діагностичних заходів та лікувальної тактики. Призначення імуномодуючого лікування знижує відносні шанси тяжкого перебігу міастенії (ВШ=0,52 (95,0% ДІ 0,14–0,90), $p = 0,032$) та летальних випадків захворювання (ВШ=0,36 (95,0% ДІ 0,02–0,70), $p = 0,049$). При використанні імуномодуючої терапії виживаність пацієнтів значно підвищується та становить у середньому 42,0 роки (95% ДІ 42,0–42,7), що суттєво перевищує відповідний показник

пацієнтів, які отримували винятково симптоматичне лікування, – 33,0 роки (95% ДІ 30,9–36,7), $p=0,021$).

4. З'ясовано, що одним з основних факторів, які впливають на рівень повсякденної активності та втомлюваності серед хворих на міастенію, є ступінь клінічних проявів самого захворювання. Доведено, що ступінь клінічних проявів міастенії не залежить від віку перших симптомів захворювання ($p=0,06$; $p>0,05$), віку встановлення діагнозу ($p=0,07$; $p>0,05$), тривалості періоду від появи перших симптомів до моменту встановлення діагнозу ($p=0,14$; $p>0,05$). Показники оцінювання клінічного стану хворих за шкалами QMG, MG-ADL та FSS достовірно корелювали між собою (для всіх зіставлень $p>0,6$; $p<0,001$ відповідно).

5. Дослідженням підтверджено, що основним імунологічним маркером розвитку міастенії є антитіла до рецепторів ацетилхоліну, які було виявлено в 68,1% хворих (у т. ч. у 73,5% з генералізованою та в 45,7% з очною міастенією). Другим за частотою виявлення маркером є антитіла до м'язово-специфічної тирозинкінази, які спостерігалися у 8,8% загальної кількості хворих (винятково з генералізованою формою). Одночасно антитіл до рецепторів ацетилхоліну та м'язово-специфічної тирозинкінази в жодного пацієнта виявлено не було.

6. Визначено, що титр антитіл до рецепторів ацетилхоліну достовірно корелював зі ступенем клінічних проявів міастенії за шкалою QMG ($p=0,52$; $p<0,001$), рівнем повсякденної активності за шкалою MG-ADL ($p=0,43$; $p<0,001$) та втомлюваності за шкалою FSS ($p=0,46$; $p<0,001$). Титр антитіл до м'язово-специфічної тирозинкінази та наявність антитіл до SOX1 корелювали з рівнем летальності ($p=0,27$; $p<0,05$ та $p=0,16$; $p<0,05$ відповідно). Антитіла до титину корелювали з наявністю тимому, а антитіла до SOX1 – з автоімунним тиреоїдитом ($p=0,7$; $p<0,001$ та $p=0,21$; $p=0,022$ відповідно).

7. Установлено, що пригнічення синтезу відновленого глутатіону та його ферментів, зниження рівня білків теплового шоку HSP-70, підвищення синтезу нітротирозину достовірно призводять до погіршення клінічних проявів міастенії ($p<0,05$), що підтверджує роль оксидантного та нітритозного стресу в патогенезі міастенії.

8. Дослідженням підтверджено, що у хворих на міастенію підвищується рівень тривожності: в загальній вибірці рівень як особистісної, так і реактивної тривожності досягав високого рівня, при цьому обидва показники були достовірно вищими у хворих на генералізовану міастенію (досягали високого рівня) порівняно з очною формою (досягали помірного рівня), $p<0,05$. Показники особистісної та реактивної тривожності достовірно залежали від клінічних проявів міастенії, рівня повсякденної активності та втомлюваності хворих ($p<0,001$), а також від титру антитіл до рецепторів ацетилхоліну ($p<0,001$).

9. Доведено, що розвиток депресії загалом більш характерний для генералізованої міастенії: рівень депресії у хворих на очну форму був на допороговому рівні (6,0 (3,0; 11,0) балів), тоді як у пацієнтів з генералізованою міастенією відповідав рівню помірної депресії (19,0 (12,0; 29,0) балів, $p<0,001$). Рівень депресії корелював із показниками кількісного оцінювання тяжкості

міастенії (за шкалою QMG, $\rho=0,73$; $p<0,001$), повсякденної активності (за шкалою MG-ADL, $\rho=0,6$; $p<0,001$), втомлюваності (FSS, $\rho=0,74$; $p<0,001$), з титром антитіл до рецепторів ацетилхоліну ($\rho=0,42$; $p<0,001$), з титром антитіл до м'язово-специфічної тирозинкінази ($\rho=0,19$; $p=0,011$).

10. Виявлено, що при рівні титру антитіл до ацетилхоліну вище 6,9 нмоль/л відношення шансів тяжкого перебігу захворювання у хворих на міастенію порівняно з хворими, які мають рівень титру антитіл до AchR нижче зазначеного рівня, становить: ВШ=22,35 (95,0% ДІ 6,98–71,56), $p<0,001$. Високі шанси на тяжкий перебіг міастенії мають хворі з показниками оцінювання за шкалою MG-QoL15 >30 балів (ВШ=24,23; 95,0% ДІ 5,31–110,62), за шкалою MG-ADL >7 балів (ВШ=57,33; 95,0% ДІ 7,35–447,07) та за шкалою FSS >49 балів (ВШ=44,0; 95,0% ДІ 5,67–341,64). Ймовірність смерті хворих із міастенією збільшується при наявності антитіл до MuSK у 20,37 раза (95,5% ДІ 1,81–228,33), при вираженому ступені захворювання (17 та більше балів за шкалою QMG) у 21,50 раза (95,5% ДІ 1,92–239,54). Отримані дані дозволили розробити модель прогнозування перебігу міастенії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи отримані медико-статистичні та епідеміологічні дані щодо поширеності міастенії в Україні, практикуючим неврологам доцільно підвищити діагностичну настороженість щодо її виявлення.

2. Хворим на міастенію, окрім загального неврологічного огляду, доцільно визначати клас міастенії за MGFA, а також проводити поглиблене неврологічне обстеження з використанням шкали QMG, яка більш точно дає змогу оцінити динаміку стану кожного окремого хворого та ефективність підбраного лікування.

3. При визначенні імунологічних маркерів міастенії доцільно проводити послідовне тестування: з'ясувати наявність та титр антитіл до AchR, якщо їх не виявлено, провести тестування на наявність та титр антитіл до MuSK. Одночасно ці антитіла в більшості хворих не виявляються.

4. Аналіз на антитіла до титину, які є маркером патологічних змін тимусу, в т. ч. на доклінічних стадіях, доцільно проводити хворим, які не мають радіологічних ознак тимоми (й не мали тимоми в анамнезі).

5. Антитіла до SOX1 доцільно визначати хворим не лише при підозрі на паранеопластичну природу проявів міастенії, а також при наявності ознак іншої автоімунної коморбідності, особливо при супутньому автоімунному тиреоїдиті.

6. Хворим на міастенію, особливо з генералізованою формою, окрім симптоматичного лікування (антихолінестеразні засоби), доцільно призначати персоналізоване імуномодулююче лікування з урахуванням профілю пацієнта (вік, стать, коморбідність, стиль життя, сімейний, соціальний, професійний статус). Призначення такого лікування достовірно підвищує виживаність хворих, а також знижує шанси тяжкого перебігу міастенії.

7. Всім хворим на міастенію доцільно проводити скринінгові тестування на наявність ознак депресії та/або підвищеної тривожності та, за необхідності, здійснювати їх корекцію. Це може значно покращити якість їхнього життя.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковано основні наукові результати

1. Кальбус О. І., Школьник В. М. Клінічні особливості перебігу міастенії. Український неврологічний журнал. 2019; 1: 10–16.

(Здобувачем розроблено загальну концепцію та методологію, зібрано, оброблено і проаналізовано отримані дані, підготовлено статтю до друку).

2. Kalbus OI, Shastun NP, Makarov SO, Bukreyeva YuV, Somilo OV. The evaluation of approaches to the treatment of myasthenia gravis. Medicni perspektivi. 2019; 24 (3): 80–86.

(Здобувачем розроблено загальну концепцію та методологію, зібрано, оброблено і проаналізовано отримані дані, написано статтю та сформульовано висновки).

3. Кальбус ОІ. Коморбідні стани у хворих на міастенію. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019; 1 (19): 17–22.

4. Кальбус ОІ. Оцінка інвалідизації при міастенії в Україні. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019; 6 (22): 223–228.

5. Кальбус ОІ. Медико-статистичні та епідеміологічні характеристики поширеності міастенії в Україні. Український медичний часопис. 2019; 4 (2) (132): 42–45.

6. Кальбус ОІ. Аналіз поширеності міастенії в Україні залежно від території та місця проживання. Український вісник психоневрології. 2019; 4 (101): 16–20.

7. Кальбус ОІ. Статтєво-вікові особливості поширеності міастенії в окремих регіонах України. Український неврологічний журнал. 2019; 4: 21–28.

8. Кальбус ОІ. Кількісна оцінка тяжкості міастенії. Одеський медичний журнал. 2019; 2–3 (172–173): 18–23.

9. Кальбус ОІ. Оцінка повсякденної активності у хворих на міастенію. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019; 4 (20): 84–89.

10. Кальбус ОІ. Кількісна оцінка втомлюваності у хворих на міастенію. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 1 (149): 147–151.

11. Кальбус ОІ. Імунологічні підтипи міастенії серед дорослих хворих в Україні. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018; 1 (118): 44–46.

12. Кальбус ОІ. Клініко-імунологічні співставлення у хворих на міастенію. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018; 1 (10): 135–138.

13. Кальбус ОІ. Прогнозування тяжкості перебігу міастенії. Український медичний часопис. 2019; 5 (2) (133): 27–30.

14. Кальбус ОІ. Імунологічні маркери розвитку міастенії. Український медичний часопис. 2019; 2 (2) (130): 24–26.

15. Кальбус ОІ. Показники оксидантного та нітрозинного стресу при генералізованій міастенії. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 3 (152): 121–127.
16. Кальбус ОІ. Клініко-нейропсихологічні зміни та їх вплив на якість життя у хворих на міастенію. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018; 4 (13): 78–82.
17. Кальбус ОІ. Оцінка тривожності у хворих на міастенію. Буковинський медичний вісник. 2018; 1 (85): 46–51.
18. Кальбус ОІ. Вивчення депресивних порушень у хворих на міастенію. ScienceRise: Medical Science. 2018; 1 (21): 32–34.
19. Кальбус ОІ. Психо-емоційні зміни у хворих на міастенію. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 4 (154): 97–101.
20. Кальбус ОІ. Оцінка особистісної тривожності у хворих на міастенію. Український медичний часопис. 2019; 3 (2) (131): 28–30.
21. Кальбус ОІ. Оцінка якості життя у хворих на міастенію. ScienceRise: Medical Science. 2018; 2 (22): 24–27.
22. Кальбус ОІ. Вивчення якості життя та тривожності у хворих на міастенію (клініко-параклінічні співставлення). ScienceRise: Medical Science. 2018; 3 (23): 10–13.
23. Кальбус ОІ. Вивчення показників якості життя в залежності від нейропсихологічних змін у хворих на міастенію. ScienceRise: Medical Science. 2018; 4 (24): 28–31.
24. Кальбус ОІ. Показники якості життя у хворих на міастенію. Буковинський медичний вісник. 2019; 2 (90): 3–9.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

25. Кальбус АІ, Шастун НП, Погорелов АВ, Бараненко АМ, Петров АС. Уровень тревожности у больных миастенией. Международный неврологический журнал. 2016; 3 (81): 147–148.
(Здобувачем проведено збирання даних, статистичне оброблення та аналіз отриманих результатів, написано тези та сформульовано висновки).
26. Кальбус АІ, Школьник ВМ, Сидоренко ДВ, Гуца ІА. Депрессивные нарушения у больных миастенией. Международный неврологический журнал. 2016; 3 (81): 148.
(Здобувачем проведено збирання даних, статистичне оброблення та аналіз отриманих результатів, написано тези та сформульовано висновки).
27. Kalbus O, Somilo O. Anxiety and depression in myasthenia gravis patients. European Journal of Neurology. 2019; 26: 506.
(Здобувачем проведено збирання даних, статистичне оброблення та аналіз отриманих результатів, написано тези та сформульовано висновки).
28. Kalbus O. Epidemiology of myasthenia gravis in the Dnipropetrovsk Region, Ukraine. European Journal of Neurology. 2016; 23: P21150.
29. Kalbus O. Anxiety and depression among myasthenia gravis patients. European Journal of Neurology. 2016; 23: P21151.

30. Kalbus O. Immunological subtypes of myasthenia gravis among Ukrainian population (pilot study). European Journal of Neurology. 2016; 23: P21149.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

31. Кальбус ОІ, Школьник ВМ, Погорєлов ОВ, Бараненко ОМ, Шастун ПН, Пашковський ВІ та ін. Сучасні підходи до діагностики та лікування міастенії (метод. рекомендації). Київ: Укр. центр науково-медичної інформ. та пат.-ліценз. роботи; 2017. 21с. 107.15/259.16.

(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, збирання й аналіз епідеміологічних даних, здійснено підготовку до друку).

32. Школьник ВМ, Кальбус АІ, Погорєлов АВ, Бараненко АМ. Миастения: современные подходы к диагностике и лечению. Український неврологічний журнал. 2014; 2: 12–17.

(Здобувачем здійснено аналіз літературних джерел, підготовку до друку).

АНОТАЦІЯ

Кальбус О. І. Клініко-патогенетична характеристика та прогнозування перебігу міастенії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України. – Київ, 2020.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове науково-практичне вирішення проблеми ранньої діагностики та прогнозування перебігу міастенії, яке ґрунтується на даних комплексного клінічного, епідеміологічного, імунологічного, біохімічного, нейропсихологічного дослідження, що дали змогу розробити прогностичну модель перебігу міастенії.

Визначено медико-статистичні та клініко-епідеміологічні характеристики поширеності міастенії в регіонах України. Уточнено роль клінічних, імунологічних факторів, а також доведено роль оксидантного стресу в розвитку та прогресуванні міастенії. Вивчено структуру коморбідності при міастенії. Уточнено статеві-вікові аспекти дебюту міастенії. Визначено особливості психоемоційних змін у хворих на міастенію, а також факторів, що впливають на їх розвиток. Встановлено предиктори низької виживаності та летальності при міастенії.

Встановлено, що призначення імуномодулюючого лікування знижує відносні шанси тяжкого перебігу міастенії.

Показано, що у структурі коморбідних станів у хворих на міастенію домінували серцево-судинні захворювання, хвороби шлунково-кишкового тракту та автоімунний тиреоїдит.

Підтверджено, що провідним імунологічним маркером розвитку міастенії є антитіла до рецепторів ацетилхоліну та антитіла до м'язово-специфічної тирозинкінази. Доведено, що антитіла до титину асоціюються з наявністю тимом, а антитіла до SOX1 можуть асоціюватися з автоімунним тиреоїдитом.

Встановлено, що пригнічення синтезу відновленого глутатіону та його ферментів, зниження рівня білків теплового шоку HSP-70, підвищення синтезу нітротирозину достовірно призводять до погіршення клінічних проявів міастенії.

У результаті роботи розроблено багатофакторну прогностичну модель перебігу міастенії з урахуванням її імунологічного підтипу.

Ключові слова: міастенія, антитіла, поширеність, оксидантний стрес, якість життя, прогнозування перебігу, коморбідність.

АННОТАЦИЯ

Кальбус А. И. Клинико-патогенетическая характеристика и прогнозирование течения миастении. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.15 – нервные болезни. Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МОЗ Украины. – Киев, 2020.

В диссертационной работе представлено теоретическое обобщение и новое научно-практическое решение проблемы ранней диагностики и прогнозирования течения миастении, основанное на данных комплексного клинического, эпидемиологического, иммунологического, биохимического, нейропсихологического исследования, что позволило разработать прогностическую модель течения миастении.

Определены медико-статистические и клинико-эпидемиологические характеристики распространенности миастении в регионах Украины. Уточнена роль клинических, иммунологических факторов, а также доказана роль оксидантного стресса в развитии и прогрессировании миастении. Изучена структура коморбидности при миастении. Уточнены половозрастные аспекты дебюта миастении. Определены особенности психоэмоциональных изменений у больных миастенией, а также факторов, влияющих на их развитие. Установлены предикторы низкой выживаемости и летальности при миастении.

Установлено, что назначение иммуномодулирующего лечения снижает относительные шансы тяжелого течения миастении.

Показано, что в структуре коморбидных состояний у больных миастенией доминировали сердечно-сосудистые заболевания, болезни желудочно-кишечного тракта и аутоиммунный тиреоидит.

Подтверждено, что ведущим иммунологическим маркером развития миастении являются антитела к рецепторам ацетилхолина и антитела к мышечно-специфической тирозинкиназе. Доказано, что антитела к титину ассоциируются с наличием тимомы, а антитела к SOX1 могут ассоциироваться с аутоиммунным тиреоидитом.

Установлено, что подавление синтеза восстановленного глутатиона и его ферментов, снижение уровня белков теплового шока HSP-70, повышение синтеза нитротирозина достоверно приводят к ухудшению клинических проявлений миастении.

В результате работы разработана многофакторная прогностическая модель течения миастении с учетом ее иммунологического подтипа.

Ключевые слова: миастения, антитела, распространенность, оксидантный стресс, качество жизни, прогнозирование течения, коморбидность.

SUMMARY

Kalbus O.I. Clinical and pathogenetic characteristics and prognosis of myasthenia gravis. - Manuscript.

Thesis for obtaining the academic degree of doctor of medical sciences in speciality 14.01.15 - nervous diseases. National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk of the Ministry of Health of Ukraine. - Kyiv, 2020.

The dissertation presents a theoretical generalization and a new scientific and practical solution to the problem of early diagnosis and prognosis of myasthenia gravis, based on data from a comprehensive clinical, epidemiological, immunological, biochemical, neuropsychological study, which allowed to develop a prognostic model of myasthenia gravis.

Medical and statistical, clinical and epidemiological characteristics of the prevalence of myasthenia gravis in the regions of Ukraine have been determined. The role of clinical and immunological factors has been clarified, as well as the role of oxidative stress in the development and progression of myasthenia gravis. The structure of comorbidity in myasthenia gravis was studied. Clarification of gender and age aspects of the onset of myasthenia gravis. Features of psycho-emotional changes in patients with myasthenia gravis, as well as factors influencing their development have been identified. Predictors of low survival and mortality in myasthenia gravis have been established.

It was found that the average annual prevalence of myasthenia gravis in Ukraine was 5.16 (95% CI 4.79 - 5.53) per 100 thousand population and ranged from 2.97 to 6.70 per 100 thousand population (respectively in Volyn and Dnipropetrovsk regions). It was established that the peak of the general incidence (prevalence) of myasthenia in women was within the age range from 20 to 30 years ($p < 0.001$) inclusively, which accounts for almost a third of the examined cases (28.2%), while in every fifth male (21.5%) the peak was from 50 to 60 years ($p < 0.001$), inclusively.

The thesis is based on data from comprehensive examination of 182 adult patients with myasthenia gravis aged 18 to 73 years. Two peaks of myasthenia gravis debut were discovered: the early (20–40 years old) - typical for females; and the late (50–70 years old) - typical for patients of both sexes. In vast majority of patients, myasthenia debuted monosymptomatically (81.3% of cases), less often - bisymptomatically (18.7%).

I the structure of comorbidity in patients with myasthenia gravis cardiovascular diseases, diseases of the gastrointestinal tract and the autoimmune thyroiditis dominated.

It was found that prescribing immunomodulating treatment reduces the chances of severe myasthenia gravis (OR = 0.52 (95.0% CI 0.14 - 0.90), $p = 0.032$) and also reduces the chances of fatal cases (OR = 0.36 (95, 0% CI 0.02 - 0.70), $p = 0.049$).

Antibodies to acetylcholine receptors, which were found in 68.1% of patients (including 73.5% with generalized and 45.7% with ocular form) are the leading immunological markers of the development of myasthenia. While there were antibodies to muscle-specific tyrosine kinase found in 16% in patients of the general sample, they were absent among patients with ocular myasthenia gravis. There were no detected cases of simultaneous antibodies to acetylcholine receptors and to muscle-specific tyrosine kinase.

The increase in the titer of antibodies to acetylcholine receptors was associated with the increase of clinical manifestations. Increase in the titer of antibodies to muscle-specific tyrosine kinase led to a worsening of the clinical manifestations in patients with subclass B of the generalized myasthenia, due to the increased bulbar and / or orofacial symptoms.

Additionally, it is appropriate to determine the presence of antibodies to titin in patients with myasthenia gravis, in whom thymic changes were not revealed during the imaging of the anterior mediastinum.

Antibodies to SOX1 were found in patients with autoimmune thyroiditis, so these antibodies are not only the markers of paraneoplastic processes, but also of the systemic autoimmune disorders.

One of the factors associated with the increase of degree of personal and reactive anxiety, as well as with the level of depression, was the degree of clinical manifestations of myasthenia gravis. The presence and the titer of antibodies to acetylcholine receptors correlated with the level of anxiety (both personal and reactive), as well as with the level of depression - the degree of which it also correlated with the titer of antibodies to muscle-specific tyrosine kinase. The data obtained may indicate a systemic nature of the disorders in the development of myasthenia gravis.

It has been established that the quality of life in myasthenia gravis patients depends on the degree of clinical manifestations of the disease, on the depth of psycho-emotional disorders, as well as on the titer of antibodies to acetylcholine receptors and muscle-specific tyrosine kinase, which can indicate a systemic nature of myasthenic and non-myasthenic manifestations.

It was found that the suppression of the synthesis of reduced glutathione and its enzymes, reducing the level of heat shock proteins HSP70, increasing the synthesis of nitrotyrosine significantly lead to a worsening of the clinical manifestations of myasthenia gravis.

As a result of this research predictors of the severe course of myasthenia gravis were determined.

Multifactorial prognostic model for the severe course of myasthenia that takes into account immunological subtype of a disease is developed as a result of this thesis.

Key words: myasthenia gravis, antibodies, prevalence, oxidative stress, quality of life, prognosis, comorbidity.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

25% - 25 процентиля	GSH – відновлений глутатіон
75% - 75 процентиля	GSSG – окиснений глутатіон
ВШ – відношення шансів	HSP – білки теплового шоку
ГПО – глутатіон-пероксидаза	HSP70 – білки теплового шоку вагою 70 кДа
ГР – глутатіон-редуктаза	KW-H – критерій Краскела – Уолліса
ГТ – глутатіон-S-трансфераза	M – середнє арифметичне
МГ – міастенія гравіс	Me - медіана
ОС – оксидантний стрес	MG-ADL – шкала повсякденної активності при міастенії
ОТ – особистісна тривожність	MGFA – Фундація міастенії Америки
РТ – реактивна тривожність	MuSK – м'язово-специфічна тирозинкіназа
ВШ – відношення шансів	QMG – кількісна шкала оцінювання міастенії
ГПО – глутатіон-пероксидаза	SD – стандартне відхилення
ГР – глутатіон-редуктаза	Se – чутливість
ГТ – глутатіон-S-трансфераза	SH-групи – сульфгідрильні групи
МГ – міастенія гравіс	Sr – специфічність
НС – нітрозиновий стрес	t – критерій Стюдента
ОС – оксидантний стрес	U – критерій Манна – Уїтні
ОТ – особистісна тривожність	ρ – коефіцієнт рангової кореляції
АВ – антитіла	Спірмена
AchR – рецептори ацетилхоліну	χ^2 - χ^2 -квадрат Пірсона
AUC – площа під ROC-кривою	
BDI – шкала втомлюваності Бека	
FSS – шкала втомлюваності	