

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД
«ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КАЛЬБУС Олександр Іванович

УДК 616.74+616.8]-009.17-036.8-037

ДИСЕРТАЦІЯ

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

222 - медицина
14.01.15 – нервові хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 О.І. Кальбус

Науковий консультант: **Школьник Валерій Маркович,**
доктор медичних наук, професор



Київ – 2020

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. – ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (виконання роботи), Дніпро; Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (захист), Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена вивченню поширеності міастенії в окремих регіонах України, доповненню знань про патогенез міастенії та розв'язанню проблеми визначення основних факторів, що призводять до прогресування захворювання на основі даних епідеміологічного, імунологічного, біохімічного, нейропсихологічного досліджень з використанням сучасних статистичних методів обробки даних.

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

Міастенія – найбільш часте захворювання нервово-м'язового синапсу, що розвивається внаслідок вироблення автоантитіл до рецепторів ацетилхоліну або м'язово-специфічної тирозин-кінази. Існують відомості й про інші автоантитіла, проте їх роль залишається до кінця не вивченою.

Поширеність міастенії зростає протягом останніх десятиліть. Це пов'язано, з одного боку, з покращенням діагностики, а з іншого – з удосконаленням лікувальних підходів, що сприяє поліпшенню прогнозу

захворювання в цілому. Структурних даних щодо поширеності міастенії в Україні не було.

В основу роботи покладено дані комплексного обстеження 182 дорослих хворих на міастенію у віці від 18 до 73 років.

Виявлено 2 піки дебюту міастенії: ранній (20-40 років) – характерний для осіб жіночої статі та пізній (50-70 років) – характерний для хворих обох статей.

Найчастіше міастенія дебютує з двоїння та/або птозу, а найрідше – з порушення жування. В абсолютної більшості хворих міастенія дебютувала моносимптомно (81,3% випадків), рідше – бісимптомно (18,7%).

У структурі коморбідних станів у хворих на міастенію домінували серцево-судинні захворювання, хвороби шлунково-кишкового тракту та автоімунний тиреоїдит, що необхідно враховувати при підборі лікування.

Установлено, що автоімунний тиреоїдит реєструвався в 45,7% хворих на очну та в 20,9% хворих на генералізовану міастенію, що може свідчити про системність автоімунних порушень.

Визначено, що імуномодулююче лікування було призначено лише 28% хворих із загальної вибірки, жодному пацієнту з очною формою міастенії та 34,7% хворих з генералізованою міастенією. Призначення імуномодулюючого лікування знижує відносні шанси тяжкого перебігу міастенії (ВШ=0,52 (95,0 % ДІ 0,14 - 0,90), $p=0,032$), а також знижує шанси летальних випадків захворювання (ВШ=0,36 (95,0 % ДІ 0,02 - 0,70), $p=0,049$).

За даними епідеміологічного дослідження в 10 областях України, середньорічний рівень поширеності міастенії в Україні становив 5,16 (95 % ДІ 4,79 - 5,53) на 100 тисяч населення і мав коливання від 2,97 до 6,70 на 100 тис. населення (відповідно у Волинській та Дніпропетровській областях). Значна варіабельність залежно від території проживання хворих може свідчити про різний рівень надання медичної допомоги та обліку хворих на міастенію в різних регіонах. Поширеність міастенії в Україні є нижчою порівняно з даними інших країн, що може свідчити про недостатній рівень діагностики та обліку хворих з цією нозологією.

Установлено, що піком загальної захворюваності (поширеності) на міастенію 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 ($p < 0,001$).

Провідним 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 формою). У 16% хворих загальної вибірки визначалися антитіла до м'язово-специфічної тирозин-кінази, при цьому вони були відсутні серед хворих на очну міастенію. У хворих одночасно не визначалися антитіла до рецепторів ацетилхоліну та до м'язово-специфічної тирозин-кінази.

Зростання титру антитіл до рецепторів ацетилхоліну асоціювалося зі зростанням глибини клінічних проявів. Збільшення титру антитіл до м'язово-специфічної тирозин-кінази призводило до погіршення клінічних проявів у хворих з підкласом В генералізованої міастенії за рахунок посилення бульбарної та/або орофасіальної симптоматики.

Пацієнтам з міастенією, в яких при проведенні візуалізації органів переднього середостіння не виявлено змін з боку тимуса, доцільно додатково визначати наявність антитіл до титину, які є маркерами субклінічних змін у тимусі.

Антитіла до SOX1 виявлялися у хворих з автоімунним тиреоїдитом, що може бути ознакою того, що зазначені антитіла є не лише маркером паранеопластичних процесів, але й системних автоімунних порушень.

Одним з факторів, що асоціювався зі зростанням ступеня особистісної та реактивної тривожності, а також з рівнем депресії, був ступінь клінічних проявів міастенії. Наявність та титр антитіл до рецепторів ацетилхоліну корелювали з рівнем тривожності (як особистісної, так і реактивної), а також з рівнем депресії, ступінь якої також корелював з титром антитіл до м'язово-

специфічної тирозин-кінази. Отримані дані можуть свідчити про системний характер порушень при розвитку міастенії.

Установлено, що якість життя при міастенії залежить від ступеня клінічних проявів захворювання, від глибини психоемоційних порушень, а також від титру антитіл до рецепторів ацетилхоліну й м'язово-специфічної тирозин-кінази, що може свідчити про системність міастенічних та неміастенічних проявів.

Визначено, що при генералізованій міастенії відбувається пригнічення синтезу відновленого глутатіону та його ферментів, з посиленням цього пригнічення при наростанні ступеня клінічних проявів захворювання, а рівень окисненої форми глутатіону, яка є потужним промотором метаболічних перетворень у системі антиоксидантного захисту, підвищується при тяжких формах міастенії.

Установлено, що рівень білка теплового шоку HSP70 у хворих з класом II міастенії суттєво перевищує показник контрольної групи ($p < 0,01$), а у хворих з класом IV міастенії відбувається пригнічення його синтезу. Отже, рівні білків теплового шоку, що характеризуються здатністю модулювати різні види імунітету й відновлювати структуру пошкоджених протеїнів, зокрема й у рецепторах, підвищуються при менш тяжких формах захворювання, тобто відбувається активація захисних та компенсаторних механізмів організму, яка поступово виснажується зі зростанням тяжкості міастенії.

У результаті рангового кореляційного аналізу показано, що тяжкий перебіг міастенії статистично значуще пов'язаний з титром антитіл до рецепторів ацетилхоліну ($\rho = 0,34$; $p < 0,001$), результатами оцінки за шкалою повсякденної активності ($\rho = 0,41$; $p < 0,001$), втомлюваності ($\rho = 0,36$; $p < 0,001$), якості життя ($\rho = 0,41$; $p < 0,001$), рівнем депресії ($\rho = 0,40$; $p < 0,001$), рівнем ситуативної ($\rho = 0,40$; $p < 0,001$) та особистісної тривожності ($\rho = 0,36$; $p < 0,001$).

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

За результатами проведеного аналізу даних розроблено модель прогнозування тяжкого перебігу захворювання у хворих на міастенію.

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

ANNOTATION

Kalbus O.I. The clinical and pathogenetic features and prognosis of myasthenia gravis. – The qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for the scientific degree for the doctor of medical sciences of the nervous diseases specialty 14.01.15. – SI «Dnipropetrovsk medical academy of the Health Ministry of Ukraine» (Implementation of the thesis), Dnipro; Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine (defense), Kyiv, 2020.

This thesis is devoted to studying the prevalence of myasthenia gravis in certain regions of Ukraine, enhancing the current understanding of the pathogenesis of myasthenia gravis, and solving the problem of determining the main factors leading to the disease progression, based on the epidemiological, immunological, biochemical and the neuropsychological studies, using the existing statistical data processing methods.

Medical-statistical and clinical-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.

Myasthenia gravis is the most frequent neuromuscular synapse disease that develops as a result of the production of autoantibodies to acetylcholine receptors or to the muscle-specific tyrosine kinase. And while there are indications as to other autoantibodies, their role remains understudied.

The prevalence of myasthenia has been increasing over the last decades. This is due, on one hand, to the improvement of the diagnostics, and on the other – to the improvement of therapeutic approaches, which lead to the improvement of the prognosis of the disease overall. There were no structural data on the prevalence of myasthenia gravis in Ukraine.

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.

Most often, myasthenia gravis debuts with double vision and/or ptosis, and least often - with chewing disorders. In vast majority of patients, myasthenia solemnly debuted monosymptomatically (81.3% of cases), less often - bisymptomatically (18.7%).

The structure of comorbid conditions in patients with myasthenia was dominated by the cardiovascular diseases, diseases of the gastrointestinal tract and the auto-thyroiditis: all of which must be taken into account when choosing a treatment.

It was found that autoimmune thyroiditis was registered in 45.7% of patients with ocular form and in 20.9% of patients with generalized form of myasthenia gravis, which may indicate systemic nature of autoimmune disorders.

Immunomodulatory treatment was prescribed only to 28% of patients of the total sample, to one patient with ocular myasthenia gravis and to 34.7% of patients with generalized myasthenia gravis. Prescribing immunomodulating treatment reduces the relative chances of severe myasthenia gravis (OS = 0.52 (95.0% CI 0.14

- 0.90), $p = 0.032$) and also reduces the chances of fatal cases (OS = 0.36 (95, 0% CI 0.02 - 0.70), $p = 0.049$).

According to an epidemiological study in 10 regions of Ukraine, the average annual prevalence of myasthenia gravis in Ukraine was 5.16 (95% CI 4.79 - 5.53) per 100,000 populations and ranged from 2.97 to 6.70 per 100 thousand of population (respectively in the Volyn and Dnepropetrovsk regions). Significant variability, depending on the region of residence of patients, may indicate a varied level of medical care and registration of patients with myasthenia gravis in different regions. The prevalence of myasthenia gravis in Ukraine is lower compared to the data from other countries, which may indicate insufficient level of diagnosis and the record of patients with this nosology.

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.

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 acecloline 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 titinium in patients with myasthenia gravis, in whom thymic changes were not

revealed during the imaging of the anterior mediastinal organs. These are markers of subclinical changes in the thymus.

Antibodies to SOX1 were found in patients with autoimmune thyroiditis, which may be a sign that 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 individual 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 has been determined that with generalized myasthenia gravis, occurs the inhibition of the synthesis of reduced glutathione and its enzymes, with an increase in this inhibition correlates with an increase in the degree of clinical manifestations of the disease, and the level of the oxidized form of glutathione, which is a powerful promoter of metabolic transformations in the antioxidant defense system, increases with severe forms of myasthenia gravis

It was established that the level of the heat shock protein HSP70 in patients with class II of myasthenia gravis significantly exceeds that of the control group ($p < 0.01$), and in patients with class IV myasthenia gravis occurs the inhibition of the protein's synthesis. So heat shock proteins, characterized by the ability to modulate various types of immunity and restore the structure of damaged proteins, as well as in receptors, increase with less severe forms of the disease, that is, the protective and

compensatory mechanisms of the body are activated, which gradually deplete with increasing severity of myasthenia gravis.

According to the results of the data analysis, a model for predicting the severe course of the disease in patients with myasthenia has been developed.

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

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. Статеві-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 нітросинового 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 НІ, 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, Погорелов 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, Погорелов 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).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	С.
	2
ЗМІСТ.....	14
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	27
1.1. Загальна характеристика міастенії: епідеміологія, клінічні форми та прояви.....	27
1.2. Діагностичні підходи при міастенії.....	36
1.3. Роль оксидантного стресу та білків теплового шоку при міастенії	49
1.4. Психоемоційні зміни у хворих на міастенію.....	51
1.5. Сучасні підходи до лікування міастенії.....	54
1.5.1. Симптоматичне лікування.....	54
1.5.2. Імуномодуюча терапія.....	54
1.5.3. Короткострокова терапія.....	59
1.5.4. Хірургічне лікування.....	60
РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	62
2.1. Загальна характеристика обстежених хворих.....	62
2.1.1. Визначення піків перших симптомів (установлення захворювання).....	66
2.1.2. Частота супутньої патології та перших симптомів	71
2.1.3. Характеристика лікування, що отримували хворі.....	76
2.2. Матеріал та методи дослідження.....	79
2.2.1. Клінічні методи обстеження хворих.....	79
2.2.2. Лабораторні методи.....	87

2.2.3.	Нейропсихологічне обстеження та оцінка якості життя.....	88
2.2.4.	Статистичні методи дослідження.....	90
РОЗДІЛ 3.	МЕДИКО-СТАТИСТИЧНІ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОШИРНОСТІ МІАСТЕНІЇ В УКРАЇНІ.....	96
3.1.	Загальна характеристика вибіркової сукупності для оцінки поширеності міастенії в Україні.....	96
3.2.	Характеристика поширеності міастенії в Україні залежно від території, місця проживання, віку та статі.....	104
3.3.	Розподіл когорти обстежених за рівнями поширеності міастенії за результатами кластерного аналізу.....	126
3.4.	Аналіз часу до настання інвалідності (аналіз дожиття без інвалідності) в обстежених хворих на міастенію.....	131
РОЗДІЛ 4.	КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МІАСТЕНІЇ.....	144
4.1.	Оцінка тяжкості міастенії за шкалою QMG.....	144
4.2.	Вивчення повсякденної активності у хворих на міастенію.....	149
4.3.	Оцінка втомлюваності у хворих на міастенію.....	153
РОЗДІЛ 5.	ІМУНОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ РОЗВИТКУ МІАСТЕНІЇ...	162
РОЗДІЛ 6.	ПОКАЗНИКИ ОКСИДАНТНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНУ МІАСТЕНІЮ.....	176
РОЗДІЛ 7.	ПСИХОЕМОЦІЙНІ ЗМІНИ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА МІАСТЕНІЮ.....	201

7.1.	Особистісна тривожність у хворих на міастенію.....	201
7.2.	Реактивна тривожність у хворих на міастенію.....	206
7.3.	Депресивні прояви у хворих на міастенію.....	211
7.4.	Оцінка якості життя у хворих на міастенію.....	217
РОЗДІЛ 8	ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ МІАСТЕНІЇ	224
8.1.	ROC-аналіз імунологічних маркерів розвитку міастенії.....	224
8.2.	Прогностична модель тяжкого перебігу міастенії...	228
	УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	242
	ВИСНОВКИ.....	269
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	273
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	275
	ДОДАТКИ.....	308

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AB – антитіла;	ρ – коефіцієнт рангової кореляції
AchR – рецептори ацетилхоліну;	Спірмена;
AUC – площа під ROC-кривою;	АХЕП – антихолінестеразні
BDI – шкала втомлюваності Бека;	препарати;
FSS – шкала втомлюваності;	ВШ – відношення шансів;
GSH – відновлений глутатіон;	ГПО – глутатіон-пероксидаза;
GSSG – окиснений глутатіон;	ГР– глутатіон-редуктаза;
HSP – білки теплового шоку;	ГТ – глутатіон-S-трансфераза;
HSP70 – білки теплового шоку вагою	ЕОМ – екстраокулярні м’язи;
70 кДа;	МГ – міастенія гравіс;
KW-N – критерій Краскела –	НМС – нервово-м’язовий синапс;
Уолліса;	НС – нітрозиновий стрес;
<i>M</i> – середнє арифметичне;	ОМ – очна міастенія;
<i>Me</i> – медіана;	ОС – оксидантний стрес;
MG-ADL – шкала повсякденної	ОТ – особистісна тривожність;
активності при міастенії;	РТ – реактивна тривожність.
MGFA – Фундація міастенії	
Америци;	
MuSK – м’язово-специфічна	
тирозин-кіназа;	
QMG – кількісна шкала оцінки	
міастенії;	
RNS – ритмічна нервова стимуляція;	
SD – стандартне відхилення;	
Se – чутливість;	
SH-групи – сульфгідрильні групи;	
Sp – специфічність;	
t – критерій Стьюдента;	
U – критерій Манна – Уїтні;	

ВСТУП

Актуальність теми. Міастенія (міастенія гравіс, МГ) – найбільш часте первинне захворювання нервово-м'язової передачі, в основі якої лежить ураження постсинаптичної мембрани [1-5]. В абсолютній більшості пацієнтів – це набуте захворювання, проте в незначній частині хворих воно розвивається внаслідок генетичного дефекту [1, 3, 6]

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) [1, 3, 5, 7].

Протягом останніх десятиліть захворюваність та поширеність міастенії постійно зростає головним чином через покращення діагностики, розширення терапевтичних можливостей та покращення прогнозу захворювання в цілому [3, 8-15]. Епідеміологічні показники МГ широко варіюють, головним чином через різний підхід до обліку хворих у різних країнах. У США поширеність міастенії становить близько 20 випадків на 100 тис. населення [9], у Хорватії - поширеність міастенії становила 10,19 випадка на 100 тис. населення, а захворюваність - 0,63 випадка на 100 тис. населення на рік [10], в Австралії поширеність міастенії досягала 11,71 випадка на 100 тис. населення, а захворюваність – 2,49 випадка на 100 тис. населення на рік [11], у Канаді (провінція Онтаріо) захворюваність на міастенію становила 2,3 випадка на 100 тис. населення на рік [12]. Захворюваність на міастенію в Кореї становила 0,69 випадка на 100 тис. населення на рік, а поширеність досягала 12,99 випадка на 100 тис. населення [13]. Захворюваність на міастенію в Англії становила 1,76 випадка на 100 тис. населення на рік [14], у Словаччині - 1,74 випадка на 100 тис. населення на рік, а поширеність досягала 24,75 випадка на 100 тис. населення [15]. Епідеміологічні дані щодо

поширеності МГ в Україні є в поодиноких наукових публікаціях та потребують уточнення [7].

Не викликає сумнівів автоімунна природа МГ [1-4, 7, 16]. Установлено, що до 85% хворих на генералізовану МГ та до 50% хворих на очну форму МГ мають антитіла до рецепторів ацетилхоліну (acetylcholine receptors, AchR) [3, 6, 16-18]. Незважаючи на те, що зазначені антитіла були вперше описані понад 40 років назад, суперечливим та до кінця не вивченим залишається питання щодо взаємозалежності між їх титром та ступенем клінічних проявів, що потребує подальшого вивчення [19-21].

Другими за частотою після антитіл до AchR у хворих на МГ виявляються антитіла до м'язово-специфічної тирозин-кінази (muscle specific tyrosine-kinase, MuSK), які зустрічаються приблизно в 7% хворих, здебільшого з генералізованою МГ [1, 3, 7, 22]. Суперечливими залишаються дані щодо їх ролі в розвитку очної МГ [23]. Крім того, до кінця не вивчено вплив титру зазначених антитіл на ступінь клінічних проявів при міастенії [3, 22, 24].

На цей час описані й інші антитіла, що зустрічаються при МГ (антитіла до титину, LRP4, SOX1 тощо), проте їх значення потребує подальшого вивчення для удосконалення діагностики та прогнозування перебігу захворювання [25-28].

У дослідженнях останніх років встановлено, що в патогенезі більшості захворювань важливу роль відіграє оксидантний стрес (ОС), що призводить до пошкодження мембран, змін проліферації клітин, метаболізму, фагоцитозу, транспортування електронів тощо [29, 30-32]. Незважаючи на те, що роль ОС у патогенезі міастенії вивчено недостатньо, проте є окремі дані про роль реактивного кисню в інактивації AchR та зміні їх структури при МГ [33, 34]. У поодиноких публікаціях існують вказівки, що MuSK-рецептори можуть бути ще більш чутливими до ОС, ніж рецептори до AchR [34, 35].

Перспективним на цей час є вивчення 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 тощо [36].

Серед білків теплового шоку особливе місце посідають білки HSP з молекулярною масою 70кДа (HSP 70) [36-41]. Існують дані про захисні властивості зазначених білків (за рахунок здатності відновлювати пошкоджені молекули та структури) [41]. Роль HSP 70 у розвитку міастенії до цього часу не вивчалася, проте потенційно вони можуть відгравати роль у розвитку міастенії.

Ураховуючи мультифакторність та полісимптомність МГ, можна виділити певні фактори прогресування або тяжкого перебігу міастенії. Проте моделювання перебігу МГ зустрічається в поодиноких наукових роботах та є перспективним на цей час [42-44].

Таким чином, тема дисертаційної роботи є актуальною та перспективною з наукової та практичної точки зору.

МГ є хронічним прогресуючим неврологічним захворюванням, а отже, як і більшість хронічних захворювань, може призводити до психоемоційних змін, що можуть передувати патогномонічним симптомам самої МГ, інколи – маскувати їх, що може призводити до розвитку псевдокризів, до неадекватного лікування міастенії тощо [45-47]. Провідну роль у структурі психоемоційних змін при МГ відіграють депресія та підвищена тривожність (особистісна – ОТ та реактивна – РТ) [47-49]. Суперечливими та до кінця не вивченими залишаються фактори, що впливають на їх розвиток, не вивчено особливості їх формування та взаємовпливів з клініко-імунологічними характеристиками МГ.

МГ, як й інші хронічні неврологічні захворювання, може призводити до стигматизації хворих, до обмежень у соціальному, побутовому, професійному та особистому житті. Все це може призводити

до погіршення якості життя хворих [50-52]. Проте фактори, що впливають на показники якості життя у хворих на МГ, вивчені недостатньо й потребують уточнення.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами

Робота виконана в рамках НДР кафедри: «Клініко-нейрофізіологічні особливості формування нейромедіаторних порушень в клініці нервових хвороб», № держреєстрації: 0114U000929, термін виконання: 01.2014-11.2018 та НДР «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, нітрозинового 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 статевих-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 аутоімунного 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 нітросинового 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 нітросинового 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., Погорєлов 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 самостійною 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.

РОЗДІЛ І

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Загальна характеристика міастенії: епідеміологія, клінічні форми та прояви

Міастенія (МГ) є найбільш поширеним розладом нервово-м'язових з'єднань. Це автоімунне захворювання, яке переважно пов'язане з ушкодженням AChR, що призводить до характерної стомлюваності та слабкості м'язів ока, бульбарних м'язів, органів дихання, аксіальних м'язів та кінцівок [1-7].

МГ є відносно нечастим захворюванням. Широка мінливість оприлюднених показників захворюваності та рівня поширеності базується на кількох епідеміологічних дослідженнях, проведених, головним чином, в Європі та США за останні 70 років [3, 8-15, 53, 54]. Як правило, обидва епідеміологічні показники зростають нелінійно протягом останніх кількох десятиліть. Найсуттєвіше збільшення відбулося приблизно в 1980 році. Це збільшення пов'язане з підвищенням рівня обізнаності про захворювання і покращеннями в діагностиці антитіл, удосконаленням епідеміологічної методології і лікування захворювання, що веде до кращого виживання. Метааналізи оцінюють захворюваність [8, 54].

Поширеність у середньому становить від 10 до 20 випадків на 100 000 населення на рік; також прогнозується, що поширеність з часом зростатиме за рахунок удосконалень у методах лікування та відповідного поліпшення виживання [8-15, 53, 54].

Існує бімодальний розподіл захворюваності на МГ за віком, що досягає піку приблизно в 30 років і потім знову у віці 50 років, з постійним зростанням захворюваності після цього [55-56].

Установлена більш висока частота захворюваності в жінок у молодшій віковій групі, що в цілому характерно й для інших автоімунних

розладів, і дещо вища частота захворювань, що спостерігається в чоловіків старшої вікової групи [3, 57].

МГ у неповнолітніх визначається як захворювання, що починається раніше 18-літнього віку і становить приблизно 10% усіх випадків захворюваності на МГ [53]. Про це найчастіше повідомляється в Східній Азії разом з високою часткою очної міастенії серед зазначеної когорти хворих [58].

Окрім зазначеної особливості, загалом існує порівняно однаковий географічний розподіл захворюваності та поширеності МГ як серед дорослих, так і серед дітей. Хоча МГ впливає на всі етнічні групи, серед людей африканського походження спостерігається дещо більша її поширеність, особливо міастенії, асоційованої з антитілами до м'язово-специфічної тирозин-кінази (MuSK) [59, 60]. Крім того, MuSK-асоційована міастенія також є більш поширеною в географічних місцях, ближчих до екватора [61].

В Україні існують лише поодинокі повідомлення щодо поширеності міастенії [7].

Поширеною, але неспецифічною характерною особливістю МГ є мінливе почуття слабкості, яку відзначають усі пацієнти, феномен, названий стомлюваністю. Пацієнти, як правило, повідомляють про погіршення симптомів при фізичному навантаженні або протягом дня, що свідчить про зниження функціональності при нервово-м'язовій передачі внаслідок втрати функціонуючих AChR [62, 63].

У пацієнтів з МГ також проявляється характерна слабкість через вибіркочуву уразливість певних груп м'язів при цьому розладі. У більшості пацієнтів (приблизно у двох третин) спочатку спостерігаються очні симптоми без знічних аномалій. Саме відсутність знічних змін є одним з основних диференціально-діагностичних факторів очної міастенії [1, 3, 64, 65].

Слабкість очних м'язів часто буває асиметричною та змінною. У той час, як ураження черепних нервів III, IV та VI призводить до достовірних та спрямованих диплопій, пацієнти з МГ часто відчують поєднання горизонтальної, вертикальної або діагональної диплопії. Таким же чином рівень опущення повік і ураження очей може значно змінюватися з часом [3, 66].

Приблизно в 75% пацієнтів у подальшому розвивається загальна слабкість, як правило, це стається протягом перших 2-3 років після перших проявів; генералізація може бути більш швидкою при MuSK-асоційованій МГ [57, 24, 67].

Коли захворювання стає генералізованим, відзначається схильність до ураження бульбарних, шийних і проксимальних м'язів кінцівок [64, 68, 69]. Приблизно від 10% до 15% пацієнтів можуть мати бульбарну дисфункцію [64]. Пацієнти можуть відчувати труднощі під час пережовування їжі, що викликані втомою щелеп. Окрім цього, процес ковтання може бути ускладненим через слабкість м'язів глотки, причому дисфагія рідини зустрічається частіше, ніж для твердих речовин. Через те, що в процесі задіяне м'яке піднебіння, деякі пацієнти описують стан, коли рідина може виходити через носову порожнину, або напади кашлю після їжі або пиття. Останнє трапляється через аспірацію [66].

Дизартрія може бути одним з провідних симптомів при МГ. Дати оцінку дизартрії можна в клініці, попросивши пацієнта порахувати вголос до 50 або до 100. Двостороння слабкість обличчя може привести до безвиразного обличчя, до проблем з посмішкою, до проблем з можливістю посвистіти й до неможливості повністю закрити повіки [1, 3, 66]

У незначної кількості пацієнтів може відзначатися опущення голови через слабкість шийних м'язів; ці клінічні прояви частіше зустрічається при MuSK-асоційованій МГ [3, 67, 68].

Коли виникає слабкість кінцівок, відбувається переважне залучення проксимальних м'язів, що може вплинути на здатність пацієнта піднімати руки догори, підніматися сходами або вставати з низького стільця [64, 66].

Слабкість дихальних м'язів може відстежуватись у 40% пацієнтів з МГ, що призводить до задишки під час фізичного навантаження або ортопное [64]. Приблизно в 15-20% пацієнтів з МГ може виникнути міастенічний криз, який визначається як дихальна недостатність, що вимагає використання або неінвазивної вентиляції з позитивним тиском, або штучної вентиляції легенів до клінічного поліпшення. Міастенічний криз частіше зустрічається при MuSK-асоційованій МГ [3, 22, 64, 67, 70]. Слабкість дихальних м'язів зазвичай пов'язана з одночасною слабкістю бульбарних і шийних м'язів [71]. У спеціалізованих лікувальних закладах існує можливість провести легеневу функціональну діагностику, включаючи примусову життєву ємність легень (FVC), середній тиск на вдиху (MIP) і середній тиск на видиху (MEP). FVC менше 20 мл/кг і MIP або MEP менше 40 см/H₂O пов'язані з наближенням міастенічного кризу [72]. Біля ліжка хворого вимірювання сили згинання шиї має прогностичну цінність у визначенні кризу, що наступає [1, 3, 71].

МГ класифікується за клінічним статусом (очна та генералізована форма), за тяжкістю захворювання (легке, середньо-тяжке, тяжке), за типом антитіл і будь-якою пов'язаною патологією тимуса [68].

Чиста очна МГ, яка призводить до птозу і/або диплопії, виникає приблизно в 20% випадків [57, 64]. Хоча пацієнтам з генералізованою МГ потрібно призначати лікування імунодепресантами, багатьох (проте не всіх) пацієнтів з очною МГ можна лікувати тільки за допомогою інгібіторів ацетилхолінестерази [66, 68, 73].

Міастенія гравіс (МГ) має схильність уражати екстраокулярні м'язи (ЕОМ) та *musculus levator palpebrae*. Приблизно в половини пацієнтів будуть спостерігатися симптоми слабкості очних м'язів як перший прояв МГ перед тим, як розів'ється загальна слабкість від початку, тоді як у

15%-49% пацієнтів слабкість залишиться на рівні очних м'язів, що й визначає очну форму міастенії (ОМ) [1, 3, 64, 74-76]. Важливо те, що, оскільки ОМ визначається поточними симптомами та ознаками, то пацієнта, який раніше мав генералізовану форму МГ, але тепер має виключно очні прояви захворювання, можна відповідно класифікувати як хворого на ОМ. Розподіл за віком та статтю пацієнтів з ОМ відображає демографію генералізованої форми МГ з превалюванням жінок, в яких хвороба настає до 40-ка років, та чоловіків, у яких ОМ розвивається в старшому віці [3, 57]. Очна форма міастенії, імовірно, є більш поширеною серед азіатського населення зі схильністю до настання в молодому віці, що дуже відрізняється від спостережень серед європейського та американського населення [77-80].

Ефекторний механізм пошкодження автоантитілами нервово-м'язового синапсу, ймовірно, може запускатися як при ОМ, так і при генералізованій МГ. Одноволоконна нейроміографія м'язів кінцівок пацієнтів з ОМ демонструє порушення нервово-м'язової передачі, підтверджуючи гіпотезу про те, що ОМ є просто менш тяжкою формою генералізованого захворювання, тим самим дозволяючи розглядати високу частоту очних симптомів лише як відображення чутливості функцій очних м'язів до порушення внаслідок наявних симптомів [1, 3, 81]. Намагаючись зрозуміти підвищену чутливість очних м'язів при перебігу захворювання на МГ, деякі дослідники помітили, що екстраокулярні м'язи (ЕОМ), на відміну від інших скелетних м'язів, експресують як ембріональні, так і дорослі ізоформи A ν hR, наводячи на думку, що, можливо, антигенні мішені, експресовані лише на нервово-м'язових синапсах очного м'яза, можуть бути відповідальними за ізольоване ураження очного м'яза внаслідок автоімунної атаки. Однак націленість автоантитіл на ембріональний рецептор загалом не може пояснювати диференційоване ураження [82].

Більш імовірним поясненням є те, що ЕОМ мають природні

властивості, які можуть піддавати їх ризику виникнення порушень нервово-м'язової передачі: а) ЕОМ мають менш зрілі синаптичні складки, що, у поєднанні з меншою щільністю AchR, здатне зменшити потенціал кінцевої пластинки і, тим самим, знизити фактор безпеки при нервово-м'язовій передачі; б) надзвичайно інтенсивна стимуляція мотонейронів також може зробити синапси ЕОМ більш піддатливими до збою в нервово-м'язовій передачі [83, 84]; в) більше 20% волокон ЕОМ мають нервово-м'язові синапси, які підтримують швидше тонічні, ніж спастичні м'язові скорочення. Оскільки скорочувальна сила цих тонічних волокон сильно залежить від амплітуди потенціалу кінцевої пластинки, то будь-яке зменшення амплітуди потенціалу кінцевої пластинки, що виникає внаслідок втрати AchR з причини МГ, може призвести до слабшого скорочення; г) внутрішні регулятори комплементу захищають постсинаптичну поверхню нервово-м'язового синапсу від пошкодження внаслідок МГ, опосередкованого комплементом. Рівні експресії цих регуляторів у ЕОМ є нижчими порівняно з нервово-м'язовими синапсами інших м'язів, що піддає ці синапси більшому, опосередкованому комплементом, ризику пошкодження внаслідок МГ [85, 86].

Причини вразливості м'яза-підіймача верхньої повіки набагато менш зрозумілі. Коли повіки відкриті, леватор перебуває в стані повторювальної активації, що може зробити його піддатливим до перевтоми при передачі збудження. Хоча леватор містить певні, стійкі до стомлення, типи м'язових волокон, аналогічні тим, які має ЕОМ, в анатомії синапсу не виявлено таких характеристик, що дозволять припустити збій у нервово-м'язовій передачі [87].

Щодо клінічних проявів, то, як правило, пацієнти мають будь-яку комбінацію безболісного мінливого одностороннього, двостороннього або навперемінного опущення повік у поєднанні з двоїнням. Навперемінний птоз в анамнезі є патогномонічним для МГ [88]. Симптоми зазвичай стають більш вираженими ближче до вечора та менш

вираженими уві сні та в стані спокою. Після того, як птоз доходить до рівня зіниці, у пацієнтів може з'явитися розмитість зору. Через гіперретракцію верхньої повіки пацієнти можуть скаржитися на подразнення очей. Хоча двоїння є найпоширенішим симптомом, деякі пацієнти можуть повідомити про запаморочення або нестабільність ходи, пов'язані з неузгодженістю рухів очей. Такі симптоми повинні ставати менш вираженими при закритті одного ока [89]. Деякі пацієнти мають підвищену чутливість до світла і приходять у кабінет лікаря в темних окулярах [1, 3].

Посилення птозу при збереженні погляду вгору є класичним результатом обстеження на МГ, а повторюване закривання та відкривання повік також може посилити птоз. Птоз може бути одностороннім або двостороннім і часто є асиметричним [89, 90]. Посилений птоз і ретракція повіки пов'язані із законом іннервації Герінга, який стверджує, що кожен леватор отримує однакову стимуляцію нейронів, призводячи до надлишкової стимуляції м'яза однієї повіки, більшої, ніж потрібно для її положення [91]. Симптом Когана (ретракція верхньої повіки у вигляді її посмикування) виявляється, коли пацієнтів просять дивитися вниз протягом 10-ти секунд з подальшим швидким переведенням погляду у вихідне положення. Птотична повіка демонструє миттєвий поштовх угору [92]. Повідомляється, що тест на виявлення симптому Когана має чутливість до 75%, а його специфічність наближається до 99%. Хибно-позитивні результати є рідкими і можуть бути диференційовані відсутністю значного коливання положень повік [93].

Слабкість *musculus orbicularis oculi* може бути оцінена примусовим закриттям повіки. При первинному примусовому закритті повіки закриваються щільно, але потім спостерігається незмикання очної щілини, яке може бути настільки серйозним, що буде видно склеру, це так звана пікова ознака [94]. Ураження *musculus orbicularis oculi* не

вважається ознакою генералізованої форми захворювання [95].

Офтальмопарез може бути наявний при будь-якій комбінації ураження м'язів, починаючи від паралічу окремих м'язів і закінчуючи зовнішньою офтальмоплегією. Ураження очей внаслідок МГ може імітувати численні окорухові порушення, включаючи слабкість верхнього косого м'яза [96] параліч окорухового нерва [97], ізольований параліч нижнього косого м'яза [98], між'ядерну офтальмоплегію [99-101], хронічну прогресуючу зовнішню офтальмоплегію тощо [102-104]. Окрім втоми від сакадичних рухів, яку можна спостерігати, коли швидкий рух очей починає сповільнюватися по мірі наближення до цілі [105-106], нормальна швидкість сакадичних рухів в обмеженому діапазоні при офтальмопарезі є важливою особливістю, яка відрізняє МГ від інших причин виникнення офтальмоплегії [107]. Ураховуючи різноманітність причин офтальмоплегії, діагноз МГ слід розглядати в будь-якого пацієнта з набутим безболісним порушенням рухливості очей. Важливо, що аномалії зіниць завжди повинні вести до розгляду інших діагнозів [1, 3].

Очні прояви МГ можуть імітувати основні розлади рухливості очей та птоз, однак така патологія, як правило, матиме інші, відмінні ознаки при обстеженні. На відміну від цього, ізольовані нейропатії окорухових черепних нервів може бути особливо важко відрізнити від ОМ, якщо не спостерігається явна втома. Мінливість тяжкості двоїння в анамнезі може бути корисною для виявлення ОМ. Офтальмопатія Грейвса може проявлятися як односторонньою, так і двосторонньою обмеженістю рухливості очей, але птоз відсутній. Якщо птоз наявний у пацієнтів з хворобою Грейвса, необхідно також ураховувати можливість супутньої МГ [108]. Пацієнти з ОМ, в яких з'явилося двоїння або вони є стійкими до лікування, повинні пройти обстеження стосовно офтальмопатії Грейвса з томографією очних орбіт. Хронічну прогресуючу зовнішню офтальмоплегію, яка проявляється птозом та офтальмоплегією, слід диференціювати від МГ поступовим її настанням, наявністю немінливого

симетричного позову та повільними сакадичними рухами. Ураження третього черепного нерва, синдром Горнера, сенільний позов легко диференціюються відсутністю значної мінливості симптомів, втомлюваності та супутніх патологій. Відсутність мінливості та втомлюваності або наявність болю, порушення функції зіниці або сенсорні прояви ставлять під сумнів діагноз МГ [108-109].

Як зазначалося вище, більшість пацієнтів з МГ вперше виявляють очні симптоми. Серед них у 12-80% буде розвиватися генералізоване захворювання, причому приблизно в 90% випадків це відбудеться протягом 2-3 років після постановки діагнозу [75, 110].

У більшості пацієнтів не можуть бути виявлені фактори, що сприяють розвитку захворювання. Проте інфекції, стрес, травми, порушення обміну речовин, застосування деяких медикаментів (наприклад, пеніциламіну) і вагітність та пологи - усі вони невеликою мірою можуть бути каталізаторами розвитку міастенії [69].

Із сучасними поліпшеними методами лікування тяжкість захворювання має тенденцію зменшуватися після перших 5 років хвороби. У більшості пацієнтів з МГ протягом перебігу хвороби буде виявлено принаймні одне загострення симптомів. Ці загострення можуть бути викликані інфекцією (зазвичай інфекцією верхніх дихальних шляхів), зменшенням дози ліків, які використовуються для лікування міастенії, застосуванням високих доз стероїдів (протягом перших 10-14 днів) при тяжкій або бульбарній МГ, прийомом деяких лікарських препаратів, які посилюють прояви міастенії, підвищеною температурою навколишнього середовища або емоційним стресом. Міастенічний криз виникає приблизно в 15-20% пацієнтів з МГ і більш імовірно на ранньому етапі розвитку захворювання, як правило, протягом перших 3 років після постановки діагнозу [70]. Приблизно в 30% пацієнтів з MuSK-асоційованою МГ спостерігається міастенічний криз; майже 70% цих кризів відбуваються протягом 6 місяців після появи перших симптомів

[111-114]. Рівень смертності при міастенічному кризі становить менше 5% і, як правило, спричинений ускладненнями госпіталізації та лікування [1, 3, 115].

Приблизно в 20% пацієнтів спостерігається повна або майже повна ремісія тривалістю не менше 6 місяців [3, 116, 117]. Більшість ремісій починається в перший рік після постановки діагнозу, але може статися набагато пізніше, середній інтервал між початком захворювання і ремісією становить 4 роки. Ремісія частіше зустрічається в неповнолітніх і серед жінок [57].

Статистика смертності при МГ різко зменшилася з часом. У період з 1940 по 1957 рік рівень смертності становив 31%, тоді як у період з 1966 по 1985 рік рівень смертності знизився до 7% [6]. На цей час рівень смертності при МГ становить від 0,06 до 0,89 смерті на мільйон осіб на рік. Основними причинами цього зниження є поліпшення інтенсивної терапії органів дихання і введення імуносупресивного лікування [1, 3, 58].

1.2. Діагностичні підходи при міастенії

Діагностика міастенії гравіс (МГ) залежить від клінічних симптомів, результатів обстеження та подальшого діагностичного тестування. У більшості випадків клініцист ставить діагноз МГ на основі неврологічного анамнезу та результатів обстежень, а діагностичні тести зазвичай проводяться для підтвердження клінічного діагнозу [1, 3, 7].

Тест з пакетом льоду. Цей тест зазвичай виконується офтальмологами і, як правило, вважається таким, що має достатню чутливість та специфічність, однак він здатний показувати більше хибно-позитивних та хибно-негативних результатів, ніж тест з неостигміну бромідом та/або едрфонію хлоридом. Цей тест часто застосовують у випадках, коли пацієнти старі або медично нестабільні для проведення тесту із зазначеними препаратами, або якщо вони недоступні [3, 118].

Методологія: холодний компрес, одноразова рукавичка або пакет, наповнений льодом, прикладається до птотичних очей протягом 1-2 хвилин. Зменшення птозу одразу після застосування льоду свідчить про позитивний результат [3, 118].

Низька температура інгібує активність ферменту ацетилхолінестерази, що призводить до сповільнення розпаду вивільненого ацетилхоліну в нервово-м'язовому синапсі (НМС), покращуючи, таким чином, здатність НМС до передачі збудження [3, 118].

Тест Когана на змикання повік. Цей тест характеризується короткочасною надмірною ретракцією повіки при різкому поверненні очей у вихідне положення після погляду донизу протягом певного часу [92] Повіка миттєво смикнеться вгору, після чого повернеться до свого попереднього положення. Ця ознака використовується для перевірки на МГ; однак вона не обов'язково свідчить про такий діагноз, бо може спостерігатися і при інших станах. Дослідження Singman et al. показало, що цей тест має 75% чутливість та 99% специфічність при перевірці на МГ [93].

Тест з антихолінестеразними засобами. Для проведення тесту у світі використовують едрофонію хлорид — це оборотний інгібітор ацетилхолінестерази короткої дії. В Україні використовують інший засіб з цієї ж групи – неостигміну бромід (прозерин), який є більш старим засобом. Зазначені засоби інгібують розпад ацетилхоліну, який є нейротрансмітером, що вивільняється на синапсі, збільшуючи, таким чином, наявність ацетилхоліну в синапсі, що призводить до посиленого зв'язування ацетилхоліну з постсинаптичними рецепторами, викликаючи зміну в іонних каналах; це приводить до генерування потенціалу дії. Тестування з едрофонієм було розпочато в 1950-х роках. Перед цим діагностичне тестування на МГ проводилося з фізостигміном та

неостигміном, обидва тести вперше були проведені Мері Уокер (Mary Walker) [3, 119, 120].

Тест з едрофонієм є корисним інструментом діагностики міастенії гравіс; однак він не може бути використаний для коригування лікування. Об'єктивний параметр для вимірювання слабкості м'язів має бути присутній при прийнятті рішення щодо доцільності цього тестування і ним, як правило, є птоз. Також може братися до уваги відповідь руху очей, але важко визначити, чи тест є позитивним, тільки якщо диплопія не знижується надзвичайно, що трапляється нечасто. Тому птоз — це найкращий критерій для вимірювання біля ліжка хворого при проведенні цього тесту [3, 121].

Тест з едрофонієм — це простий тест, який можна легко провести в амбулаторних умовах і для цього не потрібні умови стаціонару. Внутрішньовенне (IV) введення не більше 10 мг едрофонію хлориду є діагностичним тестом при обстеженні пацієнтів на МГ. Він не використовується зараз так часто, як раніше, із появою аналізів на антитіла. Тест на едрофоній може мати декілька підводних каменів. Найпоширенішою помилкою є те, що лікар, який виконує тест, не має об'єктивного параметра для вимірювання до та після введення едрофонію [3, 121].

Як зазначалося раніше, найбільш корисним параметром є ступінь птозу кожного ока. Очну щілину слід виміряти до введення препарату. Найкращою ознакою позитивного тесту є значне збільшення зони ока, що не прикрите повіками, або повне відкриття птотичного ока. Якщо птоз відсутній, тест з едрофонієм може бути важко інтерпретувати навіть у чітко виражених випадках МГ. Якщо в пацієнтів окоорохова функція дуже обмежена й едрофоній різко покращує рухливість, то тест вважається позитивним. Однак питання суб'єктивної диплопії може залишитися невирішеним, якщо едрофоній не призводить до ортофорії очей, що трапляється нечасто [121].

Значне зменшення дизартрії або полегшення ковтання є ще одним свідченням позитивності тесту з едрофонієм. Помірне збільшення сили кінцівок або суб'єктивного самопочуття є недостатніми для визнання тесту позитивним. Крім того, позитивний тест з едрофонієм не є специфічним, оскільки тимчасове суб'єктивне покращення спостерігається також при інших неврологічних розладах, таких як хвороба мотонейрону та периферична нейропатія [121].

До серйозних побічних ефектів можна віднести уповільнення серцебиття, біль у грудях, слабкий пульс, посилене потовиділення, запаморочення, слабе або неглибоке дихання, судоми та проблеми з ковтанням. Менш серйозні побічні ефекти включають очі, що сльозяться, проблеми із зором, легку нудоту, блювоту, діарею, біль у шлунку, слабкість або посмикування м'язів. При настанні будь-яких побічних ефектів або позитивної відповіді більше не слід вводити едрофоній. Атропін має бути під рукою на випадок значної брадикардії; однак, за досвідом авторів, потреба в ньому виникає нечасто, якщо він взагалі коли-небудь знадобиться [122, 123].

Аналіз на антитіла. Виявлення підвищених рівнів антитіл AchR у сироватці крові пацієнтів із підозрою на МГ є найбільш специфічним діагностичним тестом.

Рівень AchR-антитіл не є підвищеним у всіх пацієнтів з МГ. Цей аналіз є корисним, перш за все, при генералізованій формі МГ у дорослих: він позитивний у 85% таких пацієнтів [124-127]. Проте пацієнти з очною формою МГ мають зазначені антитіла лише в 50% випадків [128]. Загалом серонегативність більше властива чисто очним формам, легкому ступеню захворювання та ремісії [129]. Оскільки вроджені міастенічні синдроми та серонегативна автоімунна МГ проявляються в ранньому дитинстві, диференціювати ці патології, якщо сімейний анамнез є негативним, часто буває складно [122]. Мінлива слабкість або вираженість захворювання разом з хорошою відповіддю на імунотерапію

свідчать на користь автоімунної причини захворювання [130]. Проведення генетичного тестування на вроджений міастенічний синдром (ВМС) також сприяє підвищенню продуктивності діагностики, хоча його чутливість залишається помірною. Найбільш поширені мутації при ВМС відбуваються в гені холінового рецептора, що кодує субодиницю епсілон, для протеїну AchR (CHRNE), у RAPSN (у кодах протеїну рапсин) та в колагеноподібній хвостовій ділянці асиметричної ацетилхолін-естерази (ColQ) (гени, що їх кодують) [3, 130].

Найпоширеніший тест на антитіла до AchR у світі — це радіоімуноаналіз зв'язування з використанням бунгаротоксину, кількість якого вимірюється в наномолях на літр. Верхня межа норми варіюється між референтними лабораторіями (як правило, вона становить від 0,03 до 0,5 нмоль/л) [131]. Інші аналізи, які блокують зв'язування бунгаротоксину з AchR (блокуючий аналіз) або зменшують щільність AchR на культивованих міотрубках людини (аналіз з модулюючими антитілами), є також доступними в комерційних лабораторіях [132.] Ці додаткові аналізи можуть бути корисними для пацієнтів з підозрою на МГ, в яких результати стандартного аналізу зв'язування є негативними, але вони не підвищують суттєво діагностичну чутливість [3, 132]. Деякі лабораторії пропонують усі 3 типи антитіл (зв'язуючі, блокуючі та модулюючі) як один серологічний тест. Високі титри модулюючих антитіл були пов'язані з більшою частотою тимом, але вони не є специфічними й не замінюють собою комп'ютерну осьову томографію грудної клітки. Нещодавно низькоафінні антитіла до рецепторів ацетилхоліну проти AchR, кластеризованих рапсином, спостерігалися в 66% пацієнтів, які в усіх інших випадках були серонегативними. Ці антитіла були переважно антитілами до імуноглобуліну G1 (IgG1), які здатні активувати відкладення комплексу C3b [133, 134].

Титри антитіл до AchR слабо корелюють зі ступенем тяжкості МГ. Проте немає одностайної думки щодо їх зв'язку зі ступенем клінічних

проявів захворювання [1, 3, 135].

Ще в 2001 році було виявлено, що у від 40% до 70% серонегативних пацієнтів з генералізованою формою МГ IgG зв'язується з позаклітинним доменом рецептора MuSK [136-138], що становило до 7% усіх випадків генералізованої форми МГ. Було висловлено гіпотезу, що антитіла проти MuSK перешкоджають опосередкованій агрином кластеризації AchR та порушують нормальну постсинаптичну архітектуру [139]. Помітне переважання кількості жінок середнього віку з настанням хвороби після сорока років було типовим для такого імунологічного типу захворювання [138, 140]. Наймолодший вік, в якому було зареєстровано дебют анти-MuSK МГ, становив 2 роки [141]. Виявлено три основні патерни МГ з антитілами до MuSK: один з них клінічно не відрізняється від генералізованої анти-AchR форми МГ. Інші два патерни — це сильна слабкість м'язів очного яблука та виражене ураження шиї, плечей та дихання. При цьому функції очної мускулатури здебільшого збережені. Атрофія язика по середній лінії — це підказка щодо діагнозу МГ з антитілами до MuSK. При цих двох фенотипічних варіантах сила м'язів кінцівок відносно збережена [138, 142]. Антитіла до MuSK нечасто спостерігаються при чисто очній формі МГ [143]. МГ з антитілами до MuSK дещо більш стійкий до звичайного лікування порівняно з МГ з антитілами до AchR [67]. Необхідність тестування на антитіла до MuSK слід розглядати у всіх пацієнтів з підозрою на МГ, в яких результати тестів на антитіла до AchR є негативними [1, 3].

Антитіла до поперечно-смугастих м'язів у пацієнтів з МГ були відкриті раніше за антитіла до AChR. Ці антитіла можуть бути спрямовані проти кількох м'язових білків, включаючи міозин, актин, титин та ріанодиновий рецептор (RyR) [144].

Зазвичай вважається, що, якщо антитіла проти поперечно-смугастих м'язів є в пацієнтів з МГ, то вони повинні підсилювати підозру на тимому, бо наявні в майже 84% пацієнтів із тимомою [144]. Однак ці

антитіла можуть бути виявлені як у пацієнтів без тимоми, так і в пацієнтів з тимою, але в яких немає МГ [145, 146]. Відсутність антитіл проти поперечно-смугастих м'язів так само не виключає тимоми. Антитіла до титину та RyR вважалися маркером більш тяжкого ступеня захворювання в пацієнтів з МГ віком старше 40-ка років [145]. Тести на перевірку функції щитоподібної залози зазвичай робляться під час первинного обстеження, оскільки захворювання щитоподібної залози часто співіснує з МГ [147].

Антитіло до білка 4 типу, пов'язаного з ліпопротеїнами низької щільності (LRP4), виявили нещодавно. LRP4 взаємодіє з агрином, і той активує MuSK, сприяючи кластеризації AchR та їхній стабілізації в синапсі. Антитіла проти LRP4 виявляються приблизно в 9,2% (діапазон становить від 2% до 50%) пацієнтів з МГ, які мають негативні результати тестів на антитіла як проти AchR, так і проти MuSK [148].

Чиста LRP4-асоційована МГ характеризується більш м'яким фенотипом МГ, аналогічною реакцією на лікування, як у пацієнтів з анти-AChR МГ, і переважанням серед молодих жінок [33]. Клінічні прояви подвійних серопозитивних (AChR / LRP4 або MuSK / LRP4) нагадують клінічні прояви AChR або MuSK МГ відповідно [149].

Коли в деяких пацієнтів не можна виявити антитіла до AchR та MuSK за допомогою звичайних аналізів, циркулюючі антитіла можуть бути виявлені шляхом зв'язування кластеризованих рецепторів ацетилхоліну при проведенні аналізу на рівні клітин [150]. Антитіла проти потенціал-залежних калієвих каналів (VGKC), відмічалися у від 12% до 28% японських пацієнтів з МГ [151, 152], а також були виявлені серед контингенту хворих європеїдної раси з легкою або переважно очною формою МГ [152].

Рапсин — це внутрішньоклітинний білок на кінцевій пластинці, необхідний для кластеризації рецепторів ацетилхоліну в постсинаптичних складках синапсів. Антитіла до рапсину були виявлені

в пацієнтів з МГ, більше за все при тимоматозній МГ, але водночас вони були виявлені в пацієнтів з іншими аутоімунними захворюваннями [153].

Антитіла до агрину (agrin) можуть виявлятися в пацієнтів з генералізованою МГ та одночасно з антитілами до AChR або MuSK, проте вони не мали впливу на клінічний перебіг захворювання [154].

Антитіла до кортактину (cortactin) були виявлені в підгрупі переважно серонегативних пацієнтів-жінок з МГ, молодше 50 років, з клінічним фенотипом, подібним до анти-AChR-асоційованої МГ [155]. Клінічне застосування цих антитіл на цей час вивчається.

Хоча самі по собі антитіла до рецепторів титину й ріанодину не є діагностичними для МГ, вони виявляються в деяких пацієнтів з МГ. Їх роль до кінця не вивчена, проте не викликає сумніву їх зв'язок з патологією тимуса [156, 157].

Електрофізіологічні дослідження. Класична електрофізіологічна демонстрація дефекту передачі НМС при проведенні інтерферанційної стимуляції — це реєстрація декременту М-відповіді сумарного потенціалу м'язової дії на повільно-ритмічну (2–3 Гц) інтерферанційну стимуляцію рухового нерва (RNS). Хоча декремент при низькочастотній стимуляції спостерігається також і при міастенічному синдромі Ламберта-Ітона, типовою закономірністю цього захворювання є помітне збільшення (подвоєння) амплітуди відповіді при проведенні стимуляції на високих частотах від 30 до 50 Гц, що є досить болючою процедурою. Збільшення амплітуди на 100 або більше після 10 секунд максимально інтенсивного виконання фізичних вправ є менш шкідливим способом електрофізіологічного підтвердження синдрому Ламберта-Ітона [158].

Декремент амплітуди М-відповіді при низькочастотній стимуляції пояснюється тим, що деякі м'язові волокна не змогли досягти порогового потенціалу і скоротитися, коли ацетилхолін вивільнявся послідовними залпами з везикул у НМС. Недосягнення порогового потенціалу кінцевої пластинки (ПКП), яке є необхідним для того, щоб досягти м'язового

скорочення, називається блокуванням. Відсоток зменшення амплітуди та площі обчислюється між першим потенціалом дії, що відбувається під впливом низки подразників, і кожним наступним. У більшості лабораторій отримують 5 відповідей при частоті 2 Гц або 3 Гц, а максимальний відсоток декременту можна виміряти при четвертій або п'ятій відповіді. При декременті, що перевищує 10%, результат дослідження вважається позитивним. Рівень 10% враховує потенційні технічні результати, тож менші за це зміни амплітуди не обов'язково розглядаються як патологічні. Однак у здорових людей дійсно не повинно бути декременту амплітуди. Запропоновано нижні граничні значення для патологічного декременту [159]; але слід бути обережними та не екстраполювати ці дані на інші лабораторії без подальшої перевірки на місці, адже цей тест здатен викликати значні технічні проблеми. Деякі лабораторії вважають за необхідне отримати 9 відповідей; коли їх отримано, часткове повернення амплітуди до попередніх значень можна помітити після 4 або 5-ї відповіді при МГ. Зрештою, на додаток до діагностичної цінності, більш високі значення джитеру та декременту були пов'язані з більш тяжкою формою МГ [160].

У деяких пацієнтів декремент амплітуди М-відповіді може фіксуватися до початку проведення дослідження. Проте виконання фізичних вправ протягом короткого періоду часу (як правило, 1 хвилина) часто буває потрібно для стомлювання НМС, щоб можна було спостерігати такий декремент. Це явище виснаження після виконання фізичних вправ зазвичай виникає через 2-4 хвилини після фізичного навантаження. Крім того, повне або часткове повернення до вихідних показників іноді можна спостерігати одразу (протягом декількох секунд) після короткочасного тренування (покращення після виконання фізичних вправ) [3, 158].

Декремент амплітуди відповідей частіше спостерігається з боку клінічно слабких м'язів. Таким чином, навіть якщо пацієнти мають

генералізовану форму МГ, якщо присутня слабкість лише лицьових нервів та нервів кінцівок, зменшення сили м'язів кистей рук мало ймовірно. У пацієнтів з чисто очною формою МГ таке зменшення може бути відсутнім в *musculus orbicularis oculi*, тільки якщо ця мускулатура не виявиться слабкою при огляді [3, 161].

Декремент амплітуди М-відповідей з більшою ймовірністю спостерігатиметься на проксимальній, ніж на дистальній частині м'яза. У серії досліджень, проведених Stålberg et Sanders [161], декремент амплітуди М-відповідей дистальних частин м'язів було зафіксовано в 38% пацієнтів, тоді як декремент амплітуди М-відповідей проксимальних частин м'язів спостерігався в 64%. Подібні результати були описані іншими дослідниками [3, 162]. При очній формі МГ декремент амплітуди М-відповіді менш поширений; він спостерігається в 20-50% пацієнтів [161, 163]. Оцінку м'язів обличчя слід проводити, коли існує клінічна підозра на міастенію з антитілами до MuSK, оскільки м'язи обличчя значно помітніше задіяні в цій групі хворих [142]. Стимуляція з більш високими частотами (тобто 20 Гц або 50 Гц) виконується тоді, коли існує підозра на синдром Ламберта-Ітона [1, 3].

Незважаючи на те, що ЕМГ є корисним тестом для діагностики МГ, пацієнтам, в яких нещодавно виявили антитіла до AchR, ймовірно, не потрібно робити RNS для виявлення декременту амплітуди М-відповіді. ЕМГ, мабуть, є найбільш показаним пацієнтам, у яких вперше проявилися симптоми МГ, а їхнє тестування на антитіла до AchR не проводилося, а також пацієнтам з негативними результатами тестів на антитіла до AchR [1, 3].

Іншим методом виявлення дефекту передачі НМС є одноволоконна електроміографія (ОЕМГ). Вона була започаткована Stålberg та Ekstedt у 1960-х роках і є більш чутливим показником нервово-м'язової передачі, ніж звичайна аплікаційна ЕМГ, тому можна розглядати можливість її проведення, якщо результати інших досліджень негативні, а клінічна

підозра на МГ висока [164]. Коли руховий аксон є деполяризованим, потенціали дії переміщуються дистально та збуджують м'язові волокна більш-менш одночасно. При МГ час, необхідний для досягнення рівня потенціалу дії в НМС, значно варіюється. Вимірювання цього варіювання в часі, за який потенціал дії збільшується між двома волокнами однієї й тієї ж самої моторної одиниці, відоме як джитер-аналіз [166-167].

Більшість апаратів для електроміографії мають програмне забезпечення для проведення та аналізу результатів одноволоконної ЕМГ. Існують два методи його виконання. Перший — це стимуляція, а другий — вольове зусилля. Більшість лікарів найчастіше використовуює метод вольового зусилля. Зазвичай пацієнтів просять припинити прийом інгібіторів антихолінестерази за 24 години до проведення дослідження. *Musculus orbicularis oris*, *extensor digitorum communis* або *frontalis* — ці м'язи тестуються найбільше. Одноволоконний голковий або концентричний голковий електрод вставляється в м'яз, потім селективно визначаються окремі пари м'язових волокон та фіксується їхній потенціал дії [167].

Зафіксований потенціал за амплітудою повинен бути більше 200 мВ, а час його збільшення повинен бути менше 300 мікросекунд. Двадцять пар потенціалів вимірюються на одному м'язі за 3-4 введення голок. Реєструється сто послідовних розрядів від кожної пари. Пацієнтів просять утримувати стійке скорочення м'яза при вольовому методі проведення одноволоконної ЕМГ до тих пір, поки не буде зареєстровано всі 100 розрядів від кожної пари м'язових волокон. Одноволоконна ЕМГ з використанням методу стимуляції показана дітям, пацієнтам, які не здатні співпрацювати з лікарем, коматозним пацієнтам і тим, у кого спостерігаються різні види тремору [167].

Пучок волокон рухового нерва стимулюється за допомогою монополярного голкового електрода, а фіксація проводиться шляхом одноволоконної ЕМГ або концентричним голковим електродом.

Стимуляція відбувається при частоті від 2-х Гц до 10-ти Гц, а інтенсивність дії подразника регулюється відповідно [165, 167].

Показник джитеру (ЕМГ поодинокого м'язового волокна) — це вимірювання різниці інтервалу між пусковим (тригерним) потенціалом та синхронним потенціалом другого поодинокого м'язового волокна; він обчислюється як середнє значення послідовних різниць у мікросекундах і є найбільш важливою частиною даних, отриманих у результаті одноволоконної ЕМГ. Усі, включаючи здорових людей, мають певний ступінь джитеру. Пацієнти з міастенією мають підвищені значення джитеру. Нормальні значення джитеру визначалися для багатьох м'язів у спільних дослідженнях, проведених за участю декількох дослідницьких центрів [167].

Показники дослідження вважаються аномальними, якщо середнє значення джитеру перевищує верхню межу нормального значення або якщо більше 10% пар мають підвищений джитер (більше 2-х з 20-ти пар). Крім того, блокування відбувається в пацієнтів з міастенією, якщо ПКП м'язових волокон ніколи не досягає порогового значення і деполяризація не відбувається. Частота блокування, виражена у відсотках, також визначається за допомогою одноволоконної ЕМГ. У здорових людей відсоток блокування становить 0% [167].

Одноволоконна ЕМГ є найбільш чутливим тестом на МГ для дорослих. Вона здатна виявити патологію в 94% пацієнтів з генералізованою формою МГ та у 80% пацієнтів з очною формою МГ [126, 166]. Однак одноволоконна ЕМГ має низку недоліків. Це виснажливе і тривале дослідження, яке вимагає значної частки співпраці з боку пацієнтів, і багато людей погано його переносять. Необхідність застосування одноволоконних електродів багаторазового використання також була обмеженням, але останнім часом були отримані дані про нормативні показники при проведенні одноволоконних досліджень з використанням одноразових концентричних голок [167]. Одноволоконна

ЕМГ методом стимуляції може проводитися під седациєю, що вимагає менше співпраці з боку пацієнтів, тому її переважно проводять дітям, хоча це все-таки довготривала процедура [168]. Аномальні показники цього дослідження не є специфічними для МГ, оскільки підвищений джитер зазвичай виникає внаслідок інших нервово-м'язових захворювань, включаючи захворювання мотонейронів, периферичну нейропатію та багато міопатій [158]. Однак також правильним є те, що нормальні показники одноволоконної ЕМГ на слабкій мускулатурі майже повністю виключають діагноз міастенія. ЕМГ зі звичайною голкою має обмежену цінність для діагностики МГ; проте короткотривалий, низькоамплітудний, міопатичний тип раннього рекрутування рухових одиниць може спостерігатися в пацієнтів з міастенією, при якій продукуються антитіла до MuSK, та у випадках тяжкого ступеня МГ [169].

Порівняння діагностичної ефективності ітераційної стимуляції, титрів антитіл та одноволоконної ЕМГ показало, що чутливість одноволоконної ЕМГ була найбільшою (99%), за якою слідує аналіз на антитіла до AchR; найменш чутливою була ітераційна стимуляція (76%), якщо тестувалися проксимальні частини м'язів [170]. Ітераційна стимуляція виявилася технічно складною, а малий декремент амплітуди М-відповіді чітко спостерігається при хворобі мотонейрону та периферичних нейропатіях [171]. При МГ декремент амплітуди М-відповіді був менш вираженим у дистальних частинах м'язів порівняно з проксимальними частинами м'язів. Антитіла до AchR виявляються лише в 50% пацієнтів з очною формою МГ та у 85% пацієнтів з генералізованою формою МГ [172]. Певна частина таких пацієнтів має антитіла до MuSK або нещодавно виявлені до LRP4 [1, 3].

Усі пацієнти з діагнозом МГ повинні пройти томографію грудної клітки, щоб оцінити наявність змін тимуса. Тимому виявляють після діагнозу МГ у 10 - 15% пацієнтів; більшість мають антитіла до AChR та генералізовану хворобу [57, 173-175]. І навпаки, у 30% пацієнтів з

відомою тимомою розвивається МГ [176]. Тимічна лімфоїдна фоликулярна гіперплазія зустрічається приблизно в 70% пацієнтів з генералізованою МГ та пов'язана з негативними візуальними дослідженнями, тобто в пацієнтів не виявляються зміни в тимусі [176, 177]. МГ, що асоціюється з тимомою пізніших стадій, має тенденцію до більш тяжкого перебігу; тимектомія показана для лікування таких пацієнтів незалежно від віку [68]. Тимічна гіперплазія частіше зустрічається в неповнолітніх пацієнтів [69].

1.3. Роль оксидантного стресу та білків теплового шоку при міастенії

Реакція оксидантного стресу (ОС) майже на всіх етапах свого перебігу призводить до появи продуктів, які виникають у результаті взаємодії вільних радикалів та біологічних молекул. Ці продукти не тільки характеризують сам процес ОС, але й можуть бути маркерами нейродеструкції [30, 32, 33, 35, 178, 179].

Маркерами ОС є активні форми кисню, а також похідні азоту. Специфічним же маркером окисного стресу є нітротирозин. Посилення продукції нітротирозину призводить до порушення здатності мембран генерувати, проводити й відтворювати нервовий імпульс, а також до рецепторних, медіаторних порушень [29, 33].

За даними ряду досліджень, значну роль у розвитку каскаду патобіохімічних реакцій формування мітохондріальних порушень, клітинної та білкової дисфункції відіграє відношення показників тіол-дисульфідної системи. До цих показників відносять глутатіонредуктазу (ГР), що відновлює дисульфідний зв'язок окисненого глутатіону (GSSG) до його сульфгідрильної форми (GSH) [29, 180].

Іншим важливим показником тіол-дисульфідної системи є глутатіон-S-трансфераза (GST), що локалізується переважно в цитозолі клітин й основною функцією якої є захист клітин від цитотоксичних

продуктів окисної модифікації білкових молекул та ліпідів шляхом їх відновлення, приєднання до субстрату молекули глутатіону або нуклеофільного заміщення гідрофобних груп [29].

Глутатіонпероксидаза (ГПР) – один з основних ферментів деактивації активних форм кисню, що домінує у фізіологічних умовах. Його зниження призводить до посилення проокисних процесів загалом [29, 181].

Глутатіон має багато фізіологічних функцій. Так, він має значну антиоксидантну спрямованість (пряма взаємодія з радикалами в неферментних реакціях). Також він є донором електронів у реакціях відновлення переокисів, що каталізуються ГПР. Глутатіон забезпечує підтримку тіолового стану клітини шляхом збереження сульфгідрильних груп у відновленому стані. Відома й роль глутатіону в регуляції процесів апоптозу, а також певна роль у забезпеченні нейротрансмісії і нейромодуляції [180, 181].

В останні роки з'явилися дані щодо ролі білків теплового шоку (HSP) у процесах регуляції вільнорадикального окиснення, зміщення ТДС, розвитку нітрозинового стресу, глутаматної ексайтотоксичності. Відомо, що HSP індукується у всіх живих організмів у відповідь на дії численних стресових факторів, таких як тепловий шок, окисний стрес, вірусні ураження, гіпоксія тощо. Проте гени цих білків активуються не лише в умовах стресу, але й у процесі проліферації, диференціації клітин та апоптозу, тобто HSP бере участь у всіх процесах життєдіяльності тканин й органів [36].

Серед багатьох білків-шаперонів HSP особливе місце посідають білки HSP з молекулярною масою 70кДа (HSP 70) [36-41]. Існують дані про те, що зазначені білки (як внутрішньоклітинні, так і зовнішньоклітинні) мають захисні властивості – вони здатні зв'язувати пошкоджені та денатуровані білки, відновлюючи їх структуру та

функціональне значення [41]. Роль HSP 70 у розвитку міастенії до цього часу не вивчалася.

Хоча зв'язок між ОС та МГ не повністю з'ясовано, деякі дослідження показують, що ОС відіграє певну роль у патогенезі МГ [182]. Існують дані, що збільшення генерації реактивних видів кисню може призводити до інактивації AchR [179] та викликати пошкодження структури зазначених рецепторів [35].

У роботі Venkatesham et al., 2005, встановлено, що MuSK-рецептори є ще більш чутливими до оксидантного стресу, ніж AchR [35].

Роль ОС у розвитку міастенії підтверджують й інші дослідження. Так, встановлено знижений рівень сечової кислоти, природного антиоксиданту, у пацієнтів з МГ, що також було показано в інших дослідженнях [183, 184].

У дослідженні Yang et al., 2016, виявлено зниження концентрації білірубину, альбуміну, сечової кислоти та креатиніну в пацієнтів з МГ порівняно зі здоровими. Також було встановлено, що рівень альбуміну, креатиніну та сечової кислоти в пацієнтів з МГ корелював зі ступенем клінічних проявів захворювання [182].

У дослідженні Adamczyk-Sowa et al., 2017, встановлено підвищення рівня дитирозину у хворих на МГ, що підтверджує певну роль оксидантного та нітритирозинового стресу в розвитку МГ [33].

Незважаючи на наявні дані, роль оксидантного та нітритирозинового стресу, а також білків теплового шоку залишається маловивченою та потребує подальшого вивчення.

1.4. Психоемоційні зміни у хворих на міастенію

Незважаючи на те, що психіатричні симптоми часто супроводжують неврологічні захворювання, у клінічній практиці часто недостатньо уваги приділяється діагностиці та лікуванню таких психічних проявів. Розлади настрою є, безумовно, найбільш поширеною

психіатричною коморбідністю серед хворих неврологічного профілю [185]. Патологічні зміни настрою можуть бути нейробіологічною частиною основного захворювання, наприклад, при розсіяному склерозі, інсульті, хворобі Альцгеймера або хворобі Паркінсона, або психологічною відповіддю на несподіване, руйнівне з психологічної точки зору неврологічне захворювання та пов'язану з ним інвалідність та зміну способу життя, наприклад, при нервово-м'язових захворюваннях, у тому числі при міастенії [186]. Слід пам'ятати, що психіатричні синдроми можуть також імітувати неврологічні захворювання та призводити до зниження функціональної активності пацієнтів, до когнітивних змін, наприклад, при депресивній псевдодеменції та псевдоепілептичних нападах [187]. Психіатричні симптоми, такі як швидка стомлюваність, апатія, зміна настрою, психомоторне сповільнення та соціальна відмова, також часто зустрічаються в неврологічних пацієнтів. Слід підкреслити, що психіатричні захворювання в пацієнтів з неврологічними захворюваннями, особливо депресивні та тривожні розлади, піддаються лікуванню [188, 189]. Психічні розлади можуть погіршити клінічний перебіг основного захворювання, впливаючи на якість життя пацієнтів та їх сімей, а також можуть призводити до зростання смертності [190].

Як зазначалося, психіатричні симптоми можуть виникати під час перебігу МГ [185-190]. Хоча дані щодо психіатричних симптомів та розладів у пацієнтів з неврологічними захворюваннями останнім часом покращилися, даних щодо депресивних та тривожних проявів серед пацієнтів з МГ залишається недостатньо.

Багато симптомів МГ можуть бути легко діагностовані як психічні симптоми. Крім того, неспецифічні та флюктуючі симптоми можуть призводити до затримки у встановленні діагнозу МГ. Відмова від співпраці, соціальна абстиненція та ізоляція, вторинні до слабкості та хронічної втомлюваності, щоденні коливання симптомів через напругу,

стрес можуть призводити до встановлення первинного психіатричного діагнозу [191-195].

Роль центральної нервової системи (ЦНС) при розвитку психоемоційних змін у пацієнтів з МГ детально не вивчена, й, отже, залишається незрозумілою. Однак у деяких дослідженнях, пов'язаних з вивченням порушень сну та пам'яті в пацієнтів з МГ, показана можлива роль порушення центральної холінергічної передачі в розвитку зазначених порушень [196-199]. Проте ці дані є суперечливими з огляду на методики досліджень [200]. Таким чином, дані щодо участі ЦНС у МГ непереконливі.

Як уже зазначалося, МГ – це хронічне, виснажливе, обмежуюче життя захворювання з непередбачуваним прогресуванням, що, як наслідок, призводить до розладів настрою. Стратегії особистісного подолання можуть відрізнятися: деякі пацієнти можуть успішно впоратися, а інші проявляють гнів, депресію чи безнадію та потребують психіатричної консультації. Тяжкість, хронічність, залучення внутрішніх органів можуть не передбачати дезадаптивного зворотного зв'язку [201-203]. Одна з теорій розвитку психіатричної симптоматики в пацієнтів з неврологічними розладами зосереджена на тому, що хронічні та інвалідизуючі захворювання, такі як МГ, призводять до обмежень у всіх аспектах життя. Крім того, високий ризик дихальної недостатності та постійна потреба в медикаментозних препаратах знижує якість життя та спричиняє виражений психологічний стрес у пацієнтів з МГ. Флуктуючий характер перебігу МГ та ризик розвитку кризів роблять пацієнтів дратівливими, напруженими та тривожними [204].

Неврологічні розлади часто виявляють коливання через особистий емоційний статус, поточний рівень стресу та механізми подолання. Можливо, існує взаємозв'язок між емоційним статусом та початковими проявами МГ та загостреннями. Ряд даних вказує на те, що сильний і

тривалий стрес і гнів можуть призводити до погіршення захворювання, розвитку кризів при клінічному спостереженні [205-207].

1.5. Сучасні підходи до лікування міастенії

Лікування міастенії включає призначення симптоматичної терапії, імуномодуючого лікування, за потреби – хірургічне лікування (тимектомія) та проведення короткочасної терапії (плазмаферез та/або внутрішньовенний імуноглобулін) [1, 3, 7, 208].

1.5.1. Симптоматичне лікування

Для симптоматичного лікування хворих на МГ використовують антихолінестеразні препарати (АХЕП).

АХЕП застосовуються при очній і при генералізованій формі міастенії. Їх відносять до найбільш уживаних при цьому захворюванні класів препаратів. Механізм дії препаратів пов'язаний з блокадою ферменту холінестерази в синаптичній щілині. У результаті цього відбувається «продлонгація» впливу молекули ацетилхоліну на холінорецептори постсинаптичної мембрани [7, 208-210].

Найбільш широко в Україні застосовується піридостигмін у таблетованій формі по 60 мг. Лікування зазвичай починають з 30-60 мг кожні 8 годин. Дозу збільшують поступово, залежно від стану пацієнта. Максимальна доза - 60-120 мг кожні 4 години [7, 208].

До найбільш частих побічних дій належать гастроінтестинальні порушення (абдомінальний біль, діарея), м'язові посмикування. У високих дозах препарат здатний спровокувати холінергічний криз [7, 211].

1.5.2. Імуномодуюча терапія

Найчастіше використовують глюкокортикоїди та азатиоприн [212, 213].

Глюкокортикоїди широко використовуються в усьому світі завдяки високій ефективності, відносно низькій вартості, відносній безпеці.

Механізм імуномодуючого впливу цього класу препаратів до кінця не з'ясований [208, 210, 214].

Побічні дії кортикостероїдів добре відомі й мають чіткий дозо-залежний ефект [7, 208].

Терапію зазвичай починають з 10-25 мг преднізолону через день, поступово збільшуючи дозу (по 10 мг на прийом на тиждень) до досягнення цільової дози 60-80 мг (в один прийом, через день). Можна використовувати метилпреднізолон з відповідним перерахунком дози: 5 мг преднізолону = 4 мг метилпреднізолону. У деяких пацієнтів після початку прийому глюкокортикоїдів, особливо у випадку використання високих доз від самого початку, може бути певне погіршення стану, що минає протягом 2-3 тижнів та в більшості випадків не потребує корекції [7, 208, 210, 214].

При тяжкому стані хворого кортикостероїди слід починати застосовувати відразу з високих доз щодня (паралельно з короткостроковою терапією - плазмаферезом або імуноглобуліном внутрішньовенно) до стабілізації стану. Після досягнення ремісії (зазвичай через 4-16 тижнів) дозу кортикостероїдів починають поступово зменшувати до підтримуючої дози [210].

Пацієнтам, що довго приймають кортикостероїди, рекомендується проводити моніторинг рівня глюкози, вітаміну Д у крові, проводити денситометрію (враховуючи підвищений ризик розвитку остеопорозу), обстеження на катаракту тощо [211].

При прийомі глюкокортикоїдів більше ніж 3 місяці поспіль пацієнтам слід додатково призначити кальцій, вітамін Д, біфосфонати [7, 208].

Азатиоприн - пуриновий аналог, який інгібує синтез нуклеїнових кислот (ДНК і РНК). Первинно впливає на проліферуючі лімфоцити, індукуює Т- і В-лімфопенію [210, 212].

Початкова доза становить 50 мг/добу всередину, під контролем клінічного аналізу крові та моніторингу функції печінки (на початкових етапах лікування ці аналізи слід здавати щотижня). Якщо хворий добре переносить препарат і не має реакцій з боку крові, через 1-2 тижні дозу збільшують на 50 мг кожні 1-2 тижні до досягнення максимальної дози 2-3 мг/кг/добу (у середньому - близько 150-200 мг/добу – на 2 прийоми) [208, 215].

Препарат має хороший профіль переносимості й має відносно небагато побічних дій (можуть відзначатися нудота, шкірні висипання, лімфопенія, панцитопенія, панкреатит та ін.). Слід пам'ятати, що початок терапевтичного ефекту може бути відстрочено до 4-12 місяців, а максимальний терапевтичний ефект розвивається зазвичай через 6-24 місяці (у середньому – 12 місяців) [7, 208, 210, 215].

Азатіоприн слід використовувати як додатковий препарат (до преднізолону, т.з. «спаринг-ефект») у пацієнтів, які тривалий час знаходяться на імуносупресивній терапії. Це дозволяє не збільшувати дозу кортикостероїдів (а в більшості випадків – значно її зменшити) і підтримувати їх ефективність («спаринг-ефект») [210, 211, 216, 217].

При відсутності ефекту від глюкокортикоїдів та азатіоприну можна розглянути призначення й інших препаратів.

Мікофенолат мофетил - сучасний препарат, основний механізм дії - пригнічення реплікації В- і Т-клітин. Цей препарат увійшов до рекомендацій ряду національних рекомендацій з лікування міастенії, хоча чітких даних щодо його ефективності за даними клінічних досліджень наразі не представлено. Основні побічні дії - діарея, головний біль, шкірні реакції й ін. За даними ретроспективного аналізу показана ефективність препарату в стандартних дозах - 2000-3000 мг/добу в 2 прийоми (початкова доза - 500 мг двічі на день, збільшення дози до 1000 мг двічі на день проводять через 1-2 тижні від початку лікування) [211, 218].

При використанні мікофенолату мофетилу щомісяця проводять клінічний аналіз крові. Вважається, що спектр побічних дій у цього препарату менший, ніж у циклоспорину, а ефективність їх зівставна [210, 218, 219].

Рідше призначають циклоспорин - препарат зі складним механізмом дії, кінцевим результатом якого є інгібування активації та проліферації Т-клітин [208, 220].

Розвиток побічних реакцій має дозозалежний характер - головний біль, артеріальна гіпертензія, ниркова недостатність, інсомнія, тремор та ін. [220, 221].

Циклоспорин застосовується рідко. З огляду на спектр і характер побічних реакцій, його застосовують лише в пацієнтів, нечутливих до азатіоприну (в поєднанні з глюкокортикоїдами) [210, 221, 222].

Початкова доза становить 3-5 мг/кг/добу і призначається в два прийоми. Рівень циклоспорину в крові слід вимірювати один раз на місяць. Він повинен становити 200-300 мкг/мл. Поряд з цим необхідно контролювати концентрацію електролітів плазми, магнію і функцію нирок (вважається, що показники креатиніну в сироватці не повинні більше ніж у півтора рази перевищувати показники до початку лікування). Кров беруть на аналіз вранці, до прийому першої дози препарату [210, 221, 222].

При лікуванні циклоспорином слід уникати прийому нестероїдних протизапальних засобів і калій-зберігаючих діуретиків [7, 208].

Якщо хворий одночасно з циклоспорином отримує кортикостероїди, то їх дози вдається зменшити, хоча повне скасування преднізолону зазвичай не проводять [208, 213].

Ще рідше використовують циклофосфамід та метотрексат (здебільшого у випадку рефрактерної міастенії) [223, 224].

Циклофосфамід застосовується в якості імунодепресанта при тяжких імунологічних захворюваннях. В основі механізму дії лежить пригнічення Т- і В-клітин [208, 224, 225].

Циклофосфамід використовується рідко - при неефективності поєданого застосування кортикостероїдів й азатиоприну або метотрексату, або циклоспорину [208, 223, 226].

Доза становить 150-200 мг внутрішньо (3-5 мг/кг/добу) або 250 мг/добу при внутрішньовенному введенні (з подальшим переходом на пероральні форми препарату). Приблизно в половини хворих відзначається позитивна динаміка через 1-2 місяці від початку лікування. Прийом препарату слід припинити при появі вираженої лейкопенії або інших серйозних побічних ефектах. До можливих ускладнень лікування також належать алопеція, нудота, блювання, анорексія і приєднання інτερкурентних інфекцій [224-226].

Метотрексат - інгібітор процесу поділу клітин, що активно діляться (в тому числі Т- і В-клітин). До побічних дій належать мієлосупресія, мукозити, нудота, алопеція, цистит, блювання та ін. [218, 219].

Метотрексат слід використовувати як препарат резерву (при неефективності глюкокортикоїдів, азатиоприну тощо) [7, 210].

Метотрексат застосовують внутрішньом'язово по 0,02-0,08 мг 2 рази на тиждень протягом 2-4 тижнів або внутрішньовенно по 25-50 мг 2 рази на тиждень [211].

Ритуксимаб - моноклональне антитіло з високою спорідненістю до антигенів клітин CD20. До основних побічних дій відносять лихоманку, шкірні висипання, нудоту, рідко - бронхоспазм та ін. [219, 227].

Є повідомлення про ефективність ритуксимабу у хворих на міастенію в дозі 375мг/м² площі поверхні тіла у вигляді інфузій 1 раз на тиждень протягом 3-х тижнів з повторенням таких циклів лікування 1 раз на 6 місяців (за потреби). Ефект розвивається в середньому через 12 тижнів від початку лікування. Згідно з даними Міжнародного консенсусу

з лікування міастенії (2016), ритуксимаб слід розглядати в якості ранньої терапії для хворих на MuSK-позитивну МГ, що не дають адекватну відповідь на початкове імуномодулююче лікування (глюкокортикоїдами та азатиоприном) [112, 219].

1.5.3. Короткострокова терапія

У деяких випадках, особливо при кризах або значних погіршеннях стану хворих на МГ, використовують плазмаферез та імуноглобулін внутрішньовенно [112, 211, 218, 228].

В основі механізму дії в/в імуноглобуліну лежить нейтралізація активованого комплементу, автоантитіл, модуляція прозапальних цитокінів тощо [229].

До побічних дій відносять: еритематозні шкірні висипання, головний біль, міалгію, лихоманку та ін. Для мінімізації ризику розвитку побічних дій, перед початком введення в/в імуноглобуліну, пацієнтам можна дати антигістамінні засоби, парацетамол. Повільна інфузія імуноглобуліну також мінімізує ризик розвитку побічних дій [230, 231].

Імуноглобулін використовують у дозі 2 г/кг маси тіла протягом 3-5 днів (зазвичай застосовують дозу 0,4 г/кг маси тіла 1 раз на день протягом 5-ти днів) [7, 208, 230, 231].

Плазмаферез при міастенії проводять коротким курсом (зазвичай 4-5 сеансів, через день): при тяжких формах захворювання, при підготовці до оперативного лікування, при швидкому темпі наростання симптоматики [210, 229, 232].

У результаті проведення плазмаферезу з плазми крові хворих видаляються автоантитіла, імунні комплекси, запальні медіатори [208].

Побічні дії при плазмаферезі розвиваються нечасто (артеріальна гіпотензія, гіпокальціємія, тромбози тощо) [233].

Імуноглобулін внутрішньовенно при міастенії використовують за тими ж показниками, що і плазмаферез [7, 208]. Вважається, що ефективність цих методів загалом однакова, хоча існують дані про те, що

плазмаферез може бути більш ефективним, ніж внутрішньовенний імуноглобулін для MuSK-позитивних хворих [234].

1.5.4. Хірургічне лікування

До цього методу відносять тимектомію, що є одним з найбільш часто вживаних методів у лікуванні міастенії [235]. Тимектомію зазвичай проводять при наявності тимоми (абсолютні показання), а також пацієнтам віком до 50-60 років з генералізованою міастенією (без тимоми) при виявленні в них антитіл до AchR (відносні показання) [236]. При генералізованій формі міастенії пацієнтам, у крові яких не виявляються антитіла до AchR, але є MuSK-антитіла, проводити тимектомію недоцільно. Клінічний ефект після тимектомії настає не відразу, а лише через 6-12 місяців. Ефективність тимектомії вища, якщо її провести в перший рік від появи симптомів міастенії [236].

Ми не обмежилися літературним оглядом, при потребі пояснення специфічних методів і методик, а також аналізу та порівняння отриманих результатів додаткова інформація наведена в наступних розділах.

Резюме

Отже, міастенія – це відносно нечасте захворювання нервово-м'язового з'єднання. На цей час епідеміологічних даних щодо поширеності міастенії в Україні достатньо, що потребує уточнення.

На сьогодні не викликає сумніву автоімунна природа міастенії. Установлено, що більшість хворих на генералізовану міастенію має антитіла до AchR, деякі хворі мають антитіла до MuSK, проте суперечливими залишаються дані щодо взаємозв'язків цих антитіл зі ступенем клінічних проявів міастенії, недостатньо вивчена їх роль щодо можливості прогнозування перебігу міастенії.

До кінця не вивченим залишається значення антитіл до титину, а саме їх вплив на клінічну картину, характер перебігу захворювання тощо. Не уточнена роль антитіл до SOX1 у діагностиці міастенії.

Суперечливими залишаються дані щодо впливу ОС, нітротирозинового стресу на розвиток міастенії. Перспективним є вивчення імуномодулюючої ролі білка теплового шоку 70 кД, що потенційно може впливати на перебіг міастенії.

Незважаючи на те, що поява психоемоційних змін, а саме депресії та підвищення тривожності, є характерним для абсолютної більшості неврологічних та інших хронічних захворювань, не викликає сумніву їх вплив на якість життя хворих, проте особливості їх розвитку при міастенії вивчені не повністю та потребують уточнення.

Таким чином, ураховуючи дані літератури, вивчення поширеності міастенії в Україні, клініко-патогенетичних аспектів її розвитку, особливостей психоемоційних змін та якості життя є актуальним та перспективним дослідженням.

Матеріали цього розділу увійшли до публікацій:

Школьник ВМ, Кальбус АИ, Погорелов АВ, Бараненко АМ. Миастения: современные подходы к диагностике и лечению. Український неврологічний журнал. 2014; 2: 12-17.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 182 хворих зі встановленим діагнозом міастенії у віці від 18 до 73 років: 147 (80,8 %) хворих мали генералізовану форму захворювання, а 35 (19,2 %) – очну.

Відбір хворих для участі в дослідженні проводився за допомогою критеріїв включення та виключення з урахуванням чинних етичних норм проведення досліджень:

Критерії включення в дослідження:

1. Інформована згода на участь у дослідженні.
2. Установлений діагноз міастенії.
3. Вік від 18 років.

Критерії виключення:

1. Міопатія або інші нервово-м'язові захворювання.
2. Установлений діагноз синдрому Ламберта-Ітона.
3. Травматичні, токсичні, ішемічні пошкодження периферичних нервів у анамнезі.
4. Ішемічний та/або геморагічний інсульт в анамнезі.
5. Зловживання алкоголем та/або іншими сильнодіючими речовинами (у т.ч. в анамнезі).
6. Тяжкі декомпенсовані супутні захворювання.
7. Бульбарний синдром неміастенічної природи.
8. Клас V міастенії за MGFA.

Обстеження хворих проводили на базі неврологічного відділення №1 КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» в

період з 2014 по 2018 рік. У дослідження включалися хворі, що перебували на стаціонарному лікуванні, а також амбулаторні пацієнти.

Хворих за ступенем клінічних проявів розподіляли на групи за класом та підкласом 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 міастенії, в т.ч. 37 (20,3%) – підклас А, 15 (8,2%) – підклас В. Клас III мали 64 (35,2%) пацієнти, в т.ч. 35 (19,2%) – підклас А, 29 (15,9%) – підклас В. Щодо класу IV, то таких пацієнтів було 31 (17%), з них 14 (7,7%) мали підклас А, а 17 (9,3%) – підклас В.

Беручи до уваги роль тимуса в розвитку міастенії, окремо оцінювали частоту проведення КТ органів переднього середостіння, частоту виявлення тимом та проведення тимектомій (незалежно від виявлення тимоми) (табл.2.1).

Таблиця 2.1

Частота проведення КТ, виявлення тимоми та проведення тимектомії

Характеристики		КТ тимуса, n (%)	Тимома, n (%)	Тимектомія, n (%)
Загальна вибірка		135 (74,2)	35 (19,2)	29 (15,9)
Очна форма - Клас I		27 (77,1)	0 (0)	0 (0)
Генералізована форма	Всього	108 (73,5)	35 (23,8)	29 (19,7)
	II-A	28 (75,7)	13 (35,1)	12 (32,4)
	II-B	12 (80,0)	2 (13,3)	1 (6,7)
	Клас II	40 (76,9)	15 (28,9)	13 (25,0)
	III-A	23 (65,7)	6 (17,1)	5 (14,3)
	III-B	21 (72,4)	7 (24,1)	5 (17,2)
	Клас III	44 (68,8)	13 (20,3)	10 (15,6)
	IV-A	10 (71,4)	5 (35,7)	4 (28,6)
	IV-B	14 (82,4)	2 (11,8)	2 (11,8)
Клас IV	24 (77,4)	7 (22,6)	6 (19,4)	
p^*		$p_1=0,655$ $p_2=0,678$ $p_3=0,871$	$p_1=0,003$ $p_2=0,008$ $p_3=0,006$	$p_1=0,009$ $p_2=0,018$ $p_3=0,009$

Примітки. * – розбіжності між групами за критерієм χ^2 , у тому числі 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 генералізованої форми міастенії.

Як видно з табл. 2.1, тимомом і відповідно тимектомією не визначалися в I класі, спостерігалися переважно у хворих II класу (28,9 % та 25,0 % відповідно), виявлено розбіжності за цими показниками між хворими на різні форми міастенії ($p=0,003$ та $p=0,009$ відповідно), різних класів ($p=0,008$ та $p=0,018$ відповідно) та підкласів ($p=0,006$ та $p=0,009$ відповідно).

Щодо розподілу за статтю (табл. 2.2), то більшість серед обстежених склали жінки – 128 (70,3 %), решта - чоловіки - 54 (29,7 %).

Таблиця 2.2

Розподіл обстежених хворих за статтю, $n=182$

Розподіл		Жінки		Чоловіки		P
		n	%	N	%	
Загальна вибірка		128	70,3	54	29,7	
Очна форма - Клас I		30	85,7	5	14,3	
Генералізована форма, n (%)	Всього	98	66,7	49	33,3	$p_1=0,027$ $p_2=0,151$ $p_3=0,473$
	II-A	26	70,3	11	29,7	
	II-B	10	66,7	5	33,3	
	Клас II	36	69,2	16	30,8	
	III-A	22	62,9	13	37,1	
	III-B	19	65,5	10	34,5	
	Клас III	41	64,1	23	35,9	
	IV-A	9	64,3	5	35,7	
	IV-B	12	70,6	5	29,4	
	Клас IV	21	67,7	10	32,3	

Примітки. * – розбіжності між групами за критерієм χ^2 , у тому числі 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 генералізованої форми міастенії.

У хворих на генералізовану форму захворювання визначено статистично значущо більшу частку чоловіків порівняно з очною формою ($p=0,027$). Проте статистично достовірних розбіжностей у структурі розподілу хворих за статтю не виявлено як між класами, так і між підкласами захворювання ($p>0,05$).

Окремо оцінювали структуру обмеження і втрати працездатності

серед обстежених хворих (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Структура інвалідності серед обстежених хворих

Показники		Інвалідність, n (%)				
		Відсутня	Наявна	1 група	2 група	3 група
Загальна вибірка		128 (70,3)	54 (29,7)	1 (0,5)	20 (11)	33 (18,1)
Очна форма - Клас I		33 (94,3)	2 (5,7)	0 (0)	1 (2,9)	1 (2,9)
Генералізована форма	Всього	95 (64,6)	52 (35,4)	1 (0,7)	19 (12,9)	32 (21,8)
	II-A	26 (70,3)	11 (20,4)	0 (0)	5 (13,5)	6 (16,2)
	II-B	11 (73,3)	4 (7,4)	0 (0)	0 (0)	4 (26,7)
	Клас II	37 (71,2)	15 (27,8)	0 (0)	5 (9,6)	10 (19,2)
	III-A	21 (60)	14 (25,9)	0 (0)	5 (14,3)	9 (25,7)
	III-B	20 (69)	9 (16,7)	0 (0)	2 (6,9)	7 (24,1)
	Клас III	41 (64,1)	23 (42,6)	0 (0)	7 (10,9)	16 (25)
	IV-A	7 (50,0)	7 (13)	1 (7,1)	3 (21,4)	3 (21,4)
	IV-B	10 (58,8)	7 (13)	0 (0)	4 (23,5)	3 (17,7)
	Клас IV	17 (54,8)	14 (25,9)	1 (3,2)	7 (22,6)	6 (19,4)
p^*		$p_1=0,001$ $p_2=0,002$ $p_3=0,018$		$p_1=0,008$ $p_2=0,011$ $p_3=0,022$		

Примітки. * – розбіжності між групами за критерієм χ^2 , у тому числі 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 генералізованої форми міастенії.

Визначено статистично значущі розбіжності між формами міастенії, класами та підкласами генералізованої форми захворювання за наявністю інвалідності ($p=0,001$, $p=0,002$ та $p=0,018$ відповідно), яка переважає у хворих з генералізованою формою (найбільша частка – 42,6 % у хворих з III класом) порівняно з очною (I класом – 5,7 %).

2.1.1. Визначення піків перших симптомів (установлення захворювання)

Як зазначалося вище, вік усіх хворих на момент обстеження коливався від 18 до 73 років. Розподіл віку в групах за формами захворювання, класами та підкласами міастенії, а також загалом не описувався за нормальним (Гаусовим) законом ($p < 0,05$ за критерієм Шапіро-Уїлка). Тому визначали медіанний вік серед показників, що аналізувалися.

Медіанний вік в обстежених хворих становив 52,0 роки (табл. 2.4) з інтерквартильним інтервалом (34,0; 65,0).

Як видно з табл. 2.4, виявлено розбіжності у віці обстежених хворих між формами захворювання: у хворих на генералізовану форму міастенії – 53,0 (37,0; 65,0) роки, тоді як у хворих на очну форму – 46,0 (23,0; 62,0) років, що статистично значуще нижче ($p = 0,023$).

Між класами міастенії розбіжностей за віком не виявлено ($p > 0,05$).

Установлено статистично значущі розбіжності ($p < 0,05$) між I класом захворювання та іншими класами, між I класом та підкласами III і IV класів за показником часу від перших симптомів до встановлення діагнозу в місяцях, який статистично значущо менший при очній формі захворювання (рис. 2.1).

Ці розбіжності підтверджуються ранговим кореляційним аналізом, згідно з яким час від перших симптомів до встановлення діагнозу корелює з клінічною формою міастенії (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $r = -0,35$; $p < 0,001$), класом захворювання за MGFA ($r = -0,25$; $p = 0,001$).

Вік перших симптомів у хворих та вік установлення діагнозу не відрізнялися в обстежених групах хворих ($p > 0,05$ за формами, класами та підкласами хвороби). Визначено статистично значущі кореляційні зв'язки цих показників зі статтю обстежених ($r = 0,22$; $p = 0,004$ та $r = 0,22$; $p = 0,003$ відповідно).

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

Група дослідження	Вік на момент обстеження, років	Вік перших симптомів, років	Вік установлення 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)
<i>p</i> *	0,023	<i>0,410</i>	<i>0,305</i>	<0,001
II-A, n=37	47,0 (36,0; 59,0)	38,0 (29,0; 58,0)	39,0 (30,0; 58,0)	3,0 (3,0; 10,0)
II-B, n=15	52 (34; 72)	46,0 (29,0; 70,0)	51,0 (29,0; 71,0)	10,0 (3,0; 24,0)
Клас II, n=52	47,5 (35,0; 63,5)	38,5 (29,0; 59,5)	40,0 (29,5; 60,5)	4,0 (3,0; 12,0)
III-A, n=35	55,0 (34,0; 66,0)	48,0 (25,0; 63,0)	49,0 (27,0; 63,0)	5,0 (3,0; 24,0)
III-B, n=29	55,0 (38,0; 65,0)	49,0 (30,0; 59,0)	49,0 (30,0; 59,0)	6,0 (3,0; 12,0)
Клас III, n=64	55,0 (36,0; 65,0)	48,0 (26,0; 61,5)	49,0 (27,0; 62,0)	5,5 (3,0; 16,0)
IV-A, n=14	55,0 (49,0; 74,0)	48,5 (33,0; 58,0)	50,5 (40,0; 58,0)	9,0 (6,0; 24,0)
IV-B, n=17	55,0 (41,0; 63,0)	40,0 (29,0; 63,0)	40,0 (29,0; 63,0)	3,0 (1,5; 5,0)
Клас IV, n=31	55,0 (42,0; 66,0)	46,0 (33,0; 63,0)	49,0 (33,0; 63,0)	5,0 (3,0; 12,0)
<i>p</i> **	<i>0,075</i>	<i>0,789</i>	<i>0,667</i>	<i>p</i>**<0,001 <i>p</i> _{I-II} = 0,001 <i>p</i> _{I-III} < 0,001 <i>p</i> _{I-IV} = 0,002
<i>p</i> ***	<i>0,104</i>	<i>0,824</i>	<i>0,654</i>	<i>p</i>***<0,001 <i>p</i> _{I-IIIА} = 0,001 <i>p</i> _{I-IIIВ} = 0,025 <i>p</i> _{I-IVА} < 0,001 <i>p</i> _{I-IVВ} = 0,006

Примітки. *p** – розбіжності між формами міастенії за критерієм Манна-Уїтні (U); *p*** – розбіжності між класами міастенії та *p**** – розбіжності між I класом міастенії та підкласами II-IV класів генералізованої форми міастенії за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса (KW-H). Попарне порівняння груп відповідно до позначення класу/підкласу захворювання за критерієм Данна.

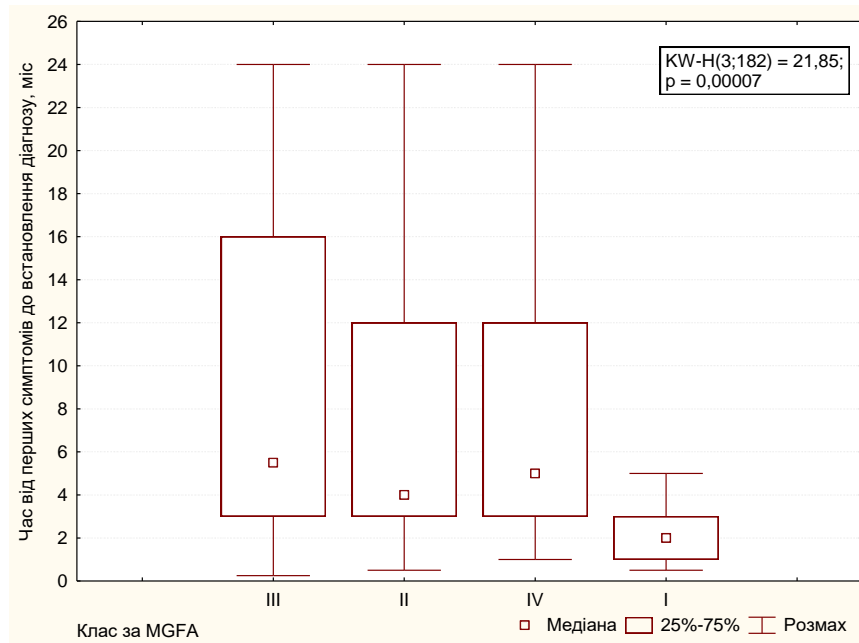


Рис. 2.1. Середній час від перших симптомів до встановлення діагнозу в місяцях залежно від класу захворювання (медіана, інтерквартильний розмах, діапазон усіх значень без викидів; KW-H – критерій Краскела-Уолліса)

Вік перших симптомів, як і вік установлення 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 (рис. 2.2).

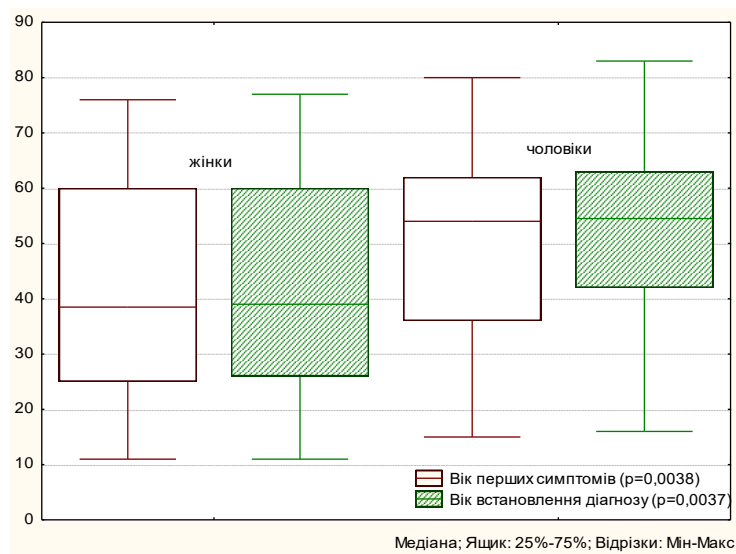


Рис. 2.2. Середній вік перших симптомів та встановлення діагнозу (роки) залежно від статі обстежених хворих (медіана, інтерквартильний розмах та мінімальне й максимальне значення; розбіжності за критерієм Манна-Уїтні)

Ураховуючи вищезазначене, аналіз піків віку перших симптомів та встановлення діагнозу в обстежених хворих було проведено в гендерному розрізі.

Мода (варіанта, що найбільш часто зустрічається) серед усіх обстежених для віку появи перших симптомів становить 67 років та зустрічається в 9 хворих; для віку встановлення діагнозу характерний бімодальний розподіл – у 8 обстежених цей показник становить 22 роки, в інших 8-ми – 67 років.

Серед жінок мода віку появи перших симптомів та віку встановлення діагнозу становить 67 років і зустрічається в 7 обстежених. Мода віку перших симптомів у чоловіків - 46 років (зустрічається в 4-х обстежених), тоді як для віку встановлення діагнозу притаманний мультимодальний розподіл: по три випадки зустрічаються вікові категорії 22, 46, 49, 58 та 66 років.

Ураховуюче таке різноманіття, більш точну оцінку можливо отримати при аналізі згрупованого варіаційного ряду змінних, що вивчаються.

Частотний аналіз розподілу віку перших симптомів та встановлення діагнозу в обстежених хворих представлено на рис. 2.3 та в табл. 2.5.

Щодо віку перших симптомів, то в жінок простежуються 2 піки – 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 %).

Подібна тенденція характерна і для віку встановлення діагнозу. Простежується для обох показників як при очній, так і при генералізованій формі міастенії.

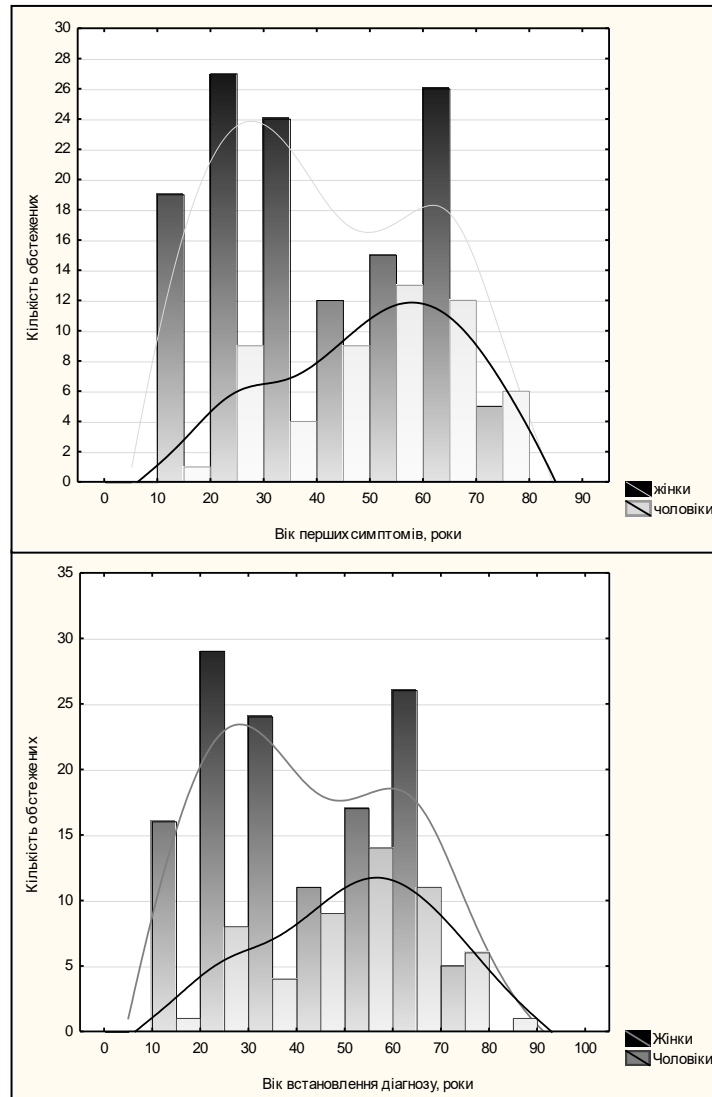


Рис. 2.3. Розподіл віку появи перших симптомів та встановлення діагнозу в обстежених хворих різної статі

За ранговим кореляційним аналізом виявлено статистично значущі ($p < 0,05$) кореляційні зв'язки віку перших симптомів з інвалідністю (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho = -0,34$; $p < 0,001$), тимомою ($\rho = -0,23$; $p = 0,002$), тимектомією ($\rho = -0,21$; $p = 0,004$), наявністю лікування – порівняно з групою пацієнтів, що не отримували жодного лікування ($\rho = -0,17$; $p = 0,026$), наявністю супутніх патологій – порівняно з пацієнтами, що не мали коморбідних станів ($\rho = 0,47$; $p < 0,001$), зі структури коморбідності - з ССЗ ($\rho = 0,42$; $p < 0,001$), поперханьям, як першими симптомами ($\rho = 0,24$; $p = 0,001$) та порушенням жування в дебюті ($\rho = -0,16$; $p = 0,034$).

Таблиця 2.5

Розподіл за віковими групами віку появи перших симптомів та встановлення діагнозу в обстежених хворих залежно від статі, n (%)

Вік	Вік перших симптомів, років			Вік встановлення діагнозу, років		
	Усі обстежені	Жінки	Чоловіки	Усі обстежені	Жінки	Чоловіки
від 10 до 20 років	20 (11,0 %)	19 (14,8 %)	1 (1,9 %)	17 (9,3 %)	16 (12,5 %)	1 (1,9 %)
від 20 до 30 років	36 (19,8 %)	27 (21,1 %)	9 (16,7 %)	37 (20,3 %)	29 (22,7 %)	8 (14,8 %)
від 30 до 40 років	28 (15,4 %)	24 (18,8 %)	4 (7,4 %)	28 (15,4 %)	24 (18,8 %)	4 (7,4 %)
від 40 до 50 років	21 (11,5 %)	12 (9,4 %)	9 (16,7 %)	20 (11,0 %)	11 (8,6 %)	9 (16,7 %)
від 50 до 60 років	28 (15,4 %)	15 (11,7 %)	13 (24,1 %)	31 (17,0 %)	17 (13,3 %)	14 (25,9 %)
від 60 до 70 років	38 (20,9 %)	26 (20,3 %)	12 (22,2 %)	37 (20,3 %)	26 (20,3 %)	11 (20,4 %)
від 70 років	11 (6,0 %)	5 (3,9 %)	6 (11,1 %)	12 (6,6 %)	5 (3,9 %)	7 (13,0 %)
P		0,009			0,003	

На бімодальний розподіл захворюваності на міастенію серед жінок указує певна частка закордонних епідеміологічних досліджень [8].

2.1.2. Частота супутньої патології та перших симптомів

Частота загальної супутньої патології серед усіх обстежених хворих становила 130,8 % (95,0 % ДІ 121,6-140,0 %) і була дещо вищою при генералізованій формі міастенії 134,7 % (95,0 % ДІ 123,6-145,7 %) порівняно з очною - 114,3 % (95,0 % ДІ 100,9-127,7 %), проте без статистично значущих розбіжностей між формами захворювання ($p > 0,05$).

Частота окремих нозологій у хворих різних класів міастенії дещо відрізнялася (табл. 2.6), але суттєвих розбіжностей між групами не спостерігалось за більшістю захворювань ($p > 0,05$), окрім автоімунного тиреоїдиту, який з більшою частотою визначався в обстежених на очну форму порівняно з генералізованою (рис. 2.4) та іншими класами

($p \leq 0,001$).

На першому місці за частотою серед усіх обстежених хворих на міастенію зустрічаються серцево-судинні захворювання (ССЗ) - 34,1 % (95 % ДІ 27,2 - 41,0), 2-ге місце розділяють шлунково-кишкові хвороби (ШКХ) та автоімунний тиреоїдит (20,9 % (95 % ДІ 15,0 - 26,8)), на 3-му – очні хвороби (15,9 % (95 % ДІ 10,6 - 21,3)).

У загальній вибірці загалом на одного хворого припадає від жодного до 6 супутніх захворювань – у середньому 1,0 (0; 2,0 %) за медіанним значенням.

Таблиця 2.6.

Частота супутньої патології в обстежених хворих

Патології	Клас I n=35		Клас II n=52		Клас III n=64		Клас IV n=31		P
	n/ %	95 % ДІ	n/ %	95 % Д I	n/ %	95 % ДІ	n/ %	95 % ДІ	
Супутні патології	40/ 114,3	100,9- 127,7	61/ 117,3	105, 1- 129, 6	85/ 132,8	116,6- 149	52/ 167, 7	130, 2- 205, 3	0,534
Автоімунний тиреоїдит	16/ 45,7	29,2- 62,2	5/9,6	1,6- 17,6	12/ 18,8	9,2- 28,3	5/ 16,1	3,2- 29,1	0,001
Ендокринні патології	3/ 8,6	-0,7- 17,8	8/ 15,4	5,6- 25,2	14/ 21,9	11,7- 32	6/ 19,4	5,4- 33,3	0,383
ССЗ	13/ 37,1	21,1- 53,2	15/ 28,8	16,5- 41,2	21/ 32,8	21,3- 44,3	13/ 41,9	24,6 - 59,3	0,642
Хвороби ШКТ	10/ 28,6	13,6- 43,5	9/ 17,3	7- 27,6	11/ 17,2	7,9- 26,4	8/ 25,8	10,4 - 41,2	0,451
Очні хвороби	3/ 8,6	-0,7- 17,8	10/ 19,2	8,5- 29,9	13/ 20,3	10,5- 30,2	3/ 9,7	- 0,7- 20,1	0,301
Гінекологічні захворювання	1/ 2,9	-2,7- 8,4	2/3,8	-1,4- 9,1	0/0	0-0	1/3, 2	-3- 9,4	0,509
Оториноларингологічні хвороби	0/0	0-0	1/1,9	-1,8- 5,7	1/1,6	-1,5- 4,6	1/3, 2	-3- 9,4	0,780
Хвороби нирок	1/ 2,9	-2,7- 8,4	0/0	0-0	3/4,7	-0,5- 9,9	1/3, 2	-3- 9,4	0,494

Примітка. p - розбіжності між групами за критерієм χ^2 , у тому числі з поправкою Йейтса при значеннях показника, наближених до 0.

Розбіжностей за частотою супутньої патології, окрім автоімунних захворювань, між формами, класами та підкласами міастенії не виявлено ($p>0,05$).

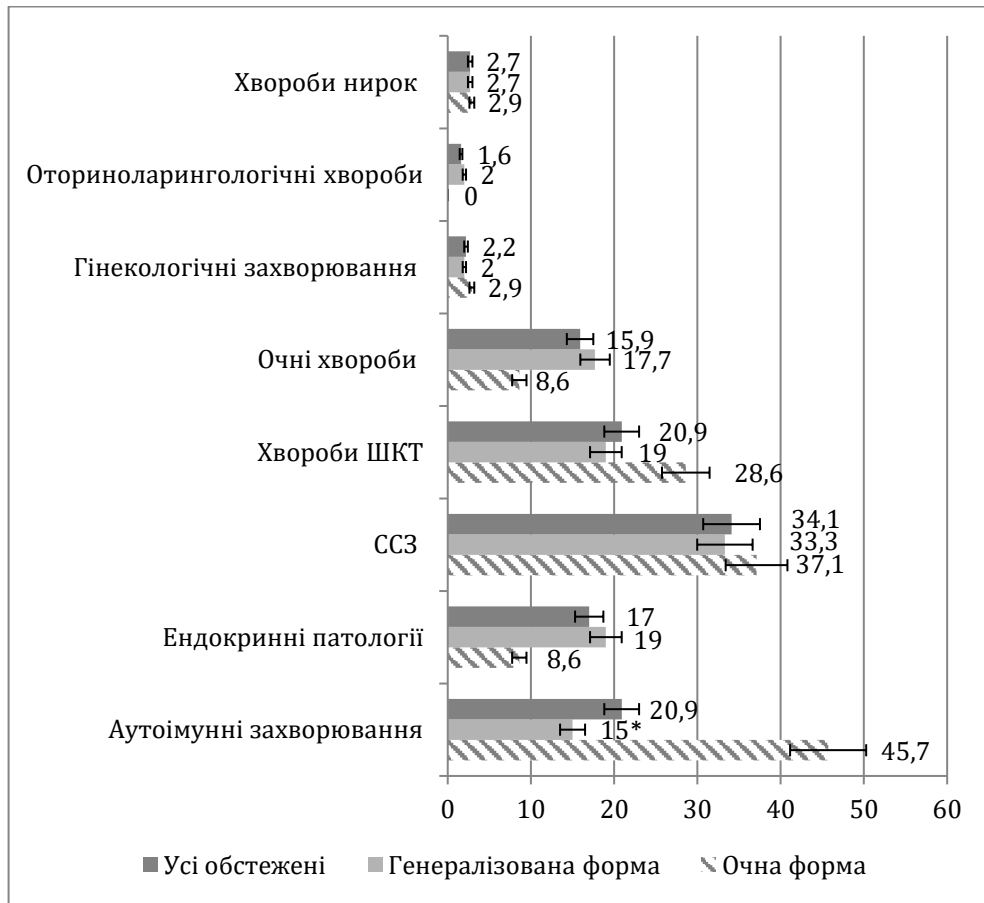


Рис. 2.4. Частота супутньої патології в обстежених хворих залежно від форми міастенії (% та 95 % ДІ)

Примітка. * – $p<0,001$ порівняно з очною формою за критерієм χ^2

Як видно з рис. 2.4, за наявності автоімунних захворювань I клас (очна форма) суттєво перевищує генералізовану ($p<0,001$).

Найбільша частка хворих, що мають в анамнезі автоімунні захворювання (тиреоїдит), серед хворих з генералізованою формою спостерігається у пацієнтів III класу (18,8 %; $p=0,001$ порівняно з іншими класами) та III–V підкласу (24,1 %; $p=0,004$ порівняно з іншими підкласами генералізованої форми й I класом).

Щодо кількості перших симптомів (у дебюті захворювання), то серед усіх обстежених спостерігалися по одному (81,3 %) або два перші

симптоми (18,7 %). Тобто для міастенії типовим є моно- або бісимптомний початок.

На першому місці в усіх обстежених серед перших симптомів (табл. 2.1.7) з частотою 36,3 % (95,0 % ДІ 29,3 - 43,2) зустрічається двоїння, потім в 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)), гнусавість голосу (14,3 % (95,0 % ДІ 9,2 - 19,4)) і поперхання (14,3 % (95,0 % ДІ 9,2 - 19,4)) та на останньому – порушення жування (1,6 % (95,0 % ДІ (-0,2 - 3,5))).

Порушення жування характеризується як статистично незначущою частотою симптому (95,0 % ДІ включає нуль), так і відсутністю розбіжностей за ним за формами, класами та підкласами захворювання ($p > 0,05$).

Як видно з табл. 2.7, птоз та двоїння статистично значуще частіше зустрічаються при очній формі захворювання порівняно з генералізованою ($p < 0,05$), тоді як гнусавість, поперхання і стомлюваність більш характерні в якості перших симптомів для генералізованої міастенії ($p < 0,05$).

Між окремими симптомами встановлено наявність асоціативних зв'язків. Так, було виявлено середньої сили зв'язок між такими симптомами, як птоз та двоїння (Фі-коефіцієнт $\phi = 0,29$), птоз та гнусавість ($\phi = 0,22$), птоз та поперхання ($\phi = 0,22$), птоз та стомлюваність ($\phi = 0,24$), двоїння та гнусавість ($\phi = 0,24$), двоїння та поперхання ($\phi = 0,24$), двоїння та стомлюваність ($\phi = 0,31$).

У структурі перших симптомів на перших позиціях знаходяться двоїння (28,0 %), птоз (23,1 %), слабкість у кінцівках (11,5 %), гнусавість (7,7 %) та поперхання (7,1 %). Іншу частку (22,5 %) становить решта симптомів (окорухові порушення тощо) та їх сполучення.

Таблиця 2.7

Частота перших симптомів у обстежених хворих, % та 95,5 ДІ

Симптоми % (95,0 % ДІ)	Загальна вибірка n=182	Очна форма Клас I n=35	Генералізована форма								p*		
			Всього n=147	II-A n=37	II-B n=15	Клас II n=52	III-A n=35	III-B n=29	Клас III n=64	IV-A n=14		IV-B n=17	Клас IV n=31
Птоз	28,6 (22 - 35,1)	45,7 (29,2 - 62,2)	24,5 (17,5 - 31,4)	24,3 (10,5 - 38,1)	13,3 (- 3,9 - 30,5)	21,2 (10,1 - 32,3)	28,6 (13,6 - 43,5)	27,6 (11,3 - 43,9)	28,1 (17,1 - 39,1)	28,6 (4,9 - 52,2)	17,6 (- 0,5 - 35,8)	22,6 (7,9 - 37,3)	$p_1=0,012$ $p_2=0,072$ $p_3=0,232$
Двоїння	36,3 (29,3 - 43,2)	60 (43,8 - 76,2)	30,6 (23,2 - 38,1)	37,8 (22,2 - 53,5)	20 (-0,2 - -40,2)	32,7 (19,9 - 45,4)	42,9 (26,5 - 59,3)	10,3 (- 0,7 - 21,4)	28,1 (17,1 - 39,1)	35,7 (10,6 - 60,8)	29,4 (7,8 - 51,1)	32,3 (15,8 - 48,7)	$p_1=0,001$ $p_2=0,012$ $p_3=0,003$
Гнусавість	14,3 (9,2 - 19,4)	0 (0 - 0)	17,7 (11,5 - 23,9)	5,4 (- 1,9 - 12,7)	33,3 (9,5 - 57,2)	13,5 (4,2 - 22,7)	5,7 (-2 - 13,4)	31 (14,2 - 47,9)	17,2 (7,9 - 26,4)	7,1 (- 6,3 - 20,6)	41,2 (17,8 - 64,6)	25,8 (10,4 - 41,2)	$p_1=0,016$ $p_2=0,022$ $p_3<0,001$
Поперхан- ня	14,3 (9,2 - 19,4)	0 (0 - 0)	17,7 (11,5 - 23,9)	5,4 (- 1,9 - 12,7)	40 (15,2 - 64,8)	15,4 (5,6 - 25,2)	2,9 (- 2,7 - 8,4)	41,4 (23,5 - 59,3)	20,3 (10,5 - 30,2)	7,1 (- 6,3 - 20,6)	23,5 (3,4 - 43,7)	16,1 (3,2 - 29,1)	$p_1=0,016$ $p_2=0,049$ $p_3<0,001$
Слабкість у кінцівках / стомлюва- ність	21,4 (15,5 - 27,4)	2,9 (- 2,7 - 8,4)	25,9 (18,8 - 32,9)	32,4 (17,3 - 47,5)	20 (-0,2 - -40,2)	28,8 (16,5 - 41,2)	31,4 (16 - 46,8)	13,8 (1,2 - 26,3)	23,4 (13,1 - 33,8)	50 (23,8 - 76,2)	5,9 (- 5,3 - 17,1)	25,8 (10,4 - 41,2)	$p_1=0,006$ $p_2=0,025$ $p_3=0,001$
Порушення жування	1,6 (-0,2 - -3,5)	0 (0 - 0)	2 (-0,2 - 4,3)	5,4 (- 1,9 - 12,7)	0 (0 - 0)	3,8 (- 1,4 - 9,1)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	5,9 (- 5,3 - 17,1)	3,2 (-3 - 9,4)	$p_1=0,910$ $p_2=0,297$ $p_3=0,299$

Примітки. * – розбіжності між групами за критерієм χ^2 , у тому числі 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 генералізованої форми міастенії.

2.1.3. Характеристика лікування, яке отримували хворі

Як зазначалося вище, дотепер розрізняють такі напрямки терапії міастенії: симптоматичне лікування - антихолінестеразні препарати (АХЕП); імуномодулююче лікування («базове» лікування) – глюкокортикоїди, цитостатики, моноклональні антитіла або їх сполучення; хірургічне лікування – тимектомія, як при тимомі, так і без неї, за умови генералізованої форми міастенії, асоційованої з антитілами до AchR, і віком до 55-60 років; короткострокове лікування – плазмаферез, імуноглобулін внутрішньовенно [7, 110, 208, 237].

За структурою лікувальної терапії, що включала, як зазначалося вище, розподіл на симптоматичне лікування (АХЕП ізольовано), базове лікування (варіанти сполучення АХЕП та преднізолону та/або цитостатиків) та відсутність лікування, пацієнти з різними формами міастенії статистично значуще ($p < 0,001$) розрізнялися між собою (рис. 2.5).

Із загальної вибірки менше третини (28,0 %) обстежених пацієнтів приймали базове лікування, серед них жоден пацієнт з очною формою захворювання та лише 34,7 % - з генералізованою ($p < 0,001$).

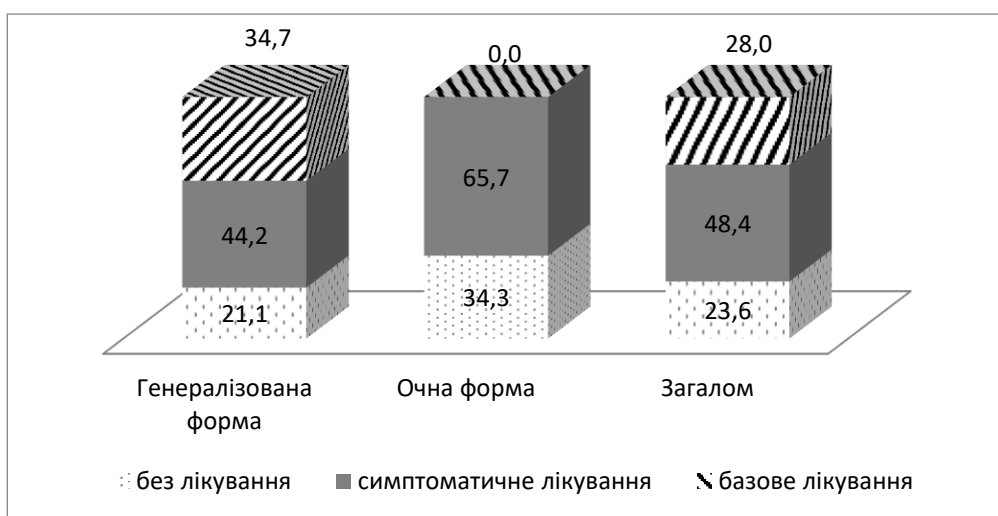


Рис. 2.5. Розподіл обстежених хворих за характером лікування залежно від форми міастенії (%)

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

При аналізі розподілу типу лікування залежно від класу міастенії отримано такі дані. Базове лікування більшою мірою було представлено серед хворих з II класом міастенії (51,9 %), що статистично значуще перевищувало ($p < 0,001$) частку таких хворих у III та IV класах (26,6 % та 22,6 % відповідно). Структура лікування у хворих III та IV класів статистично значуще не відрізнялася ($p = 0,658$), і переважаючим типом лікування була симптоматична терапія (табл. 2.8).

Таблиця 2.8

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 лікування	23	65,7 %	13	25,0%	33	51,6 %	19	61,3 %
Базове лікування	0	0	27	51,9 %	17	26,6 %	7	22,6 %

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

Отже, аналізуючи отримані дані, можна зробити опосередкований висновок, що використання базового лікування приводить до поліпшення клінічного стану хворих і зменшення класу міастенії. Низький рівень базового лікування серед хворих з III та IV класом міастенії свідчить про неадекватність призначення терапії таким хворим з урахуванням клінічних проявів хвороби.

У цілому, отримані дані свідчать про недостатнє охоплення хворих з генералізованою міастенією базовим лікуванням серед обстежених хворих, незважаючи на його відносну невисоку вартість та доступність в Україні. Це може бути ознакою недостатньої обізнаності деяких неврологів із сучасними принципами лікування міастенії і потребує інформування лікарів.

При проведенні клінічних зіставлень доходимо висновку, що використання базової терапії асоціюється з генералізованою формою захворювання (Фі-коефіцієнт $\varphi=0,30$), вищим класом ($\varphi=0,40$) та підкласом міастенії ($\varphi=0,44$).

При використанні базової терапії виживаність пацієнтів (рис. 2.6) становить у середньому 42,0 роки (95 % ДІ 42,0 - 42,7), що суттєво вище ($p=0,021$) порівняно з пацієнтами з використанням виключно симптоматичного лікування – 33,0 роки (95 % ДІ 30,9 - 36,7).

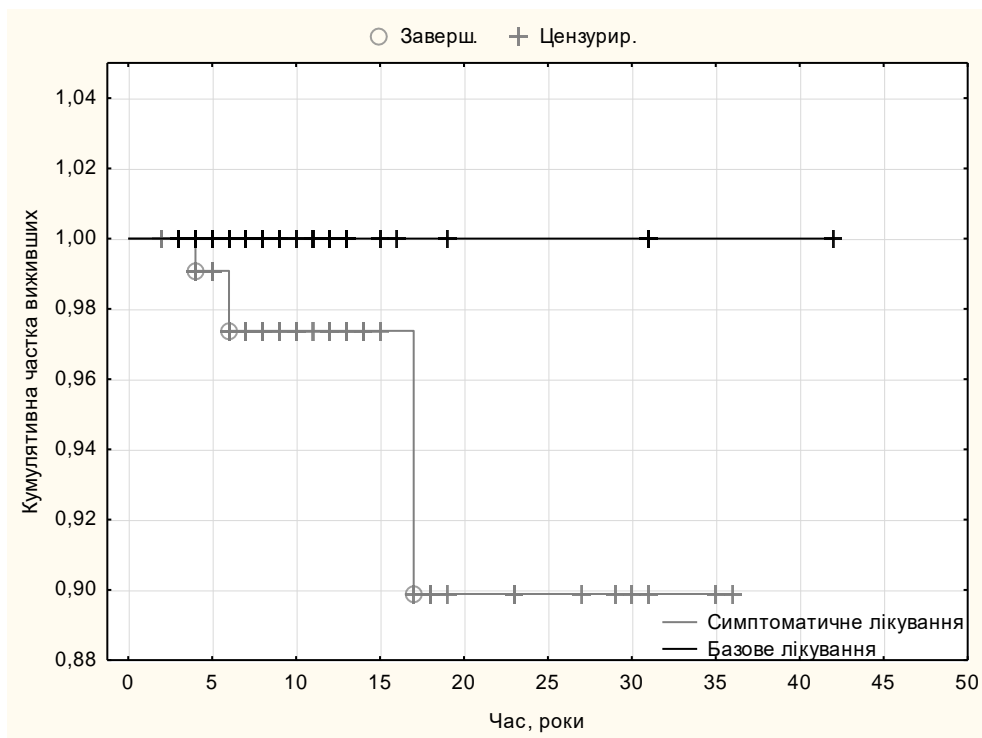


Рис. 2.6. Кумулятивна виживаність за методом Каплана-Майєра хворих на міастенію залежно від виду лікування

За ранговим кореляційним аналізом виявлено достовірні ($p<0,05$) кореляційні зв'язки виду лікування (базове, симптоматичне, без лікування) з тимомою (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,20$; $p=0,006$), тимектомією ($\rho=0,22$; $p=0,002$), інтенсивністю симптоматики – кількістю перших симптомів ($\rho=-0,16$; $p=0,026$), наявністю ($\rho=0,17$; $p=0,019$) та титром антитіл до AchR ($\rho=0,20$; $p=0,006$), наявністю ($\rho=-0,15$; $p=0,039$) та титром антитіл до MuSK ($\rho=-0,15$; $p=0,039$), наявністю антитіл до

титину ($\rho=0,32$; $p<0,001$).

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), $p=0,049$.

2.2. Матеріали та методи дослідження

2.2.1. Клінічні методи обстеження хворих

Усім хворим проводили загальне клінічне обстеження, яке включало збір скарг, анамнезу хвороби та життя, загальний та неврологічний огляд.

Крім того, клінічно визначали клас і підклас захворювання згідно з класифікацією MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America – Фундація міастенії Америки, 2001 рік) [1, 3, 7, 208].

Відповідно до цієї класифікації, виділяють 5 класів захворювання, серед яких клас I відповідає очній формі міастенії, а класи II-V – генералізований. Розподіл на класи генералізованої міастенії проводиться відповідно до ступеня м'язової слабкості та/або втомлюваності (при застосуванні антихолінестеразних засобів оцінку проводять до їх прийому). Класи II-IV розподіляються на 2 підкласи – А і В [1, 3, 7, 208]:

Клас I **Очна форма.**

Будь-яка слабкість очних м'язів. Може бути слабкість закриття очей. Сила всіх інших м'язів нормальна.

Клас II **Легка м'язова слабкість** (крім очних м'язів).

Може супроводжуватися слабкістю очних м'язів будь-якого ступеня.

II–А Домінує слабкість мускулатури кінцівок та/або аксіальної мускулатури. Може супроводжуватися менш вираженою слабкістю орофарингеальної мускулатури.

II – B Домінує слабкість орофарингеальної мускулатури та/або дихальної мускулатури. Може також включати менш виражене або еквівалентне ураження мускулатури кінцівок та/або аксіальної мускулатури.

Клас III **Помірна м'язова слабкість** (крім очних м'язів).

Може супроводжуватися слабкістю очних м'язів будь-якого ступеня.

III - A Домінує слабкість мускулатури кінцівок та/або аксіальної мускулатури. Може супроводжуватися менш вираженою слабкістю орофарингеальної мускулатури.

III – B Домінує слабкість орофарингеальної мускулатури та/або дихальної мускулатури. Може також включати менш виражене або еквівалентне ураження мускулатури кінцівок та/або аксіальної мускулатури.

Клас IV **Виражена м'язова слабкість** (крім очних м'язів).

Може супроводжуватися слабкістю очних м'язів будь-якого ступеня.

IV – A Домінує слабкість мускулатури кінцівок та/або аксіальної мускулатури. Може супроводжуватися менш вираженою слабкістю орофарингеальної мускулатури.

IV – B Домінує слабкість орофарингеальної мускулатури та/або дихальної мускулатури. Може також включати менш виражене або еквівалентне ураження мускулатури кінцівок та/або аксіальної мускулатури.

Клас V **Інтубація**, що супроводжується / або не супроводжується механічною вентиляцією (крім рутинного післяопераційного ведення).

При використанні зонда без інтубації пацієнтів відносять до класу IV - B.

Таким чином, очна форма міастенії – завжди клас I. Генералізована форма – клас II-IV (залежно від ступеня слабкості мускулатури), підтип А – при домінуванні слабкості м'язів кінцівок, підтип В – при домінуванні бульбарних проявів або якщо ступінь слабкості бульбарної мускулатури еквівалентний слабкості в кінцівках.

Клінічними формами міастенії є [1, 3, 7]:

1. Очна.
2. Генералізована.

Багато років деякі автори виділяли окремо бульбарну форму міастенії, на цей час така форма окремо не виділяється та належить до генералізованої форми (1, 3).

Для більш глибокої оцінки ступеня проявів міастенії в кожного окремого хворого додатково проводили оцінку за шкалою QMG (Quantitative Myasthenia Gravis Scale – шкала кількісної оцінки міастенії) [1, 95, 238].

Форму для оцінки результатів за шкалою QMG наведено в додатку А.

Загальні інструкції при використанні шкали QMG [238, 239]:

1. Пацієнт не повинен приймати піридостигмін (або будь-який засіб, що містить інгібітор ацетилхолінестерази) протягом 12 годин до експерименту (якщо це безпечно з медичного погляду).

2. Дослідження проводиться згідно з порядком, наведеним в інструкції (тобто згідно з описом та послідовністю процедур для стандартизації цього тесту).

3. Спірограф має бути перевіреном у день проведення експерименту і перед його початком згідно з інструкціями виробника та рутинної практики.

4. Для всіх вимірювань необхідно записувати реальні цифри по стадіях, наприклад, якщо проходить 30 секунд до того, як у пацієнта

починається диплопія, необхідно записати в правому дальньому квадратику «30/1» для 30 секунд і ступеня 1.

5. Пацієнт повинен перебувати в положенні сидячи під час респіраторного тесту.

6. У кінці визначення кількісних показників підводять підсумки по сумі балів, що показав пацієнт при проведенні обстеження. Це й буде вважатися загальним показником міастенії (бал за QMG).

Кількісні показники міастенії включають оцінки таких симптомів [239]:

1. Диплопія:

Підготовка пацієнта: пацієнт перебуває в положенні сидячи. Необхідно дізнатися, чи є диплопія при погляді, спрямованому прямо. Якщо є, необхідно записати 0/3 (реальний час/ступінь) на аркуші з показниками. Якщо немає, необхідно попросити пацієнта подивитися вправо на секунду і потім вліво, не повертаючи голови. Якщо в пацієнта виявляється диплопія тільки при погляді, спрямованому в одну сторону, необхідно записати сторону і зафіксувати результат як 0/3. Якщо взагалі немає руху очей, необхідно записати 0/3. Якщо в пацієнта немає диплопії або він бачить в обох напрямках, проведіть експеримент так, як описано нижче, при погляді вправо.

Пояснення пацієнту: «Необхідно тримати обличчя прямо. Коли я вас прошу подивитися вправо/вліво, не повертайте голову. Якщо з'являється двоїння, будь ласка, скажіть про це».

Голова пацієнта зазвичай починає повертатися в напрямку погляду. Необхідно спробувати підтримувати її в положенні прямо. Необхідно записувати час і ступінь. Наприклад, диплопія настає через 15 секунд. У графі «показники» необхідно записати 15/1.

2. Птоз (опущення верхньої повіки при погляді вгору):

Підготовка пацієнта: пацієнт перебуває в положенні сидячи. Необхідно попросити пацієнта дивитися тільки прямо. Якщо верхня

повіка досягає зіниці, необхідно записати 0/3. Необхідно попросити пацієнта дивитися вгору на стелю, не рухаючи головою.

Пояснення пацієнту: «Необхідно тримати обличчя прямо. Коли я вас прошу дивитися вгору на стелю, не рухаючи головою, продовжуйте дивитися, поки я вам не скажу припинити».

Зазвичай голова пацієнта починає рухатися вгору. Необхідно намагатися тримати голову в положенні прямо. Необхідно записувати час і ступінь, коли ви бачите, що повіка починає опускатися. Наприклад, права повіка починає опускатися на 9 секунд, необхідно записати 9/2. Якщо повіка не досягає зіниці, то необхідно записати 60/0.

3. Мімічні м'язи:

Підготовка пацієнта: пацієнт перебуває в положенні сидячи і дивиться вперед.

Пояснення пацієнту: «Міцно заплющити очі. Не давайте мені їх розплющити».

Якщо пацієнт не може повністю заплющити очі, реєструємо ступінь 3. Часовий відлік не потрібен у цьому дослідженні. Необхідно записати ступінь слабшого ока.

4. Ковтання:

Підготовка пацієнта: пацієнт перебуває в положенні сидячи. Близько 120 мл води (не льоду) наливають у чашку. Вода не повинна бути холоднішою, ніж вода в крані.

Пояснення пацієнту: «Випийте воду так, як ви зазвичай п'єте».

Необхідно прислухатися до кашлю та/або поперханя в горлі під час дослідження і зафіксувати це. Не треба змушувати пацієнта пити швидше, щоб йому не було незручно.

5. Мова:

Підготовка пацієнта: пацієнт перебуває в положенні сидячи.

Пояснення пацієнту: «Порахуйте від 1 до 50 вголос зі зручною вам швидкістю».

Це один з найскладніших експериментів для оцінки через зміни вимови. Необхідно записувати цифру, коли чуєте гугнявий голос або невиразне вимовляння.

6. Права та ліва руки витягнуті вперед:

Підготовка пацієнта: пацієнт повинен перебувати в положенні сидячи на стільці з опущеними на підлогу ступнями. Він повинен сидіти без нахилу на спинку стільця. Оцінюють обидві руки одночасно. Руки повинні бути витягнуті в сторони під кутом 90 градусів, долоні опущені (продемонструйте це положення). Якщо пацієнт не може підняти руку на 90 градусів через проблеми в плечі, не проводьте експеримент. Лікті повинні бути витягнуті на повну амплітуду.

Пояснення пацієнту: «Необхідно тримати обидві руки в сторону таким чином. (Демонстрація). Тримайте руки витягнутими якомога довше. Якщо одна рука втомлюється швидше за іншу, ви можете опустити цю руку і тримати іншу».

Рідко зустрічаються випадки, коли руки починають опускатися. Якщо руки опускаються більше ніж на 10 градусів з вихідної позиції, нехай пацієнт продовжує тримати їх піднятими. Якщо пацієнт може витягнути руки, але не може утримувати їх у такому положенні довше, ніж 2 секунди, необхідно припинити експеримент. Якщо одна рука опущена, необхідно стежити за тим, щоб пацієнт не почав хилитися в бік цієї кінцівки. Необхідно записати час/стадію (наприклад, 45 секунд для правої руки позначає 45/2, тоді як 100 секунд для лівої руки позначає 100/1).

7. Функціональна життєва ємність легень (ФЖЕЛ):

Підготовка пацієнта: пацієнт повинен перебувати в положенні сидячи під час експерименту.

Пояснення пацієнту: «Я перевіряю життєву ємність легенів. Прошу вас тримати цей наконечник збоку від вашого обличчя. Я поставлю затискач для носа на ваш ніс. Попрошу вас зробити глибокий вдих і потім

помістити наконечник до рота. Дуйте якомога швидше і сильніше. Продовжуйте дуги до тих пір, поки я не скажу «стоп».

При оцінці за шкалою QMG необхідно дослідити тільки життєву ємність легенів. Може бути проведено мінімум три спроби і максимум п'ять спроб. Необхідно підбадьорювати пацієнта. Необхідно записати кращий результат (літри й відсоток) і стадію на аркуші (наприклад, 2,55 л-60%/2).

8. Хапання правою і лівою рукою:

Підготовка пацієнта: пацієнт повинен перебувати в положенні сидячи на стільці. Лікті повинні бути під кутом 90 градусів. Повинна бути опора під передпліччям і під динамометром.

Пояснення пацієнту: «Я перевіряю силу хапання. Стисніть з максимальною силою. Не рухайтесь, перевіряється сила хапання».

Підбадьорюйте пацієнта. Необхідно записати показник у відповідну колонку.

9. Підняття голови:

Підготовка пацієнта: пацієнт перебуває в положенні лежачи без подушки під головою. Подушку можна розмістити під коліна, або потрібно зігнути коліна так, щоб стопи були на ліжку.

Пояснення пацієнту: «Підніміть, будь ласка, голову з поверхні. Тримайте її в такому положенні якомога довше».

Необхідно підставити свою руку під голову пацієнта, але не торкаючись її, для безпеки в разі, якщо голова буде опускатися назад. Голова повинна бути піднята прямо, не в сторону стелі. Якщо голова опускається в середньому під кутом 10 градусів, необхідно припинити експеримент.

10. Права і ліва ноги витягнуті:

Підготовка пацієнта: пацієнт перебуває в положенні лежачи з подушкою під головою. Він повинен бути без взуття, ноги витягнуті прямо.

Пояснення пацієнту: «Підніміть праву ногу вгору. Утримуйте її в цьому положенні якомога довше».

Нога повинна бути під кутом 45-50 градусів від вигину стегна. Якщо нога починає опускатися, необхідно попросити пацієнта підняти її. Якщо пацієнт піднімає ногу, але не може її втримати в цьому положенні 2 секунди, припиніть експеримент. Необхідно слідкувати за руками під стегнами і чередуванням ніг.

Інтерпретація отриманих результатів при оцінці за шкалою QMG [238, 239]:

- 0-9 балів – легкий ступінь міастенії;
- 10-16 балів – помірний ступінь міастенії;
- 17 балів та більше – виражений ступінь міастенії.

Окремо оцінювали повсякденну активність хворих на міастенію. Для цього використовували шкалу MG-ADL (Myasthenia Gravis – Activity of Daily Living – шкала повсякденної активності) [239, 240].

Зазначена шкала - це опитувальник, що заповнюється пацієнтом самостійно. Він складається із запитань щодо мови, жування, ковтання, дихання, спроможності до чищення зубів і розчісування волосся, спроможності піднятися зі стільця, двоїння, опущення повік. Кожен симптом хворі оцінювали за шкалою від 0 до 3 балів –де 0 – відсутність проблем/змін, а 1-3 бали – різна інтенсивність тих чи інших симптомів, ускладнень тощо. Після заповнення опитувальника проводили підрахунок балів. Клінічне значущим зниження повсякденної активності вважалося при досягненні 4 і більше балів [239, 240]. Форма шкали MG-ADL наведена в додатку А.

Усім хворим проводили також оцінку втомлюваності як одного з основних проявів та симптомів міастенії. Для цього використовували шкалу FSS (Fatigue Severity Scale – шкала оцінки втомлюваності). Ця шкала є опитувальником, що містить 9 запитань щодо різних проявів

втомлюваності та її впливу на повсякденне життя хворих. Поряд з кожним запитанням/твердженням пацієнти повинні обрати номер від 1 до 7, який, на їх думку, найбільше відповідає твердженням. Це стосується звичайного способу життя пацієнтів за останній тиждень. 1 позначає «однозначно не згоден», 7 позначає «згоден на 100%». Після заповнення лікар, який оцінює результати, проводить підрахунок суми балів за цією шкалою. Клінічно значущим рівень втомлюваності вважався при досягненні 36 балів і більше за шкалою FSS [241].

Інтерпретація результатів оцінки за шкалою FSS [241]:

- 36-44 бали – легкий рівень втомлюваності;
- 45-53 бали – помірний рівень втомлюваності;
- 54 і більше балів – виражений (значний) рівень втомлюваності.

Крім того, шкала FSS містить і візуальний аналог (з позначками від 0 до 10), де пацієнти мають зазначити їх глобальну втомлюваність. Незважаючи на те, що всім пацієнтам проводили оцінку й за візуальним аналогом шкали FSS, проте для подальшої статистичної обробки використовували дані класичного опитувальника FSS [241].

2.2.2. Лабораторні методи

Усім хворим проводили імунологічне обстеження, що включало визначення наявності та титру антитіл до AchR, MuSK. Антитіла до AchR та до MuSK визначали методом непрямой імунофлюорисценції (ELISA) в клініко-діагностичній лабораторії КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» (ELISA kit EUROIMMUNE 2658, 2368).

Крім того, хворим визначали наявність антитіл до титину (titin) та до антигену SOX1 методом непрямой імунофлюорисценції. Зазначені обстеження також проводилися в клініко-діагностичній лабораторії КЗ

«Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» (ПФ kit EUROIMMUNE 2369-01/02).

Хворим на міастенію та особам з контрольної групи в крові визначали рівень загального білка, SH-груп, рівень глутатіонзалежних ферментів (ГПО, ГР, ГТ). Крім того, визначали рівень відновленого та окисненого глутатіону, рівень білка теплового шоку масою 70 кДа. Проводили визначення рівня нітротирозину як основного показника нітросинового стресу (НС) [29].

Зазначені аналізи проводили на базі кафедри фармакології Запорізького державного медичного університету.

Вміст сумарних SH-груп визначали спектрофотометрично за реакцією з 5,5-дітіо-біс-7-нітробензойною кислотою. Активність ГР визначали за методикою в тесті з окисненим глутатіоном. Відновлений та окиснений глутатіон визначали флюорометрично за реакцією з фталевим ангідридом. Активність ГТ визначали спектрофотометрично в реакції з 1-хлор-2,4-динітробензолом. Нітротирозин визначали імуносорбентним сендвіч-методом ELISA [29], ELISA Kit (Cat.№ НК 501-02) фірми Hycult Biotech та виражали в нм/г тканини.

2.2.3. Нейропсихологічне обстеження та оцінка якості життя

Усім хворим проводили оцінку психоемоційного стану, що включала визначення депресивних проявів та рівня тривожності.

Для оцінки депресії використовували шкалу депресії Бека. Ця шкала є опитувальником, який хворий заповнює самостійно. Пацієнта інструктують про те, що необхідно уважно прочитати кожне твердження опитувальника (загалом їх 21) та обрати відповідну цифру залежно від того, як він/вона почуває себе на цей момент (на момент відповідей). Наголошують, що немає необхідності замислюватися над запитаннями, адже правильних чи неправильних відповідей немає [242].

Після заповнення опитувальника проводять підрахунок загальної

кількості балів за шкалою. Інтерпретація результатів оцінки за шкалою депресії Бека [242]:

- до 9 балів – депресія відсутня;
- 10-15 балів – легка депресія;
- 16-19 балів – помірна депресія;
- 20-29 балів – виражена депресія;
- 30 балів та більше – тяжка депресія.

Шкала депресії Бека неведена в додатку А.

Для оцінки тривожності проводили оцінку за шкалою Спілбергера-Ханіна. Ця методика є надійним та інформативним способом самооцінки рівня тривожності, адже пацієнти заповнюють опитувальник самостійно. Сам опитувальник складається із 40 тверджень. Пацієнт має обрати відповідну цифру біля кожного твердження залежно від того, як він/вона відчуває себе на цей момент. Пацієнтів також просять не замислюватися особливо над запитаннями, адже не існує правильних чи неправильних відповідей у цьому випадку [242].

У цілому запитання-твердження в тесті Спілбергера-Ханіна розподілено на 2 блоки по 20 запитань у кожному. Перший блок дозволяє оцінити реактивну тривожність (РТ), тобто тривожність на цей момент, тривожність як стан. Цей тип тривожності характеризується внутрішнім напруженням, неспокоєм, нервозністю. Занадто висока РТ призводить до порушень уваги, координації, працездатності. Крім того, у випадку наявності хронічних захворювань, при занадто високому рівні РТ хворі можуть порушувати режим прийому призначених медикаментів, що нерідко призводить до їх передозування та до розвитку ускладнень основного захворювання [242, 243].

Другий блок дозволяє оцінити особистісну тривожність (ОТ) як сталу характеристику людини. ОТ характеризується сталою схильністю сприймати значну кількість ситуацій як загрозливих та реагувати на такі

ситуації станом тривоги. Занадто висока ОТ корелює з наявністю невротичних змін особистості, з емоційними та невротичними зривами, з психосоматичними захворюваннями [243].

Загалом, тривожність не є негативною рисою. Певний рівень тривожності є природною та обов'язковою особливістю активної особистості [242].

Показники РТ та ОТ обчислюються за відповідними формулами [242].

Інтерпретація результатів оцінки за шкалою Спілбергера-Ханіна [242]:

До 30 балів – низький рівень тривожності;

31-44 бали – помірний рівень тривожності;

45 і більше балів – високий рівень тривожності.

Також усім хворим проводили оцінку якості життя. Для цього використовували шкалу MG-QoL-15 (Myasthenia Gravis Quality of Life – 15 – Шкала оцінки якості життя при міастенії – 15) [244-246]. Цей опитувальник, який пацієнти заповнюють самостійно, складається з 15 тверджень, на які пацієнти обирають найбільш прийнятну для них відповідь.

Після цього проводиться підрахунок загальної кількості балів. Загальноприйнятної інтерпретації результатів оцінки за цією шкалою немає, проте чим нижчий загальний бал, тим кращий загальний показник якості життя. Результати оцінки за цією шкалою використовують для порівняльних аналізів, кореляційних зіставлень тощо.

Шкала MG-QoL-15 наведена в додатку А.

2.2.4. Статистичні методи дослідження

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою персонального комп'ютера з використанням програмних продуктів Microsoft Excel (Microsoft Office 2016 Professional Plus, Open

License 67528927), STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). ROC аналіз виконувався 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 проводили за критеріями Шапіро-Уїлка (SW-W) та Колмогорова-Смірнова (D) з виправленням Ліллієфорса, перевірку гіпотези про рівність дисперсій – за критерієм Левіна.

Для описання кількісних ознак з нормальним розподілом використовувалася як міра центральної тенденції середня арифметична (M) та стандартне відхилення (SD). Для описання кількісних ознак з ненормальним розподілом використовувалася як міра центральної тенденції медіана (Me) з інтерквартильним розмахом ((25 %;75 %) – 25 та 75 процентилі відповідно Q1 та Q3 – перший та третій квартилі) [247].

Використовувалися також інші статистичні характеристики: кількість спостережень (n), відносні величини (%), стандартна похибка (m), 95 % довірчий інтервал (ДІ), рівень статистичної значущості (p). Довірчі інтервали для відносних величин розраховувалися за методом Вальда з нормальною апроксимацією.

Оцінка достовірності відмінностей проводилася за критерієм Манна-Уїтні (U) для кількісних ознак і критерієм Хі-квадрат (χ^2) Пірсона для відносних показників. Для малих частот та значень показників близьких до 0 або 100 % ймовірність відмінностей оцінювалася з використанням поправки Йейтса на безперервність.

Порівняння статистичних характеристик у двох незв'язаних вибірках проводилось з використанням параметричних і непараметричних критеріїв: відповідно критеріїв Стьюдента (t) та Манна-Уїтні (U).

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

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

За інших умов проводився непараметричний дисперсійний аналіз Краскела-Уоліса (KW-H), за результатами якого, при наявності розбіжностей, проводилися апостеріорні попарні порівняння за критерієм Данна.

Для оцінки зв'язку між ознаками проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (ρ), коефіцієнтів лінійної кореляції Пірсона (r) та парціальних (очищених від впливу інших чинників) коефіцієнтів кореляції. Коефіцієнт кореляції в діапазоні $0,7 \leq |r / \rho| < 1$ вказував на сильний кореляційний зв'язок; $0,3 \leq |r / \rho| < 0,7$ – на зв'язок середньої сили; $0 < |r / \rho| < 0,3$ – на слабкий кореляційний зв'язок [248].

Для аналізу взаємозв'язку між двома підмножинами кількісних ознак використовувався канонічний кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта канонічної кореляції (R), канонічних коренів та їх ваги [249].

Міру асоціації між категоріальними змінними визначали за Фі-коефіцієнтом (Phi coefficient, ϕ), що вимірює силу зв'язку між номінальними ознаками в діапазоні від 0 (повна відсутність зв'язку) до 1 (максимально сильний зв'язок) [247].

Проводився парний і множинний логістичний регресійний аналіз. Оцінка значущості впливу факторів на результат здійснювалась за показниками відношення шансів (ВШ, англ. odds ratio - OR) з 95 % ДІ. Якщо ВШ знаходиться в діапазоні від 0 до 1 - це відповідає зниженню ризику виникнення небажаної події, відношення шансів, яке дорівнює 1,

означає, що несприятливий результат може статися в обох порівнюваних групах з однаковою ймовірністю, чим більше відношення шансів, тим ймовірніша поява події в групі порівняння [248].

Для визначення дискримінаційної здатності різних показників проводився ROC-аналіз (ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis), що включав побудову та аналіз кривих операційних характеристик, визначення площі під ROC-кривою (AUC - Area under the curve) зі стандартною похибкою площі під кривою та 95 % довірчим інтервалом (95 % ДІ); показників чутливості (Se) та специфічності (Sp).

Значення площі під ROC кривою інтерпретували в показниках діагностичної точності: 0,9-1,0 – відмінна; 0,8-0,9 – дуже добра; 0,7-0,8 – добра; 0,6-0,7 – середня; 0,5-0,6 – незадовільна; значення 0,5 вказує на непридатність методу [250].

Розрахунки стандартної помилки площі під кривою (AUC) та різниці між двома AUCs проводилися за методом DeLong et al. (1988) [251].

Порогові прогностичні значення показників визначалися за оптимальною точкою відсікання (optimal cut-off point) ROC-кривої, обчислення якої проводили за допомогою індексу Йодена (J - Youden index) як оптимального порогового значення (максимальною відстанню по вертикалі між ROC-кривою та діагональною референсною лінією) за відношенням ($J=Se+Sp-1$) [252, 253].

Аналіз виживаності хворих проводився шляхом побудови таблиць дожиття (mortality table) і методом Каплана-Майєра (Kaplan-Meier method). Відмінності у виживаності різних груп визначалися за лог-ранг тестом (log-rank test - логарифмічним ранговим тестом). Для аналізу ступеня впливу на виживаність досліджуваних факторів використовувалася регресійна модель пропорційних ризиків Кокса (Cox proportional-hazards regression) [254].

Критичне значення рівня статистичної значущості (p) для всіх видів аналізу приймалося $<5\%$ ($p<0,05$) [247, 254].

Резюме

Міастенія в жінок дебютує в достовірно молодшому віці порівняно з чоловіками. Очна форма міастенії більш притаманна для осіб молодого віку, а час від появи перших симптомів до встановлення діагнозу при очній формі достовірно менший, ніж при генералізованій.

Виявлено 2 піки дебюту міастенії: ранній (20-40 років) – характерний для осіб жіночої статі та пізній (50-70 років) – характерний для хворих обох статей.

Найчастіше міастенія дебютує з двоїння, птозу, а найрідше – з порушення жування. В абсолютної більшості хворих міастенія дебютувала моносимптомно (81,3% випадків), рідше – бісимптомно (18,7%).

Частка проведення візуалізації органів переднього середостіння серед хворих на міастенію недостатня. Таке обстеження доцільно проводити абсолютно всім хворим на міастенію (за відсутності протипоказань) з метою раннього виявлення патологічних змін тимуса та, за необхідності, проведення тимектомії на ранніх етапах, що дозволяє покращити прогноз перебігу міастенії в цілому.

У структурі коморбідних станів у хворих на міастенію домінували ССЗ, хвороби ШКТ та автоімунний тиреоїдит, що необхідно враховувати при підборі лікування.

Автоімунний тиреоїдит реєструвався в 45,7% хворих на очну та в 20,9% хворих на генералізовану міастенію, що може свідчити про системність автоімунних порушень, причинно-наслідкові зв'язки яких потребують подальшого вивчення.

Імуномодулююче лікування було призначено лише 28% хворих із загальної вибірки, жодному пацієнту з очною формою міастенії та 34,7% хворих з генералізованою міастенією.

Призначення імуномодулюючого лікування знижує відносні шанси тяжкого перебігу міастенії (ВШ=0,52 (95,0 % ДІ 0,14 - 0,90), $p=0,032$).

Призначення імуномодулюючого лікування знижує шанси летальних випадків захворювання (ВШ=0,36 (95,0 % ДІ 0,02 - 0,70), $p=0,049$).

При використанні імуномодулюючої терапії виживаність пацієнтів значно підвищується та становить у середньому 42,0 роки (95 % ДІ 42,0 - 42,7), що суттєво вище порівняно з групою пацієнтів, які отримували виключно симптоматичне лікування – 33,0 роки (95 % ДІ 30,9 - 36,7), $p=0,021$.

Основні положення та результати цього розділу висвітлено в таких публікаціях:

1. Кальбус О.І., Школьник В.М. Клінічні особливості перебігу міастенії. Український неврологічний журнал. 2019; 1: 10-16.
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.
3. Кальбус О.І. Коморбідні стани у хворих на міастенію. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019; 1 (19): 17-22.
4. Кальбус О.І. Оцінка інвалідизації при міастенії в Україні. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019; 6 (22): 223-228.

РОЗДІЛ 3

МЕДИКО-СТАТИСТИЧНІ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОШИРНОСТІ МІАСТЕНІЇ В УКРАЇНІ

3.1. Загальна характеристика вибіркової сукупності для оцінки поширеності міастенії в Україні

Дослідження поширеності міастенії в Україні проводилося на вибірковій сукупності, що включала десять областей України (табл. 3.1). Загальна кількість осіб, що проживала за даними офіційної статистики на обстежених територіях на 1 січня 2015 року, становила 14 594 929 осіб [255], що становить 34,13 % чисельності загальної популяції України.

При обсязі генеральної сукупності - 42 759 661 населення (чисельність населення України станом на 01.01.2015 р.) [255, 256] обсяг необхідної вибірки при припустимості 5 % похибки становить 4,00 особи згідно з підходом Паніотто В.І. та співав. [257].

При такому підході необхідна чисельність вибіркової сукупності при будь-якій частоті ознаки в генеральній сукупності розраховується за формулою [257]:

$$n = \frac{1}{\Delta^2 + \frac{1}{N}}, \quad (3.1)$$

де n – необхідний обсяг вибіркової сукупності;

N – розмір генеральної сукупності;

Δ – максимальна прийнятна похибка – 0,05 (5 %).

При значенні припустимої похибки 0,001 (похибка 0,1 %, довірча ймовірність 99,99 %) обсяг необхідної вибіркової сукупності становитиме 977 148 осіб. Отже, залучена в дослідження вибіркова сукупність є цілком достатньою і репрезентативною за кількісним складом для визначення закономірностей поширеності міастенії в Україні.

Репрезентативність за якісним складом забезпечувалася тим, що у вибірці кватно представлені всі регіони України: Південна Україна –

Запорізька, Дніпропетровська та Миколаївська області; Північна Україна – Чернігівська та частково Волинська області; Центральна Україна – Вінницька, Дніпропетровська, Кіровоградська та Полтавська області; Західна Україна – Волинська, Чернівецька та Івано-Франківська області; Східна Україна – частково Дніпропетровська та Запорізька області.

Загалом на вибіркових територіях досліджено в 2014 році 757 випадків міастенії, серед них 465 (61,43 %) у міських мешканців, 292 (38,57 %) у сільських жителів (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Характеристика випадків міастенії за місцем і типом поселення досліджених у вибіркових областях України (за даними 2014 року)

Області	Усього		Розподіл за місцем проживання			
			Міські поселення		Сільська місцевість	
	п	% від усього	N	%	п	%
Вінницька	75	9,91	10	13,33	65	86,67
Волинська	31	4,10	13	41,94	18	58,06
Дніпропетровська	220	29,06	188	85,45	32	14,55
Запорізька	101	13,34	68	67,33	33	32,67
Івано-Франківська	49	6,47	17	34,69	32	65,31
Кіровоградська	47	6,21	22	46,81	25	53,19
Миколаївська	71	9,38	46	64,79	25	35,21
Полтавська	87	11,49	60	68,97	27	31,03
Чернівецька	34	4,49	12	35,29	22	64,71
Чернігівська	42	5,55	29	69,05	13	30,95
Усього	757	100	465	61,43	292	38,57
<i>p</i> між областями	-	-	<i>p</i> < 0,001			

Серед досліджених випадків міастенії 637 випадків (84,15 %) генералізованої форми захворювання, 94 (12,42 %) – очної (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Розподіл досліджених випадків міастенії за формою захворювання, статтю та віковою категорією

Області	Розподіл за формою захворювання						Розподіл за статтю				Вікова категорія			
	генералізована форма		очна форма		не уточнена		жінки		чоловіки		0-59 років		60 років і старше	
	п	%	п	%	п	%	N	%	N	%	п	%	п	%
Вінницька	67	89,33	8	10,67	0	0	53	70,67	22	29,33	45	60,0	30	40,0
Волинська	28	90,32	2	6,45	1	3,23	23	74,19	8	25,81	23	74,19	8	25,81
Дніпропетровська	193	87,73	27	12,27	0	0	163	74,09	57	25,91	135	61,36	85	38,64
Запорізька	77	76,24	24	23,76	0	0	67	66,34	34	33,66	76	75,25	25	24,75
Івано-Франківська	38	77,55	6	12,24	5	10,2	33	67,35	16	32,65	42	85,71	7	14,29
Кіровоградська	41	87,23	1	2,13	5	10,64	39	82,98	8	17,02	37	78,72	10	21,28
Миколаївська	62	87,32	9	12,68	0	0	53	74,65	18	25,35	56	78,87	15	21,13
Полтавська	67	77,01	12	13,79	8	9,2	64	73,56	23	26,44	70	80,46	17	19,54
Чернівецька	26	76,47	3	8,82	5	14,71	29	85,29	5	14,71	28	82,35	6	17,65
Чернігівська	38	90,48	2	4,76	2	4,76	33	78,57	9	21,43	35	83,33	7	16,67
Усього	637	84,15	94	12,42	26	3,43	557	73,58	200	26,42	547	72,26	210	27,74
Розбіжності між областями за критерієм χ^2	$p < 0,001$						$p = 0,420$				$p < 0,001$			

Розподіл за статтю досліджених випадків у областях не мав статистично значущих розбіжностей ($p=0,420$): загалом було зареєстровано 557 випадків (73,58 %) захворювання в чоловіків, 200 (26,42 %) – у жінок.

Слід відзначити, що близько третини хворих мали тимому - 205 (27,08 %) осіб, 224 (29,59 %) хворим проводилася тимектомія (в анамнезі), 488 (64,46 %) осіб мали інвалідність внаслідок міастенії. Переважна частка 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 установлення діагнозу міастенії на досліджених територіях становив 36,0 (25,0; 51,0) років зі статистично значущими розбіжностями лише за окремими територіями (рис. 3.1; табл. 3.3).

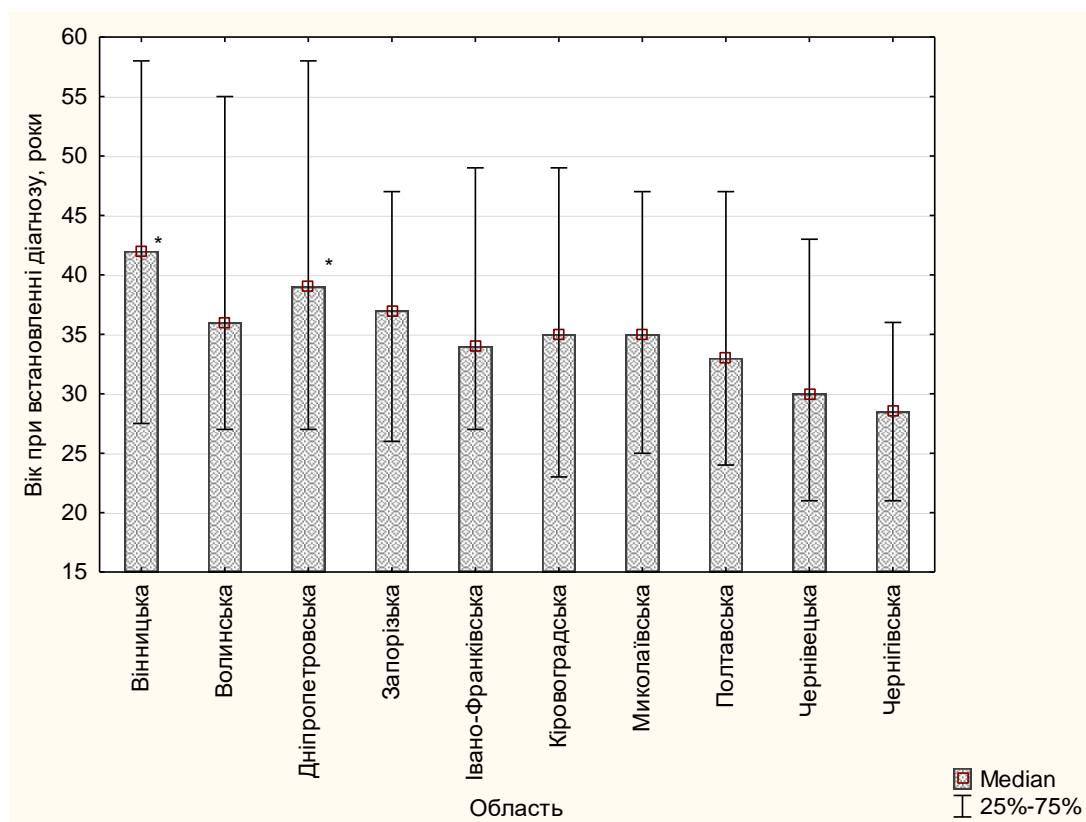


Рис. 3.1. Середній вік установлення діагнозу міастенії (роки) за окремими областями України (медіана та інтерквартильний розмах)

Примітка. * – $p<0,05$ порівняно з Чернігівською областю за критерієм Данна.

**Вікові характеристики хворих у досліджених випадках міастенії,
Me (25 %;75 %)**

Області	Вік на момент обстеження, років	Вік установлення діагнозу, років	Час спостереження від постановки діагнозу, роки
Вінницька	52,0 (37,0; 65,0)	42,0 (27,5,0; 58,0)	8,0 (4,0; 14,0)
Волинська	48,0 (36,0; 62,0)	36,0 (27,0; 55,0)	6,0 (3,0; 16,0)
Дніпропетровська	55,0 (41,0; 65,0)	39,0 (27,0; 58,0)	8,0 (3,0; 18,0)
Запорізька	49,0 (35,0; 59,0)	37,0 (26,0; 47,0)	11,0 (5,0; 15,0)
Івано-Франківська	42,0 (32,0; 55,0)	34,0 (27,0; 49,0)	6,0 (4,0; 8,0)
Кіровоградська	48,0 (35,0; 59,0)	35,0 (23,0; 49,0)	10,0 (3,0; 15,0)
Миколаївська	50,0 (38,0; 57,0)	35,0 (25,0; 47,0)	10,0 (5,0; 16,0)
Полтавська	47,0 (34,0; 58,0)	33,0 (24,0; 47,0)	8,0 (5,0; 17,0)
Чернівецька	47,5 (35,0; 54,0)	30,0 (21,0; 43,0)	11,5 (7,0; 24,0)
Чернігівська	42,0 (34,0; 56,0)	28,5 (21,0; 36,0)	9,5 (4,0; 23,0)
Усього	49,0 (37,0; 61,0)	36,0 (25,0; 51,0)	9,0 (4,0; 16,0)
Розбіжності між областями за критерієм Краскела-Уолліса	$p=0,001$	$p<0,001$	$p=0,009$
Попарне порівняння областей за критерієм Данна	Івано-Франківська – Дніпропетровська ($p=0,001$)	Чернігівська – Вінницька ($p=0,016$) Чернігівська – Дніпропетровська ($p=0,003$)	Івано-Франківська – Чернівецька ($p=0,005$)

За середнім віком установлення діагнозу міастенії наявні статистично значущі розбіжності ($p<0,05$) між областю з наймолодшими віковими характеристиками – Чернігівська – 28,5 (21,0; 36,0) року та найстаршими – відповідно Вінницька – 42,0 (27,5,0; 58,0) роки та Дніпропетровська – 39,0 (27,0; 58,0) років (рис. 3.1).

Вік установлення діагнозу не відрізнявся в обстежених випадках за формами хвороби ($p>0,05$), за винятком Полтавської області, де при генералізованій формі він становив 21,0 (24,0; 45,0) рік та був суттєво

меншим ($p=0,035$) порівняно з очною та неуточненими формами – 41,0 (31,5; 63,0) рік.

Вік установлення діагнозу на обстежених територіях серед жінок був суттєво нижчим порівняно з чоловіками – 34,0 (25,0; 47,0) роки та 47,0 (30,0; 58,0) років відповідно ($p<0,001$).

У розрізі окремих областей статистично значущі розбіжності за віком установлення діагнозу за статтю зареєстровано в Дніпропетровській, Кіровоградській та Полтавській областях ($p<0,05$) (рис. 3.2; табл. 3.4).

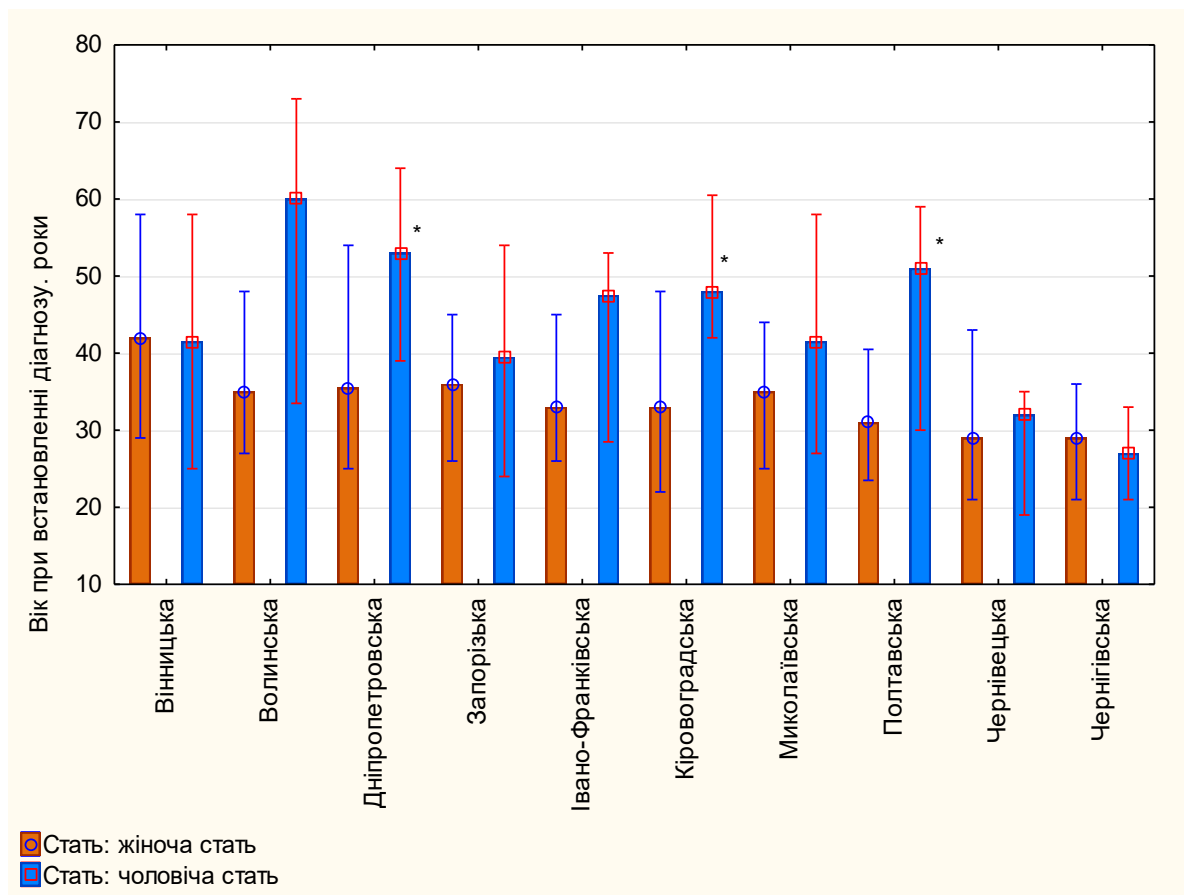


Рис. 3.2. Середній вік установлення діагнозу міастенії (роки) залежно від статі за окремими областями України (медіана та інтерквартильний розмах)

Примітка. * – $p<0,05$ порівняно з жінками за критерієм Манна-Уїтні.

Вік встановлення діагнозу міастенії (роки) в досліджених випадках залежно від статі за окремими областями України, Me (25 %;75 %)

Області	Чоловіча стать	Жіноча стать	<i>p</i> за критерієм Манна-Уїтні
Вінницька	41,5 (25,0; 58,0)	42,0 (29,0; 58,0)	0,895
Волинська	60,0 (33,5; 73,0)	35,0 (27,0; 48,0)	0,119
Дніпропетровська	53,0 (39,0; 64,0)	35,5 (25,0; 54,0)	<0,001
Запорізька	39,5 (24,0; 54,0)	36,0 (26,0; 45,0)	0,529
Івано-Франківська	47,5 (28,5; 53,0)	33,0 (26,0; 45,0)	0,228
Кіровоградська	48,0 (42,0; 60,5)	33,0 (22,0; 48,0)	0,049
Миколаївська	41,5 (27,0; 58,0)	35,0 (25,0; 44,0)	0,169
Полтавська	51,0 (30,0; 59,0)	31,0 (23,5; 40,5)	0,002
Чернівецька	32,0 (19,0; 35,0)	29,0 (21,0; 43,0)	0,856
Чернігівська	27,0 (21,0; 33,0)	29,0 (21,0; 36,0)	0,702
Усього	47,0 (30,0; 58,0)	34,0 (25,0; 47,0)	<0,001

Ці дані підтверджуються результатами кореляційного аналізу, оскільки визначено наявність статистично значущого кореляційного зв'язку віку при встановленні діагнозу зі статтю (коефіцієнт кореляції Спірмена $r=0,20$; $p<0,001$).

Показник моди змінної віку встановлення діагнозу міастенії серед усіх обстежених становить 25 років та зустрічається з частотою 22 випадки. Для жіночої статі, як і для чоловічої, характерний бімодальний розподіл – варіанти: 22 і 29 років зустрічаються з частотою 19 випадків серед жінок; серед чоловіків варіанти 47 і 54 роки зустрічаються з частотою 8 випадків (рис. 3.3).

Частотний аналіз розподілу віку встановлення діагнозу в обстежених випадках (рис. 3.3; табл. 3.5) показав, 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 ($p<0,001$).

За ранговим кореляційним аналізом виявлено достовірні ($p < 0,05$) кореляційні зв'язки віку хворих при встановленні діагнозу з інвалідністю (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho = -0,30$; $p < 0,001$), тимомою ($\rho = -0,10$; $p = 0,034$) та тимектомією ($\rho = -0,33$; $p < 0,001$).

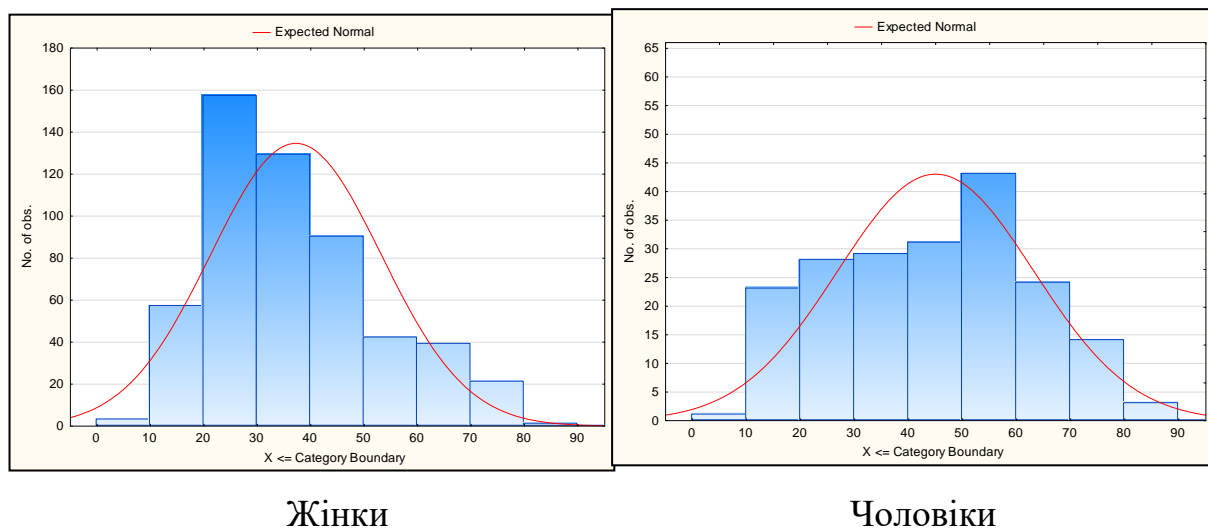


Рис. 3.3. Розподіл віку встановлення діагнозу міастенії (роки) в досліджених випадках залежно від статі в обстежених областях України

Таблиця 3.5.

Розподіл віку встановлення діагнозу міастенії в досліджених випадках залежно від статі в обстежених областях України, n (%)

Вікові групи	Вік установаження діагнозу, років			
	усі обстежені	жінки	чоловіки	<i>P</i>
від 0 до 10 років включно	4 (0,5 %)	3 (0,5 %)	1 (0,5 %)	0,614
від 10 до 20 років включно	70 (9,2 %)	57 (10,2 %)	23 (11,5 %)	0,715
від 20 до 30 років включно	182 (24,0 %)	157 (28,2 %)	28 (14,0 %)	<0,001
від 30 до 40 років включно	162 (21,4 %)	129 (23,2 %)	29 (14,5 %)	0,013
від 40 до 50 років включно	122 (16,1 %)	90 (16,2 %)	31 (15,5 %)	0,916
від 50 до 60 років включно	87 (11,5 %)	42 (7,5 %)	43 (21,5 %)	<0,001
від 60 до 70 років включно	63 (8,3 %)	39 (7 %)	24 (12,0 %)	0,041
від 70 до 80 років включно	40 (5,3 %)	21 (3,8 %)	14 (7,0 %)	0,095
від 80 років	5 (0,7 %)	1 (0,2 %)	3 (1,5 %)	0,101
Невідомо	22 (2,9 %)	18 (3,2 %)	4 (2,0 %)	0,520

Примітка. *p* – розбіжності розподілу за критерієм χ^2

3.2. Характеристика поширеності міастенії в Україні залежно від території, місця проживання, віку та статі

За період дослідження (2014 рік) в Україні в десяти обстежених областях на міастенію хворіло 757 осіб; середньорічний рівень загальної захворюваності становив – 5,16 (95 % ДІ 4,79 - 5,53) на 100 тисяч населення і мав коливання від 2,97 до 6,7 на 100 тис. населення відповідно у Волинській та Дніпропетровській областях (табл. 3.6).

Рівні поширеності міастенії мають високу варіабельність залежно від території проживання хворих. Статистично значуще нижчі за середній рівень показники зафіксовано у Волинській області – менше на 42,36 % ($p < 0,05$), Івано-Франківській області – менше на 31,31 % ($p < 0,05$), Чернівецькій області – менше на 27,54 % ($p < 0,05$); більші – у Дніпропетровській області - 29,79 % ($p < 0,05$).

Таблиця 3.6

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

Області	Рівень загальної захворюваності на 100 тисяч 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
Усього / середній рівень	757	5,16	4,79	5,53	-	-

Примітка. p – розбіжності між обласним та середнім показником за критерієм Стьюдента для відносних величин

Територіальний аналіз поширеності міастенії (рис. 3.4) показав наявність певних тенденцій, зокрема переважання у західних регіонах (Волинська, Івано-Франківська та Чернівецька області) переважно більш низьких рівнів показника (менше 3,9 на 100 тис. населення); у північних регіонах (Чернігівська область), частково центральних регіонах (Вінницька та Кіровоградська області) та частково східних регіонах (Запорізька область) – 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. 3.4. Рівень загальної захворюваності населення України на міастенію в обстежених областях (на 100 тис. населення, 2014 р.)

При аналізі загальної захворюваності населення на міастенію залежно від міста проживання нами встановлено, що за період дослідження серед міського населення було зафіксовано 465 випадків міастенії, серед сільського – 292, що відповідно становить у середньому на обстежених територіях 4,92 (95 % ДІ 4,47 - 5,37) та 5,59 (95 % ДІ 4,95 - 6,24) на 100 тис. населення відповідно (табл. 3.7).

Кількість хворих та рівні загальної захворюваності на міастенію в Україні залежно від місця проживання (2014 рік)

Області	Міські поселення		Сільська місцевість		Місто / село		P
	абс.	на 100 тис. нас. (95% ДІ)	абс.	на 100 тис. нас. (95% ДІ)	різни-ця (%)	ВШ (95 % ДІ)	
Вінницька	10	1,23 (0,47 - 1,99)*	65	8,13 (6,15 - 10,11)*	562,69	6,63 (3,41-12,9)	<0,001
Волинська	13	2,39 (1,09 - 3,68)*	18	3,62 (1,95 - 5,29)*	51,54	1,52 (0,74-3,09)	0,254
Дніпропетровська	188	6,85 (5,87 - 7,83)*	32	5,94 (3,88 - 8)	-13,23	0,87 (0,6-1,26)	0,436
Запорізька	68	4,98 (3,8 - 6,16)	33	8,14 (5,37 - 10,92)	63,57	1,64 (1,08-2,48)	0,040
Івано-Франківська	17	2,83 (1,48 - 4,17)*	32	4,1 (2,68 - 5,52)	45,09	1,45 (0,81-2,61)	0,201
Кіровоградська	22	3,57 (2,08 - 5,06)	25	6,8 (4,14 - 9,47)	90,57	1,91 (1,07-3,38)	0,038
Миколаївська	46	5,8 (4,12 - 7,47)	25	6,7 (4,07 - 9,33)	15,58	1,16 (0,71-1,88)	0,570
Полтавська	60	6,69 (4,99 - 8,38)*	27	4,85 (3,02 - 6,69)	-27,39	0,73 (0,46-1,14)	0,150
Чернівецька	12	3,08 (1,34 - 4,83)*	22	4,23 (2,46 - 6)	37,23	1,37 (0,68-2,77)	0,365
Чернігівська	29	4,26 (2,71 - 5,81)	13	3,41 (1,56 - 5,27)*	-19,9	0,8 (0,42-1,54)	0,492
Усього / середні рівні	465	4,92 (4,47 - 5,37)	292	5,59 (4,95 - 6,24)	13,7	1,14 (0,98-1,32)	0,091

Примітки. * – $p < 0,05$ порівняно з відповідним середнім показником;
 p – розбіжності за місцем проживання за критерієм Стьюдента для відносних величин.

У середньому показник поширеності міастенії серед сільських жителів був вищим порівняно з тими, хто проживає у міських поселеннях. Різниця показників становить 1,14 (0,98-1,32) на 100 тис. населення, або

13,7 % відсотків у показниках наочності (за 100 % приймався показник у міській місцевості), проте ця різниця не досягає статистично значущого рівня ($p=0,091$). Також, як і в середньому загалом на всіх обстежених територіях, показник у сільських мешканців статистично достовірно перевищує поширеність міастенії серед містян у Вінницькій, Запорізькій і Кіровоградській областях ($p<0,05$); у Волинській, Івано-Франківській, Миколаївській та Чернівецькій областях - без статистично значущих розбіжностей ($p>0,05$). Найбільший рівень поширеності міастенії в сільських мешканців порівняно з міськими був у Вінницькій області – перевищення сягало 5,63 раза ($p<0,001$).

Слід відзначити, що не на всіх обстежених територіях спостерігається подібна тенденція. Так, показник серед сільських мешканців був меншим, ніж серед містян, у Дніпропетровській (на 13,23 %), Полтавській (на 27,39 %) та Чернігівській областях (на 19,9 %), проте різниці в показниках не досягали статистично значущих рівнів ($p>0,05$).

Такий підхід до порівняння різних груп дозволив розрахувати відношення шансів (ВШ) бути хворим на міастенію (у сенсі бути поставленим на облік при захворюванні) залежно від місця проживання: місто / село. Статистично значущий результат отримано для Вінницької, Запорізької та Кіровоградської областей, де ВШ становить відповідно 6,63 (95 % ДІ 3,41-12,9); 1,64 (95 % ДІ 1,08-2,48) та 1,91 (95 % ДІ 1,07-3,38). Це означає, що шанси сільських жителів страждати на міастенію вищі порівняно з міськими мешканцями відповідно в 6,63; 1,64; та 1,91 раза в зазначених областях ($p<0,05$).

Суттєво перевищував середньоміську поширеність показник у Дніпропетровській (більше на 39,14 %; $p=0,001$) та Полтавській областях (більше на 35,87 %; $p=0,048$). Значно нижчим за середній серед містян показник був у Вінницькій (менше на 75,07 %; $p<0,001$), Волинській (51,49 %; $p<0,001$), Івано-Франківській (42,58 %; $p=0,004$) та

Чернівецькій (37,35 %; $p=0,046$) областях. Це може пояснюватися різним рівнем урбанізації в різних регіонах України, з одного боку, а також різним ступенем обліку хворих на міастенію в різних регіонах – з іншого.

Щодо показника в сільській місцевості, то він перевищував середній у Вінницькій області (45,33 %; $p=0,017$) та був статистично суттєво меншим у Волинській (35,34 %; $p=0,030$) та Чернігівській (38,98 %; $p=0,030$) областях.

При аналізі загальної захворюваності населення на міастенію залежно від вікової категорії (табл. 3.8) нами встановлено, що за період дослідження серед осіб віком до 59 років зафіксовано 547 випадків міастенії, серед категорії 60 років і старші – 210, що відповідно становить у відносних показниках 4,81 та 6,51 випадка на 100 тисяч населення. Показник поширеності міастенії у віковій групі від 60 років включно перевищує відповідне значення в групі 0 – 59 років на 1,7 (95 % ДІ 0,73 - 2,67) на 100 тисяч населення, що в показниках наочності становить 35,39 % ($p=0,001$). Це може бути свідченням як більшої поширеності міастенії серед літніх людей, так і говорити про те, що люди цієї вікової групи частіше звертаються за медичною допомогою, а отже, і їх статистичний облік є кращим.

Аналіз ВШ бути хворим на міастенію залежно від віку серед усіх обстежених показав, що шанси старшої вікової групи (60 і старше) вищі порівняно з шансами молодшої вікової групи (0 – 59 років): ВШ=1,35 (95 % 1,15-1,59).

Щодо окремих територій, то подібна тенденція зафіксована також у Вінницькій – ВШ=2,22 (95 % 1,4-3,52) та Дніпропетровській – ВШ=2,18 (95 % 1,67-2,87) областях. Отже, серед усіх обстежених загалом та в зазначених окремих областях шанси в осіб пенсійного віку мати міастенію вищі порівняно з населенням працездатного віку відповідно в 1,35; 2,22; та 2,18 рази ($p<0,05$).

Кількість хворих та рівні загальної захворюваності на міастенію в Україні залежно від віку (2014 рік)

Області	0–59 років		60 років і старше		60 і старше / 0–59 років		P
	абс.	на 100 тис. нас. (95% ДІ)	абс.	на 100 тис. нас. (95% ДІ)	різни-ця (%)	ВШ (95 % ДІ)	
Вінницька	45	3,65 (2,58 - 4,72)*	30	8,1 (5,2 - 11)	122,05	2,22 (1,4-3,52)	0,005
Волинська	23	2,69 (1,59 - 3,79)*	8	4,33 (1,33 - 7,33)	61,07	1,61 (0,72-3,6)	0,314
Дніпропетровська	135	5,31 (4,42 - 6,21)	85	11,6 (9,14 - 14,07)*	118,41	2,18 (1,67-2,87)	<0,001
Запорізька	76	5,61 (4,35 - 6,87)	25	6,1 (3,71 - 8,49)	8,71	1,09 (0,69-1,71)	0,723
Івано-Франківська	42	3,76 (2,62 - 4,89)	7	2,67 (0,69 - 4,65)*	-28,96	0,71 (0,32-1,58)	0,35
Кіровоградська	37	4,98 (3,37 - 6,58)	10	4,33 (1,65 - 7,01)	-13,04	0,87 (0,43-1,75)	0,684
Миколаївська	56	6,14 (4,53 - 7,75)	15	5,97 (2,95 - 8,99)	-2,78	0,97 (0,55-1,72)	0,922
Полтавська	70	6,35 (4,87 - 7,84)*	17	5,01 (2,63 - 7,39)	-21,19	0,79 (0,46-1,34)	0,347
Чернівецька	28	3,82 (2,41 - 5,24)	6	3,45 (0,69 - 6,21)*	-9,7	0,9 (0,37-2,18)	0,815
Чернігівська	35	4,5 (3,01 - 5,99)	7	2,6 (0,68 - 4,53)*	-42,07	0,58 (0,26-1,3)	0,128
Усього / середні рівні	547	4,81 (4,41 - 5,21)	210	6,51 (5,63 - 7,39)	35,39	1,35 (1,15-1,59)	0,001

*Примітки. * – $p < 0,05$ порівняно з відповідним середнім показником;
p – розбіжності за віком за критерієм Стьюдента для відносних величин.*

Статистично значуще нижчою за середній рівень у віковій групі 0 – 59 років поширеність міастенії була у Вінницькій та Волинській областях; більшою – у Полтавській області ($p < 0,05$). У віці від 60 років включно суттєво перевищував ($p < 0,001$) середній показник рівень поширеності

міастенії в Дніпропетровській області; був значно нижчим – в Івано-Франківській, Чернівецькій та Чернігівській областях ($p < 0,05$).

Крім того, було встановлено, що існує певна вікова диспропорція поширеності міастенії залежно від місця проживання (табл. 3.9).

Як видно з таблиці 3.9, у міських поселеннях показник у віці від 60 років включно достовірно перевищував значення в допенсійному віці на 59,61 % (2,63 (95 % ДІ 1,37 - 3,88) на 100 тис. населення; $p < 0,001$), тоді як у жителів сільської місцевості – на 2,11 %, проте без статистично значущих розбіжностей ($p > 0,05$).

За даними дослідження доведено, що з віком (після 60 років) зростають шанси виникнення міастенії: загалом для жителів міст в 1,60 раза (ВШ=1,60; 95 % ДІ 1,31 – 1,94). Крім того, на окремих територіях ВШ серед містян були ще більшими: в 2,45 раза (ВШ=2,45; 95 % ДІ 1,83 – 3,28) у Дніпропетровській області; у жителів сіл – в 1,83 раза (ВШ=1,83; 95 % ДІ 1,11 – 3,01) у Вінницької області.

Показник поширеності міастенії перевищує середнє значення в міських поселеннях у віковій групі від 0 до 59 років у Полтавській області (на 54,96 %; $p = 0,018$), був меншим у Вінницькій (на 78,99 %; $p < 0,001$) та Волинській (на 44,45 %; $p = 0,018$) областях. У віковій групі від 60 років міських поселень спостерігаються переважно менші за середньообласне значення показники у Вінницькій, Волинській, Івано-Франківській та Чернігівській областях ($p < 0,05$), тоді як у Дніпропетровській області спостерігається статистично значуще перевищення середнього показника (на 81,51 %; $p < 0,001$).

У сільській місцевості у віковій категорії до 60 років статистично значуще нижчою за середній показник поширеність міастенії була у Волинській області ($p = 0,005$). У віковій групі від 60 років статистично значуще більшою за середньообласний рівень поширеність міастенії була у Вінницькій, Івано-Франківській та Чернігівській областях ($p < 0,05$).

Таблиця 3.9.

Рівні загальної захворюваності на міастенію в Україні залежно від місця проживання та віку (показник на 100 тис. нас. з 95% ДІ; 2014 рік)

Області	Міські поселення				Сільська місцевість			
	0–59 років	60 і старше	ВШ за віком	<i>P</i>	0–59 років	60 і старше	ВШ за віком	<i>p</i>
Вінницька	0,93 (0,18 - 1,67)*	2,54 (0,05 - 5,03)*	2,75 (0,78- 9,74)	0,223	6,67 (4,58 - 8,76)#	12,21 (7,52 - 16,91)*/#	1,83 (1,11- 3,01)	0,035
Волинська	2,45 (1 - 3,89)*	2,23 (- 0,86 - 5,31)*	0,91 (0,2- 4,1)	0,899	2,96 (1,28 - 4,63)*	6,32 (1,26 - 11,38)	2,14 (0,8- 5,7)	0,216
Дніпропет-Ровська	5,21 (4,24 - 6,18)	12,76 (9,91 - 15,61)*	2,45 (1,83- 3,28)	<0,001	5,85 (3,51 - 8,19)	6,2 (1,9 - 10,5)#	1,06 (0,48- 2,36)	0,887
Запорізька	4,89 (3,54 - 6,23)	5,41 (2,84 - 7,98)	1,11 (0,64- 1,92)	0,725	8,03 (4,88 - 11,18)	8,37 (2,57 - 14,16)	1,04 (0,47- 2,31)	0,921
Івано-Франківська	2,85 (1,36 - 4,35)	2,84 (- 0,37 - 6,05)*	0,99 (0,29- 3,46)	0,993	4,47 (2,81 - 6,12)	2,56 (0,05 - 5,06)*	0,57 (0,2- 1,63)	0,212
Кірово-Градська	3,18 (1,57 - 4,79)	5,09 (1,32 - 8,85)	1,6 (0,65- 3,92)	0,362	8,09 (4,71 - 11,48)#	3,21 (- 0,42 - 6,85)	0,4 (0,12- 1,33)	0,054
Мико-Лаївська	6 (4,07 - 7,93)	5,2 (1,8 - 8,59)	0,87 (0,42- 1,79)	0,687	6,43 (3,54 - 9,32)	7,68 (1,54 - 13,82)	1,19 (0,48- 2,99)	0,718
Полтавська	6,83 (4,87 - 8,78)*	6,65 (3,04 - 10,27)	0,98 (0,53- 1,8)	0,935	5,57 (3,29 - 7,84)	2,78 (0,06 - 5,5)	0,5 (0,17- 1,44)	0,123
Черні-Вецька	2,85 (0,99 - 4,72)	4,3 (- 0,57 - 9,17)	1,51 (0,41- 5,57)	0,586	4,55 (2,51 - 6,6)	2,88 (- 0,38 - 6,14)	0,63 (0,19- 2,14)	0,394
Черні-Гівська	4,58 (2,75 - 6,42)	3,45 (0,43 - 6,48)*	0,75 (0,29- 1,97)	0,531	4,32 (1,77 - 6,87)	1,61 (- 0,62 - 3,85)*	0,37 (0,08- 1,69)	0,118
Усього / середні рівні	4,4 (3,93 - 4,88)	7,03 (5,87 - 8,19)	1,6 (1,31- 1,95)	<0,001	5,56 (4,83 - 6,29)#	5,68 (4,35 - 7,01)	1,02 (0,78- 1,34)	0,880

Примітки. * – $p < 0,05$ порівняно з відповідним середнім показником;

– $p < 0,05$ порівняно з показником для міських поселень;

p – розбіжності за віковими групами за критерієм Стьюдента для відносних величин.

Отже, західні регіони з порівняно низьким загальним показником поширеності захворювання мають відносно великі рівні загальної

захворюваності на міастенію серед жителів сіл старших вікових груп (від 60 років й більше).

Середній рівень поширеності міастенії вищий у сільській місцевості порівняно з містями лише у віковій групі від 0 до 59 років – 5,56 проти 4,40 на 100 тис. населення (більше на 26,28 %; $p=0,01$). У старшій віковій групі від 60 років зворотна ситуація – показник у сільській місцевості менший порівняно з містями на 19,21 % без статистично значущих розбіжностей ($p>0,05$). Така диспропорція, найімовірніше, пов'язана з великою часткою жінок старших вікових груп, які проживають у селах.

Установлено статистично значуще збільшення ВШ загальної поширеності міастенії у віковій категорії до 60 років серед селян, яке становить ВШ=1,26 (95 % ДІ 1,06 – 1,50). Для вікової групи 60 років та більше ВШ захворіти на міастенію в селян значно зростають лише в мешканців Вінницької області – ВШ=4,80 (95 % ДІ 1,68 – 37,82).

Отже, за аналізом загальної захворюваності в розрізі місця проживання загалом і за окремими віковими групами, у дослідженні доведено, що проживання в сільській місцевості є асоційованим з наявністю міастенії.

При аналізі статево-вікових закономірностей загальної захворюваності населення України на міастенію (табл. 3.10) нами встановлено, що найвищий рівень показника спостерігається серед жінок 0-59 років – 7,38 (6,68 - 8,08) на 100 тис. населення, найменший - серед чоловіків цієї вікової групи – 2,16 (1,78 - 2,55) на 100 тис. населення ($p<0,001$). У віці після 60-ти років за статтю розбіжностей не виявляється на всіх обстежених територіях ($p>0,05$).

Загалом, серед усіх обстежених жінок показник поширеності міастенії становив 7,09 (6,5 - 7,67) на 100 тис. населення, тоді як у чоловіків був суттєво меншим ($p<0,001$) – 2,97 (2,56 - 3,38) на 100 тис. населення (рис. 3.5). Різниця показників за статтю сягає 4,12 (3,4 - 4,83) на 100 тис. населення, показник у середньому вищий у жінок порівняно з

чоловіками в 2,39 разів і перевищення коливається в окремих областях від 1,66 разів в Запорізькій області до 5,14 разів в Чернівецькій області ($p < 0,05$).

Серед усіх обстежених осіб жіночої статі поширеність міастенії була достовірно нижчою за загальний середньообласний показник у Волинській (на 40,97 %; $p = 0,002$) та Івано-Франківській областях (на 36,01 %; $p = 0,003$); більшою – у Дніпропетровській області (на 29,45 %; $p = 0,007$).

Серед усіх обстежених чоловіків поширеність міастенії була статистично значуще нижчою за середньообласний показник у Волинській області (на 45,07 %; $p = 0,029$) та Чернівецькій (на 60,50 %; $p = 0,002$).

Перевищення показника серед осіб жіночої статі порівняно з чоловічою спостерігалось в усіх обстежених областях у всіх вікових групах, у тому числі й серед осіб у віці до 60 років ($p < 0,05$). Статеві розбіжності за рівнями загальної захворюваності на міастенію спостерігаються в допенсійному віці (до 60 років), коли загальна захворюваність жінок перевищує показники чоловіків в 1,99 – 4,70 разів.

Кількість хворих та рівні загальної захворюваності на міастенію в Україні залежно від статі та віку
(2014 рік)

	Чоловіки						Жінки						p ₁	p ₂	p ₃
	0-59 років		60 і старше		Всього		0-59 років		60 і старше		Всього				
	абс.	на 100 тис. нас. (95% ДІ)	абс.	на 100 тис. нас. (95% ДІ)	абс.	на 100 тис. нас. (95% ДІ)	абс.	на 100 тис. нас. (95% ДІ)	абс.	на 100 тис. нас. (95% ДІ)	абс.	на 100 тис. нас. (95% ДІ)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Області															
Вінницька	12	1,97 (0,86 - 3,08)	10	7,67 (2,92 - 12,43)	22	2,97 (1,73 - 4,22)	33	5,29 (3,48 - 7,09)*	20	8,34 (4,68 - 11,99)	53	6,14 (4,48 - 7,79)	0,002	0,828	0,003
Волинська	4	0,94 (0,02 - 1,86)*	4	6,16 (0,12 - 12,21)	8	1,63 (0,5 - 2,76)*	19	4,42 (2,43 - 6,41)*	4	3,34 (0,07 - 6,61)	23	4,18 (2,47 - 5,89)*	0,002	0,420	0,015
Дніпропетровська	26	2,09 (1,29 - 2,9)	31	12,21 (7,91 - 16,51)*	57	3,81 (2,82 - 4,8)	109	8,39 (6,82 - 9,97)	54	11,28 (8,27 - 14,29)*	163	9,17 (7,76 - 10,58)*	<0,001	0,730	<0,001
Запорізька	22	3,32 (1,93 - 4,7)	12	8,4 (3,65 - 13,15)	34	4,22 (2,8 - 5,64)	54	7,8 (5,72 - 9,88)	13	4,87 (2,22 - 7,51)	67	6,98 (5,31 - 8,66)	<0,001	0,203	0,013
Івано-Франківська	14	2,51 (1,2 - 3,83)	2	2,11 (- 0,81 - 5,03)*	16	2,45 (1,25 - 3,66)	28	5 (3,15 - 6,85)*	5	2,99 (0,37 - 5,61)*	33	4,53 (2,99 - 6,08)*	0,032	0,661	0,037

Продовження табл. 3.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Кірово-градська	4	1,09 (0,02 - 2,17)	4	4,87 (0,1 - 9,65)	8	1,79 (0,55 - 3,03)	33	8,74 (5,76 - 11,72)	6	4,03 (0,81 - 7,25)	39	7,41 (5,08 - 9,73)	<0,001	0,774	<0,001
Миколаївська	13	2,9 (1,32 - 4,47)	5	5,58 (0,69 - 10,48)	18	3,34 (1,8 - 4,89)	43	9,27 (6,5 - 12,05)	10	6,18 (2,35 - 10,01)	53	8,47 (6,19 - 10,76)	<0,001	0,851	<0,001
Полтавська	14	2,58 (1,23 - 3,93)	9	7,51 (2,6 - 12,42)	23	3,47 (2,05 - 4,89)	56	10,02 (7,4 - 12,65)	8	3,64 (1,12 - 6,17)	64	8,22 (6,21 - 10,24)	<0,001	0,169	<0,001
Чернівецька	5	1,38 (0,17 - 2,59)	2	3,13 (- 1,21 - 7,47)	5	1,17 (0,14 - 2,2)*	23	6,21 (3,67 - 8,74)	6	5,45 (1,09 - 9,81)	29	6,03 (3,84 - 8,23)	0,001	0,461	<0,001
Чернігівська	7	1,82 (0,47 - 3,17)	0	0 (0 - 0)	9	1,89 (0,66 - 3,13)	28	7,1 (4,47 - 9,73)	5	2,81 (0,35 - 5,28)*	33	5,77 (3,8 - 7,74)	<0,001	0,066	0,001
Усього / середні рівні	121	2,16 (1,78 - 2,55)	79	6,97 (5,43 - 8,51)	200	2,97 (2,56 - 3,38)	426	7,38 (6,68 - 8,08)	131	6,26 (5,19 - 7,34)	557	7,09 (6,5 - 7,67)	<0,001	0,460	<0,001

*Примітки. * – p < 0,05 порівняно з відповідним середнім показником;*

p₁ – розбіжності за статтю за критерієм Стьюдента для відносних величин групи 0–59 років; p₂ – групи 60 і старше;

p₃ – усіх обстежених.

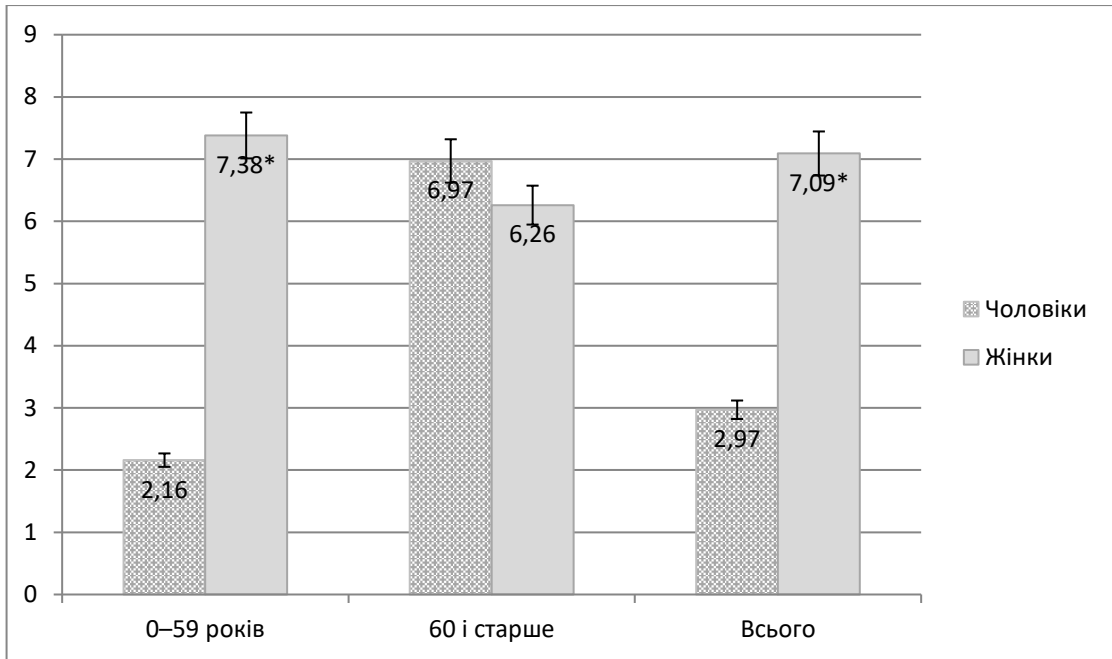


Рис. 3.5. Середньообласний рівень поширеності маститів залежно від віку та статі (показник на 100 тис. населення та 95 % ДІ; 2014 р.)

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з чоловіками за критерієм Стьюдента для відносних величин.

При аналізі статевовікових відношень шансів установлено, що в усіх вікових групах жінки мають більший шанс виникнення цієї патології порівняно з чоловіками – ВШ= 2,39 (95 % ДІ 2,03-2,8). Цей шанс є значно більшим серед осіб працездатного віку до 60 років – ВШ=3,42 (95 % ДІ 2,79-4,18).

Аналіз показників ВШ на всіх досліджених територіях та їх довірчих інтервалів дозволяє стверджувати, що жіноча стать може вважатися некоригованим фактором ризику виникнення маститів (рис. 3.6).

Загалом, суттєва варіабельність розподілу випадків за місцем проживання, віком та статтю може бути зумовлена різними підходами до організації надання медичної допомоги і відповідно до повноти та якості системи обліку в різних областях України.

Середньообласний рівень поширеності генералізованої форми маститів становить 4,36 (95 % ДІ 4,03 - 4,7) на 100 тис. населення та

суттєво перевищує ($p < 0,001$) поширеність очної (0,64 (95 % 0,51 - 0,77) на 100 тис. населення) та неуточненої (0,18 (95 % 0,11 - 0,25) на 100 тис. населення) форм як серед усіх обстежених, так і в окремих категоріях (рис. 3.7; табл. 3.11).

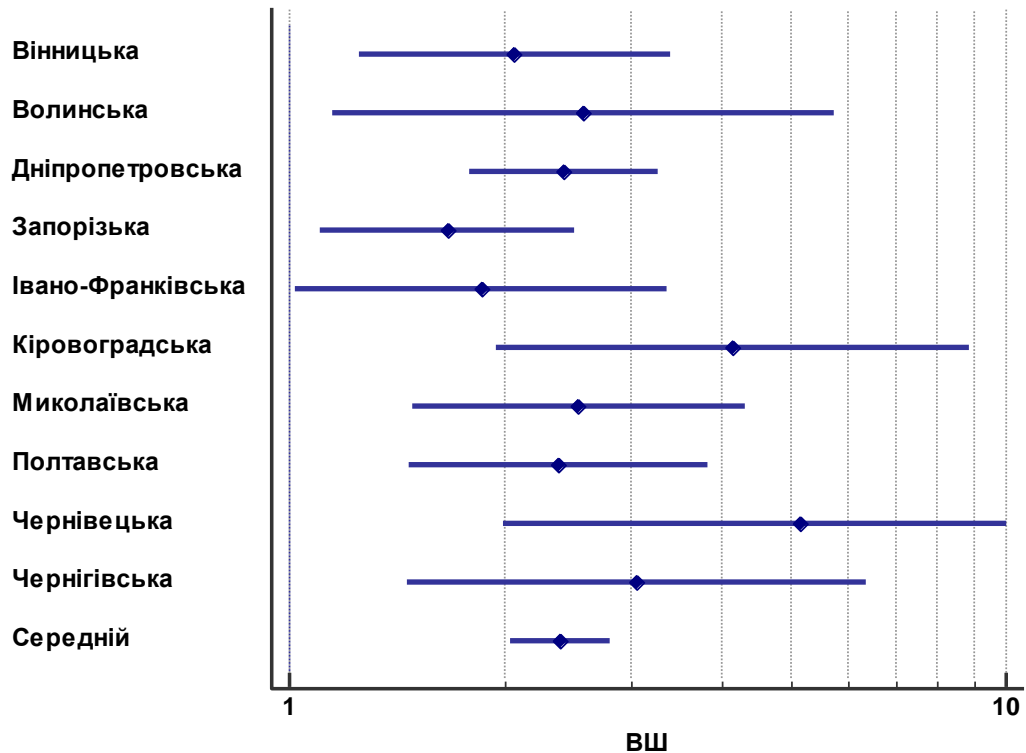


Рис. 3.6. Відношення шансів жінок відносно чоловіків щодо наявності міастенії за областями України (2014 р.)

При генералізованій формі захворювання притаманні більші розбіжності за окремими територіальними, віковими та статевими категоріями як у цілому, так і в окремих областях. Так, загалом серед усіх обстежених серед жінок поширеність генералізованої міастенії становить 6,17 (95 % ДІ 5,62 - 6,72) на 100 тис. населення, тоді як серед чоловіків - 2,26 (95 % 1,9 - 2,62), розбіжності за статтю становлять 3,91 (95 % 3,26 - 4,57) на 100 тис. населення ($p < 0,001$). Подібна тенденція спостерігається на всіх обстежених територіях. Перевищення показника серед жіночої

статі над чоловічою коливається від 1,97 раза в Запорізькій області до 4,88 у Чернівецькій.

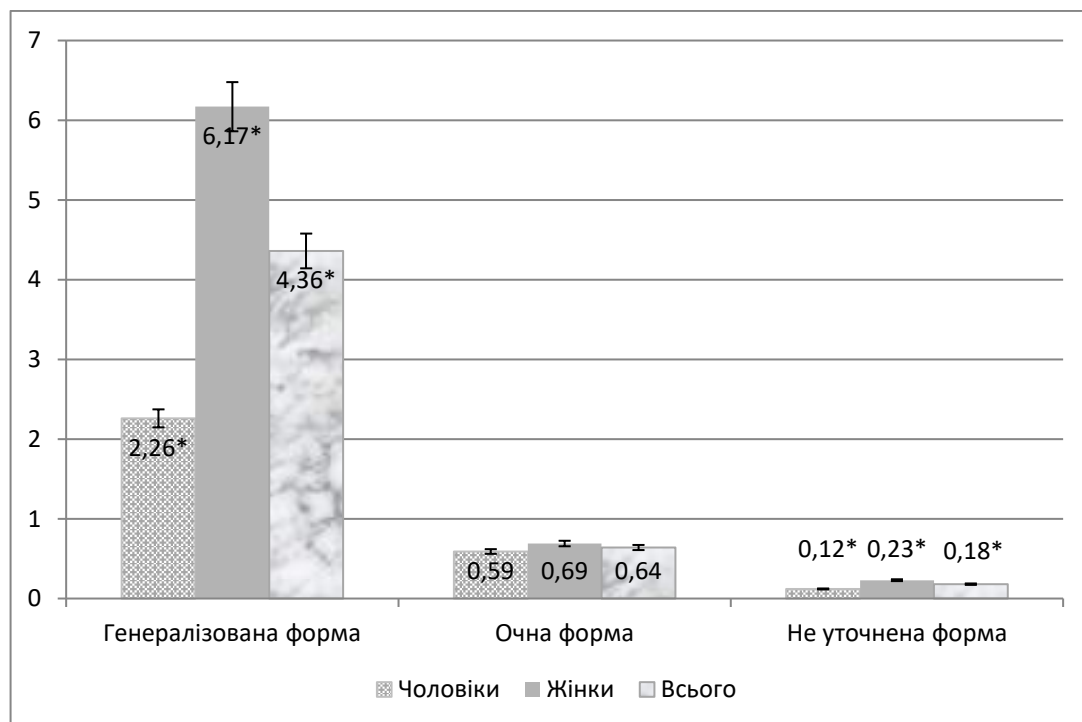


Рис. 3.7. Середньообласний рівень поширеності міастенії залежно від форми захворювання (показник на 100 тис. населення та 95 % ДІ; 2014 р.)

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з очною формою за критерієм Стьюдента для відносних величин.

Статистично значущої різниці між показником поширеності очної форми міастенії за статтю та типом поселення, як загалом, так і в окремих областях, не виявлено ($p > 0,05$).

При генералізованій формі захворювання статистично значущу різницю між сільським та міським показником поширеності виявлено у Вінницькій та Запорізькій областях: поширеність серед селян вища за містян відповідно на 86,58 % ($p < 0,001$) та 44,53 % ($p = 0,032$).

Різниця між показником за віком при генералізованій формі захворювання сягає статистично значущого рівня у Вінницькій та Полтавській областях, з урахуванням того, що в першій області спостерігається перевищення у віковій групі 60 років і старше (на 52,66 %; $p = 0,012$), у другій – у групі 0 - 59 років (на 49,64 %; $p = 0,020$).

Таблиця 3.11

Рівні загальної захворюваності на міастенію в Україні залежно від форми захворювання за окремими територіальними, віковими та статевими категоріями (показник на 100 тис. нас. з 95% ДІ; 2014 рік)

Області	Генералізована форма						Очна форма							
	Всього	за поселенням		за статтю		за віком		Всього	за поселенням		за статтю		за віком	
		місто	село	жінки	чол.	0-59 р.	60 і ст.		місто	село	жінки	чол.	0-59 р.	60 і ст.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Вінницька	4,18 (3,18 - 5,18)	0,99 (0,3 - 1,68)	7,4 (5,51 - 9,28)*	5,67 (4,08 - 7,26)	2,43 (1,31 - 3,56)*	3,32 (2,31 - 4,34)	7,02 (4,32 - 9,72)*	0,5 (0,15 - 0,84)	0,25 (- 0,1 - 0,59)	0,75 (0,15 - 1,35)	0,46 (0,01 - 0,92)	0,54 (0,01 - 1,07)	0,32 (0,01 - 0,64)	1,08 (0,02 - 2,14)
Волинська	2,69 (1,69 - 3,69)	2,22 (0,97 - 3,48)	3,2 (1,63 - 4,76)	3,82 (2,19 - 5,45)	1,43 (0,37 - 2,49)*	2,45 (1,4 - 3,5)	3,79 (0,98 - 6,6)	0,19 (- 0,07 - 0,46)	0,19 (- 0,18 - 0,55)	0,2 (- 0,19 - 0,59)	0,18 (- 0,17 - 0,54)	0,2 (- 0,2 - 0,6)	0,23 (- 0,09 - 0,56)	0 (0 - 0)
Дніпропет- Ровська	5,9 (5,06 - 6,73)	6,18 (5,25 - 7,11)	4,45 (2,67 - 6,23)	8,22 (6,88 - 9,55)	3,14 (2,24 - 4,04)*	4,68 (3,84 - 5,52)	10,1 (7,8 - 12,4)*	0,82 (0,51 - 1,14)	0,69 (0,38 - 1,01)	1,48 (0,46 - 2,51)	0,96 (0,5 - 1,41)	0,67 (0,25 - 1,08)	0,63 (0,32 - 0,94)	1,5 (0,61 - 2,39)
Запорізька	4,36 (3,39 - 5,34)	3,68 (2,66 - 4,7)	6,64 (4,13 - 9,14)*	5,63 (4,13 - 7,13)	2,85 (1,69 - 4,02)*	4,28 (3,18 - 5,38)	4,63 (2,55 - 6,72)	1,36 (0,82 - 1,9)	1,33 (0,71 - 1,94)	1,47 (0,29 - 2,65)	1,36 (0,62 - 2,09)	1,37 (0,56 - 2,17)	1,33 (0,71 - 1,94)	1,46 (0,29 - 2,63)
Івано- Франківська	2,75 (1,88 - 3,63)	2,35 (1,12 - 3,58)	3,06 (1,84 - 4,29)	3,85 (2,42 - 5,27)	1,53 (0,58 - 2,48)*	2,95 (1,95 - 3,96)	1,91 (0,24 - 3,58)	0,43 (0,09 - 0,78)	0,34 (- 0,13 - 0,8)	0,51 (0,01 - 1,01)	0,41 (- 0,05 - 0,88)	0,46 (- 0,06 - 0,98)	0,36 (0,01 - 0,71)	0,76 (- 0,29 - 1,82)
Кірово- градська	4,21 (2,92 - 5,5)	3,61 (2,1 - 5,12)	5,2 (2,86 - 7,54)	6,46 (4,29 - 8,63)	1,56 (0,41 - 2,72)*	4,17 (2,7 - 5,64)	4,33 (1,65 - 7,01)	0,1 (- 0,1 - 0,3)	0 (0 - 0)	0,27 (- 0,26 - 0,81)	0,19 (- 0,18 - 0,56)	0 (0 - 0)	0,13 (- 0,13 - 0,4)	0 (0 - 0)
Миколаївська	5,33 (4 - 6,65)	5,32 (3,71 - 6,92)	5,35 (3,01 - 7,7)	7,67 (5,5 - 9,85)	2,6 (1,24 - 3,96)*	5,37 (3,87 - 6,88)	5,17 (2,36 - 7,98)	0,77 (0,27 - 1,28)	0,51 (0,01 - 1)	1,34 (0,17 - 2,51)	0,8 (0,1 - 1,5)	0,74 (0,01 - 1,47)	0,77 (0,2 - 1,34)	0,8 (- 0,31 - 1,9)
Полтавська	4,65 (3,54 - 5,76)	5,09 (3,6 - 6,58)	3,95 (2,3 - 5,6)	6,68 (4,87 - 8,5)	2,26 (1,12 - 3,41)*	5,26 (3,91 - 6,62)	2,65 (0,92 - 4,38)*	0,83 (0,36 - 1,3)	1,02 (0,35 - 1,68)	0,54 (- 0,07 - 1,15)	0,9 (0,23 - 1,57)	0,75 (0,09 - 1,42)	0,54 (0,11 - 0,98)	1,77 (0,35 - 3,18)

Продовження табл. 3.11														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Чернівецька	2,87 (1,76 - 3,97)	2,6 (0,99 - 4,2)	3,07 (1,56 - 4,57)	4,58 (2,66 - 6,49)	0,94 (0,02 - 1,86)*	2,87 (1,64 - 4,09)	2,87 (0,35 - 5,39)	0,33 (- 0,04 - 0,71)	0,26 (- 0,25 - 0,77)	0,38 (- 0,15 - 0,91)	0,62 (- 0,08 - 1,33)	0 (0 - 0)	0,27 (- 0,11 - 0,65)	0,57 (- 0,55 - 1,7)
Чернігівська	3,63 (2,48 - 4,78)	4,04 (2,52 - 5,56)	2,91 (1,19 - 4,62)	5,42 (3,51 - 7,33)	1,47 (0,38 - 2,56)*	4,11 (2,69 - 5,54)	2,23 (0,45 - 4,02)	0,19 (- 0,07 - 0,46)	0,15 (- 0,14 - 0,44)	0,26 (- 0,25 - 0,78)	0 (0 - 0)	0,42 (- 0,16 - 1)	0,26 (- 0,1 - 0,61)	0 (0 - 0)
Усього / середні рівні	4,36 (4,03 - 4,7)	4,26 (3,84 - 4,68)	4,56 (3,98 - 5,13)	6,17 (5,62 - 6,72)	2,26 (1,9 - 2,62)*	4,07 (3,7 - 4,44)	5,4 (4,59 - 6,2)*	0,64 (0,51 - 0,77)	0,61 (0,45 - 0,77)	0,71 (0,48 - 0,94)	0,69 (0,5 - 0,87)	0,59 (0,41 - 0,78)	0,55 (0,41 - 0,68)	0,99 (0,65 - 1,34)*

Примітки. * – $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником порівняння (за поселенням, статтю чи віком).

У середньому, за всіма обстеженими областями, показник у старшій віковій групі (60 років та більше) статистично суттєво перевищує відповідний показник молодшої за віком групи як при генералізованій формі захворювання (на 24,55 %; $p=0,003$), так і при очній (на 45,06 %; $p=0,018$).

Ураховуючи, що в мешканців України жіночої статі є більший ризик появи міастенії порівняно з чоловіками, проводився розрахунок стандартизованих за статтю показників поширеності міастенії як загалом, так і для різних форм захворювання (рис. 3.8.; табл. 3.12.).



Рис. 3.8. Стандартизовані за статтю рівні поширеності міастенії в Україні в обстежених областях (на 100 тис. населення, 2014 р.)

Як видно з рис. 3.8 та з табл. 3.12, стандартизовані за статтю рівні поширеності міастенії в Україні загалом та за різними формами захворювання суттєво перевищували відповідні загальні показники, що пов'язано з переважанням у загальній структурі населення країни жінок старших вікових груп.

Таблиця 3.12

Стандартизовані за статтю рівні поширеності міастенії в Україні залежно від форми захворювання (показник на 100 тис. нас. з 95% ДІ; 2014 рік)

Області	Усі форми			Генералізована форма			Очна форма		
	Δ % до середн.		<i>p</i>	Δ % до середн.		<i>P</i>	Δ % до середн.		<i>P</i>
Вінницька	9,11 (7,63 - 10,59)	-9,67	0,222	8,11 (6,71 - 9,5)	-4,13	0,642	1 (0,51 - 1,49)	-21,68	0,298
Волинська	5,81 (4,35 - 7,28)	-42,35	<0,001	5,25 (3,85 - 6,64)	-37,95	<0,001	0,39 (0,01 - 0,76)	-69,90	<0,001
Дніпропетровська	12,98 (11,75 - 14,22)	28,72	<0,001	11,36 (10,2 - 12,51)	34,32	<0,001	1,62 (1,19 - 2,06)	26,78	0,156
Запорізька	11,2 (9,64 - 12,76)	11,09	0,182	8,48 (7,12 - 9,84)	0,33	0,969	2,72 (1,95 - 3,49)	112,22	<0,001
Івано-Франківська	6,99 (5,59 - 8,38)	-30,71	<0,001	5,38 (4,16 - 6,6)	-36,36	<0,001	0,87 (0,38 - 1,37)	-31,94	0,127
Кіровоградська	9,19 (7,29 - 11,1)	-8,84	0,359	8,02 (6,24 - 9,8)	-5,14	0,632	0,19 (-0,08 - 0,46)	-85,18	<0,001
Миколаївська	11,82 (9,84 - 13,79)	17,19	0,096	10,28 (8,43 - 12,12)	21,53	0,061	1,54 (0,83 - 2,26)	20,36	0,488
Полтавська	11,69 (9,93 - 13,46)	15,94	0,087	8,94 (7,4 - 10,49)	5,78	0,553	1,65 (0,99 - 2,32)	29,02	0,29
Чернівецька	7,21 (5,46 - 8,95)	-28,55	0,002	5,52 (3,99 - 7,04)	-34,77	<0,001	0,62 (0,11 - 1,14)	-51,31	0,018
Чернігівська	7,66 (5,99 - 9,34)	-24,01	0,007	6,89 (5,3 - 8,48)	-18,48	0,065	0,42 (0,03 - 0,81)	-67,16	<0,001
Усього / середні рівні	10,08 (9,57 - 10,6)	-	-	8,46 (7,98 - 8,93)	-	-	1,28 (1,1 - 1,47)	-	-

Примітка. p – розбіжності між обласним та середнім показником за критерієм Стьюдента для відносних величин.

Стандартизований показник поширеності міастенії в середньому за обстеженими областями становив 10,08 (95 % 9,57 - 10,6) на 100 тис. населення, з коливаннями від 5,81 (95 % 4,35 - 7,28) на 100 тис. населення у Волинській області (найнижчий показник) до 12,98 (95 % 11,75 - 14,22) на 100 тис. населення в Дніпропетровській області (найвищий показник).

Майже збігається з територіальним розподілом загальних показників розподіл за стандартизованими показниками (рис. 3.8), за винятком Запорізької області, яка потрапила в групу регіонів з високим рівнем поширеності міастенії. У цілому, виділяються три групи регіонів: з низьким рівнем стандартизованих показників (до 7,5 на 100 тис. населення) – західні регіони; із середнім рівнем (7,5 - 11,0 на 100 тис. населення) – північно-центральні; з високим рівнем показника (понад 11,0 на 100 тис. населення) – центрально-південно-східні регіони.

Оскільки головним призначенням стандартизованих показників є порівняння, було проведено аналіз розбіжностей окремих обласних показників з середньообласними (табл. 3.12). Так, у Волинській та Чернівецькій областях як загалом, так і за обома формами захворювання показники були меншими за середньообласний рівень ($p < 0,05$). В Івано-Франківській області подібна тенденція спостерігалася для всіх хворих у цілому та для генералізованої форми зокрема, у Чернігівській області – для генералізованої та очної форми. У Дніпропетровській області як загалом, так і при генералізованій формі захворювання показники були більшими за середньообласний рівень ($p < 0,001$). У Кіровоградській області стандартизований показник очної форми міастенії був меншим за середньообласний рівень на 85,18 % ($p < 0,005$).

Щодо частоти інвалідності внаслідок міастенії на 1000 випадків виявленого захворювання, його середній рівень за обстеженими територіями становить 644,65 ‰ (95 % ДІ 610,55 - 678,74) з певними коливаннями (табл. 3.13; рис. 3.9) – найбільший рівень зафіксовано 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).

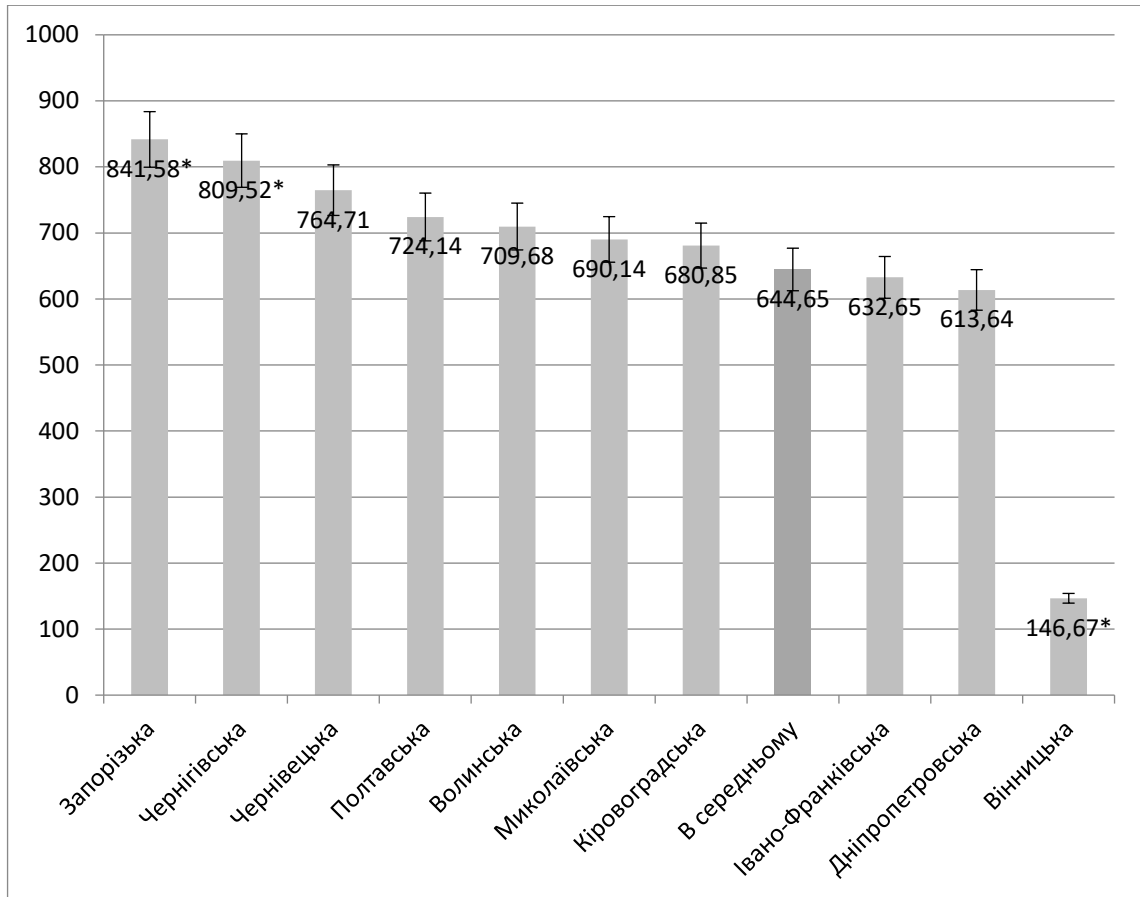


Рис. 3.9. Частота інвалідності від міастенії в обстежених областях України (показник на 1000 випадків міастенії з 95% ДІ; 2014 рік)

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно із середнім показником.

Загалом, у середньому за всіма територіями рівень інвалідності був меншим серед сільських мешканців порівняно з міськими на 10,96 % ($p = 0,041$), у жінок порівняно з чоловіками на 15,15 % ($p = 0,029$), у старших вікових групах порівняно з віком до 60 років на 45,84 % ($p < 0,001$).

Розбіжності за віком щодо частоти інвалідності від міастенії зафіксовано майже в усіх обстежених областях, що може бути пов'язано, окрім інших чинників, із засвідченням інвалідності переважно в працездатному віці.

Статистично значущі розбіжності серед усіх обстежених виявлено лише за віковими категоріями – у групі старших за 60 років показник був нижчим порівняно з групою у віці 0 – 59 років на 26,74 % ($p = 0,023$).

**Частота інвалідності від міастенії за окремими територіальними,
віковими та статевими категоріями
(показник на 1000 випадків міастенії з 95% ДІ; 2014 рік)**

Області	Всього	За поселенням		За статтю		За віком	
		місто	село	чол.	жінки	0–59 р.	60 і ст.
Вінницька	146,67 (66,6 - 226,73)	100 (- 85,94 - 285,94)	153,85 (66,13 - 241,56)	136,36 (- 7,04 - 279,76)	150,94 (54,56 - 247,32)	200 (83,13 - 316,87)	66,67 (- 22,59 - 155,93)
Волинська	709,68 (549,89 - 869,46)	769,23 (540,2 - 998,26)	666,67 (448,89 - 884,44)	625 (289,53 - 960,47)	739,13 (559,68 - 918,59)	826,09 (671,18 - 980,99)	375 (39,53 - 710,47)*
Дніпропет- ровська	613,64 (549,29 - 677,98)	595,74 (525,59 - 665,89)	718,75 (562,97 - 874,53)	578,95 (450,77 - 707,12)	625,77 (551,48 - 700,06)	785,19 (715,91 - 854,46)	341,18 (240,39 - 441,97)*
Запорізька	841,58 (770,38 - 912,79)	808,82 (715,36 - 902,29)	909,09 (811,01 - 1007,17)	823,53 (695,39 - 951,67)	850,75 (765,42 - 936,07)	842,11 (760,13 - 924,09)	840 (696,29 - 983,71)
Івано- Франківська	632,65 (497,67 - 767,63)	705,88 (489,29 - 922,48)	593,75 (423,58 - 763,92)	625 (387,78 - 862,22)	636,36 (472,24 - 800,49)	690,48 (550,66 - 830,29)	285,71 (- 48,94 - 620,37)*
Кірово- градська	680,85 (547,58 - 814,12)	636,36 (435,35 - 837,38)	720 (544 - 896)	250 (- 50,06 - 550,06)	769,23 (637 - 901,46)*	729,73 (586,63 - 872,83)	500 (190,1 - 809,9)
Миколаївська	690,14 (582,58 - 797,71)	673,91 (538,44 - 809,38)	720 (544 - 896)	555,56 (326 - 785,11)	735,85 (617,15 - 854,54)	732,14 (616,16 - 848,13)	533,33 (280,87 - 785,8)
Полтавська	724,14 (630,22 - 818,06)	733,33 (621,44 - 845,23)	703,7 (531,47 - 875,94)	652,17 (457,53 - 846,82)	750 (643,91 - 856,09)	800 (706,3 - 893,7)	411,76 (177,81 - 645,72)*
Чернівецька	764,71 (622,12 - 907,29)	916,67 (760,29 - 1073,04)	681,82 (487,19 - 876,45)	800 (449,39 - 1150,61)	758,62 (602,88 - 914,36)	785,71 (633,73 - 937,7)	666,67 (289,47 - 1043,86)
Чернігівська	809,52 (690,77 - 928,28)	793,1 (645,67 - 940,54)	846,15 (650,02 - 1042,28)	666,67 (358,69 - 974,65)	848,48 (726,15 - 970,82)	885,71 (780,31 - 991,12)	428,57 (61,97 - 795,17)*
Усього / середні рівні	644,65 (610,55 - 678,74)	673,12 (630,48 - 715,75)	599,32 (543,11 - 655,52)*	580 (511,6 - 648,4)	667,86 (628,75 - 706,98)*	738,57 (701,75 - 775,4)	400 (333,74 - 466,26)*

Примітки. * – $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником порівняння
(за поселенням, статтю чи віком).

Щодо частоти тимоми, за даними нашого дослідження її частота становила 270,81 випадка 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 ($p < 0,01$).

Щодо частоти тимектомії, за даними обстеження спостерігається 295,9 випадка на 1000 випадків міастенії (95 % ДІ 263,39 - 328,42) з коливаннями від 93,33 % (95 % ДІ 27,5 - 159,17) у Вінницькій області до 547,62 % (95 % ДІ 397,09 - 698,15) у Чернігівській ($p < 0,01$).

Статистично значущі розбіжності серед усіх обстежених виявлено за статтю з перевищенням показника в жінок на 46,89 % ($p < 0,004$), за віком з перевищенням показника в групі до 60 років молодших обстежених на 53,39 % ($p < 0,001$).

3.3. Розподіл когорти обстежених за рівнями поширеності міастенії за результатами кластерного аналізу

Ураховуючи суттєву варіабельність визначених показників, на підставі рівнів загальних, стандартизованих та спеціальних показників поширеності міастенії в розрізі місця проживання, статі, вікових груп, рівня інвалідності від міастенії та частоти тимоми, було проведено кластерний аналіз для виділення однотипних територій в обстеженій вибірці.

Ураховуючи різні одиниці вимірювання показників, усі дані для проведення кластерного аналізу стандартизувалися до розподілу з нульовим середнім значенням і стандартним відхиленням, що дорівнювало одиниці. При проведенні кластерного аналізу використовувався алгоритм Варда з пошуком евклідової відстані [258].

При проведенні кластерного аналізу спочатку виконувався ієрархічний алгоритм кластеризації з процедурою побудови дендрограм, що дозволяло візуально визначити кількість виділених кластерів.

Деревоподібна кластеризація показала, що оптимальною кількістю є два кластери (рис. 3.10).

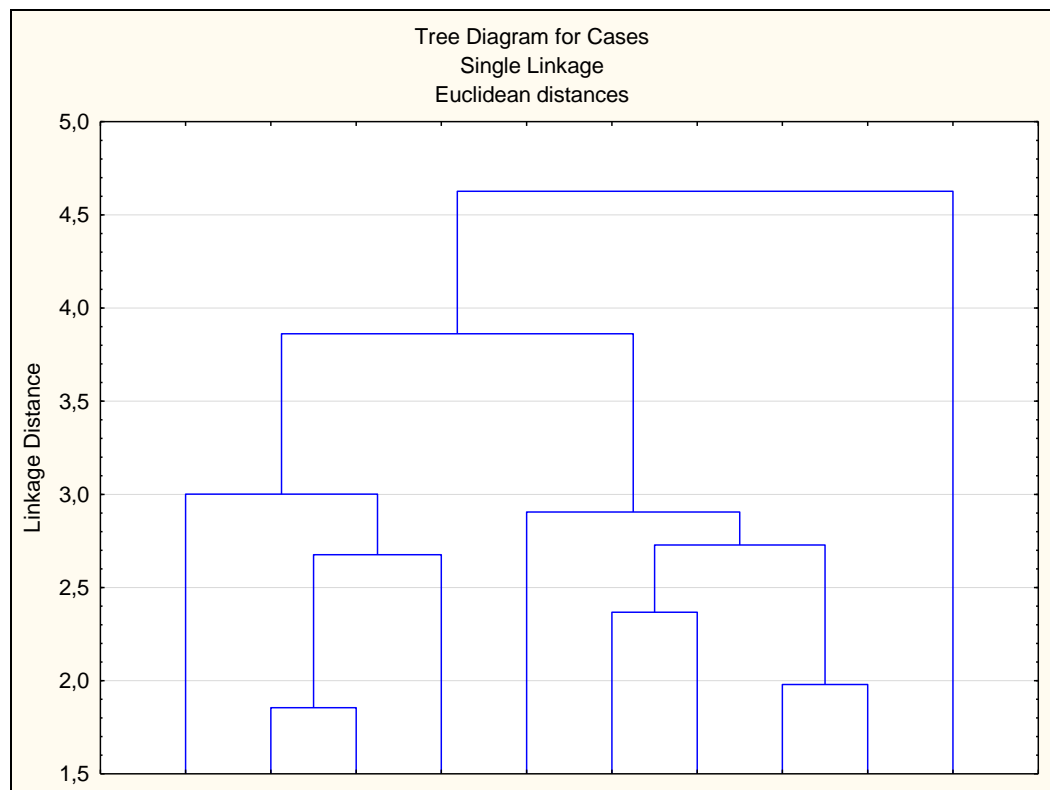


Рис. 3.10. Дендрограма ієрархічної кластеризації обстеженої когорти за загальними, стандартизованими і спеціальними показниками поширеності міастенії, частоти інвалідності і тимоми при міастенії

Після того, як була сформована гіпотеза стосовно кількості кластерів, використовувався метод *k*-середніх. Цей алгоритм кластеризації дозволив знайти два визначені за дендрограмою кластери з максимальною різницею між кількісними ознаками (рис. 3.11).

До першого кластеру з порівняно нижчими показниками поширеності міастенії увійшли Вінницька, Волинська, Івано-Франківська, Кіровоградська, Чернівецька та Чернігівська області.

До другого кластеру з більш високими показниками поширеності захворювання увійшли Дніпропетровська, Запорізька, Миколаївська та Полтавська області.

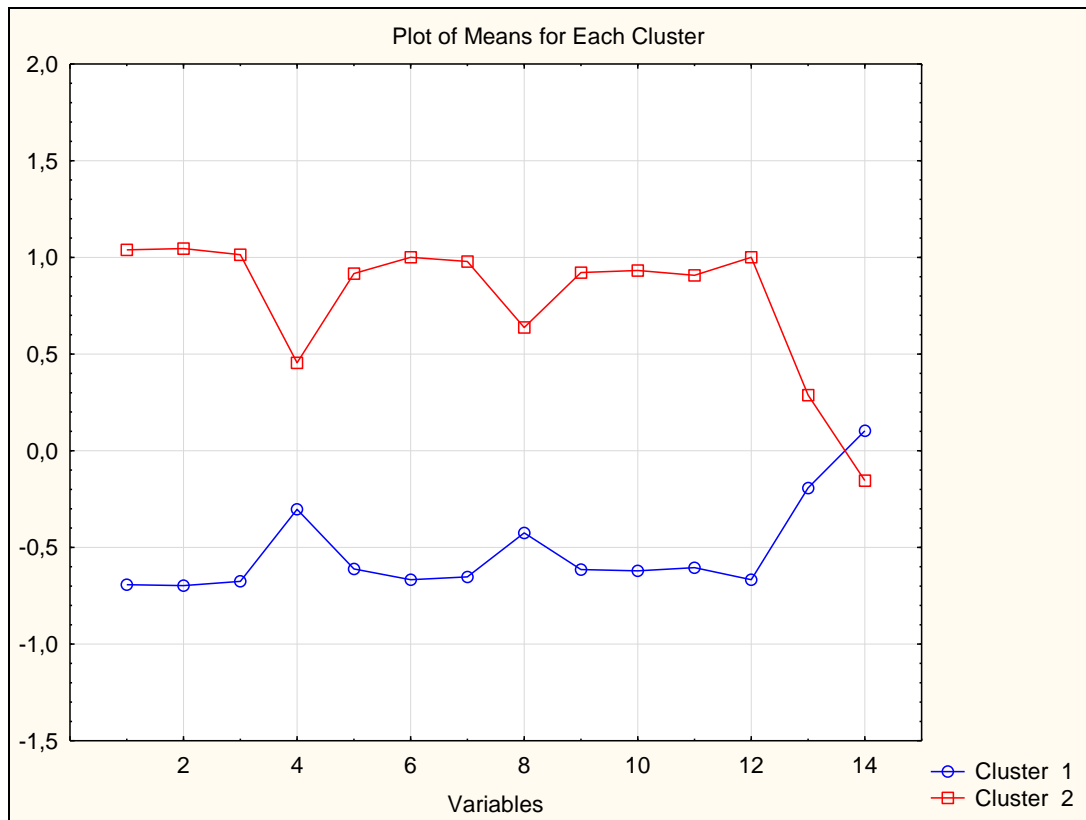


Рис. 3.11. Середні значення стандартизованих показників у виділених кластерах

Примітки. Номер варіанти відповідає показнику:

- 1) загальний показник поширеності міастенії на 100 тис. населення;
- 2) стандартизований показник поширеності міастенії на 100 тис. населення;
- 3) загальний показник поширеності міастенії на 100 тис. міського населення;
- 4) загальний показник поширеності міастенії на 100 тис. сільського населення;
- 5) загальний показник поширеності міастенії на 100 тис. жіночого населення;
- 6) загальний показник поширеності міастенії на 100 тис. чоловічого населення;
- 7) загальний показник поширеності міастенії на 100 тис. населення 0–59 років;
- 8) загальний показник поширеності міастенії на 100 тис. населення 60 років і старше;
- 9) загальний показник поширеності генералізованої форми міастенії на 100 тис. населення;
- 10) стандартизований показник поширеності генералізованої форми міастенії на 100 тис. населення;
- 11) загальний показник поширеності очної форми міастенії на 100 тис. населення;
- 12) стандартизований показник поширеності очної форми міастенії на 100 тис. населення;
- 13) частота інвалідності на 1000 випадків міастенії;
- 14) частота тимоми на 1000 випадків міастенії.

Перевірка статистичної значущості відмінностей між виділеними кластерами за допомогою дисперсійного аналізу показала значущі

відмінності ($p < 0,01$) за всіма проаналізованими змінними, окрім загального показника поширеності міастенії на 100 тис. сільського населення; загального показника поширеності міастенії на 100 тис. населення у віковій групі 60 років і старше; частоти інвалідності на 1000 випадків міастенії та частоти тимоми на 1000 випадків міастенії (рис. 3.12; табл. 3.14).

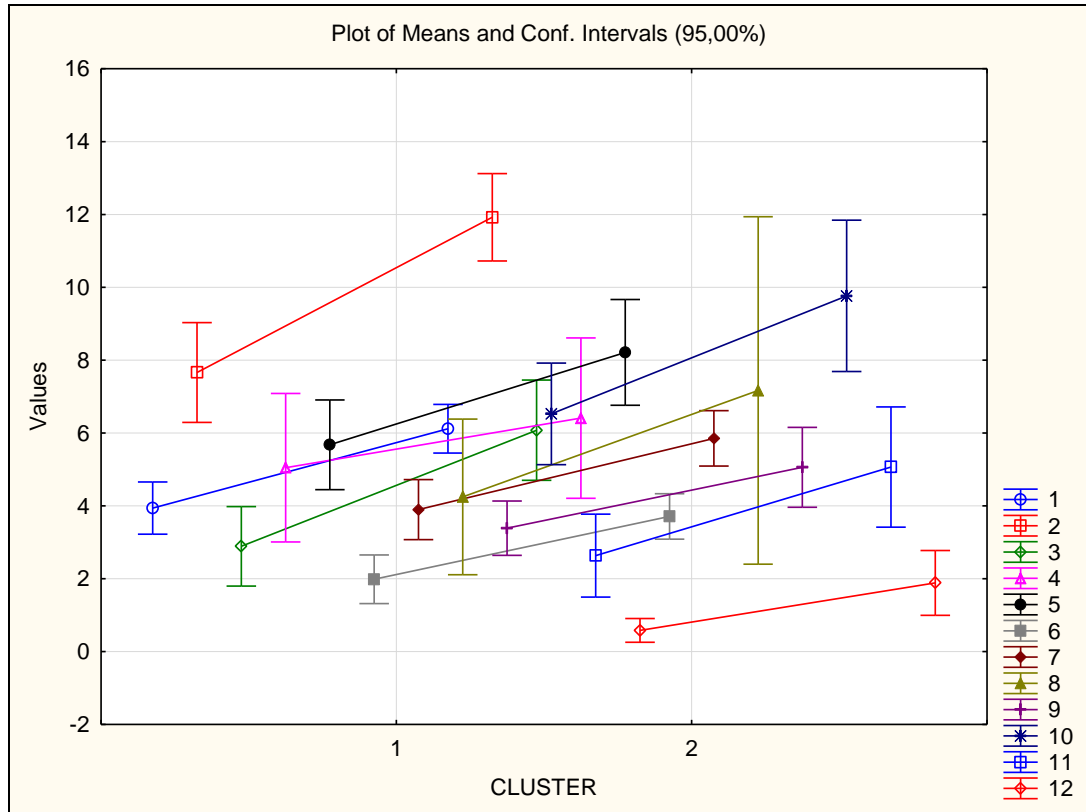


Рис. 3.12. Рівень досліджених показників, пов'язаних з поширеністю міастенії у виділених кластерах (середнє значення та 95 % ДІ)

Примітка. Позначення показників номерами відповідає позначенням на рис. 3.11.

Середній загальний показник поширеності міастенії в 1 кластері становить 3,94 (95 % ДІ 3,22-4,66) на 100 тис. населення, у другому – 6,12 (95 % ДІ 5,45-6,79) на 100 тис. населення ($p < 0,001$).

Середній стандартизований показник поширеності міастенії за кластерами майже вдвічі вищий і становить 7,66 (95 % ДІ 6,29-9,03) та 11,92 (95 % ДІ 10,73-13,12) на 100 тис. населення в 1 та 2-му кластерах відповідно ($p < 0,001$).

Таблиця 3.14

Характеристика поширеності міастенії в обстежених областях України в розрізі виділених кластерів, середнє значення та 95 % ДІ

Показники	Кластер 1	Кластер 2	<i>P</i>
Загальний показник поширеності міастенії на 100 тис. населення	3,94 (3,22-4,66)	6,12 (5,45-6,79)	<0,001
Стандартизований показник поширеності міастенії на 100 тис. населення	7,66 (6,29-9,03)	11,92 (10,73-13,12)	<0,001
Загальний показник поширеності міастенії на 100 тис. міського населення	2,89 (1,8-3,98)	6,08 (4,7-7,45)	0,001
Загальний показник поширеності міастенії на 100 тис. сільського населення	5,05 (3,01-7,09)	6,41 (4,21-8,61)	0,263
Загальний показник поширеності міастенії на 100 тис. жіночого населення	5,68 (4,45-6,91)	8,21 (6,76-9,67)	0,007
Загальний показник поширеності міастенії на 100 тис. чоловічого населення	1,99 (1,32-2,65)	3,71 (3,09-4,33)	0,001
Загальний показник поширеності міастенії на 100 тис. населення 0–59 років	3,9 (3,08-4,72)	5,85 (5,09-6,61)	0,002
Загальний показник поширеності міастенії на 100 тис. населення 60 років і старше	4,25 (2,11-6,38)	7,17 (2,4-11,94)	0,101
Загальний показник поширеності генералізованої форми міастенії на 100 тис. населення	3,39 (2,64-4,13)	5,06 (3,96-6,16)	0,006
Стандартизований показник поширеності генералізованої форми міастенії на 100 тис. населення	6,53 (5,13-7,92)	9,76 (7,69-11,84)	0,005
Загальний показник поширеності очної форми міастенії на 100 тис. населення	2,64 (1,5-3,77)	5,07 (3,42-6,72)	0,008
Стандартизований показник поширеності очної форми міастенії на 100 тис. населення	0,58 (0,26-0,91)	1,89 (1-2,77)	0,001
Частота інвалідності на 1000 випадків міастенії	624,01 (370,1-877,93)	717,37 (566,48-868,27)	0,490
Частота тимоми на 1000 випадків міастенії	314,9 (107,85-521,96)	275,03 (155,7-394,36)	0,714

Примітка. p – розбіжності між кластерами за критерієм Стьюдента

Меншим був показник у 2-му кластері порівняно з 1-м лише за частотою тимоми на 1000 випадків міастенії, проте розбіжності не досягають статистично значущого рівня ($p=0,714$).

Отже, розподіл адміністративних територій за кластерами за загальними, спеціальними та стандартизованими показниками поширеності міастенії і показниками, пов'язаними з її поширеністю, дозволив виділити області високого (Дніпропетровська, Запорізька, Миколаївська та Полтавська області) та низького рівня поширеності міастенії (Вінницька, Волинська, Івано-Франківська, Кіровоградська, Чернівецька та Чернігівська області) (рис. 3.13).



Рис. 3.13. Розподіл досліджених областей України за виділеними кластерами (середнє значення та 95 % ДІ)

3.4. Аналіз часу до настання інвалідності (аналіз дожиття без інвалідності) в обстежених хворих на міастенію

Методом оцінки виживаності (survival) вивчалися закономірності появи очікуваної події – інвалідності протягом часу спостереження в обстеженій вибірці.

Початковою точкою відліку було обрано рік установлення діагнозу

міастенії, кінцевою – рік установлення інвалідності (повні, нецензуровані дані) або останній рік спостереження (цензуровані дані). Часом очікування (time to event) вважався період від постановки діагнозу до підсумкової події (інвалідності або закінчення спостереження).

Час до настання інвалідності аналізувався шляхом побудови таблиць дожиття (mortality table), а також методом Каплана-Майєра (Kaplan-Meier method) з побудовою кривих виживаності, які характеризують ймовірність пережити певний момент часу після настання початкової події.

Для оцінки достовірності різниці показників застосовувався лог-ранк тест (логарифмічно рангований тест; log-rank test) з поправкою Йейтса на безперервність. Лог-ранк тест приймає за нульову гіпотезу те, що час до настання події в порівнюваних групах не відрізняється [247, 259].

Спочатку проводилася перевірка того, чи описуються строки настання інвалідності у хворих на міастенію за допомогою методу оцінки виживаності.

Оцінка теоретичного розподілу функції настання події (рис. 3.14) показала, що найбільш адекватним сімейством розподілів для описування настання інвалідності у хворих на міастенію є розподіл Вейбула.

Підгонка за трьома моделями цього сімейства розподілів показала їх суттєвий збіг з даними спостереження, оскільки за критерієм χ^2 Пірсона $p > 0,05$, що вказує на відсутність розбіжностей теоретичного розподілу з наявними даними.

Отже, можна констатувати, що розподіл Вейбула повною мірою описує функцію настання інвалідності в обстежених нами хворих на міастенію.

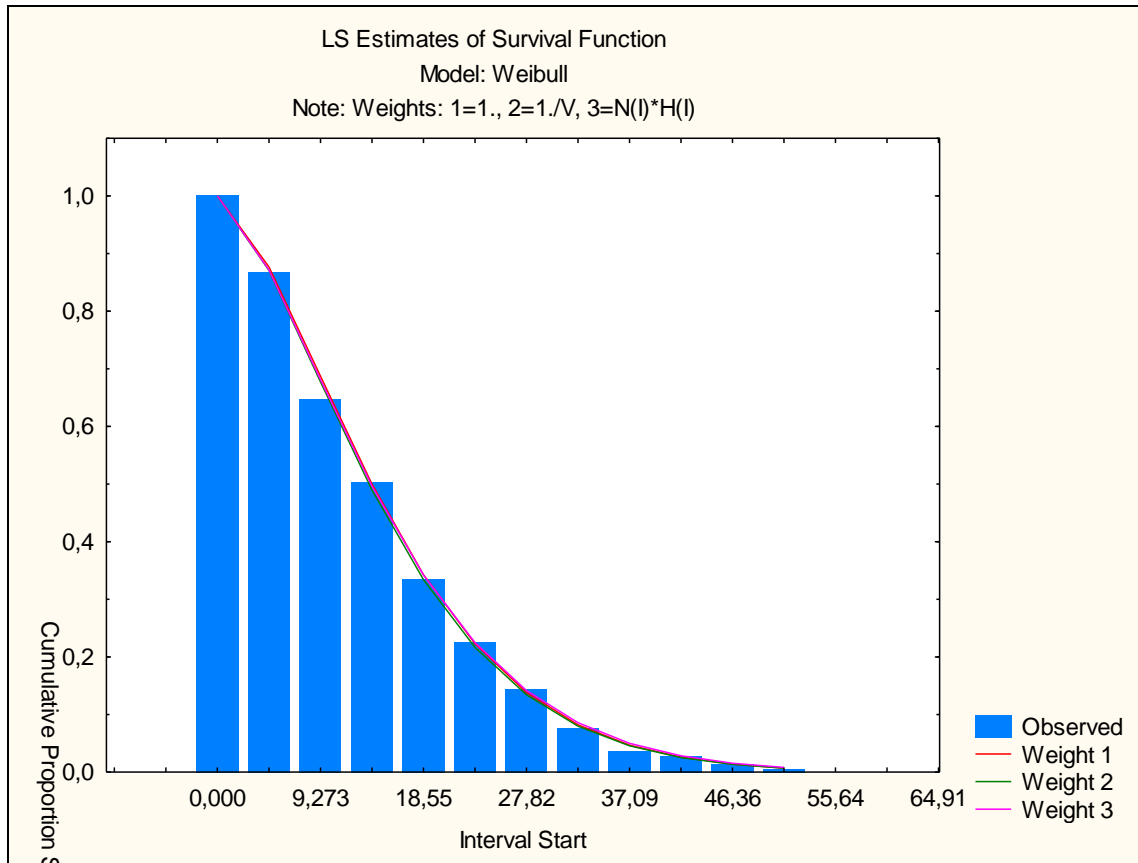


Рис. 3.14. Оцінка теоретичного розподілу функції часу настання інвалідності у хворих на міастенію (за критерієм χ^2 для моделі 1 – $p=0,147$; 2 – $p=0,190$; 3 – $p=0,177$)

Загальна крива часу до настання події – інвалідності в обстежених хворих на міастенію, побудована за методом Карпан-Меєр, представлена на рис. 3.15.

Серед усіх обстежених хворих на міастенію ймовірність прожити без інвалідності ≥ 10 років дорівнювала 61,9 % (95 % ДІ 57,98 % - 65,82 %); ≥ 20 років – 29,7 % (95 % ДІ 25,62 % - 33,78 %); ≥ 30 років – 10,2 % (95 % ДІ 7,16 - 13,24 %) (табл. 3.15).

Середній час проживання без стійкої втрати працездатності для всіх обстежених становив 15,59 року (95 % ДІ 14,67 - 16,51); медіана дожиття до настання інвалідності - 14,0 років, 25-й перцентиль дорівнював 7,0 рокам, 75-й перцентиль – 22,0 рокам, 95 % довірчий інтервал медіани (12,0 - 15,0).

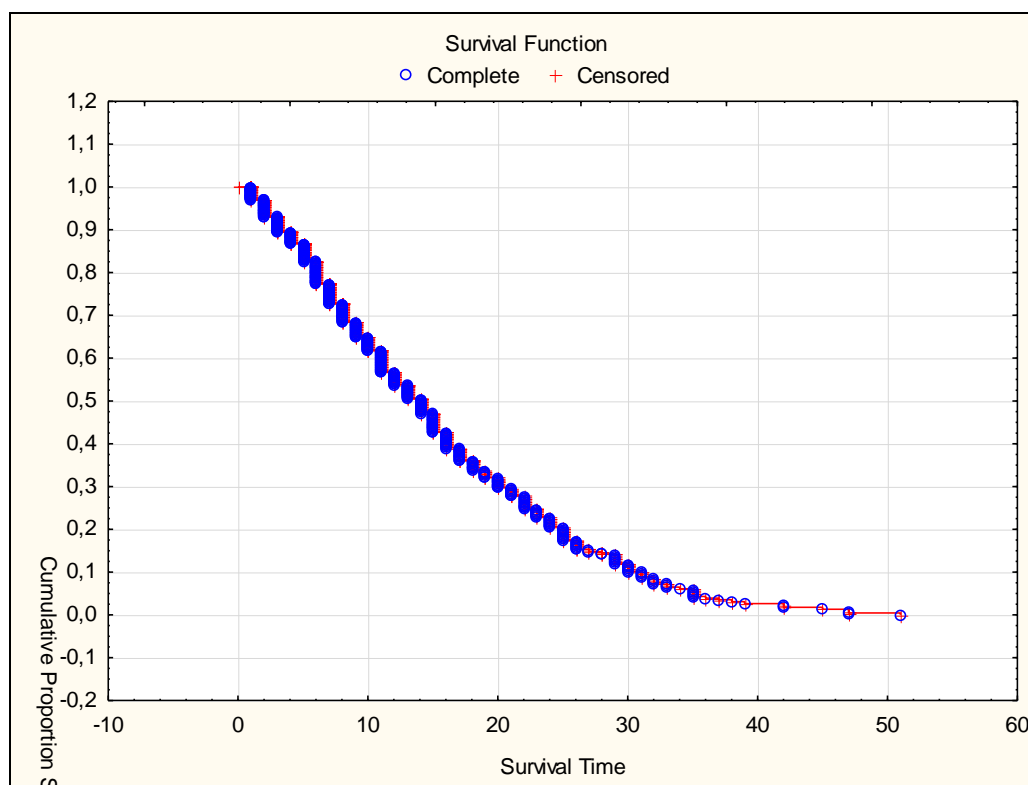


Рис. 3.15. Загальна кумулятивна крива часу дожиття до настання інвалідності (роки) в обстежених хворих на міастенію

Щодо форми захворювання, то дещо менший час дожиття до настання інвалідності спостерігався у хворих з генералізованою формою хвороби – 61,1 % пережили перше десятиріччя без стійкої втрати працездатності проти 71,0 % з очною формою хвороби. Втім, медіана дожиття в зазначених групах співпадала і не було виявлено статистично значущих розбіжностей між ними (табл. 3.15; рис. 3.16).

Показники дожиття до настання інвалідності суттєво різнилися у виділених вікових групах. Пацієнти віком від 60 років і старше мали статистично значущо більш високий показник, ніж особи у віці 0 – 59 років (лог-ранговий критерій $p < 0,001$), їх десятирічне дожиття становило відповідно 76,1 % та 57,5 %, медіана дожиття - 21,0 (95 % ДІ 17,0 – 25,0) та 12,0 (95 % ДІ 11,0 – 13,0) років відповідно (табл. 3.15; рис. 3.17).

При порівнянні виживання за статтю (рис. 3.18), місцем проживання (рис. 3.19) та наявністю тимоми статистично значущих відмінностей не було виявлено ($p > 0,05$). У хворих жіночої статі медіана

дожиття становила 14,0 років (95 % ДІ 13,0 - 15,0), у хворих чоловічої статі показник був нижчим - 9,0 років (95 % ДІ 9,0 - 10,0) без статистично значущих розбіжностей.

Таблиця 3.15

Показники дожиття до настання інвалідності за групами в обстежених хворих на міастенію

Дожиття за окремими групами	Загальне кумулятивне дожиття у % за роками			Медіана дожиття, роки	
	≥10 років	≥20 років	≥30 років	Me	95 % ДІ
Загальне дожиття	61,9	29,7	10,2	14,0	12,0 - 15,0
<i>Дожиття до настання інвалідності за формою захворювання</i>					
Генералізована	61,1	28,6	9,76	14,0	12,0 - 15,0
Очна	71,0	39,7	11,7	14,0	12,0 - 22,0
Розбіжності за формою захворювання – $p=0,131$					
<i>Дожиття до настання інвалідності за статтю</i>					
Чоловіки	54,6	26,3	7,05	9,0	9,0 – 10,0
Жінки	63,8	31,2	11,2	14,0	13,0 – 15,0
Розбіжності за статтю – $p=0,157$					
<i>Дожиття до настання інвалідності за віком</i>					
0 – 59 років	57,5	24,4	7,52	12,0	11,0 – 13,0
60 років і старше	76,1	51,1	21,4	21,0	17,0 – 25,0
Розбіжності за віковими групами – $p<0,001$					
<i>Дожиття до настання інвалідності за місцем проживання</i>					
Місто	60,5	29,4	6,09	14,0	13,0 – 16,0
Село	64,1	30,7	7,45	13,0	11,0 – 14,0
Розбіжності за місцем проживання – $p=0,815$					
<i>Дожиття до настання інвалідності за кластером проживання</i>					
Кластер 1	60,5	33,4	13,5	13,0	11,0 – 16,0
Кластер 2	62,7	28,2	8,92	14,0	13,0 – 15,0
Розбіжності за кластером проживання – $p=0,326$					
<i>Дожиття до настання інвалідності залежно від наявності тимоми</i>					
Без тимоми	62,2	32,4	10,5	14,0	13,0 – 15,0
З тимомою	61,2	24,4	9,21	13,0	11,0 – 15,0
Розбіжності за наявністю тимоми – $p=0,276$					
<i>Дожиття до настання інвалідності залежно від тимектомії</i>					
Без тимектомії	57,6	26,6	10,3	12,0	11,0 – 14,0
З тимектомією	69,9	35,0	11,0	15,0	14,0 – 17,0
Розбіжності за наявністю тимектомії – $p=0,036$					

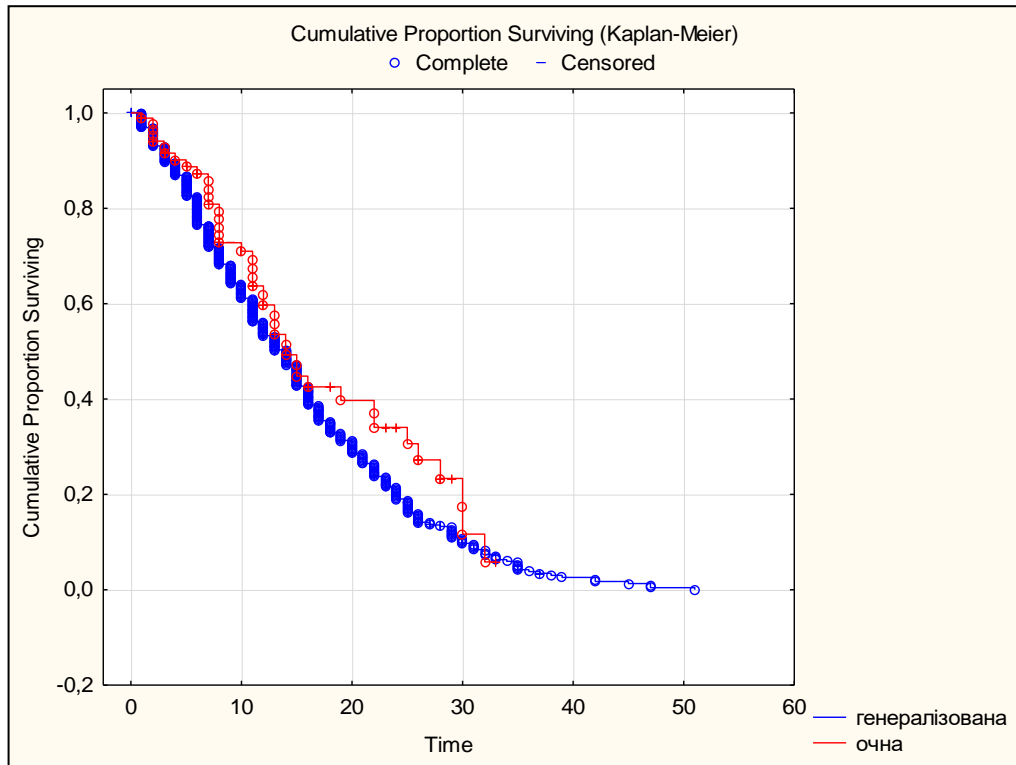


Рис. 3.16. Кумулятивні криві часу дожиття до настання інвалідності (роки) в обстежених хворих на міастенію залежно від форми захворювання

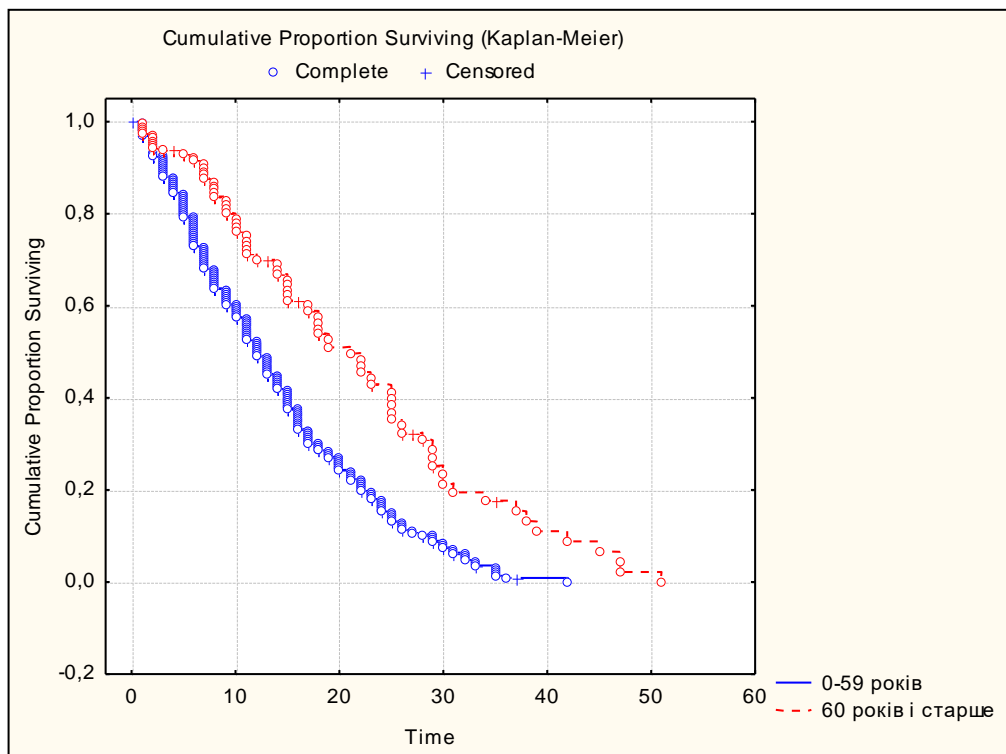


Рис. 3.17. Кумулятивні криві часу дожиття до настання інвалідності (роки) в обстежених хворих на міастенію залежно від віку

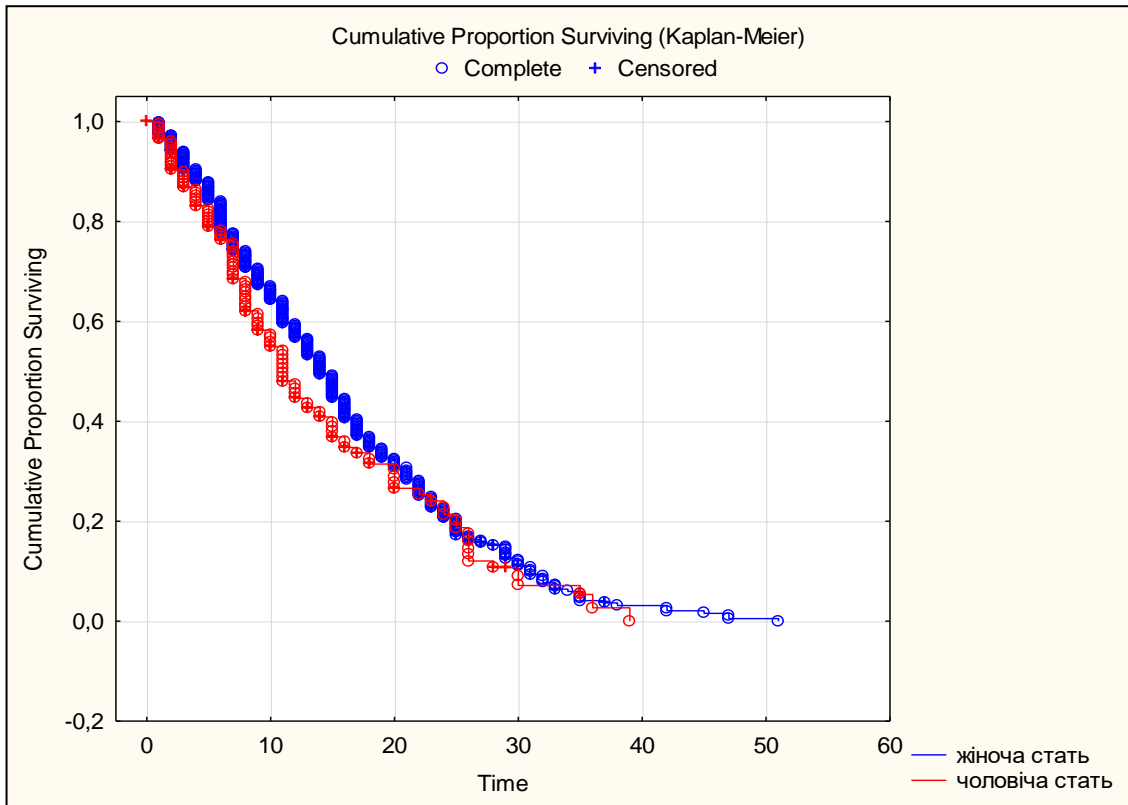


Рис. 3.18. Кумулятивні криві часу дожиття до настання інвалідності (роки) в обстежених хворих на міастенію залежно від статі

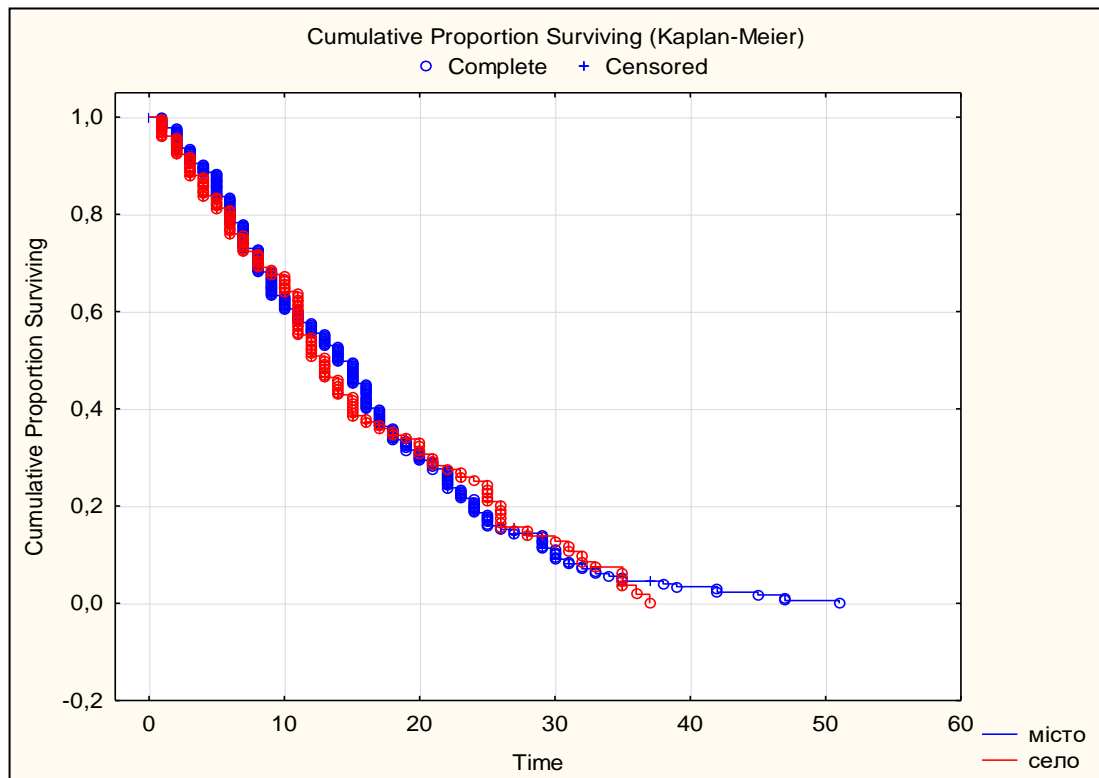


Рис. 3.19. Кумулятивні криві часу дожиття до настання інвалідності (роки) в обстежених хворих на міастенію залежно від місця проживання

На рис. 3.20 представлені криві дожиття до настання інвалідності пацієнтів, яким проводили та не проводили тимектомію. Установлено, що час дожиття до настання інвалідності більший після проведення тимектомії – 15,0 (95 % ДІ 14,0 – 17,0) років, ніж без неї – 12,0 (95 % ДІ 11,0 – 14,0) років ($p=0,036$).

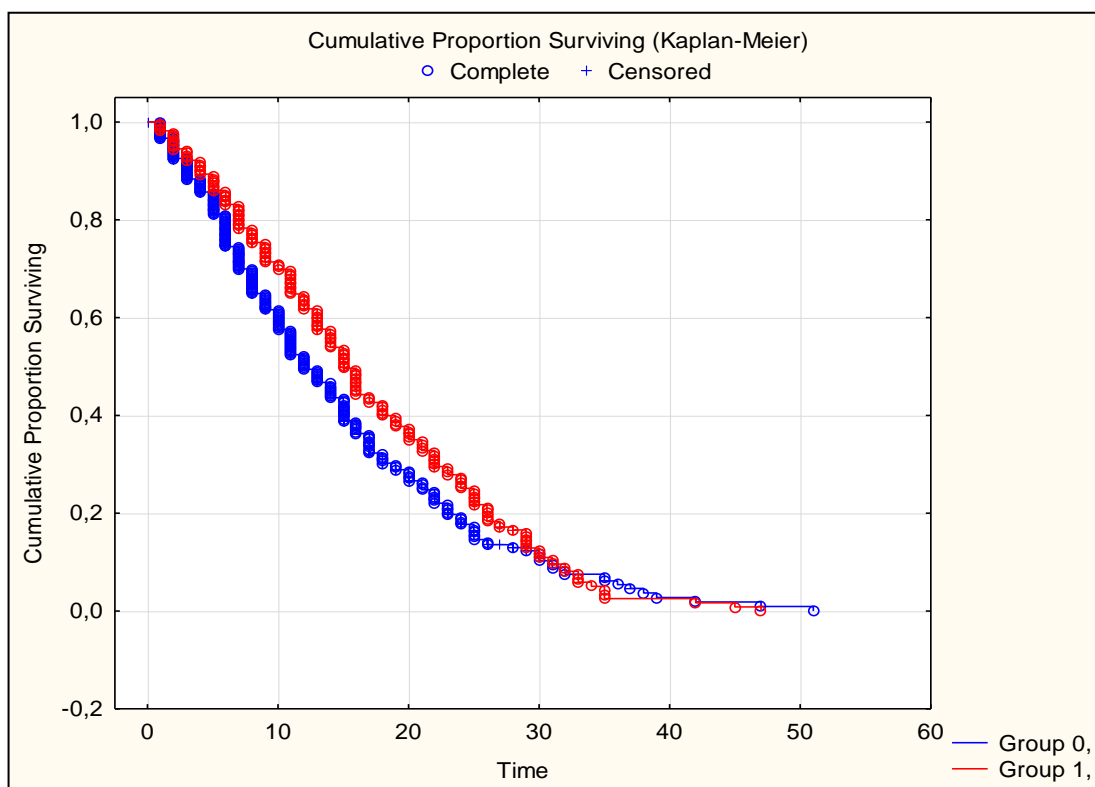


Рис. 3.20. Кумулятивні криві часу дожиття до настання інвалідності (роки) в обстежених хворих на міастенію залежно від наявності тимектомії (0 – без тимектомії; 1 – з тимектомією)

Аналіз показників дожиття до настання інвалідності в обстежених хворих на міастенію залежно від області проживання (табл. 3.16; рис. 3.21) показав, що медіана дожиття була найбільшою у Вінницькій області - 22,0 (95 % ДІ 20,0 - 31,0) роки і суттєво відрізнялася від інших груп ($p<0,05$), окрім Чернівецької.

Найменший показник дожиття до настання інвалідності був у Івано-Франківській області – медіана становить 8,0 (95 % ДІ 6,0 - 10,0) років, що статистично достовірно менше ($p<0,05$), ніж показники всіх інших областей, окрім Волинської.

Таблиця 3.16

Показники дожиття до настання інвалідності в обстежених хворих на міастенію за областями проживання

Дожиття за окремими областями	Середній час дожиття, роки		Медіана дожиття, роки	
	М	95 % ДІ	Me	95 % ДІ
Вінницька	21,71	17,57 -25,86	22,0	20,0 - 31,0
Волинська	11,99	8,57 -15,4	9,0	6,0 - 18,0
Дніпропетровська	16,72	15,01 -18,44	16,0	14,0 - 18,0
Запорізька	13,33	11,26 -15,4	11,0	11,0 - 14,0
Івано-Франківська	9,47	7,25 -11,69	8,0	6,0 - 10,0
Кіровоградська	15,58	11,77 -19,38	13,0	12,0 - 15,0
Миколаївська	15,32	12,81 -17,83	14,0	11,0 - 17,0
Полтавська	14,45	12,29 -16,61	13,0	10,0 - 17,0
Чернівецька	19,04	13,62 -24,47	12,0	8,0 - 24,0
Чернігівська	17,37	13,02 -21,72	12,0	9,0 - 22,0

Медіана дожиття до настання інвалідності у хворих на міастенію в Дніпропетровській області становила 16,0 (95 % ДІ 14,0 - 18,0) років і була статистично достовірно нижчою порівняно з Вінницькою областю ($p=0,014$) та більшою порівняно з Івано-Франківською областю ($p=0,002$), Волинською областю ($p=0,049$) та Запорізькою областю ($p=0,010$).

Попри певну міжобласну розбіжність у строках дожиття до настання інвалідності в обстежених хворих на міастенію, між кластерами за поширеністю міастенії розбіжностей за цим показником не виявлено ($p=0,326$).

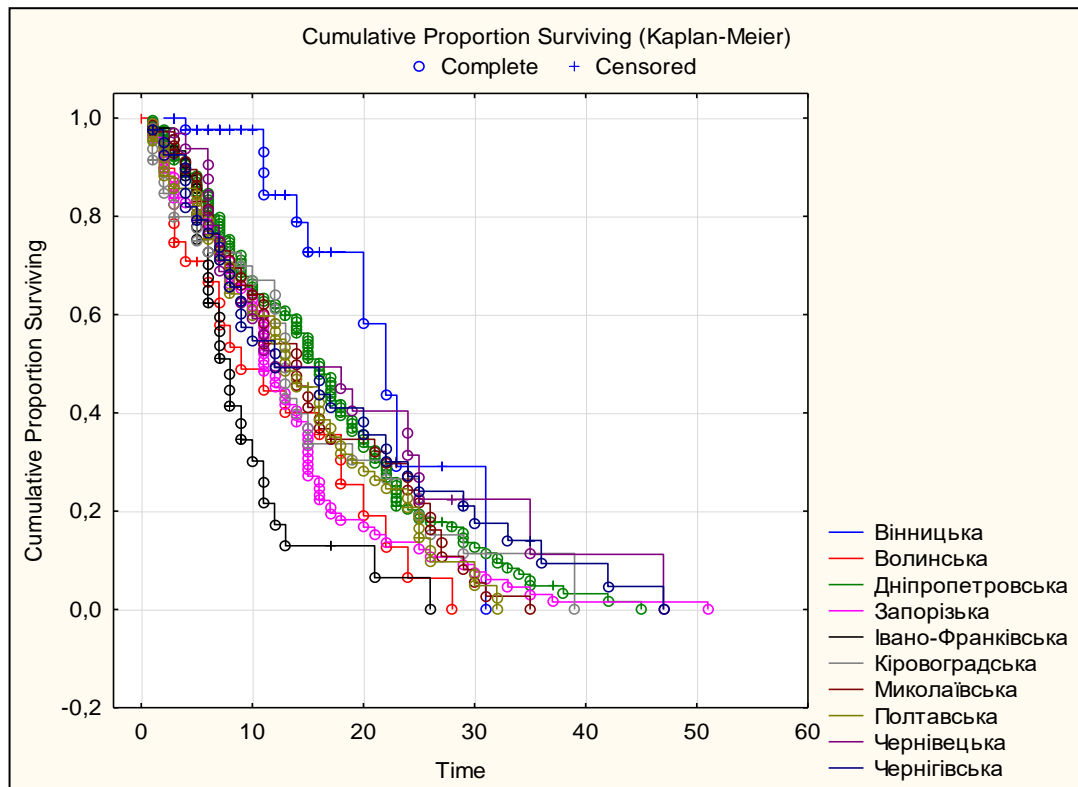


Рис. 3.21. Кумулятивні криві часу дожиття до настання інвалідності (роки) в обстежених хворих на міастенію залежно від області проживання

Резюме

Середньорічний рівень поширеності міастенії в Україні становив 5,16 (95 % ДІ 4,79 - 5,53) на 100 тисяч населення і мав коливання від 2,97 до 6,70 на 100 тис. населення (відповідно у Волинській та Дніпропетровській областях).

Рівні поширеності міастенії мають високу варіабельність залежно від території проживання хворих, що може свідчити про різний рівень надання медичної допомоги та обліку хворих на міастенію в різних регіонах.

Поширеність міастенії в Україні є нижчою порівняно з даними інших країн, що може свідчити про недостатній рівень діагностики та обліку хворих з цією нозологією.

Показник поширеності міастенії серед сільських мешканців достовірно перевищує поширеність міастенії серед містян у Вінницькій, Запорізькій і Кіровоградській областях ($p < 0,05$); це перевищення не

досягає достовірного рівня у Волинській, Івано-Франківській, Миколаївській та Чернівецькій областях ($p > 0,05$).

Суттєве перевищення середньоміської поширеності міастенії зареєстровано в Дніпропетровській (+39,14 %; $p = 0,001$) та Полтавській областях (+35,87 %; $p = 0,048$).

Відносні шанси сільських жителів мати міастенію достовірно вищі порівняно з міськими мешканцями у Вінницькій, Запорізькій та Кіровоградській областях, де відношення шансів становить відповідно 6,63 (95 % ДІ 3,41-12,9); 1,64 (95 % ДІ 1,08-2,48) та 1,91 (95 % ДІ 1,07-3,38).

Доведено, що з віком (після 60 років) у цілому зростають шанси виникнення міастенії серед жителів міст - в 1,60 раза (ВШ=1,60; 95 % ДІ 1,31 – 1,94), а серед містян Дніпропетровської області - у 2,45 раза (ВШ=1,60; 95 % ДІ 1,83 – 3,28). Шанси виникнення міастенії серед селян цієї вікової категорії були вищими лише у Вінницькій області – в 1,83 раза (ВШ=1,83; 95 % ДІ 1,11 – 3,01).

У цілому, за аналізом загальної захворюваності в розрізі місця проживання, доведено, що проживання в сільській місцевості є асоційованим з наявністю міастенії.

Вік установлення діагнозу міастенії серед жінок був суттєво нижчим – 34,0 (25,0; 47,0) роки порівняно з чоловіками – 47,0 (30,0; 58,0) років ($p < 0,05$).

Установлено, що піком загальної захворюваності (поширеності) на міастенію 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 ($p < 0,001$).

Поширеність міастенії у старшій віковій групі (від 60 років включно) статистично суттєво перевищує відповідний показник

молодшої за віком групи як при генералізованій формі захворювання (+24,55 %; $p=0,003$), так і при очній (+45,06 %; $p=0,018$).

Перевищення показника поширеності міастенії серед осіб жіночої статі над чоловічою спостерігалось в усіх досліджених областях серед усіх вікових груп ($p<0,05$). Жінки мають більший шанс виникнення цієї патології порівняно з чоловіками: ВШ=2,39 (95 % ДІ 2,03-2,8).

Значна кількість хворих на міастенію в Україні має встановлений діагноз тимоми (27,08%), проте, незважаючи на це, їм не проводилася тимектомія, що може значно впливати на тяжкість та перебіг міастенії.

Установлено, 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 ($p=0,036$).

Основні положення та результати цього розділу висвітлено в таких публікаціях:

1. Кальбус О.І. Медико-статистичні та епідеміологічні характеристики поширеності міастенії в Україні. Український медичний часопис. 2019; 4 (2) (132): 42-45.
2. Кальбус ОІ. Аналіз поширеності міастенії в Україні залежно від території та місця проживання. Український вісник психоневрології. 2019; 4 (101): 16-20.
3. Кальбус ОІ. Статеві-вікові особливості поширеності міастенії в окремих регіонах України. Український неврологічний журнал. 2019; 4: 21-28.
4. Кальбус ОІ, Школьник ВМ, Погорєлов ОВ, Бараненко ОМ, Шастун ІПН, 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.

5. Kalbus O. Epidemiology of myasthenia gravis in the Dnipropetrovsk Region, Ukraine. *European Journal of Neurology*. 2016; 23: P21150.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МІАСТЕНІЇ

Для об'єктивізації оцінки особливостей клінічного перебігу міастенії використовували кількісні шкали - кількісну шкалу міастенії (QMG), шкалу повсякденної активності (MG-ADL) та шкалу втомлюваності (FSS).

4.1. Кількісна оцінка тяжкості міастенії за шкалою QMG

Результати обстеження за шкалою QMG наведено в табл. 4.1. Як уже зазначалося, результати оцінки за QMG від 0 до 9 балів відповідають легкому ступеню міастенії; 10-16 балів – помірному; 17 балів та більше – вираженому ступеню.

На підставі непараметричного дисперсійного аналізу Краскела-Уолліса (KW-H) між класами та підкласами міастенії за показниками шкали QMG визначено наявність статистично значущих розбіжностей ($p < 0,001$), що вказує на те, що хоча б одна з порівняних груп (підгруп) статистично значуще відрізняється від іншої (-их). Для виявлення апостеріорних розбіжностей між класами та підкласами було проведено їх попарне порівняння за критерієм Данна.

У цілому, в загальній вибірці ступінь тяжкості досягає помірного ступеня (QMG – 10,0 (5,0; 14,0)). Відзначається значна різниця між середнім показником хворих з очною та з генералізованою міастенією. Так, у цілому для хворих з очною формою захворювання притаманний легкий ступінь тяжкості міастенії, для хворих з генералізованою формою – помірний (показники QMG відповідно 4,0 (3,0; 6,0) та 11,0 (7,0; 14,0), $p < 0,001$).

З наведених у таблиці 4.1 даних видно, що медіана оцінки за шкалою QMG між класом I та класом II (у т.ч. обох підкласів) статистично не відрізняється ($p > 0,05$), проте достовірно відрізняється від показників класу III та IV (обох підкласів) за MGFA ($p < 0,001$).

Таблиця 4.1

Кількісна оцінка проявів міастенії в обстежених хворих за шкалою QMG, Me (25 %; 75 %)

Група дослідження	QMG (бали)	$p^{* **}$	p^{***}
Загальна вибірка, n=182	10,0 (5,0; 14,0)		$p^{***} < 0,001$
Очна форма (клас I), n=35	4,0 (3,0; 6,0)	$p^{*} < 0,001$	$p_{I-IIA} = 0,402$
Генералізована форма, n=147	11,0 (7,0; 14,0)		$p_{I-IIB} = 0,845$
II-A, n=37	6,0 (4,0; 7,0)	$p^{*} < 0,001$	$p_{I-IIIA} < 0,001$
II-B, n=15	5,0 (4,0; 8,0)		$p_{I-IIIB} < 0,001$
Клас II, n=52	6,0 (4,0; 7,5)		$p_{I-IVA} < 0,001$
III-A, n=35	12,0 (11,0; 14,0)		$p_{I-IVB} < 0,001$
III-B, n=29	11,0 (10,0; 14,0)		$p_{IIA-IIIB} = 0,100$
Клас III, n=64	12,0 (11,0; 14,0)		$p_{IIA-IIIA} < 0,001$
IV-A, n=14	16,5 (15,0; 18,0)		$p_{IIA-IIIB} < 0,001$
IV-B, n=17	16,0 (15,0; 21,0)		$p_{IIA-IVA} < 0,001$
Клас IV, n=31	16,0 (15,0; 19,0)		$p_{IIA-IVB} < 0,001$
			$p_{I-II} = 0,085$
		$p_{I-III} < 0,001$	
		$p_{I-IV} < 0,001$	
		$p_{IIIB-IIIA} < 0,001$	
		$p_{IIIB-IIIB} < 0,001$	
		$p_{IIIB-IVA} < 0,001$	
		$p_{IIIB-IVB} < 0,001$	
		$p_{IIIA-IIIB} = 0,100$	
		$p_{IIIA-IVA} = 0,001$	
		$p_{IIIA-IVB} < 0,001$	
		$p_{IIIB-IVA} = 0,001$	
		$p_{IIIB-IVB} < 0,001$	
		$p_{IVA-IVB} = 0,967$	

Примітки. p^* – розбіжності між формами міастенії за критерієм Манна-Уїтні (U); p^{**} – розбіжності між класами міастенії та p^{***} – розбіжності між I класом міастенії та підкласами II-IV класів генералізованої форми міастенії за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса (KW-H); попарне порівняння груп відповідно до позначення класу/підкласу захворювання за критерієм Данна.

Для пацієнтів з класом II міастенії в цілому притаманний легкий ступінь тяжкості міастенії (QMG - 6,0 (4,0; 7,5)) без достовірної різниці за QMG між підкласами A та B ($p > 0,05$).

Для хворих з класом III міастенії ступінь тяжкості досягав помірного ступеня (QMG - 12,0 (11,0; 14,0)), без статистично значущої різниці в розрізі підкласів A та B ($p > 0,05$).

Щодо хворих з класом IV міастенії, то їх загальний середній рівень оцінки за шкалою QMG досягав помірного рівня (QMG - 16,0 (15,0; 19,0)), проте кількісно був статистично значуще гірше порівняно із загальним показником класу III ($p < 0,001$). Щодо різниці між середнім показником QMG між класами A та B всередині класу IV, то вона також не досягала статистично значущого рівня ($p > 0,05$).

Як видно з таблиці 4.1, зі зростанням класу міастенії зростає і середній показник оцінки за QMG, у т.ч. при попарному порівнянні відповідних підкласів між класами міастенії.

При аналізі інтенсивності захворювання (рис. 4.1.) за балами QMG виявляється, що в усіх хворих I класу та переважної частки (90,4 %) II класу визначається легкий ступінь захворювання, тоді як у хворих III та IV класу переважно помірний (87,5 % та 51,6 %) ступінь тяжкості міастенії ($p < 0,001$).

При порівнянні показників між підкласами A та B всередині кожного з класів II-IV (рис.4.2.) показники оцінки за QMG також не відрізняються ($p > 0,05$).

Це говорить про те, що між підкласами генералізованої міастенії існують протилежності щодо клінічних проявів (домінування слабкості орофасіальної мускулатури в підкласах B та слабкості в кінцівках – у підкласах A), проте глибина клінічних проявів у цілому всередині класу не відрізняється.

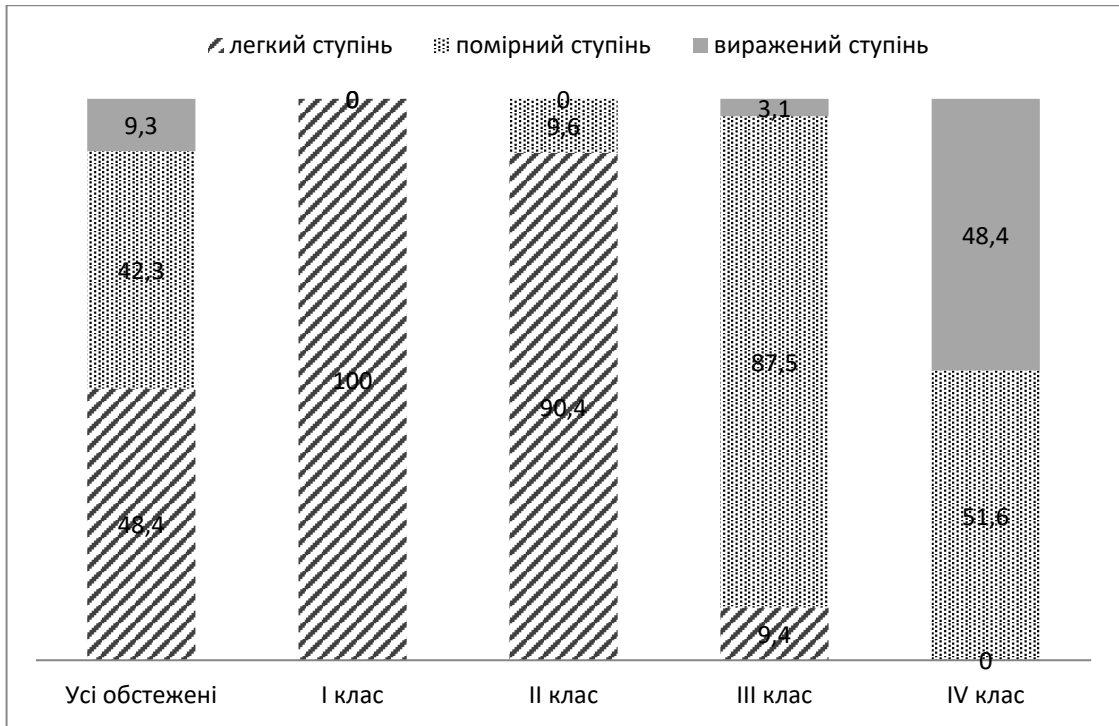


Рис. 4.1. Розподіл обстежених хворих за ступенем міастенії (за балами QMG) залежно від класу захворювання (%)

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

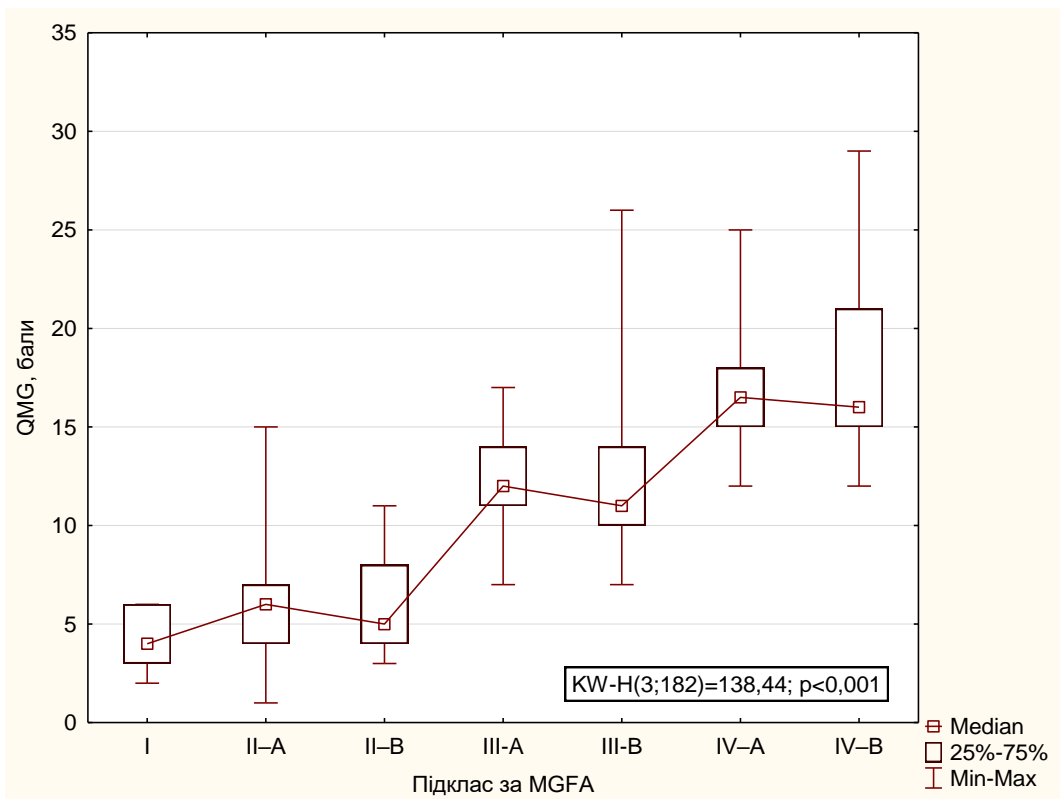


Рис. 4.2. Середні бали за кількісною шкалою міастенії (QMG) залежно від підкласу захворювання (медіана, інтерквартильний розмах, мінімальне та максимальне значення, KW-H – критерій Краскела-Уолліса)

Для більш глибокого аналізу факторів, що впливають на показники оцінки за шкалою QMG, проведено деякі зіставлення (методом рангової кореляції за Спірменом).

Установлено, що показники оцінки за QMG достовірно корелюють з класом міастенії за MGFA ($\rho=-0,34$; $p<0,05$).

Не встановлено зв'язків між віком перших симптомів захворювання та ступенем тяжкості міастенії за шкалою QMG як у загальній вибірці ($\rho=0,06$; $p>0,05$), так і залежно від форми захворювання – очної ($\rho=-0,27$; $p>0,05$) та генералізованої ($\rho=0,07$; $p>0,05$).

Крім того, вік перших симптомів не впливав на медіану оцінки за QMG і залежно від класу генералізованої міастенії за MGFA ($\rho=0,08$, $p>0,05$; $\rho=0,2$; $p>0,05$; $\rho=0,1$; $p>0,05$ відповідно до класів II, III, IV).

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

Також не встановлено зв'язків між віком установлення діагнозу та медіаною оцінки за QMG ($\rho=0,07$; $p>0,05$), тривалістю періоду від появи перших симптомів до моменту встановлення діагнозу та медіаною оцінки за QMG ($\rho=0,14$; $p>0,05$).

Не встановлено зв'язків між результатами оцінки за шкалою QMG та наявністю тимоми ($\rho=0,06$; $p>0,05$), тимектомією в анамнезі ($\rho=0,03$; $p>0,05$), наявністю супутніх аутоімунних захворювань ($\rho=-0,05$; $p>0,05$).

Ці дані є підтвердженням, що патологія тимуса є лише одним з багатьох факторів, що впливає на розвиток міастенії, а тимектомія (незалежно від наявності тимоми) має проводитися якомога раніше, адже відомо, що її ефект зменшується при її проведенні пізніше 2-5 років від виявлення тимоми та/або розвитку міастенії [3].

Отже, встановлено кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості міастенії за шкалою QMG та класом захворювання за MGFA. Таким чином, при скринінговому огляді амбулаторних хворих можна визначати

клас та підклас їх захворювання за MGFA, проте при аналізі ефективності лікування, при оцінці динаміки стану тяжких хворих більш доцільно використовувати шкалу QMG для більшої об'єктивізації стану кожного окремого хворого.

Вік перших проявів міастенії, вік установлення діагнозу міастенії, тривалість захворювання до встановлення діагнозу не впливають на глибину клінічних проявів міастенії у подальшому.

4.2. Оцінка повсякденної активності у хворих на міастенію

Результати обстеження за шкалою MG-ADL наведено в табл. 4.2. Клінічно значущим вважали зростання показника оцінки за MG-ADL від 4 балів і вище.

На підставі непараметричного дисперсійного аналізу Краскела-Уолліса (KW-H) між класами та підкласами міастенії за показниками MG-ADL також визначено наявність статистично значущих розбіжностей ($p < 0,001$), що вказує на те, що хоча б одна з порівняних груп (підгруп) статистично значуще відрізняється від іншої (-их). Для виявлення апостеріорних розбіжностей між класами та підкласами також було проведено їх попарне порівняння за критерієм Данна.

Як видно з таблиці 4.2, у хворих у загальній вибірці спостерігалось клінічно значуще зниження повсякденної активності (MG-ADL - 5,0 (3,0; 8,0)).

Щодо порівняння показників повсякденної активності залежно від клінічної форми захворювання (табл. 4.2), то 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)). На відміну від цього, у групі хворих з генералізованою міастенією цей показник був достовірно гіршим (MG-ADL - 6,0 (4,0; 9,0)) та досягав рівня клінічного значення ($p < 0,001$).

Таблиця 4.2

Рівень повсякденної активності у хворих на міастенію, Me (25 %;75 %)

Група дослідження	MG-ADL (бали)	$p^{* **}$	p^{***}
Загальна вибірка, n=182	5,0 (3,0; 8,0)		$p^{***}<0,001$
Очна форма (клас I), n=35	3,0 (2,0; 3,0)	$p^{*}<0,001$	$p_{I-IIA}=0,100$
Генералізована форма, n=147	6,0 (4,0; 9,0)		$p_{I-IIB}=0,100$
II-A, n=37	3,0 (2,0; 4,0)	$p^{**}<0,001$	$p_{I-III A}<0,001$
II-B, n=15	4,0 (2,0; 5,0)		$p_{I-III B}<0,001$
Клас II, n=52	3,0 (2,0; 4,0)		$p_{I-IV A}<0,001$
III-A, n=35	6,0 (5,0; 11,0)		$p_{I-IV B}<0,001$
III-B, n=29	6,0 (6,0; 8,0)		$p_{IIA-II B}=0,100$
Клас III, n=64	6,0 (6,0; 10,0)		$p_{IIA-III A}<0,001$
IV-A, n=14	8,5 (6,0; 9,0)		$p_{IIA-III B}<0,001$
IV-B, n=17	11,0 (10,0; 12,0)		$p_{IIA-IV A}<0,001$
Клас IV, n=31	10,0 (8,0; 11,0)		$p_{IIA-IV B}<0,001$
			$p_{I-II}=0,998$
			$p_{I-III}<0,001$
			$p_{I-IV}<0,001$
		$p_{II B-III A}=0,009$	
		$p_{II B-III B}=0,039$	
		$p_{II B-IV A}=0,005$	
		$p_{II B-IV B}<0,001$	
		$p_{III A-III B}=0,100$	
		$p_{III A-IV A}=0,985$	
		$p_{III A-IV B}=0,015$	
		$p_{III B-IV A}=0,925$	
		$p_{III B-IV B}=0,005$	
		$p_{IVA-IV B}=0,429$	

Примітки. p^* – розбіжності між формами міастенії за критерієм Манна-Уїтні (U); p^{**} – розбіжності між класами міастенії та p^{***} – розбіжності між I класом міастенії та підкласами II-IV класів генералізованої форми міастенії за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса (KW-H); попарне порівняння груп відповідно до позначення класу/підкласу захворювання за критерієм Данна.

У хворих з класом II міастенії за MGFA рівень зниження повсякденної активності також не досягав клінічно значущого рівня (MG-

ADL - 3,0 (2,0; 4,0)) та статистично не відрізнявся від очної форми ($p=0,998$). Проте при аналізі показників між підкласом А та В класу II видно, що у хворих з підкласом В зниження повсякденної активності досягає клінічно значущого рівня (MG-ADL - 4,0 (2,0; 5,0)), хоча показники між зазначеними підкласами й не відрізняються статистично ($p=0,1$).

Як видно з табл. 4.2, рівень повсякденної активності у хворих з класом III достовірно знижується (MG-ADL - 6,0 (6,0; 10,0)) порівняно з показниками хворих з класом I (очна форма) та класом II ($p<0,001$ відповідно). Це може бути зумовлено погіршенням клінічних проявів (зростання м'язової слабкості, втомлюваності) та, можливо, погіршенням психоемоційного стану, що його супроводжує. При цьому показники оцінки за шкалою ADL між підкласами А та В класу III статистично не відрізняються ($p=0,1$).

Очікувано найгіршим показник повсякденної активності виявився у хворих з класом IV (MG-ADL - 10,0 (8,0; 11,0)). Він достовірно відрізнявся від відповідних показників хворих з класами міастенії I-III (відповідно $p<0,001$). Як і у хворих класів II та III, показники повсякденної активності в розрізі підкласів А та В всередині класу IV статистично не відрізнялися ($p=0,429$).

Таким чином, рівень повсякденної активності хворих знижується з наростанням ступеня клінічних проявів (а отже, й класу за MGFA) (рис. 5.3).

Для більш глибокого аналізу факторів, що потенційно впливають на повсякденну активність, проведено деякі зіставлення методом рангової кореляції за Спірменом.

Показники оцінки за шкалою MG-ADL, як і QMG, достовірно корелюють з класом міастенії за MGFA ($r=-0,32$; $p<0,05$).

Не встановлено зв'язків між віком перших симптомів захворювання та медіаною оцінки за MG-ADL як у загальній вибірці ($p=0,03$; $p>0,05$),

так і залежно від форми захворювання – очної ($\rho=-0,14$; $p>0,05$) та генералізованої ($\rho=0,04$; $p>0,05$).

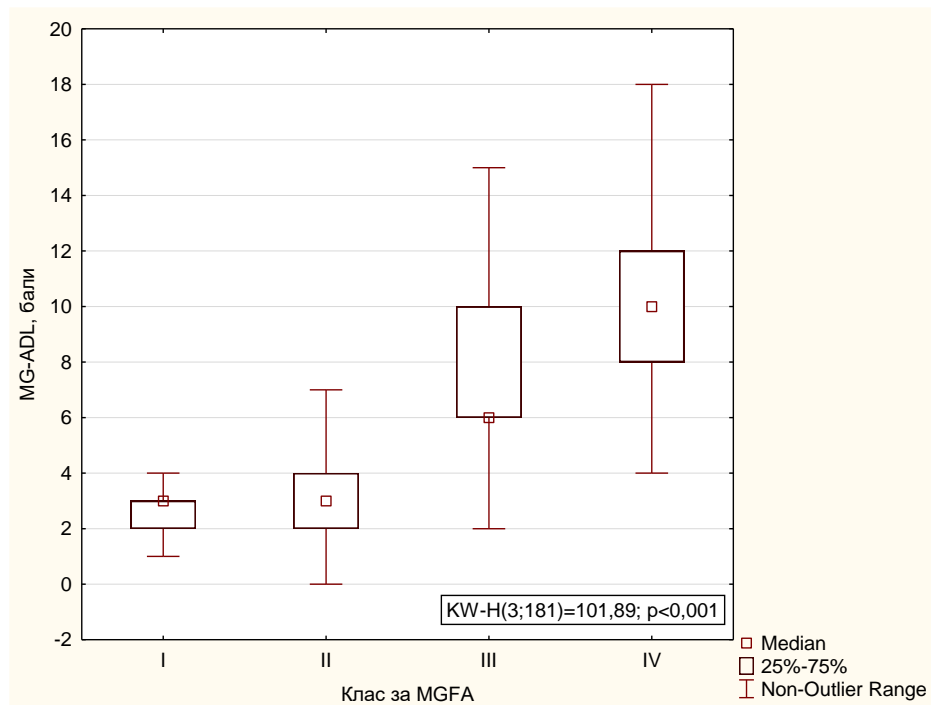


Рис. 4.3. Середні бали за шкалою повсякденної активності (MG-ADL) залежно від класу захворювання (медіана, інтерквартильний розмах, діапазон усіх значень без викидів, KW-H – критерій Краскела-Уолліса)

Крім того, вік перших симптомів не впливав на медіану оцінки за шкалою MG-ADL і залежно від класу генералізованої міастенії за MGFA ($\rho=-0,09$, $p>0,05$; $\rho=0,09$; $p>0,05$; $\rho=0,04$; $p>0,05$ відповідно до класів II, III, IV).

Також, як і при проведенні зіставлень показників QMG, не встановлено зв'язків між віком установлення діагнозу та медіаною оцінки за MG-ADL ($\rho=0,04$; $p>0,05$), часом від розвитку перших симптомів до встановлення діагнозу та медіаною оцінки за MG-ADL ($\rho=0,06$; $p>0,05$).

Не встановлено зв'язків між результатами оцінки за шкалою MG-ADL та наявністю тимоми ($\rho=-0,05$; $p>0,05$), тимектомією в анамнезі ($\rho=-0,08$; $p>0,05$), наявністю супутніх аутоімунних захворювань ($\rho=0,01$; $p>0,05$).

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

Отже, доходимо висновку, що одним з основних факторів, що впливають на рівень повсякденної активності серед хворих на міастенію, є ступінь клінічних проявів самого захворювання. При цьому ні вік появи перших симптомів, ані вік установлення діагнозу, як і час від появи симптомів до встановлення діагнозу, не мали значного впливу на рівень повсякденної активності хворих.

4.3. Оцінка втомлюваності у хворих на міастенію

Результати обстеження за шкалою FSS наведено в таблиці 4.3.

Клінічно значущим вважали результат оцінки за шкалою FSS (рівень втомлюваності) від 36 балів і вище. При результаті оцінки 36-44 бали рівень втомлюваності вважається легким, 45-53 бали – помірним, 54 і більше балів – вираженим.

На підставі непараметричного дисперсійного аналізу Краскела-Уолліса (KW-H) між класами та підкласами міастенії за показниками оцінки за шкалою FSS також визначено наявність статистично значущих розбіжностей ($p<0,001$), що вказує на те, що хоча б одна з порівняних груп (підгруп) статистично значуще відрізняється від іншої (-их). Для виявлення апостеріорних розбіжностей між класами та підкласами також було проведено їх попарне порівняння за критерієм Данна.

Як видно з таблиці 4.3, у хворих у загальній вибірці в цілому та у хворих з генералізованою міастенією зокрема медіана показників втомлюваності досягала клінічно значущого рівня (36 балів і вище).

У той же час у хворих на очну форму відповідні показники були достовірно нижчими як порівняно з показниками загальної вибірки, так і з результатами оцінки серед пацієнтів з генералізованою формою.

Таблиця 4.3

Кількісна оцінка втомлюваності у хворих на міастенію, Me(25 %;75 %)

Група дослідження	FSS (бали)	$p^{* **}$	p^{***}
Загальна вибірка, n=182	43,0 (30,0; 54,0)		$p^{***}<0,001$
Очна форма (клас I), n=35	22,0 (20,0; 25,0)	$p^{*}<0,001$	$p_{I-IIA}<0,001$
Генералізована форма, n=147	47,0 (36,0; 56,0)		$p_{I-IIB}<0,001$
II-A, n=37	36 (30; 43)	$p^{**}<0,001$	$p_{II-IIIA}<0,001$
II-B, n=15	41 (35; 48)		$p_{II-IIIB}<0,001$
Клас II, n=52	36,5 (30,5; 45,0)		$p_{II-IVA}<0,001$
III-A, n=35	49,0 (42,0; 57,0)		$p_{II-IVB}<0,001$
III-B, n=29	45,0 (36,0; 51,0)		$p_{IIA-IIIB}=0,928$
Клас III, n=64	47,0 (40,5; 55,0)		$p_{IIA-IIIA}<0,001$
IV-A, n=14	58,0 (55,0; 62,0)		$p_{IIA-IIIB}=0,053$
IV-B, n=17	57,0 (50,0; 60,0)		$p_{IIA-IVA}<0,001$
Клас IV, n=31	57,0 (54,0; 61,0)		$p_{IIA-IVB}<0,001$
			$p_{I-II}<0,001$
			$p_{I-III}<0,001$
			$p_{I-IV}<0,001$
			$p_{IIA-IVB}<0,001$
			$p_{IIB-IIIA}=0,261$
		$p_{IIB-IIIB}=0,907$	
		$p_{IIB-IVA}=0,928$	
$p_{IIB-IVB}=0,009$			
$p_{IIIA-IIIB}=0,867$			
$p_{IIIA-IVA}=0,283$			
$p_{IIIA-IVB}=0,604$			
$p_{IIIB-IVA}=0,023$			
$p_{IIIB-IVB}=0,086$			
$p_{IVA-IVB}=0,999$			

Примітки. p^* – розбіжності між формами міастенії за критерієм Манна-Уїтні (U); p^{**} – розбіжності між класами міастенії та p^{***} – розбіжності між I класом міастенії та підкласами II-IV класів генералізованої форми міастенії за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса (KW-H); попарне порівняння груп відповідно до позначення класу/підкласу захворювання за критерієм Данна.

У групі пацієнтів з очною міастенією рівень втомлюваності не досягав порога клінічного значення ($p<0,001$). Це можна пояснити

різними клінічними проявами, що переважають (проте не обмежуються) при очній та генералізованій міастенії.

Так, при очній міастенії основними клінічними проявами є диплопія та птоз. При генералізованій же формі завжди (хоча й різною мірою) уражаються м'язи кінцівок, що й призводить до більш значної втомлюваності (як фізичної, так і психологічного її сприйняття).

Як видно з таблиці 4.3, медіана оцінки за FSS у загальній вибірці відповідала легкому рівню втомлюваності (за шкалою FSS - 36 – 44 бали), а у хворих на генералізовану міастенію відповідала помірному рівню (45 – 53 бали).

У хворих з класом II міастенії медіана оцінки за шкалою FSS (36,5 (30,5; 45,0)) досягала порогового клінічно значущого рівня та відповідала легкому рівню втомлюваності, у т.ч. і серед хворих підкласу А та В.

При порівнянні відповідних показників оцінки за FSS серед хворих з класом I міастенії та з класом II (у т.ч. підкласу А та В) показники пацієнтів з класом I були статистично значуще нижчими ($p < 0,001$).

Це підтверджує факт, що саме клінічні прояви міастенії і визначають більшою мірою ступінь втомлюваності, як одного з основних клінічних проявів захворювання загалом. Показники оцінки за FSS між підкласами II-A та II-B достовірно не відрізнялися між собою ($p > 0,05$).

Медіана рівня втомлюваності у хворих з класом III достовірно знижується порівняно з показниками хворих з класом I (очна форма) та класом II ($p < 0,001$ відповідно). Показник класу III (FSS - 47,0 (40,5; 55,0)) відповідає помірному рівню втомлюваності за шкалою FSS, у т.ч. і в розрізі підкласів А та В, різниця між якими не досягає статистично значущого рівня ($p > 0,05$).

Погіршення показників втомлюваності серед хворих з класом III міастенії порівняно з відповідними показниками класу I та II пов'язане з наростанням клінічних проявів (здебільшого м'язової слабкості) та,

можливо, погіршенням психоемоційного стану, адже стомлюваність є не лише фізичним, але й психічним проявом.

Найнижчими показники втомлюваності виявилися у хворих з класом IV (FSS - 57,0 (54,0; 61,0) балів), які достовірно відрізнялися від відповідних показників хворих з класами I-III ($p < 0,001$) та відповідали помірному рівню втомлюваності за шкалою FSS. Як і у хворих класів II та III, показники втомлюваності в підкласах А та В класу IV статистично не відрізнялися ($p = 0,999$).

Таким чином, рівень втомлюваності хворих закономірно підвищується з наростанням ступеня клінічних проявів (а отже, і класу за MGFA) (рис. 4.4).

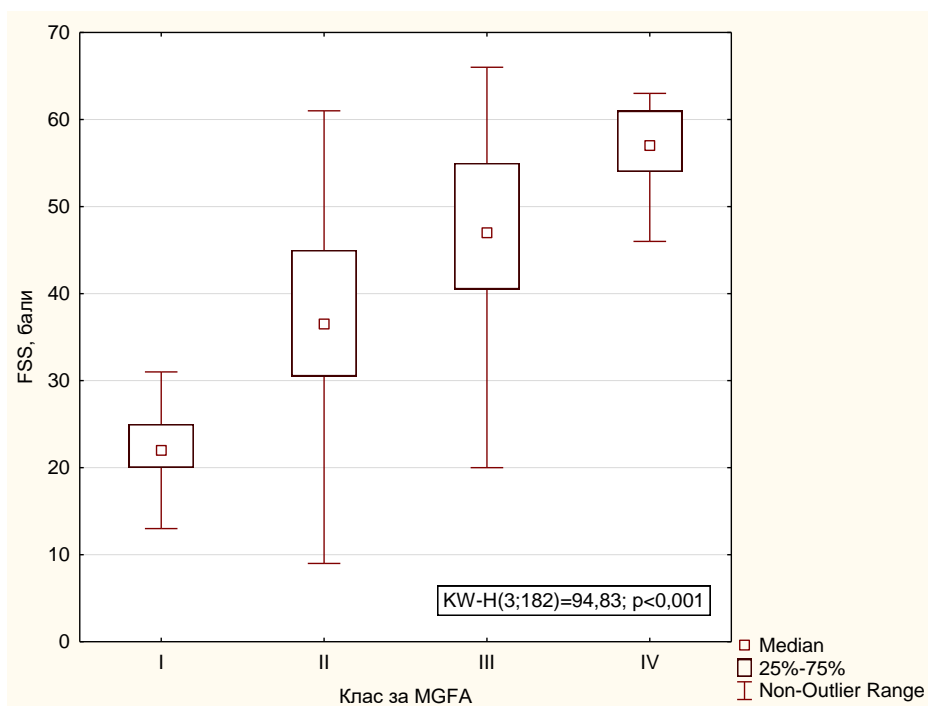


Рис.4.4. Середні бали за шкалою втомлюваності (FSS) залежно від класу захворювання (медіана, інтерквартильний розмах, діапазон усіх значень без викидів, KW-H – критерій Краскела-Уолліса)

Для більш глибокого аналізу факторів, що впливають на ступінь втомлюваності хворих на міастенію, проведено деякі зіставлення методом рангової кореляції за Спірменом. Втомлюваність достовірно корелювала з клінічною формою міастенії (генералізованою) ($\rho = -0,55$;

$p < 0,05$), класом міастенії за MGFA ($\rho = -0,32$; $p < 0,05$) та підкласом захворювання (підклас B) ($\rho = -0,38$; $p < 0,05$).

Не встановлено зв'язків між віком перших симптомів захворювання та медіаною оцінки за FSS як у загальній вибірці ($\rho = -0,02$; $p > 0,05$), так і залежно від форми захворювання – очної ($\rho = -0,29$; $p > 0,05$) та генералізованої ($\rho = -0,04$; $p > 0,05$).

Крім того, вік перших симптомів не впливав на медіану оцінки за шкалою FSS і залежно від класу генералізованої міастенії за MGFA, окрім класу II ($\rho = 0,009$, $p > 0,05$; $\rho = 0,19$; $p > 0,05$; $\rho = 0,04$ відповідно до класів III, IV). Щодо класу II за MGFA, то рівень FSS достовірно корелював з віком перших симптомів ($\rho = -0,34$, $p < 0,05$), проте це не мало клінічного значення, адже достовірних взаємозалежностей ані з формою міастенії, ані з іншими класами генералізованої міастенії встановлено не було.

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

Не встановлено зв'язків між результатами оцінки за шкалою FSS та наявністю тимоми ($\rho = 0,11$; $p > 0,05$), тимектомією в анамнезі ($\rho = 0,1$; $p > 0,05$), наявністю супутніх аутоімунних захворювань ($\rho = -0,13$; $p > 0,05$).

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

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

Отже, доходимо висновку, що одним з основних факторів, що впливають на рівень втомлюваності серед хворих на міастенію, є ступінь клінічних проявів самого захворювання. При цьому ні вік перших симптомів, ані вік встановлення діагнозу, як і час від появи симптомів до встановлення діагнозу, не мали значного впливу на рівень втомлюваності.

Рівень втомлюваності залежав також і від типу лікування: був достовірно вищим у хворих, що не отримували лікування.

Наявність тимоми, тимектомії в анамнезі не мала достовірного впливу на рівень втомлюваності хворих на міастенію, що підтверджує багатофакторну взаємозалежність клінічних провів міастенії в цілому.

Результати клініко-неврологічного обстеження (QMG, MG-ADL, FSS) корелюють між собою (рис. 4.5).

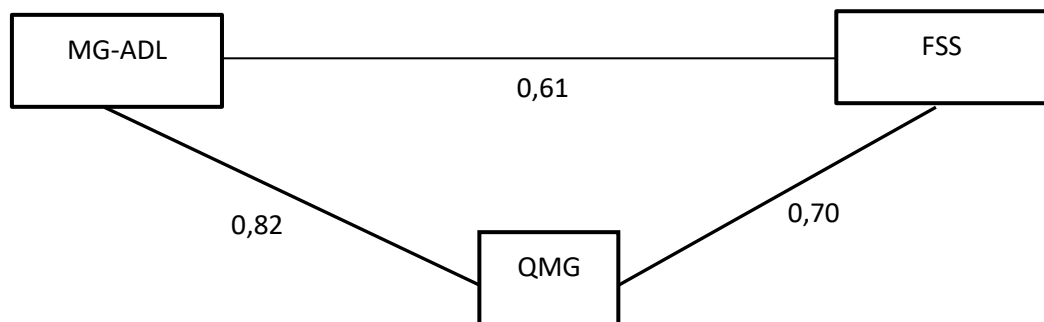


Рис. 4.5. Кореляційна плеяда зв'язків показника якості життя (MG-QoL15) та клініко-неврологічного статусу хворих на міастенію (QMG, MG-ADL, FSS)

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.

Як видно з рис.4.5, показники кількісної оцінки міастенії (оцінка за шкалою QMG), рівень повсякденної активності (оцінка за шкалою MG-ADL), рівень втомлюваності (оцінка за шкалою FSS) мають достовірні зв'язки та взаємозалежності, що підтверджує, що саме клінічні прояви захворювання, їх глибина значною мірою впливають на різні аспекти життя хворих.

Резюме

У загальній вибірці ступінь тяжкості досягає помірного ступеня (QMG - 10,0 (5,0; 14;0). Відзначається значна різниця між середнім показником хворих з очною та з генералізованою міастенією: для хворих

з очною формою захворювання притаманний легкий ступінь тяжкості міастенії, для хворих з генералізованою формою - помірний (показники QMG відповідно 4,0 (3,0; 6,0) та 11,0 (7,0; 14,0), $p < 0,001$).

При аналізі інтенсивності захворювання за шкалою QMG виявлено, що у всіх хворих I класу та переважної частки (90,4%) II класу визначається легкий ступінь захворювання, тоді як у хворих III та IV класу переважно помірний (87,5% та 51,6%) ступінь тяжкості міастенії ($p < 0,001$). Зі зростанням класу міастенії зростає і середній показник оцінки за QMG.

Установлено, що показники оцінки за QMG достовірно корелюють з класом міастенії за MGFA ($p = 0,34$; $p < 0,05$).

Вік перших проявів міастенії, вік установлення діагнозу міастенії, тривалість захворювання до встановлення діагнозу не впливають на глибину клінічних проявів міастенії в подальшому.

У хворих у загальній вибірці спостерігалось клінічно значуще зниження повсякденної активності (MG-ADL - 5,0 (3,0; 8,0)).

Таким чином, рівень повсякденної активності хворих знижується з наростанням ступеня клінічних проявів (а отже, і класу за MGFA).

Показники оцінки за шкалою MG-ADL, як і QMG, достовірно корелюють з класом міастенії за MGFA ($p = 0,32$; $p < 0,05$).

При проведенні зіставлень показників оцінки за шкалами QMG та MG-ADL встановлено сильний та статично достовірний зв'язок ($p = 0,82$; $p < 0,001$).

Установлено, що одним з основних факторів, що впливають на рівень повсякденної активності серед хворих на міастенію, є ступінь клінічних проявів самого захворювання. При цьому ні вік появи перших симптомів, ані вік установлення діагнозу, як і час від появи симптомів до встановлення діагнозу, не мали значного впливу на рівень повсякденної активності хворих.

У хворих у загальній вибірці в цілому та у хворих з генералізованою міастенією зокрема медіана показників втомлюваності досягла клінічно значущого рівня (36 балів і вище).

У той же час у хворих на очну форму відповідні показники були достовірно нижчими як порівняно з показниками загальної вибірки, так і з результатами оцінки серед пацієнтів з генералізованою формою і не досягли клінічно значущого рівня.

Рівень втомлюваності хворих підвищується з наростанням ступеня клінічних проявів (а отже, і класу за MGFA), $p < 0,05$.

Втомлюваність достовірно корелювала з клінічною формою міастенії (генералізованою) ($p = 0,55$; $p < 0,05$), класом міастенії за MGFA ($p = -0,32$; $p < 0,05$) та підкласом захворювання (підклас B) ($p = -0,38$; $p < 0,05$).

Не встановлено зв'язків між віком перших симптомів захворювання та медіаною оцінки за FSS як у загальній вибірці ($p = -0,02$; $p > 0,05$), так і залежно від форми захворювання - очної ($p = -0,29$; $p > 0,05$) та генералізованої ($p = -0,04$; $p > 0,05$).

Крім того, вік перших симптомів не впливав на медіану оцінки за шкалою FSS і залежно від класу генералізованої міастенії за MGFA, окрім класу II ($p = 0,009$, $p > 0,05$; $p = 0,19$; $p > 0,05$; $p = 0,004$ відповідно до класів III, IV). Щодо класу II за MGFA, то рівень FSS достовірно корелював з віком перших симптомів ($p = -0,43$, $p < 0,05$), проте це не мало клінічного значення, адже достовірних взаємозалежностей ані з формою міастенії, ані з іншими класами генералізованої міастенії встановлено не було.

Таким чином, одним з основних факторів, що впливають на рівень втомлюваності серед хворих на міастенію, є ступінь клінічних проявів самого захворювання. При цьому ні вік перших симптомів, ані вік установлення діагнозу, як і час від появи симптомів до встановлення діагнозу, не мали значного впливу на рівень втомлюваності.

Основні положення та результати цього розділу висвітлено в таких публікаціях:

1. Кальбус ОІ. Кількісна оцінка тяжкості міастенії. Одеський медичний журнал. 2019; 2-3 (172-173): 18-23.
2. Кальбус ОІ. Оцінка повсякденної активності у хворих на міастенію. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019; 4 (20): 84-89.
3. Кальбус ОІ. Кількісна оцінка втомлюваності у хворих на міастенію. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 1 (149): 147-151.
4. Кальбус ОІ, Школьник ВМ. Клінічні особливості перебігу міастенії. Український неврологічний журнал. 2019; 1: 10-16.

РОЗДІЛ 5

ІМУНОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ РОЗВИТКУ МІАСТЕНІЇ

Усім хворим проводилося вивчення імунологічних маркерів розвитку міастенії, а саме – визначення наявності та титру антитіл до AchR та MuSK методом ELISA, а також наявності антитіл до титину та до SOX1 процесів методом непрямої імуофлюорисценції.

Результати визначення антитіл до ацетилхоліну представлено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Частота виявлення антитіл до AchR серед обстежених хворих, n (%)

Показники		AchR-AB
Загальна вибірка	n=182	124 (68,1)
Очна форма - Клас I	n=35	16 (45,7)
Генералізована форма	Всього	n=147
	II-A	n=37
	II-B	n=15
	Клас II	n=52
	III-A	n=35
	III-B	n=29
	Клас III	n=64
	IV-A	n=14
	IV-B	n=17
Клас IV	n=31	
p^*		$p_1=0,002$ $p_2=0,006$ $p_3=0,015$

Примітки. * – розбіжності між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса для середніх показників, для відносних показників за критерієм χ^2 , у тому числі 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.5.1, антитіла до AchR було виявлено в значній частині обстежених із загальної вибірки – у 124 зі 182 пацієнтів (68,8%).

Щодо розподілу за формами міастенії, то зазначені антитіла статистично значуще частіше виявлялися серед хворих з генералізованою міастенією – у 108 зі 147 хворих (73,5%) порівняно з пацієнтами з очною формою – 16 з 35 хворих (45,7%), $p=0,002$.

Аналізуючи розподіл виявлення антитіл до AchR серед хворих на генералізовану міастенію за класами та підкласами, встановлено, що частота виявлення цих антитіл достовірно розрізнялася як за класами захворювання ($p=0,006$), так і за підкласами ($p=0,015$). Найвищий показник зафіксовано загалом у IV класі (83,9%), та зокрема в IV–А підкласі (92,9%).

При порівнянні даних між підкласами А та В всередині кожного класу (II–IV), привертає увагу те, що антитіла до AchR виявлялися частіше серед хворих з підкласом А незалежно від класу міастенії. Отже, опосередковано доходимо висновку, що антитіла до AchR асоціюються з розвитком патологічної втомлюваності та слабкості смугастої мускулатури здебільшого кінцівок.

Результати визначення наявності чи відсутності антитіл до MuSK представлено в табл. 5.2.

Як видно з табл. 5.2, антитіла до MuSK виявляються значно рідше, ніж антитіла до AchR. Так, у загальній вибірці зі 182 хворих лише 16 (8,8%) мали зазначені антитіла.

Цікавим було й те, що серед хворих з очною формою міастенії не було жодного пацієнта з позитивними антитілами до AchR.

Загалом, статистично значущих розбіжностей за виявленням антитіл до MuSK між формами захворювання не відзначалося ($p=0,087$). Не виявлено розбіжностей і в розподілі частки хворих з наявністю антитіл до MuSK та за класами генералізованої міастенії. Проте виявлено статистично значущі розбіжності за наявністю антитіл до MuSK-AB за підкласами ($p<0,001$) – у класах III та IV зазначені антитіла виявлено лише в підкласах B відповідних класів. Удвічі частіше ці антитіла

виявлено й у хворих з підкласом В, ніж з підкласом А класу II генералізованої міастенії.

Таблиця 5.2

Частота виявлення антитіл до MuSK серед обстежених хворих, n (%)

Показники		MuSK-AB
Загальна вибірка	n=182	16 (8,8)
Очна форма – Клас I	n=35	0 (0)
Генералізована форма	Всього	n=147
	II–A	n=37
	II–B	n=15
	Клас II	n=52
	III–A	n=35
	III–B	n=29
	Клас III	n=64
	IV–A	n=14
	IV–B	n=17
Клас IV	n=31	
p^*		$p_1=0,087$ $p_2=0,235$ $p_3<0,001$

Примітки. * – розбіжності між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса для середніх показників, для відносних показників за критерієм χ^2 , у тому числі 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.

Таким чином, ураховуючи характер розподілу частоти виявлення антитіл до MuSK за підкласам й формами міастенії, опосередковано доходимо висновку, що наявність антитіл до MuSK асоціюється з розвитком ознак бульбарних симптомів внаслідок переважного ураження орофациальної мускулатури.

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.

Результати оцінки частоти виявлення антитіл до титину представлено в табл. 5.3.

Таблиця 5.3

**Частота виявлення антитіл до титину серед обстежених хворих,
n (%)**

Показники		Антитіла до титину
Загальна вибірка	n=182	53 (29,1)
Очна форма Клас I	n=35	0 (0)
Генералізована форма	Всього	n=147
	II-A	n=37
	II-B	n=15
	Клас II	n=52
	III-A	n=35
	III-B	n=29
	Клас III	n=64
	IV-A	n=14
	IV-B	n=17
	Клас IV	n=31
p^*		$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,001$

Примітки. * – розбіжності між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса для середніх показників, для відносних показників за критерієм χ^2 , у тому числі 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.5.3, антитіла до титину виявлялися значно частіше, ніж антитіла до MuSK, проте рідше, ніж антитіла до AchR. Так, із загальної вибірки майже третина хворих мала ці антитіла (53 зі 182 пацієнтів – 29,1%), проте розподіл пацієнтів між формами захворювання був нерівномірним – зазначені антитіла не було виявлено в жодного пацієнта з очною міастенією.

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

Результати оцінки частоти виявлення антитіл до SOX1 наведено в табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Частота виявлення антитіл до SOX1 серед обстежених хворих, n (%)

Показники		SOX1	
Загальна вибірка	n=182	10 (5,5)	
Очна форма - Клас I	n=35	0 (0)	
Генералізована форма	Всього	n=147	10 (6,8)
	II-A	n=37	2 (5,4)
	II-B	n=15	0 (0)
	Клас II	n=52	2 (3,9)
	III-A	n=35	1 (2,9)
	III-B	n=29	5 (17,2)
	Клас III	n=64	6 (9,4)
	IV-A	n=14	1 (7,1)
	IV-B	n=17	1 (5,9)
Клас IV	n=31	2 (6,5)	
p^*		$p_1=0,240$ $p_2=0,239$ $p_3=0,084$	

Примітки. * – розбіжності між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса для середніх показників, для відносних показників за критерієм χ^2 , у тому числі 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.5.4, антитіла до SOX1 зустрічалися найрідше з усіх імунологічних маркерів, що аналізувалися. У загальній вибірці поміж 182 хворих лише 10 (5,5%) мали зазначені антитіла. Як й антитіла до MuSK та до титину, антитіла до SOX1 не було виявлено у хворих з очною міастенією. Не було статистично значущих розбіжностей щодо розподілу хворих з антитілами до SOX1 за формами, класами і підкласами захворювання ($p>0,05$).

Частота виявлення серонегативних форм міастенії, тобто пацієнтів, що не мали антитіл до AchR, MuSK, титину, SOX1, наведена в таблиці 5.5.

Частота виявлення серонегативних форм міастенії, n (%)

Показники		Відсутні
Загальна вибірка	n=182	35 (19,2)
Очна форма Клас I	n=35	19 (54,3)
Генералізована форма	Всього	n=147
	II-A	n=37
	II-B	n=15
	Клас II	n=52
	III-A	n=35
	III-B	n=29
	Клас III	n=64
	IV-A	n=14
	IV-B	n=17
Клас IV	n=31	
p^*		$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примітки. * – розбіжності між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса для середніх показників, для відносних показників за критерієм χ^2 , у тому числі 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.5.5, більше ніж у половини хворих з очною формою міастенії (19 з 35 хворих – 54,3%) та в 16 зі 147 (10,9 %) хворих на генералізовану форму захворювання досліджених антитіл виявлено не було ($p < 0,001$). Цих хворих можна віднести до серонегативного типу міастенії.

Ураховуючи значну кількість «серонегативних» пацієнтів, особливо серед пацієнтів з очною формою міастенії, та беручи до уваги те, що автоімунна сутність міастенії на сьогодні не викликає сумніву, ймовірна роль й інших антитіл у розвитку цієї хвороби, особливо при очній формі, що потребує подальшого вивчення.

Крім того, існують дані й про те, що частина «серонегативних» пацієнтів мають антитіла до AchR, які виявляються при проведенні дослідження з використанням радіоімунного есе. При цьому виявляються

антитіла до окремих субодиниць рецепторів ацетилхоліну на постсинаптичній терміналі [1,3].

Для більш детального аналізу впливу імунологічних маркерів на клінічні прояви міастенії проводили визначення титрів антитіл до AchR та MuSK (табл.5.6). Пороговий рівень титрів зазначених антитіл для клінічного значення – 0,4 нмоль/л.

Таблиця 5.6

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-A	n=37	1,8 (0,9; 2,4)	1,45 (1,3; 1,6)
	II-B	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-A	n=35	4,8 (3,5; 8,1)	-
	III-B	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-A	n=14	7,1 (5,4; 9,1)	-
	IV-B	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^*		$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$p_3 < 0,001$	

Примітки. * – розбіжності між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса для середніх показників, для відносних показників за критерієм χ^2 , у тому числі 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.5.6, титри антитіл до AchR достовірно відрізняються між формами міастенії ($p < 0,001$): їх рівень значно вищий при генералізованій формі порівняно з очною.

Щодо титрів антитіл до MuSK, то враховуючи те, що зазначені антитіла не визначалися при очній формі, порівняння за формами міастенії не проводилося.

Цікавою є динаміка титрів антитіл до AchR за класами міастенії у хворих на генералізовану форму (рис.5.1).

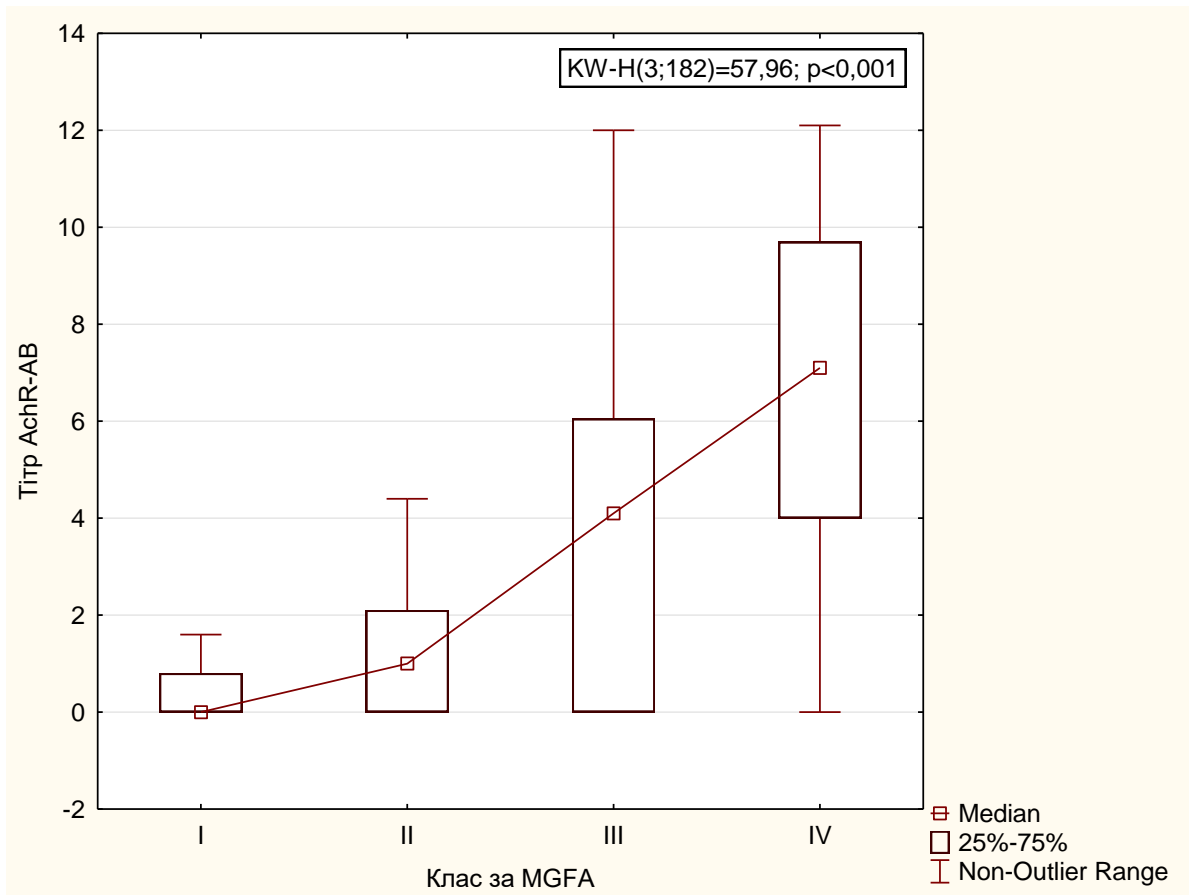


Рис. 5.1. Середній рівень титру AchR-AB серед усіх обстежених хворих залежно від класу захворювання (медіана, інтерквартильний розмах, діапазон усіх значень без викидів, KW-H – критерій Краскела-Уолліса)

Так, медіана титру антитіл у хворих з класом II становила 1,8 (0,9; 2,5), у хворих з класом III - 5,4 (3,9; 6,6), а у хворих з класом IV - 7,6 (6,1; 9,8). Різниця між класами досягала статистично значущого рівня ($p < 0,001$).

Таким чином, як видно з табл.5.6 та з рис.5.1, титри антитіл до AchR статистично достовірно зростають зі зростанням класу міастенії, а отже, і зі зростанням глибини клінічних проявів захворювання.

Таким чином, антитіла до AchR є не лише діагностичним маркером розвитку самої міастенії, але й можуть бути одним з прогностичних маркерів характеру перебігу самого захворювання та маркером ступеня тяжкості міастенії.

Щодо титрів антитіл до MuSK, то вони також статистично зростають зі зростанням класу міастенії.

Так, медіана титру антитіл до MuSK у хворих з класом II міастенії становила 1,25 (0,9; 1,6), у хворих з класом III - 6,2 (5,9; 6,7), а у хворих з класом IV - 10,8 (9,9; 11,2), $p < 0,001$. Проте, як зазначалося вище, розподіл самих хворих, які мали антитіла до MuSK, мав особливості: зазначені антитіла не було виявлено серед хворих з підкласом A класів III та IV міастенії, а лише серед пацієнтів з підкласом B захворювання.

Це підтверджує, що антитіла до MuSK можна розглядати як імунологічний маркер розвитку генералізованої міастенії підкласу B (тобто з переважним ураженням бульбарної та/або орофациальної мускулатури).

Для аналізу взаємозв'язків між імунологічними маркерами міастенії та клінічними проявами було проведено деякі зіставлення методом рангової кореляції за Спірменом.

Для встановлення взаємовпливів між різними маркерами розвитку міастенії було проведено зіставлення між ними (табл.5.7).

Як видно з табл.5.7, визначено статистично значущий зворотній середньої сили кореляційний зв'язок між титром антитіл до AchR та титром антитіл до MuSK ($\rho = -0,37$; $p < 0,001$). Проте, на наш погляд, це не має клінічного значення, адже в абсолютній більшості випадків у хворих на міастенію не визначаються одночасно антитіла до AchR та до MuSK, а лише один вид.

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

Показники	Титр AchR-AB	Титр MuSK-AB	Антитіла до титину	Антитіла до SOX1
Титр AchR-AB	-	-0,37*	0,22*	0,05
Титр MuSK-AB	-0,37*	-	-0,07	0,09
Антитіла до титину	0,22*	-0,07	-	0,005
Антитіла SOX1	0,05	0,09	0,005	-

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

Цікавим, на наш погляд, є факт наявності прямого статистично значущого зв'язку слабкої сили між титром антитіл до AchR та до титину ($\rho = 0,22$; $p = 0,003$). Так, антитіла до титину є маркером ураження тимуса. Ураховуючи кореляційний зв'язок між антитілами до AchR та до титину, хворим на міастенію з наявністю антитіл до AchR доцільно проводити постійний моніторинг стану тимуса (якщо не було проведено тимектомії) незалежно від того, чи було виявлено патологічні зміни в тимусі при проведенні візуалізації.

Окремо проведено клініко-імунологічні зіставлення щодо визначення зв'язків та взаємозалежностей між ступенем клінічних проявів міастенії (клас та підклас міастенії за MGFA, оцінка за шкалами QMG, MG-ADL, FSS), летальністю і групою інвалідності та імунологічними маркерами міастенії (табл.5.8).

Як видно з табл.5.8, титр антитіл до AchR статистично достовірно корелює з класом та підкласом міастенії, а також з інвалідністю ($p < 0,05$). Більше того, встановлено ще більш потужні статистично достовірні зв'язки між титрами зазначених антитіл та результатами оцінки за шкалами кількісної оцінки міастенії (QMG), результатами оцінки за шкалою повсякденної активності (MG-ADL) та результатами оцінки за шкалою оцінки втомлюваності (FSS), $p < 0,05$. Це підтверджує те, що

антитіла до AchR є не лише маркерами та патогенетичною основою розвитку міастенії, але їх титр є маркером клінічних проявів захворювання.

Таблиця 5.8

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.

Щодо летальності, не було встановлено достовірного зв'язку між нею та титром антитіл до AchR ($p > 0,05$), проте встановлено статистично достовірний зв'язок між титром антитіл до MuSK та летальністю ($p < 0,05$). Це опосередковано підтверджує те, що перебіг міастенії у хворих, що мають антитіла до MuSK, є більш тяжким та потребує особливої уваги з боку лікуючого невролога.

Антитіла до титину (їх наявність) статистично достовірно корелювали з класом та підкласом міастенії, з інвалідністю ($p < 0,05$), проте не встановлено їх зв'язку з оцінкою за шкалою QMG та MG-ADL ($p > 0,05$). Це говорить про те, що ці антитіла відіграють певну роль у розвитку міастенії, проте меншою мірою впливають на ступінь клінічних проявів захворювання.

Щодо антитіл до SOX1, встановлено статистично достовірний зв'язок лише між їх наявністю та летальністю. Не було встановлено кореляційних зв'язків між наявністю антитіл до SOX1 та клінічними

проявами міастенії (оцінка за шкалами QMG, MG-ADL, FSS, клас та підклас міастенії за MGFA), $p > 0,05$.

Окремо проведено зіставлення між титрами антитіл до AchR, MuSK, наявністю антитіл до титину, SOX1 та наявністю тимом та/або проведенням тимектомії (в анамнезі), а також з наявністю супутньої ендокринної патології, а саме – аутоімунного тиреоїдиту (табл.5.9).

Таблиця 5.9

Кореляційні зв'язки імунологічних характеристик та супутньої ендокринної патології та тимом у хворих на міастенію (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена – ρ)

Показники	Титр AchR-AB	Титр MuSK-AB	Антитіла до титину	Антитіла до SOX1
Тимома	0,12	-0,05	0,70*	-0,06
Тимектомія	0,13	-0,13	0,65*	-0,04
Аутоімунний тиреоїдит	-0,04	0,17*	0,001	0,21*

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

Як видно з табл.5.9, встановлено статистично значущий сильний зв'язок між наявністю антитіл до титину та наявністю тимоми у хворих на міастенію, а також з фактом проведення тимектомії (в анамнезі), $p < 0,05$. Таким чином, отримані дані підтверджують те, що антитіла до титину є надійним маркером патології тимуса, що можуть виявлятися навіть тоді, коли при проведенні візуалізації органів переднього середостіння патологічні зміни тимуса не виявляються (тобто навіть на доклінічних стадіях). За даними зіставлення підтверджується і той факт, що антитіла до титину залишаються позитивними навіть після проведення тимектомії (в анамнезі). Це може бути пов'язано з особливостями синтезу цих антитіл або з тим, що технічно складно провести повне (тотальне) видалення тканин тимуса під час тимектомії як відкритим, так і торакоскопичним методом.

Привертає увагу й достовірний зв'язок між наявністю антитіл до SOX1 та наявністю супутнього автоімунного тиреоїдиту, $p < 0,05$. Подібний зв'язок виявлено й між цією супутньою патологією та титром антитіл до MuSK, $p < 0,05$. Це може бути опосередкованим свідченням потенційного розвитку overlap-синдрому між автоімунним тиреоїдитом та міастенією.

Резюме

Отже, основним імунологічним маркером розвитку міастенії є антитіла до AchR, що виявляються в 68,1% хворих (у т.ч. у 73,5% з генералізованою та в 45,7% з очною формою).

Другим за частотою виявлення маркером є антитіла до MuSK, що виявляються в 16% загальної кількості хворих. Зазначені антитіла не було виявлено у хворих на очну міастенію.

У хворих одночасно не визначалися антитіла до AchR та MuSK. Ураховуючи ці дані, доцільно проводити послідовне імунологічне обстеження хвори на міастенію: спочатку визначення антитіл до AchR, а при їх відсутності – до MuSK.

Зростання титру антитіл до AchR асоціювалося зі зростанням глибини клінічних проявів. При цьому підвищувався й клас генералізованої міастенії за MGFA. Збільшення титру антитіл до MuSK призводило до погіршення клінічних проявів у хворих з підкласом В генералізованої міастенії - зростали симптоми бульбарних та/або орофациальних проявів.

Антитіла до титину є маркерами патологічних змін тимуса, що можуть виявлятися на доклінічних етапах. Пацієнтам з міастенією, в яких при проведенні візуалізації органів переднього середостіння не виявлено змін з боку тимуса, доцільно додатково визначати наявність антитіл до титину.

За даними нашого дослідження, антитіла до SOX1 виявлялися у хворих з коморбідною патологією ендокринної системи, зокрема з автоімунним тиреоїдитом.

Основні положення та результати цього розділу висвітлено в таких публікаціях:

1. Кальбус ОІ. Імунологічні підтипи міастенії серед дорослих хворих в Україні. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018; 1 (118): 44-46.
2. Кальбус ОІ. Клініко-імунологічні співставлення у хворих на міастенію. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018; 1 (10): 135-138.
3. Кальбус ОІ. Прогнозування тяжкості перебігу міастенії. Український медичний часопис. 2019; 5 (2) (133): 27-30.
4. Кальбус ОІ. Імунологічні маркери розвитку міастенії. Український медичний часопис. 2019; 2 (2) (130): 24-26.
5. Кальбус ОІ, Школьник ВМ, Погорєлов ОВ, Бараненко ОМ, Шастун НП, 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.
6. Kalbus O. Immunological subtypes of myasthenia gravis among Ukrainian population (pilot study). European Journal of Neurology. 2016; 23: P21149.

РОЗДІЛ 6

ПОКАЗНИКИ ОКСИДАНТНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНУ МІАСТЕНІЮ

Загальна кількість обстежених на вміст білкових ферментів складалася з хворих на генералізовану форму міастенії, також для порівняння додатково обстежено 10 майже здорових осіб, що сформували групу контролю.

Рівень загального білка крові коливався серед усіх обстежених від 62,9 г/л до 95,0 г/л і становив у групі контролю 77,5 (4,59) г/л – М (SD), а серед хворих на генералізовану форму міастенії – 75,9 (7,23) г/л, без статистично значущих розбіжностей між генералізованою формою та контролем, між класами (рис. 6.1) та підкласами захворювання ($p > 0,05$).

Показники оксидантного, нітрозативного стресу і білки теплового шоку залежно від класу/підкласу захворювання наведено в табл. 6.1.

Рівень сульфгідрильних груп (SH-груп) серед усіх обстежених хворих на генералізовану форму міастенії був статистично значуще ($p < 0,001$) нижчим порівняно з контрольною групою. Визначено статистично високозначущі розбіжності ($p < 0,001$) порівняно з контролем усіх досліджених класів захворювання (рис. 6.2). Найменший рівень SH-груп спостерігається в IV класі захворювання, який статистично значуще відрізняється від II класу ($p < 0,001$), але не має розбіжностей порівняно з III класом ($p > 0,05$). У III та IV класах міастенії показники у В підкласах нижчі порівняно з А підкласами, але без статистично значущих розбіжностей ($p > 0,05$).

Середній рівень глутатіонзалежних ферментів (ГПО, ГР, ГТ) у хворих на генералізовану форму міастенії загалом не відрізнявся від показників групи контролю, однак виявились певні розбіжності за класами (рис. 6.3).

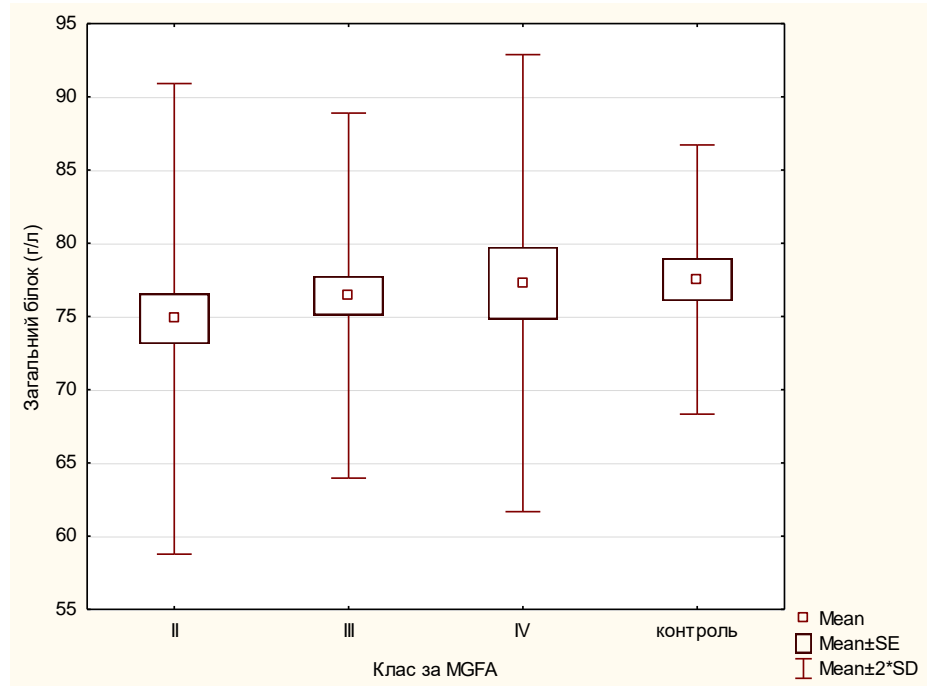


Рис. 6.1. Середній рівень загального білка крові (г/л) залежно від класу захворювання (М – середня арифметична, SE – стандартна похибка, SD – стандартне відхилення)

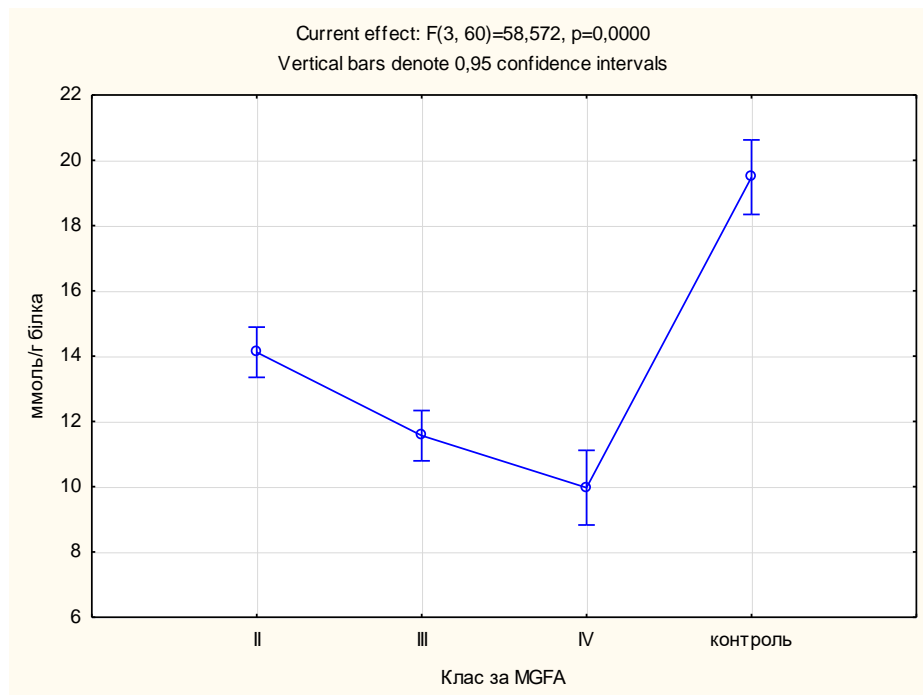


Рис. 6.2. Середній рівень SH-групи (ммоль/г білка) залежно від класу захворювання (середня арифметична та 95 % ДІ)

Таблиця 6.1

Середній рівень показників оксидантного, нітрозативного стресу і білки теплового шоку хворих на генералізовану форму міастенії

Показники M (SD)	Генералізована форма										Конт- роль n=10	P
	Всього n=147	II-A n=37	II-B n=15	Клас II n=52	III-A n=35	III-B n=29	Клас III n=64	IV-A n=14	IV-B n=17	Клас IV n=31		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
SH-групи, ммоль/г білка	12,3 (2,28)*	14,2 (1,51)	13,9 (0,83)	14,1 (1,35)	11,8 (2,02)	10,6 (1,58)	11,6 (1,96)	10,2 (1,57)	9,7 (1,32)	10,0 (1,4)	19,5 (2,57)	$p < 0,001$ $p_{II-K} < 0,001$ $p_{III-K} < 0,001$ $p_{IV-K} < 0,001$ $p_{II-III} = 0,001$ $p_{II-IV} < 0,001$
ГПО, ммоль/(хв×г білка)	1,7 (0,73)	2,4 (0,4)	2,5 (0,61)	2,4 (0,46)	1,4 (0,44)	1,2 (0,32)	1,3 (0,42)	1 (0,45)	1,1 (0,58)	1,0 (0,49)	2,1 (0,56)	$p < 0,001$ $p_{II-K} < 0,001$ $p_{IV-K} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,001$ $p_{II-IV} < 0,001$
ГР, мкмоль/ (хв×г білка)	0,9 (0,21)	1,1 (0,08)	1,0 (0,07)	1,0 (0,08)	0,8 (0,15)	0,8 (0,17)	0,8 (0,15)	0,7 (0,2)	0,6 (0,25)	0,6 (0,22)	0,9 (0,07)	$p < 0,001$ $p_{II-K} = 0,026$ $p_{IV-K} = 0,003$ $p_{II-III} = 0,001$ $p_{II-IV} < 0,001$ $p_{III-IV} = 0,043$
ГТ, мкмоль/(хв×г білка)	1,4 (0,51)	1,7 (0,19)	1,6 (0,1)	1,7 (0,17)	1,4 (0,67)	1,1 (0,33)	1,3 (0,62)	0,9 (0,26)	0,8 (0,31)	0,9 (0,28)	1,4 (0,43)	$p < 0,001$ $p_{IV-K} = 0,047$ $p_{II-IV} < 0,001$

Продовження табл. 6.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
GSH, МКМОЛЬ/Л	16,4 (4,98)*	20,0 (2,67)	20,1 (2,19)	20,0 (2,5)	15,8 (4,69)	12,3 (1,66)	15,0 (4,43)	11,5 (3,23)	11,6 (6,42)	11,5 (4,79)	28,7 (1,6)	$p < 0,001$ $p_{II-K} < 0,001$ $p_{III-K} < 0,001$ $p_{IV-K} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,001$ $p_{II-IV} < 0,001$
GSSG, МКМОЛЬ/Л	8,1 (2,22)*	6,2 (0,81)	6,8 (0,57)	6,3 (0,79)	8,0 (1,7) #	11,1 (2,33)#	8,7 (2,23)	10,1 (1,6)	10,6 (0,95)	10,4 (1,27)	4,7 (0,57)	$p < 0,001$ $p_{III-K} < 0,001$ $p_{IV-K} < 0,001$ $p_{II-III} = 0,006$ $p_{II-IV} < 0,001$ $p_{III-IV} = 0,014$
HSP70, у.о./г білка	16,7 (5,65)	21,9 (3,48)	20,6 (4,86)	21,6 (3,83)	14,4 (2,23)	16,2 (6,58)	14,8 (3,56)	9,9 (4,11)	10,9 (3,5)	10,4 (3,63)	13,6 (0,8)	$p < 0,001$ $p_{II-K} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,001$ $p_{II-IV} < 0,001$ $p_{III-IV} = 0,015$
Нітротирозин, у.о. / г білка	12,3 (7,41)*	7,9 (2,58)	7,5 (1,98)	7,8 (2,39)	12,7 (4,88)	13,3 (8,67)	12,9 (5,7)	20,6 (9,95)	21,5 (10,93)	21,1 (9,87)	5,8 (0,9)	$p < 0,001$ $p_{III-K} = 0,011$ $p_{IV-K} < 0,001$ $p_{II-III} = 0,023$ $p_{II-IV} < 0,001$ $p_{III-IV} = 0,002$

Примітки. p – розбіжності між класами за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA; при виявленні розбіжностей, парні порівняння за критерієм Шеффе: p_{II-K} – між II класом та контролем; p_{III-K} – між III класом та контролем;

p_{IV-K} – між IV класом та контролем; p_{II-III} – між II та III класом; p_{II-IV} – між II та IV класом; p_{III-IV} – між III та IV класом;

* – $p < 0,05$ розбіжності між генералізованою формою міастенії та контролем за критерієм Стьюдента;

– $p < 0,05$ розбіжності між підкласами одного класу за критерієм Шеффе

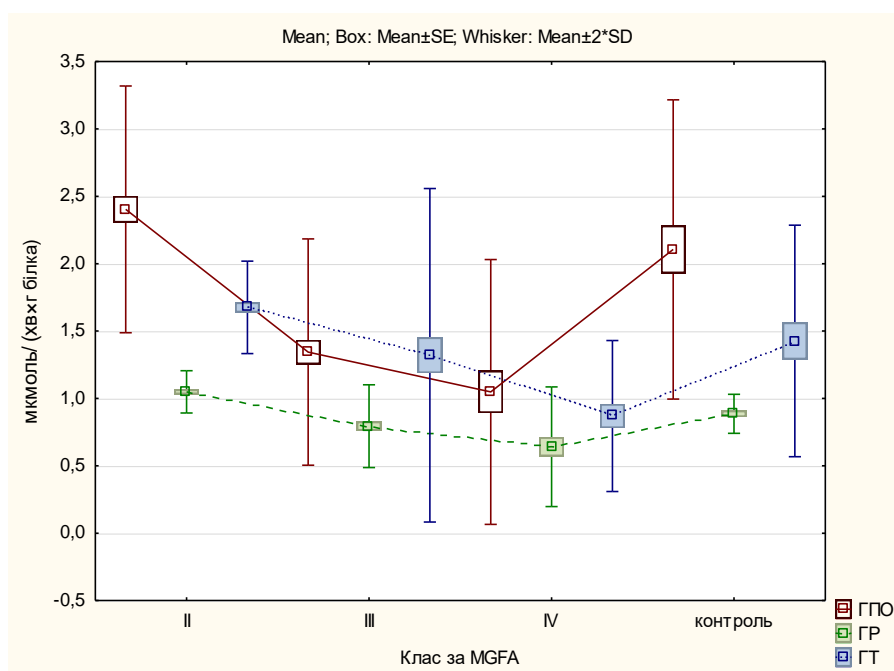


Рис. 6.3. Середній рівень глутатіонзалежних ферментів (мкмоль/(хв×г білка)) залежно від класу захворювання (М – середня арифметична, SE – стандартна похибка, SD – стандартне відхилення)

Аналізуючи показники ГПО, виявлено, що при порівнянні з практично здоровими людьми його середній рівень не відрізняється від показників групи контролю лише серед пацієнтів з II класом міастенії, щодо ГР – серед пацієнтів з III класом, а для ГТ виявлено розбіжності порівняно з контролем лише для IV класу ($p < 0,001$).

Хворі з IV класом міастенії мають статистично значущо менші рівні глутатіонзалежних ферментів як порівняно з контролем ($p < 0,001$), так і порівняно з показниками серед інших класів захворювання: для ГПО та ГТ – порівняно з II, для ГР – порівняно з II та III; $p < 0,05$.

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 простежується і при аналізі показників за класами захворювання (рис. 6.4).

Для відновленого глутатіону виявлено розбіжності між показниками серед усіх класів генералізованої міастенії порівняно з контрольною групою, де спостерігався суттєво більший його рівень ($p < 0,001$). Для окисненого глутатіону встановлено подібні розбіжності для всіх класів, окрім класу II, де показник статистично значуще не відрізнявся від групи контролю ($p > 0,05$). У пацієнтів з класом II генералізованої міастенії середні значення GSH та GSSG суттєво відрізнялися від груп інших обстежених хворих ($p < 0,01$). Показники пацієнтів з класом IV міастенії відрізнялися від показників інших класів за рівнем GSSG. Найвищий рівень відновленого глутатіону визначався у III-B підкласі (рис. 6.5), це єдиний випадок наявності розбіжностей ($p = 0,004$) між підкласами одного класу серед досліджених білків та ферментів.

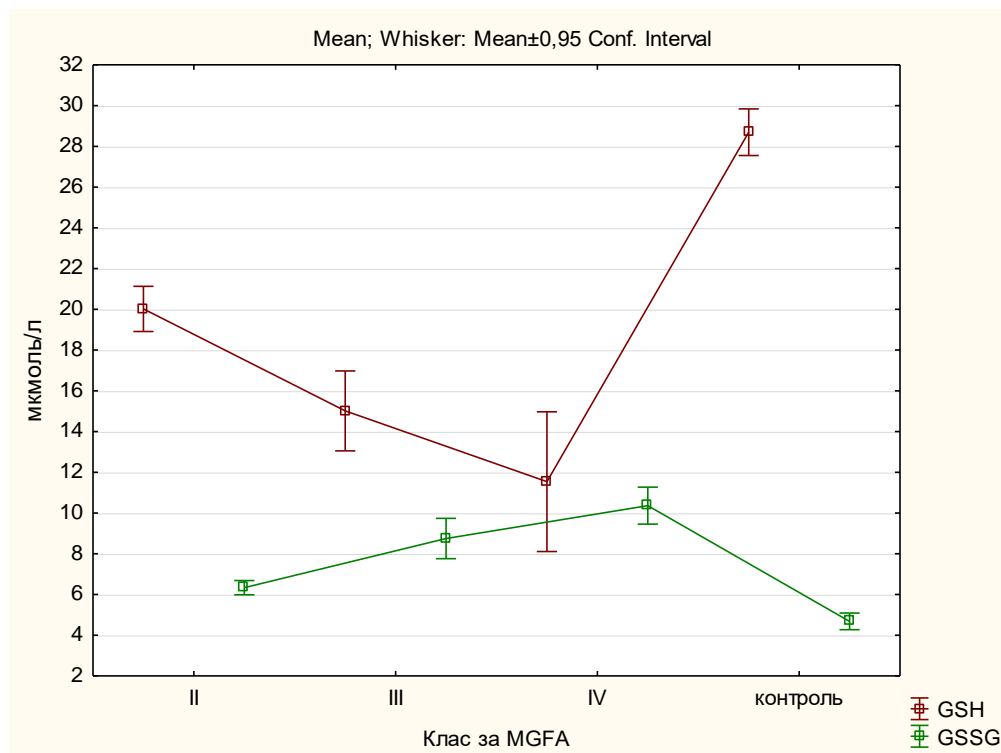


Рис. 6.4. Середній рівень відновленого та окисненого глутатіону (мкмоль/л) залежно від класу захворювання (середня арифметична та 95 % ДІ)

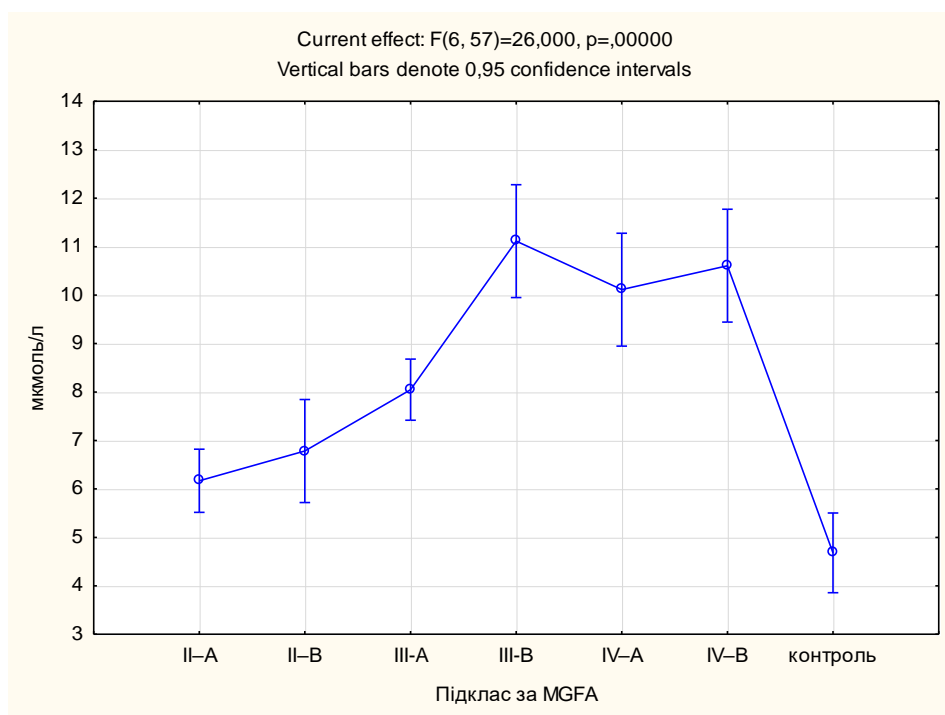


Рис. 6.5. Середній рівень окисненого глутатіону (мкмоль/л) залежно від підкласу захворювання (середня арифметична та 95 % ДІ)

Отже, аналізуючи отримані дані, доходимо висновку, що при генералізованій міастенії відбувається пригнічення синтезу відновленого глутатіону та його ферментів, з посиленням цього пригнічення при наростанні ступеня клінічних проявів захворювання.

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

Щодо білків теплового шоку, то при міастенії лише у хворих IV класу пригнічується синтез відповідного білка масою 70 кДа (HSP70) (рис. 6.6), однак статистично значущих розбіжностей між показниками відповідної групи та контролем не визначено ($p > 0,05$).

Водночас рівень білка теплового шоку у хворих II класу міастенії суттєво перевищує показник контрольної групи ($p < 0,01$).

Таким чином, рівні білків теплового шоку, що характеризуються здатністю модулювати різні види імунітету, підвищуються при менш тяжких формах захворювання, тобто можуть відігравати певну роль

безпосередньо в запуску розвитку захворювання, проте не впливають на ступінь його клінічних проявів.

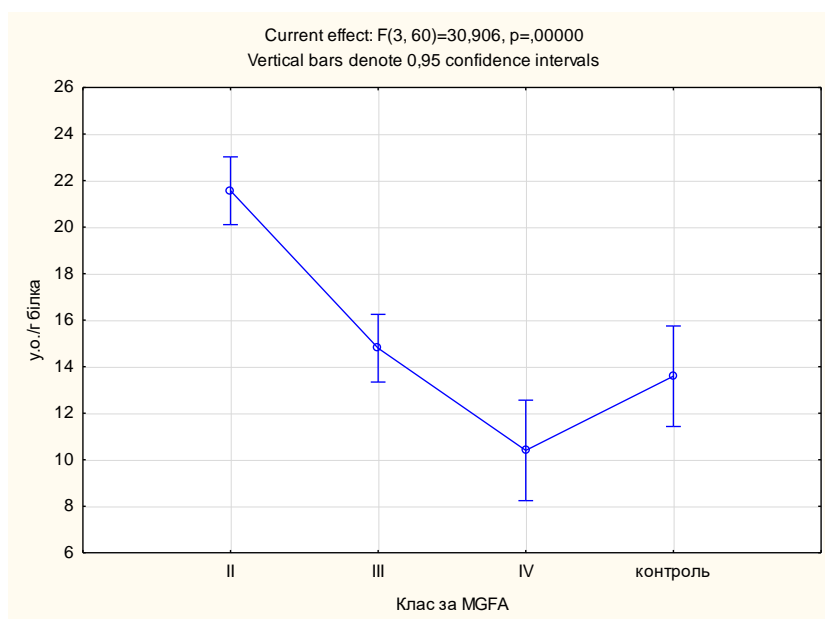


Рис. 6.6. Середній рівень HSP70 (у.о./г білка) залежно від класу захворювання (середня арифметична та 95 % ДІ)

Підвищення рівня нітротирозину (рис. 6.7), що є однією з основних ознак посилення процесів нітросинового стресу, спостерігається у хворих на міастенію з класами III та IV захворювання ($p < 0,05$ порівняно з контролем).

Обмеження реакцій нітросинового стресу більшою мірою проявляється в II класі захворювання на міастенію ($p < 0,05$ порівняно з III та IV класами), меншою - у III ($p = 0,002$ порівняно з IV класом).

Тобто, паралельно з підвищенням активності реакцій оксидантного стресу, що супроводжують наростання клінічних проявів, і ступеня тяжкості генералізованої міастенії, відбувається посилення реакцій нітросинового стресу.

У рамках проведення дисперсійного аналізу ANOVA оцінювали ступінь впливу незалежного фактора (клас захворювання) на

досліджувану ознаку – досліджуваний білок, фермент антиоксидантної системи (К, %).

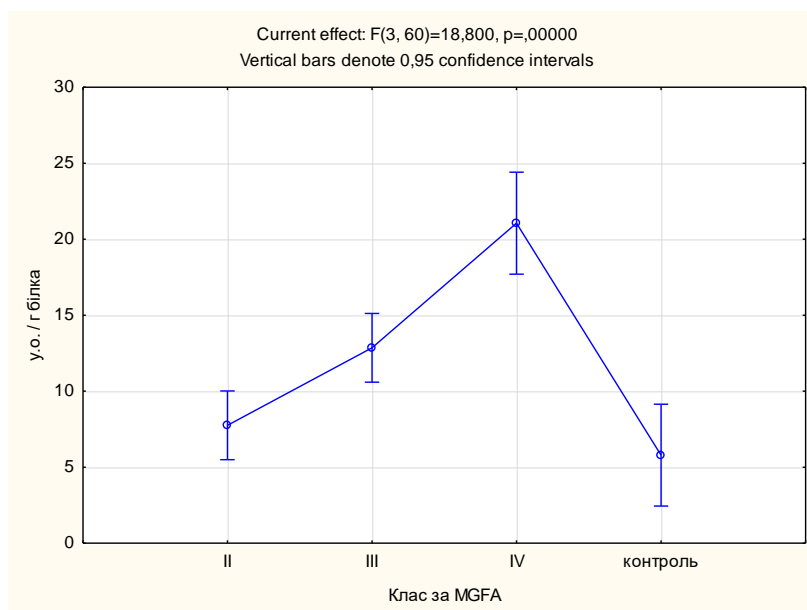


Рис. 6.7. Середній рівень нітротирозину (у.о./г білка) залежно від класу захворювання (середня арифметична та 95 % ДІ)

Установлено, що найвагоміший ступінь впливу класу міастенії на варіабельність показників оксидантного стресу та білків теплового шоку був на коливання SH-групи (К=75,45 %; $p < 0,001$), далі в порядку зменшення - вплив на окиснений та відновлений глутатіон (відповідно К=73,24 % та К=72,29 %; $p < 0,001$), HSP (К=62,08 %; $p < 0,001$), ГПО (К=60,34 %; $p < 0,001$), ГР (К=56,66 %; $p < 0,001$), нітротирозамін (К=48,58 %; $p < 0,001$) та найменший - на ГТ-глутатіон-S-трансферазу (К=32,0 %; $p = 0,001$).

Таким чином, аналізуючи отримані дані, доходимо висновку, що при генералізованій міастенії, при посиленні ступеня її тяжкості розвивається стан хронічного оксидантного стресу, показником якого є зниження активності ферментів-антиоксидантів та підвищення ферментів промоторів метаболічних перетворень.

Ці залежності підтверджуються і при кореляційному аналізі. За ранговим кореляційним аналізом визначено, що з класом та підкласом захворювання за MGFA корелюють ГПО (коефіцієнти рангової

кореляції Спірмена відповідно $\rho=-0,44$ та $\rho=-0,44$; $p<0,001$); ГР (відповідно $\rho=-0,60$ та $\rho=-0,61$; $p<0,001$); ГТ-глутатіон-S-трансфераза (відповідно $\rho=-0,53$ та $\rho=-0,54$; $p<0,001$) та білок теплового шоку HSP70 (відповідно $\rho=-0,74$ та $\rho=-0,71$; $p<0,001$).

Крім того, показники оксидантного стресу і білки теплового шоку корелюють з клініко-неврологічним станом та показниками якості життя хворих на міастенію, що оцінені за кількісною шкалою міастенії (QMG), шкалою повсякденної активності (MG-ADL), втомлюваності (FSS) та оцінками якості життя (MG-QoL-15) (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

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

Показники	Шкали оцінки клініко-неврологічного стану							
	QMG		MG ADL		FSS		MG-QoL15	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
SH-групи	- 0,69	<0,001	- 0,62	<0,001	- 0,42	0,001	- 0,62	<0,001
ГПО	- 0,78	<0,001	- 0,61	<0,001	- 0,38	0,004	- 0,49	<0,001
ГР	- 0,74	<0,001	- 0,69	<0,001	- 0,54	<0,001	- 0,62	<0,001
ГТ	- 0,67	<0,001	- 0,47	<0,001	- 0,28	0,044	- 0,44	0,001
GSH	- 0,61	<0,001	- 0,55	<0,001	- 0,27	0,046	- 0,38	0,004
GSSG	0,72	<0,001	0,65	<0,001	0,36	0,007	0,49	<0,001
HSP70	- 0,65	<0,001	- 0,56	<0,001	- 0,33	0,013	- 0,46	<0,001
Нітротирозин	0,59	<0,001	0,57	<0,001	0,46	<0,001	0,50	<0,001

Тяжкий перебіг міастенії (за даними оцінки за QMG) мав прямі зв'язки з рівнем нітротирозину та окисненого глутатіону, тоді як з іншими ферментами антиоксидантної системи визначено переважно наближені до сильних та сильні зворотні зв'язки (чим більший вміст

білка, отже вищий рівень оксидантного стресу, тим гірше стан хворого на міастенію).

Для кількісної шкали міастенії найсильніший зв'язок визначено з ГПО ($\rho=-0,78$; $p<0,001$); для шкали повсякденної активності та шкали втомлюваності – з ГР (відповідно $\rho=-0,69$ та $\rho=-0,54$; $p<0,001$); для якості життя – з SH-групами та ГР (однакові коефіцієнти кореляції $\rho=-0,62$; $p<0,001$).

Виявлено статистично значущі кореляційні зв'язки, переважно середньої сили, між рівнями досліджених ферментів антиоксидантної системи та показниками оцінки за нейропсихологічними шкалами (табл. 6.3). Винятком є статистично незначущий зв'язок ГПО з рівнем реактивної тривожності ($p>0,05$).

Таблиця 6.3

Кореляційний зв'язок показників оксидантного стресу і білків теплового шоку з психоемоційним станом хворих на генералізовану міастенію (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена ρ)

Показники	Нейропсихологічні шкали					
	Оцінка депресії за шкалою Бека (BDI)		Оцінка тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна (STAI)			
			реактивна тривожність		особистісна тривожність	
	ρ	P	P	p	ρ	P
SH-групи	-0,56	<0,001	-0,40	0,003	-0,45	0,001
ГПО	-0,46	<0,001	-0,26	0,059	-0,38	0,004
ГР	-0,61	<0,001	-0,46	<0,001	-0,52	<0,001
ГТ	-0,42	0,002	-0,33	0,015	-0,35	0,010
GSH	-0,41	0,002	-0,29	0,035	-0,36	0,008
GSSG	0,59	<0,001	0,40	0,003	0,49	<0,001
HSP70	-0,42	0,002	-0,28	0,040	-0,33	0,016
Нітротирозин	0,46	0,001	0,31	0,025	0,35	0,010

Як видно з табл.6.3, з рівнем депресії, визначеним за шкалою Бека, найбільш сильні кореляції мають ГР ($\rho=-0,61$; $p<0,001$) та GSSG

($\rho=0,59$; $p<0,001$). Подібна ситуація характерна й для показників реактивної й особистісної тривожності.

Слабкий вплив на психоемоційний стан серед досліджених ферментів мають ГПО, GSH, HSP70, а саме на рівень реактивної тривожності, тоді як зв'язок між цими білками та рівнем особистісної тривожності сягає середнього рівня.

Психоемоційний фон хворих на міастенію підвищується зі зростанням більшості досліджених антиоксидантних ферментів, тоді як зростання рівня окисненого глутатіону та нітротирозину призводять до його пригнічення (прямі зв'язки між показниками).

Незначно корелюють з показниками оксидантного стресу й імунологічні маркери міастенії. Так, з антитілами до MuSK та SOX1 статистично значущих кореляційних зв'язків не визначено. Для антитіл до AchR визначено зв'язок його титру з ГР ($\rho=-0,33$; $p=0,013$).

Найбільшу кількість зв'язків з показниками оксидантного стресу мають антитіла до титину: з ГТ ($\rho=0,28$; $p=0,040$), HSP ($\rho=0,30$; $p=0,029$) та нітротирозином ($\rho=-0,29$; $p=0,031$).

Взаємозв'язки показників оксидантного й нітрозативного стресу та білків теплового шоку у хворих на генералізовану міастенію представлені в табл. 6.4 та на рис. 6.8.

Як видно з табл.7.4, загальний білок крові серед досліджених ферментів корелює лише з нітротирозином ($r=0,34$; $p=0,005$), решта досліджених біохімічних показників достовірно корелюють між собою. Виняток становить відсутність зв'язку між показниками білків теплового шоку HSP70 та SH-групи ($p>0,05$).

Сульфгідрильні групи сильним прямим зв'язком корелюють з відновленим глутатіоном ($r=0,83$; $p<0,001$), зворотнім – з окисненим глутатіоном ($r=-0,80$; $p<0,001$).

Сильний зв'язок зворотного напрямку визначено між нітротирозином та відновленим глутатіоном ($r=-0,71$; $p<0,001$),

нітротирозином та відновленим глутатионом ($r=-0,71$; $p<0,001$), відновленим та окисненим глутатионом ($r=-0,82$; $p<0,001$).

Таблиця 6.4

Кореляційна матриця взаємозв'язків показників оксидантного і нітрозативного стресу та білків теплового шоку у хворих на генералізовану міастенію (коефіцієнти парної кореляції Пірсона r)

Показники	Загальний білок	SH-групи	ГПО	ГР	ГТ	GSH	GSSG	HSP70	Нітротирозин
Загальний білок		-0,13	-0,11	-0,21	-0,19	-0,09	0,06	-0,22	0,34*
SH-групи	-0,13		0,54*	0,49*	0,37*	0,83*	-0,80*	0,20	-0,60*
ГПО	-0,11	0,54*		0,65*	0,58*	0,62*	-0,69*	0,63*	-0,64*
ГР	-0,21	0,49*	0,65*		0,40*	0,50*	-0,67*	0,68*	-0,71*
ГТ	-0,19	0,37*	0,58*	0,40*		0,45*	-0,48*	0,50*	-0,49*
GSH	-0,09	0,83*	0,62*	0,50*	0,45*		-0,82*	0,30*	-0,71*
GSSG	0,06	-0,80*	-0,69*	-0,67*	-0,48*	-0,82*		-0,42*	0,68*
HSP70	-0,22	0,20	0,63*	0,68*	0,50*	0,30*	-0,42*		-0,64*
Нітротирозин	0,34*	-0,60*	-0,64*	-0,71*	-0,49*	-0,71*	0,68*	-0,64*	

Примітки. * – $p<0,05$; червоні відтінки – зворотні зв'язки, сині – прямі;

$p \leq$ 0,001 0,010 0,025 0,050 0,100 0,150 0,200 0,350 0,500 1

Білок теплового шоку HSP70 корелює як з глутатіонзалежними ферментами (з ГПО – $r=0,63$; $p<0,001$; з ГР – $r=0,68$; $p<0,001$; ГТ – $r=0,50$; $p<0,001$), так і з показником нітрозативного стресу (з нітротирозином $r=-0,64$; $p<0,001$).

Отже, як видно з рис.6.8, при генералізованій міастенії білки теплового шоку HSP70 прямими зв'язками пов'язані з показниками оксидантного стресу, зворотними – з показниками нітрозативного стресу.

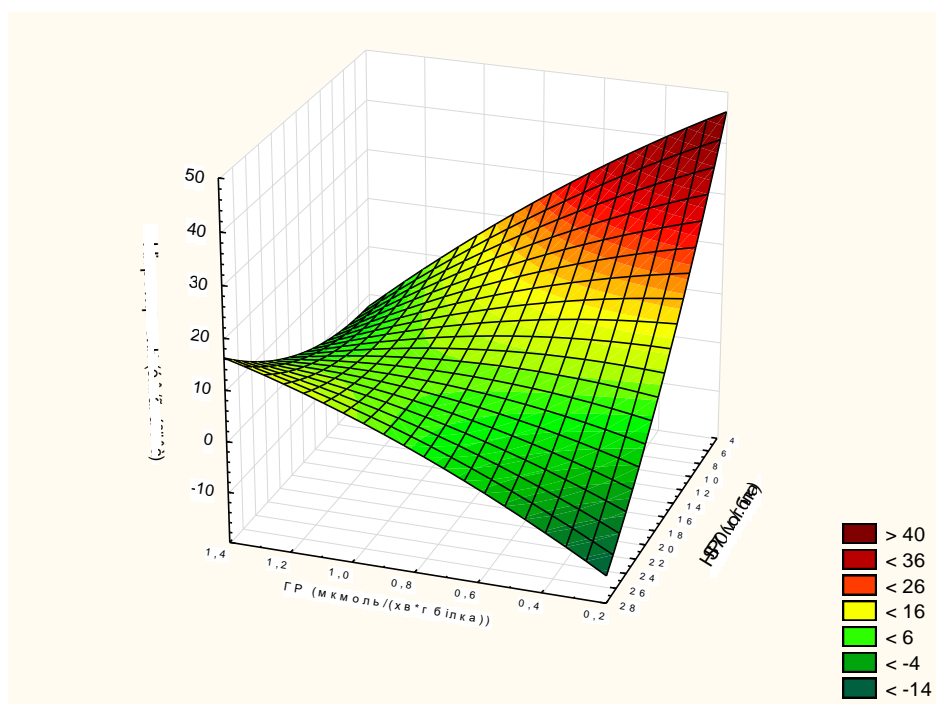


Рис. 6.8. Зв'язок між показниками оксидантного (глутатіонредуктаза) і нітрозативного стресу (нітротирозин) та білків теплового шоку (HSP70) у хворих на генералізовану міастенію

Треба зазначити, що парціальні коефіцієнти кореляції, які, на відміну від парних, очищені від впливу інших корелянтів, указують на менш вагомні зв'язки між показниками оксидантного і нітрозинового стресу та білками теплового шоку у хворих на генералізовану міастенію (табл. 7.5).

Так, сильний парний зв'язок між сульфгідрильними групами та окисненим глутатіоном має середню силу після очищення від впливу інших чинників (парціальний $r=0,34$; $p=0,009$).

Глутатіон-S-трансфераза статистично значуще не корелює з жодним з вивчених показників, ГПО корелює лише з білком теплового шоку масою 70 кДа (парціальний $r=0,31$; $p=0,017$), відновлений глутатіон корелює з окисненим середнім зворотнім зв'язком (парціальний $r=-0,37$; $p=0,004$).

Таблиця 6.5

Парціальні кореляційні зв'язки показників оксидантного і нітрозативного стресу та білків теплового шоку у хворих на генералізовану міастенію (кофіцієнти парціальної кореляції r)

Показники	Показники оксидантного і нітрозативного стресу та білки теплового шоку															
	SH-групи		ГПО		ГР		ГТ		GSH		GSSG		HSP70		Нітро-тирозин	
	r	p	r	p	r	p	R	p	r	p	R	p	r	p	r	p
SH-групи			0,01	0,919	0,09	0,511	0,02	0,911	0,42	0,001	-0,34	0,009	-0,24	0,071	-0,05	0,709
ГПО	0,01	0,919			0,15	0,277	0,25	0,062	0,16	0,221	-0,17	0,189	0,31	0,017	0,08	0,554
ГР	0,09	0,511	0,15	0,277			-0,16	0,223	-0,24	0,068	-0,35	0,007	0,34	0,010	-0,31	0,016
ГТ	0,02	0,911	0,25	0,062	-0,16	0,223			0,03	0,798	-0,08	0,547	0,23	0,085	-0,06	0,650
GSH	0,42	0,001	0,16	0,221	-0,24	0,068	0,03	0,798			-0,37	0,004	-0,16	0,231	-0,44	<0,001
GSSG	-0,34	0,009	-0,17	0,189	-0,35	0,007	-0,08	0,547	-0,37	0,004			-	0,979	-0,09	0,484
HSP70	-0,24	0,071	0,31	0,017	0,34	0,010	0,23	0,085	-0,16	0,231	-	0,979			-0,38	0,003
Нітро-тирозин	-0,05	0,709	0,08	0,554	-0,31	0,016	-0,06	0,650	-0,44	0,000	-0,09	0,484	-0,38	0,003		

Очищена залежність між білками теплового шоку HSP70 з глутатіонзалежними ферментами становить: з ГПО – парціальний $r=0,31$; $p=0,017$; з ГР – $r=0,34$; $p=0,010$; з ГТ – відсутній статистично значущий зв'язок ($p>0,05$).

Очищена кореляція білків теплового шоку HSP70 з нітротирозином теж менша і становить $r=-0,38$ ($p=0,003$), однак і за парціальними коефіцієнтами кореляції простежується взаємозв'язок між білками теплового шоку HSP70 та показниками оксидантного стресу у хворих на генералізовану міастенію (прямі зв'язки – збільшення одних призводить до збільшення й інших) і з показниками нітросинового стресу (зворотні зв'язки – збільшення HSP70 супроводжується зменшенням нітротирозину).

Ураховуючи наявність складних взаємозв'язків у групі показників оксидантного і нітрозативного стресу, білків теплового шоку та в групі показників клініко-неврологічного стану хворих на міастенію, було проведено канонічний кореляційний аналіз між двома зазначеними наборами показників (табл. 6.6), який дозволив визначити їх взаємний ступінь впливу.

У результаті канонічного кореляційного аналізу розраховано чотири канонічні корені, з яких лише перший виявився статистично значущим ($p<0,001$) й аналізувався в подальшому.

Отриманий канонічний корінь витягає 100 % дисперсії з лівої множини показників (клініко-неврологічних характеристик) та 74,45 % дисперсії з правої множини показників (біохімічних показників, пов'язаних з оксидантним стресом). Отже, змінні включені у відповідні групи, які можуть пояснити відповідно 100 % та 74,45 % своєї внутрішньогрупової мінливості.

Частка спільної надмірності показує, наскільки варіабельність показників однієї множини показників пояснюється іншою групою. Згідно з отриманими даними визначено, що біохімічні показники, які

пов'язані з оксидантним стресом, пояснюють 50,67 % варіабельності клініко-неврологічного стану хворих на генералізовану міастенію; у свою чергу біохімічна група білкових змінних пояснюється в 45,21 % випадків варіабельністю показників клініко-неврологічного обстеження хворих.

Таблиця 6.6

Результати канонічного кореляційного аналізу між групою біохімічних показників (оксидантного і нітрозативного стресу, білків теплового шоку) та клініко-неврологічними характеристиками хворих на генералізовану форму міастенії (шкали QMG, MG ADL, FSS та MG-QoL15)

Показники	Канонічні ваги	Факторна структура	Пояснена дисперсія	Спільна надмірність
<i>Ліва множина показників (клініко-неврологічних характеристики)</i>				
Шкала QMG	0,853	0,990	100,0 %	50,67 %
MG-QoL15	0,143	0,728		
Шкала MG ADL	0,037	0,810		
Шкала FSS	0,038	0,588		
<i>Права множина показників (біохімічні показники, пов'язані з оксидантним стресом)</i>				
Загальний білок	-0,034	0,205	74,45 %	45,21 %
SH-групи	-0,092	-0,817		
ГПО	-0,280	-0,868		
ГР	-0,495	-0,934		
ГТ	-0,145	-0,652		
GSH	0,260	-0,716		
GSSG	0,142	0,841		
HSP70	-0,099	-0,824		
Нітротирозин	0,145	0,803		

Канонічні ваги показують ступінь внеску відповідного показника в значення канонічної змінної. Найбільший внесок у групу показників лівої множини (клініко-неврологічних характеристик хворих на міастенію) забезпечують показники кількісної шкали міастенії (QMG) та оцінки

якості життя (MG-QoL15), а далі - практично з однаковим внеском – показники оцінки за шкалами FSS та MG-ADL.

У значення канонічної змінної біохімічних показників, пов'язаних з оксидантним стресом, найбільший внесок забезпечують глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидаза, а далі, у порядку зменшення – GSH, ГТ, нітротирозин, GSSG, HSP70, SH-групи та загальний білок.

Факторна структура (навантаження канонічних факторів) означає кореляції між канонічною змінною та окремими показниками з відповідної групи.

У лівій множині даних найбільший кореляційний зв'язок спостерігається між канонічною змінною клініко-неврологічних характеристик, а саме показниками оцінки за шкалою QMG та шкалою MG-ADL.

У правій множині - між канонічною змінною біохімічних показників - з ГР, ГПО та окисненим глутатіоном.

Загалом коефіцієнт канонічної кореляції між показниками клініко-неврологічного стану хворих на міастенію та комплексом біохімічних показників, пов'язаних з оксидантним стресом, становить $R=0,85$ ($\chi^2=81,60$; $p<0,001$).

Це дозволяє стверджувати про наявність сильного зв'язку між зваженими сумами клініко-неврологічних показників та зваженими сумами біохімічних показників (рис. 6.9) та дає підґрунтя для висновку про розвиток оксидантного стресу у хворих на міастенію.

Подальшого вивчення потребують причинно-наслідкові зв'язки між зростанням глибини клінічних проявів при генералізованій міастенії та збільшенням рівня оксидантних ферментів та, відповідно, зменшенням рівня антиоксидантних ферментів.

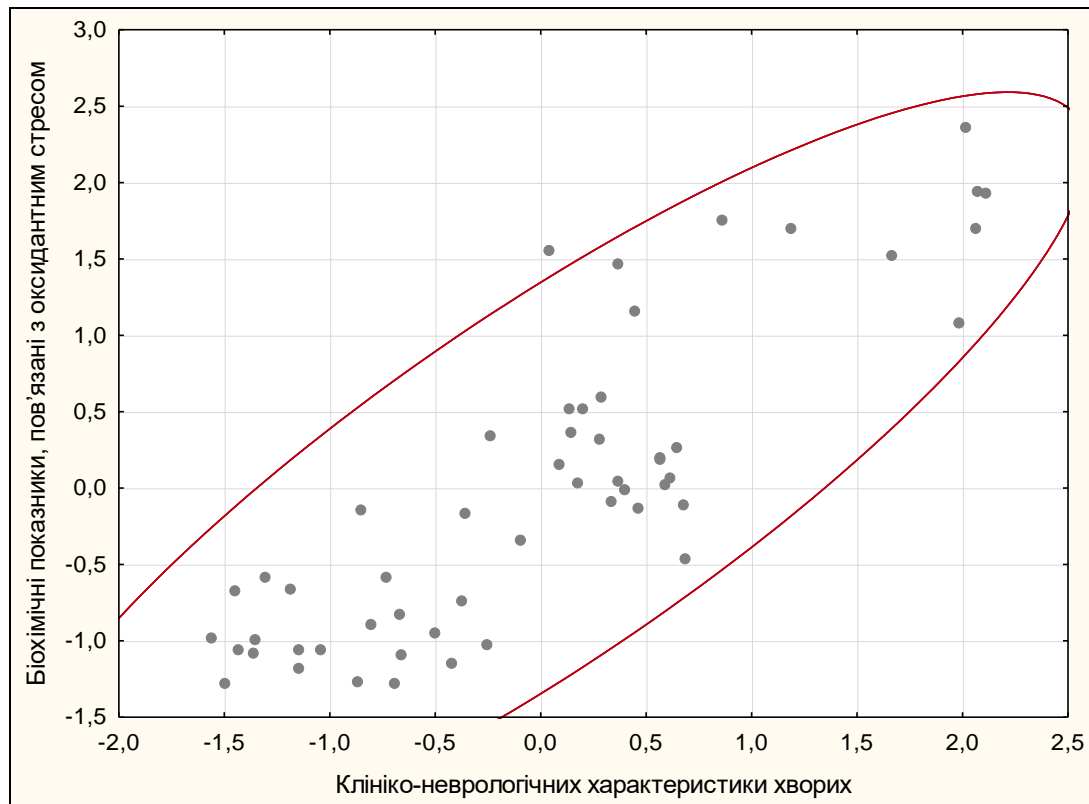


Рис. 6.9. Канонічний кореляційний взаємозв'язок між групою біохімічних показників (оксидантного і нітрозативного стресу, білків теплового шоку) та клініко-неврологічними характеристиками хворих на генералізовану форму міастенії (шкали QMG, MG ADL, FSS та MG-QoL15)

Для оцінки здатності досліджених біохімічних показників щодо прогнозу тяжкого перебігу міастенії, який визначався за шкалою QMG (від 17 балів та вище), додатково проводили ROC-аналіз (табл.6.7).

Як видно з табл. 6.7, загальний білок крові не показав наявності прогностичної здатності щодо тяжкого перебігу генералізованої форми міастенії. Ураховуючи низьку інформативність цього показника й в інших видах аналізу, можна зробити висновок про недоцільність обстеження на загальний білок крові хворих на міастенію задля прогнозування перебігу захворювання.

Дуже добру прогностичну здатність щодо передбачення тяжкого перебігу міастенії визначено у відновленого глутатіону – Se=87,5 %; Sp=97,83 %; AUC=0,890 ($p<0,001$).

Оцінка можливостей прогнозування тяжкого перебігу міастенії за показниками оксидантного і нітрозативного стресу та білками теплового шоку у хворих на генералізовану форму захворювання (операційні характеристики за даними ROC-аналізу)

Антитіла	AUC	SE AUC	95 % ДІ AUC	<i>p</i>	Se	Sp	Optimal cut-off point
Загальний білок крові	0,690	0,102	0,490 - 0,890	0,062	75,0	63,04	>76,1
SH-групи	0,970	0,021	0,930 - 1,000	<0,001	100,0	89,13	≤10,65
ГПО	0,940	0,055	0,833 - 1,000	<0,001	87,5	95,65	≤0,91
ГР	0,969	0,022	0,926 - 1,000	<0,001	100,0	86,96	≤0,73
ГТ	0,976	0,022	0,932 - 1,000	<0,001	100,0	95,65	≤0,83
GSH	0,890	0,101	0,691 - 1,000	<0,001	87,5	97,83	≤10,87
GSSG	0,948	0,031	0,888 - 1,000	<0,001	100,0	93,48	>9,85
HSP70	0,965	0,034	0,899 - 1,000	<0,001	87,5	97,83	≤8,7
Нітро-тирозин	0,940	0,061	0,822 - 1,000	<0,001	87,5	100,0	>26,33

Примітки. AUC (Area Under Curve) – площа під ROC-кривою;

SE (Standard Error) – стандартна похибка;

Se (Sensitivity) – чутливість;

Sp (Specificity) – специфічність;

Optimal cut-off point – оптимальна точка відсікання.

Інші досліджені біохімічні показники також показали відмінні операційні характеристики прогностичної цінності щодо передбачення тяжкого перебігу міастенії (площа під ROC-кривою більше 0,9).

Найкращі операційні характеристики визначено для глутатіон-S-трансферази: Se=100,0 %; Sp=95,65 %; AUC=0,976 ($p<0,001$).

Прогнозувати несприятливий перебіг захворювання можна як за показниками оксидантного і нітрозативного стресу, так і за білками

теплого шоку (рис. 6.10). Статистично значущих розбіжностей між AUC усіх кривих з відмінними операційними характеристиками не визначено ($p > 0,05$).

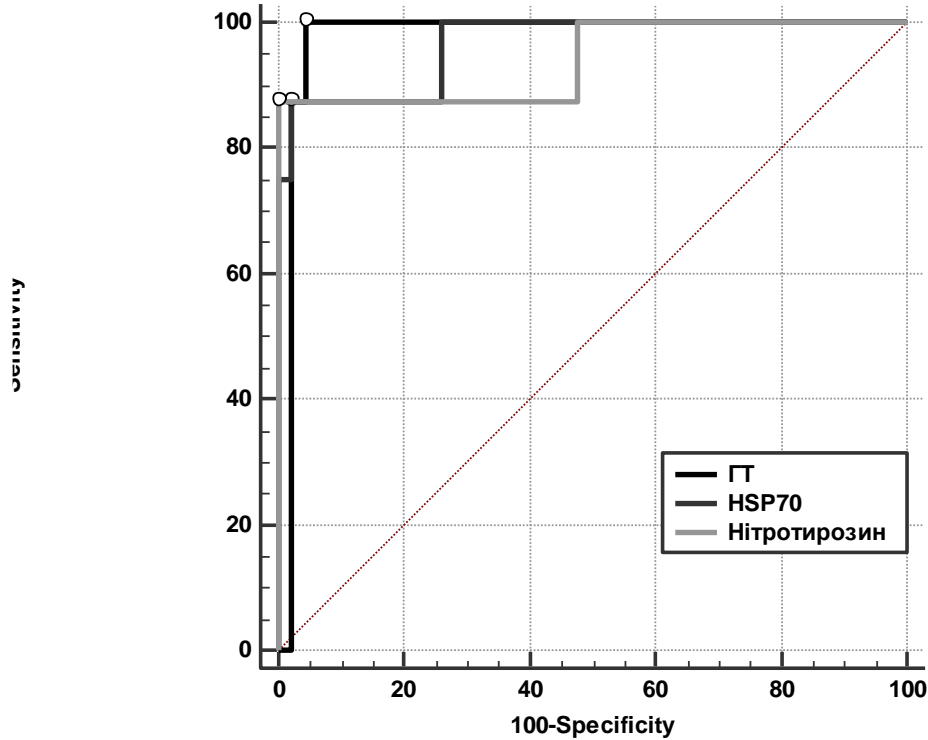


Рис. 6.10. ROC-криві прогнозування важкого перебігу генералізованої міастенії на підставі показників оксидантного і нітрозативного стресу (ГТ – глутатіон-S-трансферази та нітротирозину) та білка теплового шоку (HSP70) в обстежених хворих

Незважаючи на те, що прогностичну цінність щодо важкого перебігу генералізованої міастенії мають усі біохімічні показники, що пов'язані з оксидантним стресом, використовувати з цією метою їх на практиці недоцільно через високу вартість та складність аналізу.

Цей висновок підтверджується порівняльним аналізом прогностичної здатності найкращого біохімічного показника – глутатіон-S-трансферази та найкращого прогностичного імунологічного маркера – титру антитіл до ацетилхоліну (рис. 6.11).

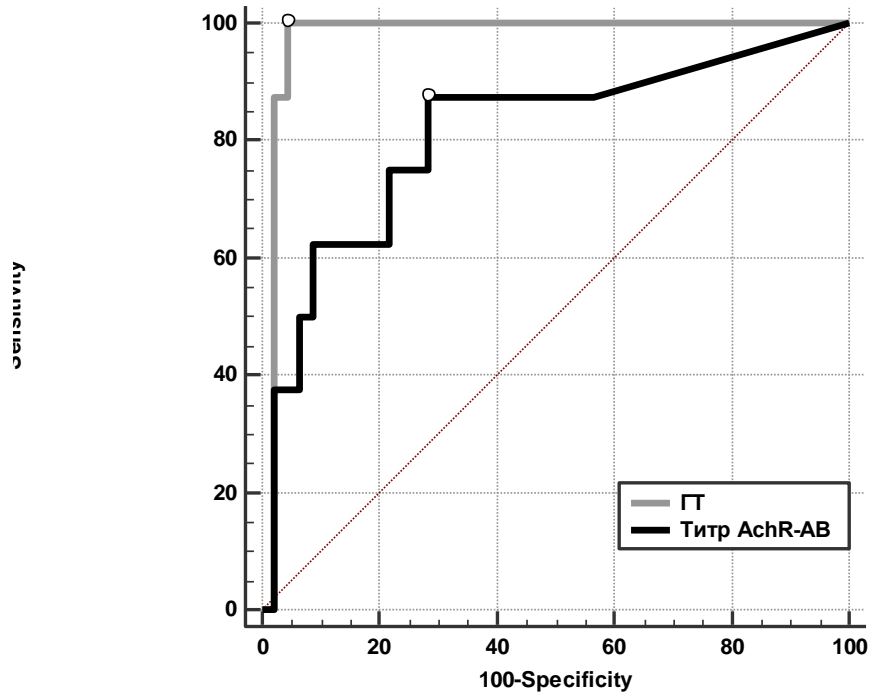


Рис. 6.11. ROC-криві прогнозування тяжкого перебігу генералізованої міастенії на підставі глутатіон-S-трансферази (ГТ) та титру антитіл до ацетилхоліну (AchR-AB) в обстежених хворих

Порівняння ROC-кривих зазначених показників між собою показало відсутність статистично значущих розбіжностей між титром антитіл до AchR та ГТ: різниця між площами під ROC-кривими становить 0,163 (95,0 % ДІ 0,032 – 0,358), $p=0,101$.

Отже, антитіла до AchR мають не гірші операційні характеристики щодо прогнозу тяжкого перебігу генералізованої міастенії і саме цей показник доцільніше використовувати з такою метою на практиці, адже визначення антитіл до AchR широко проводять у рутинній практиці, а вартість аналізу є відносно невисокою.

Показники оксидантного стресу та білки теплового шоку були переведені в бінарний вигляд відносно оптимальної точки відсікання і для них було проведено простий логістичний регресійний аналіз з розрахунком відношення шансів (ВШ (OR)) (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Відношення шансів впливу біохімічних показників, пов'язаних з оксидантним стресом, на тяжкість перебігу генералізованої міастенії залежно від їх оптимальної точки відсікання за ROC-аналізом

Показники (1 – так, 0 – ні)	ВШ (OR)	95,0 % ДІ	<i>P</i>
SH-групи $\leq 10,65$ ммоль/г білка	57,4	5,80 - 567,85	0,001
ГПО $\leq 0,91$ ммоль/(хв \times г білка)	154,0	12,27 - 1932,33	<0,001
ГР $\leq 0,73$ мкмоль/ (хв \times г білка)	20,0	3,25 - 122,93	0,001
ГТ $\leq 0,83$ мкмоль/(хв \times г білка)	302,6	13,31 - 6878,88	<0,001
GSH $\leq 10,87$ мкмоль/л	315,0	17,61 - 5633,90	<0,001
GSSG $> 9,85$ мкмоль/л	211,3	9,98 - 4474,96	0,001
HSP70 $\leq 8,7$ у.о./г білка	315,0	17,61 - 5633,90	<0,001
Нітротирозин $> 26,33$ у.о./г білка	475,0	17,66 - 12776,06	<0,001

Отже, як видно з таблиці 6.8, при рівні сульфгідрильної групи $\leq 10,65$ ммоль/г білка шанси на тяжкий перебіг генералізованої форми міастенії зростають у 57,4 раза (95 % ДІ 5,80 - 567,85); при рівні глутатіонпероксидази $\leq 0,91$ ммоль/(хв \times г білка) – у 154,0 рази (95 % ДІ 12,27 - 1932,33); при рівні глутатіонредуктази $\leq 0,73$ мкмоль/ (хв \times г білка) – у 20,0 разів (95 % ДІ 3,25 - 122,93); при рівні глутатіон-S-трансферази $\leq 0,83$ мкмоль/(хв \times г білка) – у 302,6 раза (95 % ДІ 13,31 - 6878,88), при рівні відновленого глутатіону $\leq 10,87$ мкмоль/л – у 315,0 разів (95 % ДІ 17,61 - 5633,90); при рівні окисненого глутатіону $> 9,85$ мкмоль/л – у 211,3 раза (95 % ДІ 9,98 - 4474,96); при рівні HSP70-білка теплового шоку $\leq 8,7$ у.о./г білка – у 315,0 разів (95 % ДІ 17,61 - 5633,90); при рівні нітротирозин $> 26,33$ у.о./г білка – у 475,0 разів (95 % ДІ 17,66 - 12776,06). Це є підтвердженням того, що оксидантний стрес супроводжує розвиток міастенії, а також того, що при тяжкому перебігу міастенії значно збільшуються показники оксидантного стресу.

Резюме

При генералізованій міастенії відбувається пригнічення синтезу відновленого глутатіону та його ферментів, з посиленням цього пригнічення при наростанні ступеня клінічних проявів захворювання.

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

При міастенії лише у хворих IV класу пригнічується синтез білка теплового шоку масою 70 кДа (HSP70), однак статистично значущих розбіжностей між показниками відповідної групи та контролем не визначено ($p > 0,05$). Водночас рівень білка теплового шоку у хворих II класу міастенії суттєво перевищує показник контрольної групи ($p < 0,01$).

Таким чином, білки теплового шоку, що характеризуються здатністю модулювати різні види імунітету, підвищуються при менш тяжких формах захворювання, тобто можуть відігравати певну роль безпосередньо в запуску розвитку захворювання, проте не впливають на ступінь його клінічних проявів.

За проведеним аналізом показників оксидантного і нітрозативного стресів та білків теплового шоку можна зробити висновки, що при генералізованій міастенії, при посиленні її тяжкості розвивається стан хронічного оксидантного стресу, показником якого є зниження активності ферментів-антиоксидантів та підвищення ферментів промоторів метаболічних перетворень.

Незважаючи на те, що прогностичну цінність щодо тяжкого перебігу генералізованої міастенії мають усі біохімічні показники, що пов'язані з оксидантним стресом, використовувати з цією метою їх на практиці недоцільно через високу вартість та складність аналізу.

Основні положення та результати цього розділу висвітлено в таких публікаціях:

1. Кальбус ОІ. Показники оксидантного та нітритинового стресу при генералізованій міастенії. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 3 (152): 121-127.
2. Кальбус ОІ. Прогнозування тяжкості перебігу міастенії. Український медичний часопис. 2019; 5 (2) (133): 27-30.
3. Кальбус ОІ. Кількісна оцінка тяжкості міастенії. Одеський медичний журнал. 2019; 2-3 (172-173): 18-23.
4. Кальбус ОІ. Оцінка повсякденної активності у хворих на міастенію. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019; 4 (20): 84-89.
5. Кальбус ОІ. Кількісна оцінка втомлюваності у хворих на міастенію. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 1 (149): 147-151.
6. Кальбус ОІ. Імунологічні підтипи міастенії серед дорослих хворих в Україні. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018; 1 (118): 44-46.

РОЗДІЛ 7

ПСИХОЕМОЦІЙНІ ЗМІНИ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА МІАСТЕНІЮ

Як уже зазначалося, міастенія, що є хронічним автоімунним захворюванням, може призводити до психоемоційних змін, зокрема до підвищення тривожності та розвитку депресії, а також до погіршення показників якості життя [45-52].

Усім хворим проводили нейропсихологічне тестування для визначення тривожності й депресії.

Усі хворі самостійно відповідали на 40 питань шкали самооцінки рівня тривожності Спілбергера—Ханіна, які оцінюють РТ (питання 1–20) та ОТ (питання 21–40). Показники РТ і ОТ обчислювалися за формулами згідно з ключем для оцінки РТ і ОТ. Інтерпретація результатів проводилась залежно від кількості отриманих балів: до 30 балів — низька тривожність, 31–44 бали — помірна тривожність, 45 і вище балів — висока тривожність.

Для виявлення депресивних змін хворим проводили оцінку за шкалою депресії Бека. При кількості балів від 0 до 9 – депресивних проявів у хворих немає. При кількості балів 10–15 – діагностували легку депресію, 16–19 балів – мали місце помірні прояви депресії, 20–29 – вираженої (середньо-тяжкої) депресії, при 30 і більше балів – у пацієнтів мали місце прояви тяжкої депресії.

Оцінку якості життя проводили за шкалою MG-QoL-15.

7.1. Оцінка особистісної тривожності у хворих на міастенію

При оцінці ОТ у загальній вибірці її медіана становила 52,0 (45,0; 60,0) бали. Цей показник відповідає високому рівню РТ та потребує корекції.

Щодо аналізу ОТ залежно від форми міастенії, то медіана оцінки

ОТ у пацієнтів з очною міастенією становила 44,0 (40,0; 47,0) бали. Цей показник відповідає помірному рівню ОТ. Медіана оцінки ОТ в осіб з генералізованою формою міастенії була статистично значуще вищою - 55,0 (48,0; 60,0) балів ($p < 0,001$). Цей показник відповідав високому рівню ОТ.

Менший ступінь ОТ у хворих на очну міастенію можна пояснити тим, що клінічні прояви міастенії в них мають ізольований характер та меншою мірою впливають на повсякденну життєдіяльність.

Окремо оцінювали рівень ОТ у хворих з різними класами та підкласами генералізованої міастенії (за MGFA). Середній рівень ОТ у хворих з класом II міастенії становив 50,0 (43,0; 54,0) балів, у підкласі II-A – 49,0 (42,0; 54,0) балів, у підкласі II-B – 51,0 (46,0; 54,0) бал. Показники між підкласами достовірно не відрізняються ($p > 0,05$). Рівень ОТ у групі хворих з класом II міастенії відповідає високому рівню ОТ.

Середній рівень ОТ у хворих з класом III міастенії становив 55,5 (49,0; 60,0) балів, у підкласі III-A – 53,0 (45,0; 60,0) бали, у підкласі III-B – 56,0 (53,0; 60,0) балів. Показники між підкласами класу III також достовірно не відрізняються ($p > 0,05$). Рівень ОТ у групі хворих з класом III міастенії відповідає високому рівню ОТ та є достовірно вищим порівняно з відповідними показниками класу II ($p < 0,001$).

Середній рівень ОТ у хворих з класом IV міастенії становив 60,0 (59,0; 64,0) балів, у підкласі IV-A – 59,0 (58,0; 62,0) балів, у підкласі IV-B – 62,0 (60,0; 66,0) бали. Показники між підкласами класу IV також достовірно не відрізняються ($p > 0,05$). Рівень ОТ у групі хворих з класом IV міастенії відповідає високому рівню ОТ та є достовірно вищим, ніж у хворих з класом III міастенії ($p < 0,001$).

Окремо проведено оцінку розподілу хворих залежно від ступеня вираженості ОТ (табл. 7.1.). Як видно з табл. 7.1, низький рівень ОТ було зареєстровано в незначній кількості хворих з генералізованою формою

міастенії (2,2%) та не було зареєстровано в жодного пацієнта з очною формою міастенії.

Більша частина хворих з очною міастенією (60%) мала помірний рівень ОТ. У той же час помірний рівень ОТ реєструвався у значно меншій частині хворих з генералізованою міастенією (13,6%), серед зазначених хворих більшість (83,7%) мала високий рівень ОТ.

Таблиця 7.1

Розподіл хворих з очною та генералізованою міастенією залежно від рівня особистісної тривожності

Рівень тривожності	Загальна вибірка n=182	Очна форма n=35	Генералізована форма n=147
Низький (до 30 балів), n (%)	4 (2,2)	0 (0)*	4 (2,7)*
Помірний (31-44 бали), n (%)	41 (22,5)	21 (60)*	20 (13,6)*
Високий (≥ 45 балів), n (%)	137 (75,3)	14 (40)*	123 (83,7)*

Примітка. * – $p < 0,05$, розбіжності між формами міастенії за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса для середніх показників, для відносних показників за критерієм χ^2 , у тому числі з поправкою Йейтса при значеннях показника, наближених до 0.

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. 7.2).

Як видно з табл. 7.2, більшість хворих на генералізовану міастенію незалежно від класу та підкласу захворювання за MGFA мала високий рівень ОТ.

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

Таблиця 7.2

**Розподіл хворих з 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 тому числі з поправкою Йейтса при значеннях показника, наближених до 0.

Для більш глибокого аналізу факторів, що потенційно впливають на рівень ОТ у хворих на міастенію, проведено деякі зіставлення (методом рангової кореляції за Спірменом).

Установлено, що рівень ОТ корелює з віком пацієнтів ($\rho = 0,17$; $p < 0,05$), клінічною формою міастенії ($\rho = -0,43$; $p < 0,05$), класом ($\rho = -0,2$; $p < 0,05$) та підкласом захворювання ($\rho = -0,23$; $p < 0,05$).

Крім того, рівень ОТ корелює з наявністю ($\rho = 0,25$; $p < 0,05$) та титром антитіл до AchR ($\rho = 0,46$; $p < 0,001$), з наявністю антитіл до титинових рецепторів ($\rho = 0,19$; $p < 0,05$).

Не встановлено кореляційних зв'язків між рівнем ОТ та наявністю та титром антитіл до MuSK ($\rho = 0,09$; $p > 0,05$ та $\rho = 0,1$; $p > 0,05$ відповідно), з наявністю антитіл до SOX1 ($\rho = 0,05$; $p > 0,05$).

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

встановлення діагнозу з показниками оцінки ОТ достовірних кореляційних зв'язків не встановлено ($\rho=0,09$, $p>0,05$; $\rho=0,1$, $p>0,05$ та $\rho=0,06$; $p>0,05$ відповідно). Це свідчить про те, що тривалість захворювання не має значного впливу на ОТ, на відміну від ступеня клінічних проявів.

Установлено достовірні кореляційні зв'язки між показниками ОТ та даними клініко-неврологічного обстеження, а саме: показниками кількісної оцінки тяжкості міастенії (за шкалою QMG), повсякденної активності (за шкалою MG-ADL), втомлюваності (FSS) (рис.7.1).

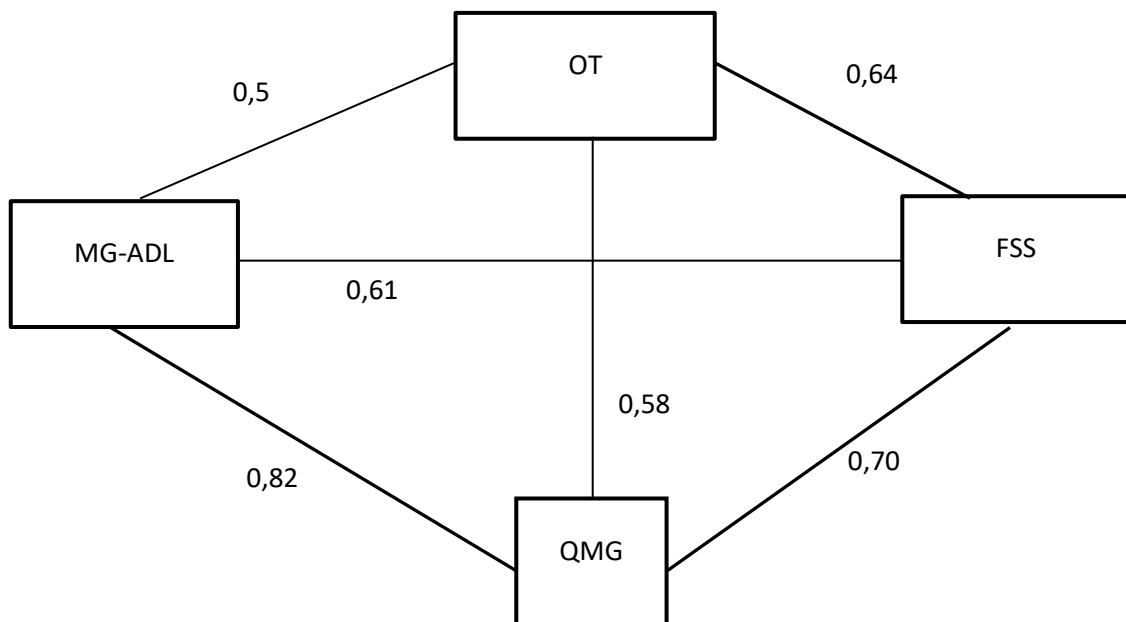


Рис. 7.1. Кореляційна плеяда зв'язків показників оцінки ОТ та клініко-неврологічного статусу хворих на міастенію

Примітки. 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 те, що ступінь клінічних проявів захворювання має домінуючий вплив на рівень ОТ хворих у цілому. Інші фактори перебігу міастенії мали менший вплив на ступінь ОТ.

7.2. Оцінка реактивної тривожності у хворих на міастенію

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

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

Окремо оцінювали рівень РТ у хворих з різними класами та підкласами генералізованої міастенії за MGFA. Медіана оцінки РТ у хворих з класом II міастенії становила 45,5 (45,0; 55,0) балів, у підкласі II-A – 45,0 (41,0; 54,0) балів, у підкласі II-B – 46,0 (45,0; 55,0) балів. Показники між підкласами достовірно не відрізняються ($p > 0,05$). Рівень РТ у групі хворих з класом II міастенії незначно перевищує рівень помірної РТ, а отже, потребує корекції.

Медіана оцінки РТ у хворих з класом III міастенії становила 51,5 (46,5; 59,0) бала, у підкласі III-A – 50,0 (43,0; 59,0) балів, у підкласі III-B – 43,0 (50,0; 59,0) бали. Як і в класі II, показники між підкласами статистично значуще не відрізняються ($p > 0,05$). Загалом, рівень РТ у групі хворих з класом III міастенії відповідає високому рівню РТ і потребує призначення коригуючої терапії.

Медіана оцінки РТ у хворих з класом IV міастенії становила 64,0 (56,0; 70,0) бали, у підкласі IV-A – 64,0 (55,0; 70,0) бали, у підкласі IV-B – 65,0 (59,0; 73,0) балів. Показники між підкласами, як і в класах II-III, статистично значуще не відрізняються ($p > 0,05$). Рівень РТ у групі хворих з класом IV міастенії відповідає високому рівню РТ, тобто існує необхідність підбору коригуючої терапії.

Загалом, рівні РТ статистично значуще відрізняються між класами II-IV ($p < 0,001$) при попарному порівнянні, тобто зі зростанням ступеня клінічних проявів міастенії підвищується рівень РТ.

Окремо проведено оцінку розподілу хворих за проявами РТ залежно від клінічної форми міастенії (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Розподіл хворих з очною та генералізованою міастенією залежно від рівня реактивної тривожності

Рівень тривожності	Загальна вибірка n=182	Очна форма n=35	Генералізована форма n=147
Низький (до 30 балів), n (%)	4 (2,2)	1 (2,9)*	3 (2,0)*
Помірний (31-44 бали), n (%)	133 (73,1)	17 (48,6)*	116 (78,9)*
Високий (≥ 45 балів), n (%)	45 (24,7)	17 (48,6)*	28 (19,1)*

Примітка. * – $p < 0,05$, розбіжності між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса для середніх показників, для відносних показників за критерієм χ^2 , у тому числі з поправкою Йейтса при значеннях показника, наближених до 0.

Як видно з табл. 7.3, низький рівень РТ реєструється в достовірно відносно більшій кількості хворих з очною міастенією (2,9%) порівняно з генералізованою (2,0%), $p < 0,05$.

На противагу цьому, помірний рівень РТ відзначається в достовірно більшій кількості хворих з генералізованою міастенією (78,9%), $p < 0,05$. Це також опосередковано підтверджує той факт, що ступінь клінічних проявів значною мірою може впливати на психоемоційний стан пацієнтів загалом та призводити до підвищення РТ зокрема.

Для більш глибокого аналізу отриманих даних окремо було вивчено розподіл хворих з різними класами та підкласами генералізованої міастенії за MGFA залежно від рівня РТ (табл. 7.4).

Як видно з табл. 7.4, кількість хворих з класами II та III, що мали низький рівень РТ, була незначною, що дещо ускладнює клінічну інтерпретацію отриманих даних. Статистично значуще більша кількість хворих з класом II та III міастенії мала високий рівень РТ.

Водночас серед хворих з класом II була значна частка тих, які мали помірний рівень РТ, на відміну від хворих з класом III міастенії, які мали здебільшого високий рівень РТ. Абсолютно всі хворі з класом IV міастенії мали високий рівень РТ.

Таблиця 7.4

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

Показники		Низький (до 30 балів), n (%)	Помірний (31-44 бали), n (%)	Високий (≥ 45 балів), n (%)
II-A	n=37	1 (2,7)	17 (46,0)	19 (51,4)
II-B	n=15	0 (0)	3 (20,0)	12 (80,0)
Клас II	n=52	1 (1,9)*	20 (38,5)*	31 (59,6)*
III-A	n=35	2 (5,7)	8 (22,9)	25 (71,4)
III-B	n=29	0 (0)	0 (0)	29 (100,0)
Клас III	n=64	2 (3,1)*	8 (12,5)*	54 (84,4)*
IV-A	n=14	0 (0)	0 (0)	14 (100,0)
IV-B	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 групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса для середніх показників, для відносних показників за критерієм χ^2 , у тому числі з поправкою Йейтса при значеннях показника, наближених до 0.

Отже, отримані дані підтверджують взаємозалежність між зростанням клінічних проявів (а отже, й класу міастенії за MGFA) та підвищенням РТ та ОТ (рис. 7.2).

Як видно з рис. 7.2, зі зростанням класу й підкласу міастенії за MGFA поступово зростає глибина проявів ОТ та РТ.

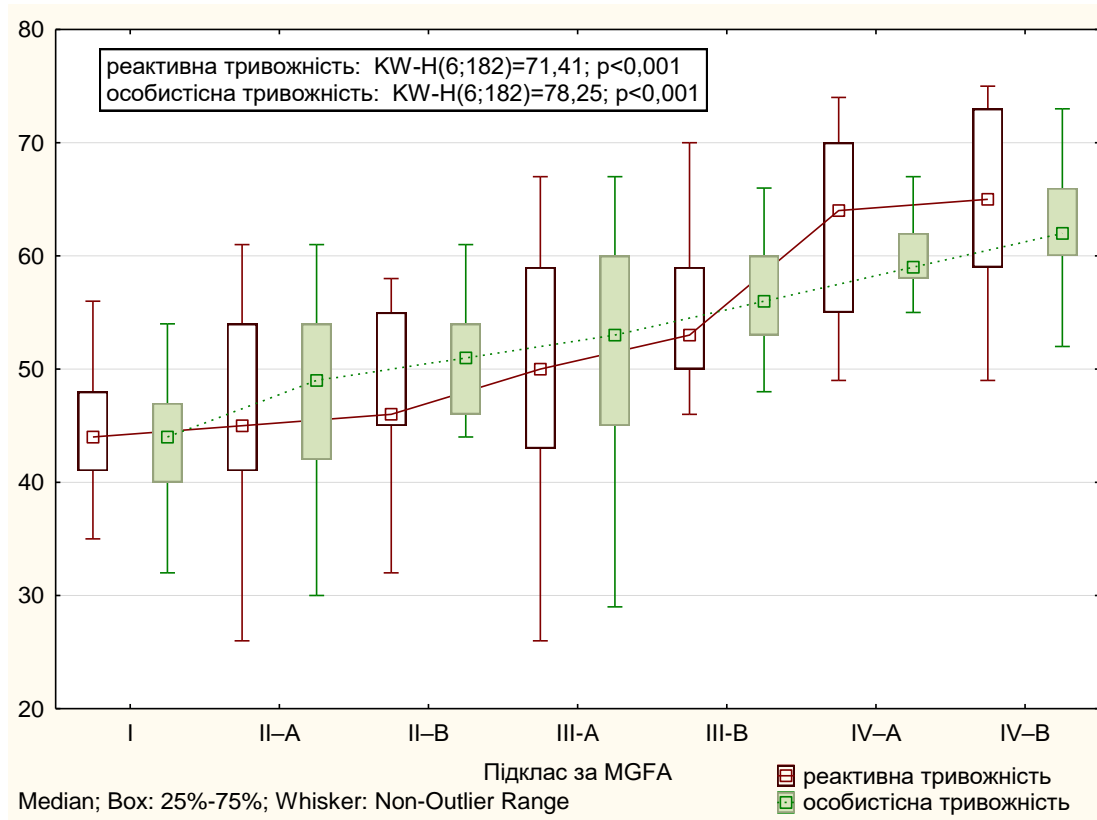


Рис.7.2. Середні бали реактивної (ситуативної) та особистісної тривожності у хворих на міастенію за шкалою Спілбергера-Ханіна (STAI) залежно від підкласу захворювання (медіана, інтерквартильний розмах, діапазон усіх значень без викидів, KW-H – критерій Краскела-Уолліса)

Для більш глибокого аналізу факторів, що потенційно впливають на рівень РТ у хворих на міастенію, проведено деякі зіставлення (методом рангової кореляції за Спірменом).

Рівень РТ корелює з віком пацієнтів ($\rho=0,19$; $p=0,008$), клінічною формою міастенії ($\rho=-0,35$; $p=0,003$). Також встановлено 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 ($\rho=0,46$; $p<0,001$). Не встановлено кореляційних зв'язків між рівнем РТ та наявністю і титром антитіл до MuSK ($\rho=0,07$; $p=0,35$ та $\rho=0,09$; $p=0,28$ відповідно), з наявністю антитіл до титину ($\rho=0,13$; $p=0,08$) і наявністю антитіл до SOX1 ($\rho=0,13$; $p=0,08$).

Отримані дані підтверджують те, що ступінь клінічних проявів захворювання значною мірою впливає на рівень РТ хворих у цілому.

При зіставленні віку перших симптомів захворювання, віку встановлення діагнозу та часу від появи перших симптомів до встановлення діагнозу з показниками оцінки РТ статистично значущих кореляційних зв'язків не встановлено ($\rho=0,12$, $p=0,12$; $\rho=0,13$, $p=0,09$ та $\rho=0,06$; $p=0,46$ відповідно). Це підтверджує те, що ні вік пацієнтів, ані тривалість захворювання не мають значного впливу на рівень РТ, на відміну від ступеня клінічних проявів.

Установлено достовірні кореляційні зв'язки між показниками оцінки РТ та клініко-неврологічного обстеження, а саме: кількісної оцінки тяжкості міастенії (за шкалою QMG), повсякденної активності (за шкалою MG-ADL), втомлюваності (FSS) (рис.7.3).

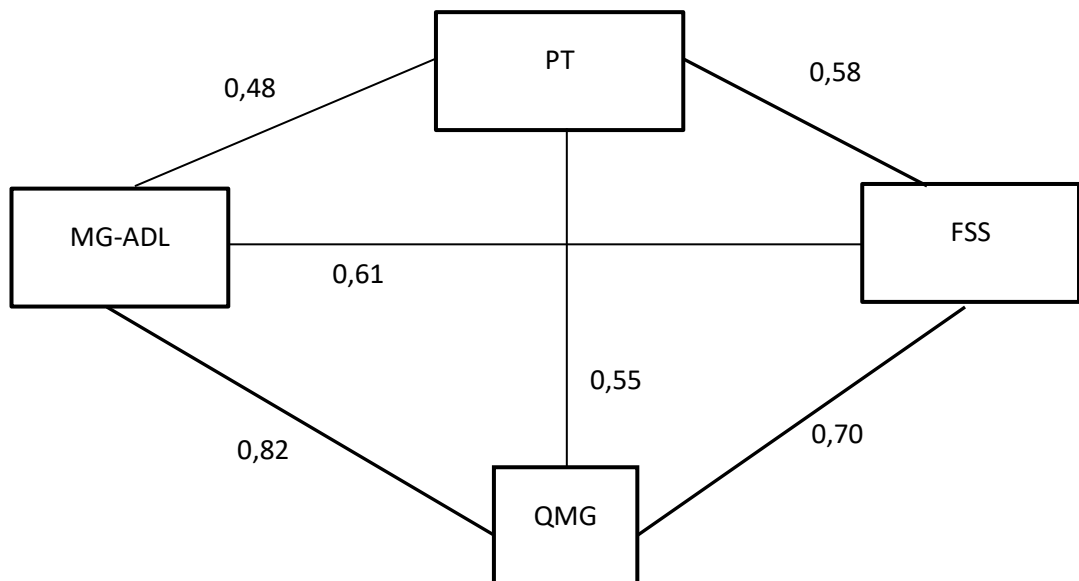


Рис. 7.3. Кореляційна плеяда зв'язків показників оцінки РТ та клініко-неврологічного статусу хворих на міастенію

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 те, що ступінь клінічних проявів захворювання є провідним фактором, що впливає на рівень і РТ (як й ОТ) хворих загалом.

7.3. Вивчення депресивних проявів у хворих на міастенію

Як зазначалося вище, для вивчення депресивних проявів у хворих на міастенію використовували шкалу депресії Бека (BDI).

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

Щодо оцінки рівня депресії залежно від клінічної форми міастенії, то медіана оцінки за шкалою BDI у хворих на очну форму становила 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) ($p < 0,001$).

Також проведено аналіз рівня депресивних проявів у хворих на генералізовану міастенію в розрізі їх розподілу на класи (й підкласи) міастенії. Так, медіана оцінки за шкалою BDI у хворих з класом II міастенії становила 11,5 (8,5; 15,5) балів, у підкласі II-A – 11,0 (8,0; 15,0) балів, у підкласі II-B – 14,0 (9,0; 20,0) балів. Показники між підкласами всередині класу II достовірно не відрізняються ($p > 0,05$). Щодо інтерпретації результатів, то рівень депресії в групі хворих з класом II міастенії відповідає легкому рівню.

Медіана оцінки за шкалою BDI у хворих з класом III міастенії становила 21,0 (15,5; 25,0) бал, у підкласі III-A – 20,0 (15,0; 25,0) балів, у підкласі III-B – 21,0 (16,0; 25,0) бал. Як і серед хворих з класом II, відповідні результати не відрізнялися статистично значуще між підкласами ($p > 0,05$). Рівень депресії в групі хворих з класом III міастенії досягає помірному рівню. Середні показники оцінки за шкалою BDI у

хворих з класом III міастенії були достовірно вищими порівняно з відповідними показниками хворих з класом II міастенії ($p < 0,001$).

Медіана оцінки за шкалою BDI у хворих з класом IV міастенії становила 32,0 (26,0; 49,0) бали, у підкласі IV-A – 32,0 (24,0; 47,0) бали, у підкласі IV-B – 46,0 (31,0; 49,0) балів. На відміну від класів II та III, показники між підкласами всередині класу IV досягають статистично значущої різниці ($p < 0,001$). Загалом, рівень депресії в групі пацієнтів з класом IV міастенії відповідає тяжкій депресії.

Окремо проведено оцінку розподілу хворих за ступенем депресії залежно від клінічної форми міастенії (табл. 7.5).

Таблиця 7.5

Розподіл хворих з очною та генералізованою міастенією залежно від рівня депресії

Показники	Загальна вибірка n=182	Очна форма n=35	Генералізована форма n=147
Депресія відсутня (до 9 балів), n (%)	43 (23,6)	24 (68,6)	19 (12,9)*
Легка депресія (10-15 балів), n (%)	47 (25,8)	10 (28,6)	37 (25,2)*
Помірна депресія (16-19 балів), n (%)	18 (9,9)	0 (0)	18 (12,2)*
Виражена депресія (20-29 балів), n (%)	38 (20,9)	1 (2,9)	37 (25,2)*
Тяжка депресія (≥ 30 балів), n (%)	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 тому числі з поправкою Йейтса при значеннях показника, наближених до 0.

Як видно з табл. 7.5, у значної кількості хворих з очною міастенією (68,6%) депресивних змін не було, а серед пацієнтів, що мали депресію, домінувала легка її форма. В абсолютної більшості хворих з генералізованою міастенією реєструвалася депресія. Лише 12,9% хворих не мали депресії.

Для більш глибокого аналізу отриманих даних, а також для вивчення впливу ступеня клінічних проявів міастенії на глибину депресивних змін, окремо було вивчено розподіл хворих з різними класами та підкласами міастенії за MGFA залежно від рівня депресії (табл. 7.6).

Таблиця 7.6

Розподіл хворих з різними класами міастенії залежно від рівня депресії

Показники		Депресія відсутня (до 9 балів), n (%)	Легка депресія (10-15 балів), n (%)	Помірна депресія (16-19 балів), n (%)	Виражена депресія (20-29 балів), n (%)	Тяжка депресія (≥ 30 балів), n (%)
Клас I	n=35	24 (68,6)	10 (28,6)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)
II-A	n=37	12 (32,4)	16 (43,2)	4 (10,8)	4 (10,8)	1 (2,7)
II-B	n=15	4 (26,7)	7 (46,7)	0 (0)	4 (26,7)	0 (0)
Клас II	n=52	16 (30,8)	23 (44,2)	4 (7,7)	8 (15,4)	1 (1,9)
III-A	n=35	3 (8,6)	6 (17,1)	7 (20)	13 (37,1)	6 (17,1)
III-B	n=29	0 (0)	7 (24,1)	5 (17,2)	10 (34,5)	7 (24,1)
Клас III	n=64	3 (4,7)	13 (20,3)	12 (18,8)	23 (35,9)	13 (20,3)
IV-A	n=14	0 (0)	1 (7,1)	1 (7,1)	4 (28,6)	8 (57,1)
IV-B	n=17	0 (0)	0 (0)	1 (5,9)	2 (11,8)	14 (82,4)
Клас IV	n=31	0 (0)	1 (3,2)	2 (6,5)	6 (19,4)	22 (71)
<i>P</i>		$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітки. Розбіжності між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса для середніх показників, для відносних показників за критерієм χ^2 , у тому числі з поправкою Йейтса при значеннях показника, наближених до 0: p_1 – між підкласом II-A та іншими підкласами II-IV класів генералізованої форми міастенії; p_2 – між класами міастенії.

Як видно з табл. 7.6, у хворих з класом III міастенії було лише 3 (4,7%) особи, що не мали депресії, а серед хворих з класом IV взагалі не було жодного пацієнта без депресії. Це є непрямою ознакою того, що тяжкість проявів міастенії є одним з головних визначальних факторів розвитку депресії в зазначеній когорти хворих.

Розподіл хворих з легкою депресією також був нерівномірним: достовірно більша їх кількість мала клас I міастенії (очна форма) – 10 (28,6%) осіб, а також клас II міастенії – 23 (44,2%) особи.

Серед хворих з класом III міастенії легка депресія реєструвалася лише в 13 (20,3%) пацієнтів, а з класом IV – в 1 (3,2%), $p < 0,001$.

Подібна тенденція прослідковується й у випадку вираженої депресії: за кількістю домінували хворі з класом III міастенії – 23 (35,6%) особи, дещо меншою мірою – хворі з класом IV міастенії – 6 (19,4%) осіб. Серед хворих з очною формою міастенії виявився лише 1 (2,9%), що мав виражену депресію.

Тяжка депресія здебільшого реєструвалася у хворих з класом IV міастенії – 22 (71%) пацієнти. Кількість хворих, що мали тяжку депресію, зменшувалася зі зменшенням класу міастенії: 13 хворих (20,3%) з класом III, 1 (1,9%) – з класом II, жодного хворого – з класом I.

Отже, отримані дані опосередковано підтверджують, що ступінь депресивних порушень у хворих на міастенію залежить від класу міастенії за MGFA (рис.7.4), а отже, і від глибини клінічних проявів міастенії.

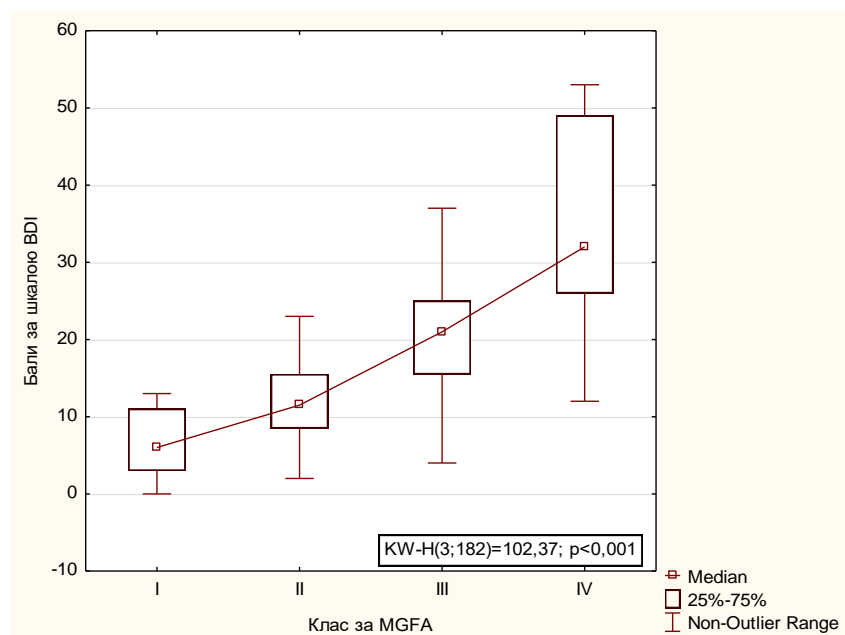


Рис.7.4. Середній рівень депресії у хворих на міастенію за шкалою Бека (BDI) залежно від класу захворювання (медіана, інтерквартильний розмах, діапазон усіх значень без викидів, KW-H – критерій Краскела-Уолліса)

Для більш глибокого аналізу факторів, що впливають на розвиток депресії у хворих на міастенію, проведено деякі зіставлення методом рангової кореляції Спірмена. 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 ($\rho=-0,36$; $p<0,001$).

Установлено достовірний кореляційний зв'язок між показниками кількісної оцінки тяжкості міастенії (за шкалою QMG) та результатами оцінки за шкалою депресії Бека в загальній вибірці ($\rho=0,73$; $p<0,001$). Показники оцінки за шкалою QMG та шкалою депресії Бека також достовірно корелювали у хворих з очною ($\rho=0,36$; $p<0,05$) та генералізованою формою ($\rho=0,67$; $p<0,05$).

Установлено достовірні кореляційні зв'язки між ступенем проявів депресії та даними інших клініко-неврологічних обстежень, а саме: показниками повсякденної активності (за шкалою MG-ADL), втомлюваності (FSS) (рис.7.5).

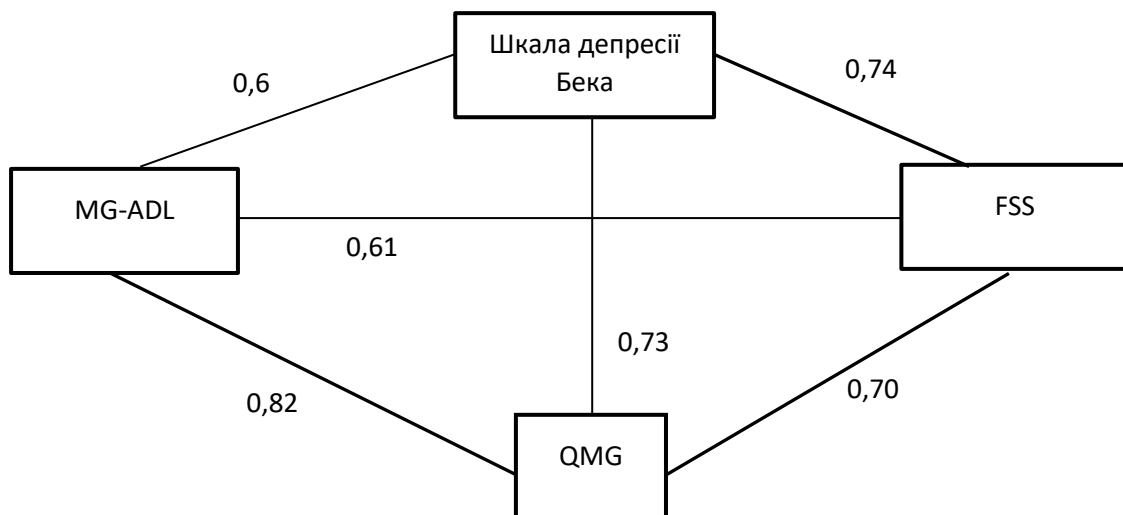


Рис. 7.5. Кореляційна плеяда зв'язків між проявами депресії та показниками клініко-неврологічного статусу хворих на міастенію

Примітки. 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 також доводять, що одним з основних факторів розвитку депресії (та її ступеня) є глибина клінічних проявів міастенії, а розвиток депресії загалом більш притаманний хворим з генералізованою формою захворювання. Крім того, прояви депресії, рівень повсякденної активності, ступінь втомлюваності є пов'язаними між собою процесами.

Це слід брати до уваги при призначенні лікування хворим з міастенією, особливо з помірними та глибокими клінічними проявами, адже, окрім лікування самої міастенії, пацієнти часто потребують корекції і психоемоційного стану, особливо проявів депресії та підвищеної тривожності, бо вони значно погіршують якість життя хворих.

Щодо імунологічного статусу, 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 MuSK-AB ($\rho=0,19$; $p=0,011$). Не встановлено кореляцій між наявністю антитіл до титину та до SOX1 ($\rho=0,14$; $p>0,05$ та $\rho=0,07$; $p>0,05$ відповідно).

При зіставленні віку перших симптомів захворювання, віку встановлення діагнозу, тривалістю захворювання та показниками оцінки депресії достовірних кореляційних зв'язків не встановлено ($\rho=0,07$; $p>0,05$; $\rho=0,09$; $p>0,05$ та $\rho=0,08$; $p>0,05$ відповідно). Незважаючи на це, отримано достовірний (слабкий) кореляційний зв'язок між оцінкою за шкалою депресії Бека та часом від перших симптомів до встановлення діагнозу ($\rho=0,15$; $p=0,047$).

Не встановлено достовірних кореляційних зв'язків між типом лікування хворих та ступенем проявів депресії в них: без лікування; симптоматичне лікування - антихолінестеразні препарати (АХЕП); преднізолон з/без АХЕП; преднізолон+азатиоприн з/без АХЕП ($\rho=0,07$, $p>0,05$; $\rho=0,06$, $p>0,05$; $\rho=0,04$, $p>0,05$ та $\rho=0,05$, $p>0,05$ відповідно).

Отже, розвиток депресії та її тяжкість залежить від ступеня клінічних проявів міастенії, незалежно від клінічної форми хвороби.

Тяжкість депресії корелює з наявністю та титром антитіл до AchR та MuSK.

Не встановлено зв'язку між тривалістю міастенії та тяжкістю депресії, а також між типом лікування та розвитком депресії та її тяжкістю.

7.4. Оцінка якості життя у хворих на міастенію

Результати обстеження за шкалою MG-QoL-15 у загальній вибірці, а також залежно від форми, класу міастенії за MGFA наведено в табл. 7.7.

Як видно з табл. 7.7, у хворих у загальній вибірці медіана показників якості життя в цілому була зниженою (21,5 (9,0; 33,0) бал при ранжуванні показників відповідної шкали від 0 до 60 балів).

У хворих на очну форму показники якості життя в цілому не були зниженими, на відміну від хворих з генералізованою формою, показники яких були статистично значуще гіршими ($p < 0,001$).

Ураховуючи отримані дані, доходимо висновку, що очна форма міастенії в цілому не впливає на якість життя хворих або впливає незначно, не досягаючи клінічно значущого порогового рівня. Це може бути зумовлено тим, що в зазначених хворих немає рухових порушень (у кінцівках та/або орофациальної мускулатури), побутових обмежень у цілому, проте можуть бути певні професійні обмеження (залежно від професії).

Як видно з табл.7.7, у хворих з класом II міастенії за MGFA медіана показників якості життя була статистично значуще гіршою порівняно з класом I (очна форма), $p < 0,001$.

Щодо порівняння всередині класу, то незважаючи на те, що медіана показників оцінки за MG-QoL-15 у хворих з підкласом II-B міастенії була дещо гіршою порівняно з підкласом II-A, ця різниця не досягала статистично значущого рівня ($p = 0,684$).

Рівень повсякденної активності та втомлюваності в обстежених хворих, Me (25 %;75 %)

Група дослідження	MG-QoL15 (бали)
Загальна вибірка, n=182	21,5 (9,0; 33,0)
Очна форма (Клас I), n=35	3,0 (2,0; 5,0)
Генералізована форма, n=147	27,0 (16,0; 36,0)
<i>p</i> *	<0,001
II–A, n=37	14 (10,0; 23,0)
II–B, n=15	20,0 (15,0; 30,0)
Клас II, n=52	15,5 (10,5; 26,0)
III–A, n=35	29,0 (19,0; 40,0)
III–B, n=29	29,0 (19,0; 35,0)
Клас III, n=64	29,0 (19,0; 38,0)
IV–A, n=14	32,0 (27,0; 46,0)
IV–B, n=17	41,0 (33,0; 44,0)
Клас IV, n=31	39,0 (28,0; 46,0)
<i>p</i> ** : <i>p</i> **<0,001; <i>p</i> _{I-II} <0,001; <i>p</i> _{I-III} <0,001; <i>p</i> _{I-IV} <0,001.	
<i>p</i> ***: <i>p</i> ***<0,001; <i>p</i> _{I-IIA} <0,001; <i>p</i> _{I-IIB} <0,001; <i>p</i> _{I-IIIA} <0,001; <i>p</i> _{I-IIIB} <0,001; <i>p</i> _{I-IV} <0,001; <i>p</i> _{I-IVB} <0,001; <i>p</i> _{IIA-IIIB} =0,684; <i>p</i> _{IIA-IIIA} <0,001; <i>p</i> _{IIA-IIIB} =0,002; <i>p</i> _{IIA-IV} <0,001; <i>p</i> _{IIA-IVB} <0,001; <i>p</i> _{IIIB-IIIA} =0,538; <i>p</i> _{IIIB-IIIB} =0,812; <i>p</i> _{IIIB-IV} =0,053; <i>p</i> _{IIIB-IVB} =0,003; <i>p</i> _{IIIA-IIIB} =0,999; <i>p</i> _{IIIA-IV} =0,675; <i>p</i> _{IIIA-IVB} =0,140; <i>p</i> _{IIIB-IV} =0,457; <i>p</i> _{IIIB-IVB} =0,061; <i>p</i> _{IVA-IVB} =0,995	

Примітки. *p** – розбіжності між формами міастенії за критерієм Манна-Уїтні (U); *p*** – розбіжності між класами міастенії та *p**** – розбіжності між I класом міастенії та підкласами II-IV класів генералізованої форми міастенії за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса (KW-H); попарне порівняння груп відповідно до позначення класу/підкласу захворювання за критерієм Данна.

Медіана показників якості життя у хворих з класом III генералізованої міастенії була статистично значуще гіршою, ніж у хворих з класами I та II (*p*<0,001 відповідно). Привертає увагу той факт, що, як і у хворих підкласів A та B класу II, відповідні показники підкласів A та B всередині класу III теж статистично значуще не відрізнялися (*p*=0,999).

Найнижчими показники якості життя серед обстежених хворих були серед пацієнтів з класом IV. Вони статистично значуще відрізнялися від відповідних показників хворих з класами I-III ($p < 0,001$). Як і серед пацієнтів класів II-III, медіана показників якості життя у хворих з підкласом B була нижчою, ніж у підкласі A класу IV, проте ця різниця також не досягала статистично значущого рівня ($p = 0,995$).

Таким чином, з підвищенням класу міастенії за MGFA (тобто глибини клінічних проявів) достовірно погіршуються показники якості життя хворих (рис.7.6).

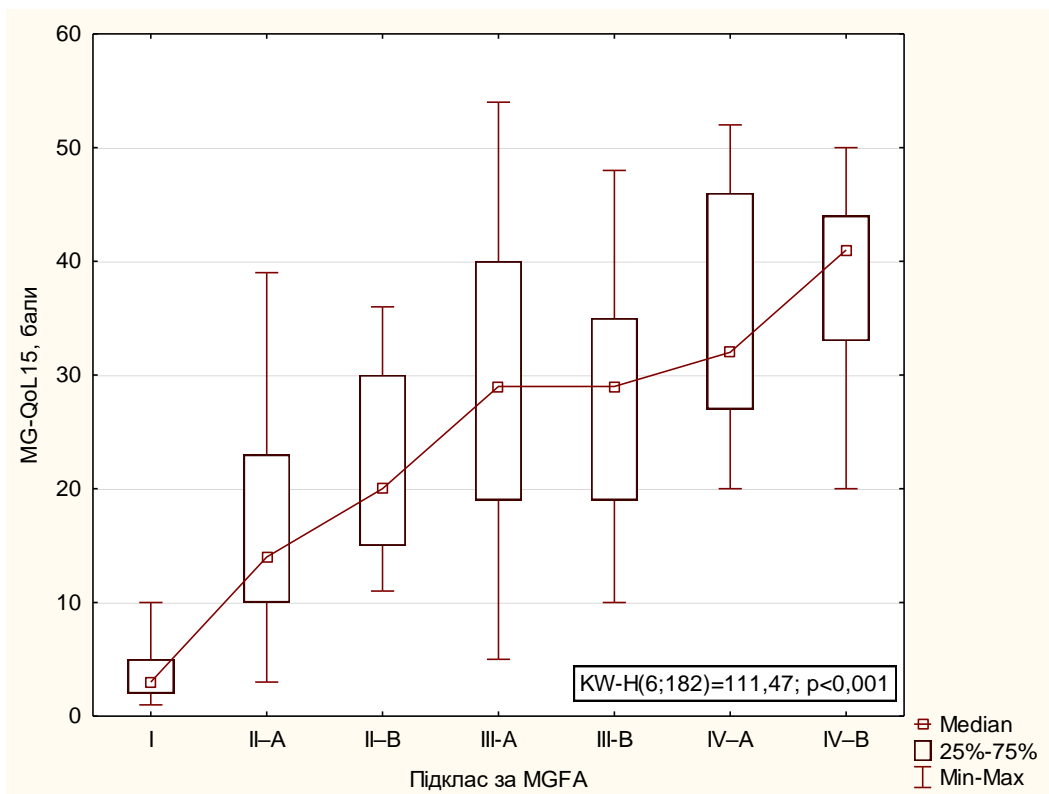


Рис.7.6. Середні бали оцінки якості життя (MG-QoL15) залежно від підкласу захворювання (медіана, інтерквартильний розмах, мінімальне та максимальне значення, KW-H – критерій Краскела-Уолліса)

Для додаткової оцінки факторів, що впливають на якість життя хворих на міастенію, проведено деякі зіставлення (методом рангової кореляції за Спірменом).

Установлено 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 у дебюті захворювання, як гнусавість ($\rho = 0,21$; $p = 0,004$), з летальністю хворих ($\rho = 0,16$; $p = 0,035$), групою інвалідності ($\rho = 0,25$; $p = 0,001$).

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 установлено швидше.

Крім того, статистично значущими були кореляційні зв'язки між оцінкою якості життя та наявністю ($\rho = 0,18$; $p = 0,016$) і титром антитіл до AchR ($\rho = 0,44$; $p < 0,001$), титром антитіл до MuSK ($\rho = 0,15$; $p = 0,042$). Не встановлено кореляційних зв'язків між показниками якості життя та наявністю антитіл до MuSK ($\rho = 0,14$; $p = 0,54$), з наявністю антитіл до титину ($\rho = 0,12$; $p = 0,07$) і наявністю антитіл до SOX1 ($\rho = 0,07$; $p = 0,37$).

Установлено статистично значущі кореляційні зв'язки між оцінкою за шкалою MG-QoL-15 та PT ($\rho = 0,51$; $p < 0,001$), а також OT ($\rho = 0,63$; $p < 0,001$) і 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. 7.7).

Як видно з рис.7.7, встановлено статистично значущі помірної сили кореляційні зв'язки між показниками якості життя та оцінкою за кількісною шкалою міастенії, шкалою повсякденної активності ($p < 0,001$). Крім того, встановлено статистично значущий сильний кореляційний зв'язок між показниками якості життя та показниками втомлюваності.

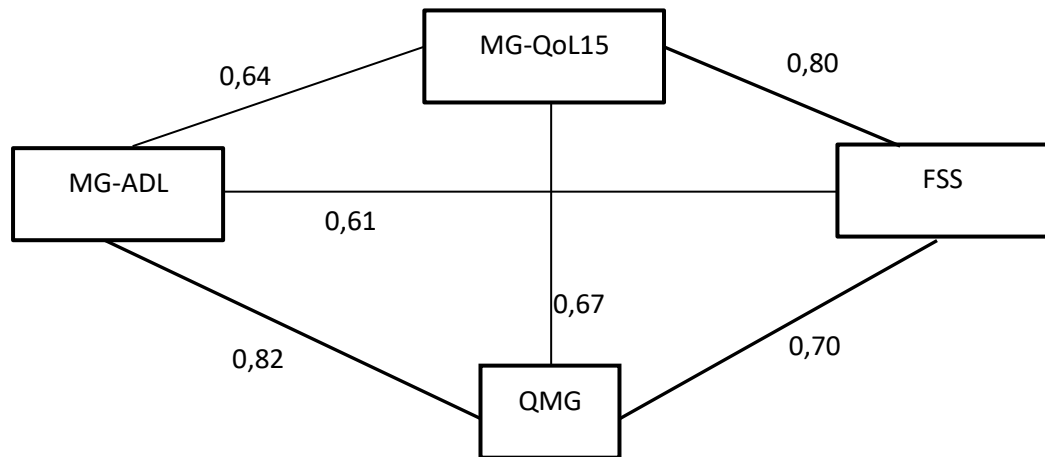


Рис. 7.7. Кореляційна плеяда зв'язків показника якості життя (MG-QoL15) та клініко-неврологічного статусу хворих на міастенію (QMG, MG-ADL, FSS)

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

Отже, отримані дані підтверджують, що провідними критеріями, що визначають якість життя пацієнтів з міастенією, є їх клінічний та функціональний стан.

Резюме

У хворих на генералізовану міастенію рівень РТ був достовірно вищим, ніж у хворих з очною формою міастенії.

Зростання ступеня клінічних проявів при міастенії достовірно призводить до підвищення рівня РТ. Цей факт необхідно враховувати при плануванні лікувальної тактики для кожного окремого хворого.

Вік хворих та тривалість захворювання при міастенії достовірно не впливають на рівень РТ хворих.

Наявність та титр антитіл до AchR корелювали з рівнем РТ.

У більшості хворих на очну міастенію визначався помірний рівень ОТ, у той час як у хворих на генералізовану – високий.

Незважаючи на відносно сталу характеристику рівня ОТ, зростання ступеня клінічних проявів при міастенії достовірно призводить до

підвищення рівня ОТ, що необхідно враховувати при плануванні лікувальної тактики для хворих.

Тривалість захворювання при міастенії достовірно не впливає на рівень ОТ хворих.

Наявність та титр антитіл до AchR корелювали з рівнем ОТ.

Глибина депресивних змін залежить від ступеня клінічних проявів міастенії, незалежно від форми хвороби.

Ступінь депресії корелює з наявністю та титром антитіл до AchR та MuSK.

Не встановлено зв'язків між тривалістю міастенії та тяжкістю депресії. Також не встановлено зв'язків між прийомом антихолінестеразних препаратів, преднізолону, комбінованого прийому преднізолону з/без азатіоприном з/без антихолінестеразними засобами та розвитком депресії у хворих на міастенію.

Очна форма міастенії в цілому не знижує якість життя. Ступінь клінічних проявів при генералізованій міастенії значною мірою впливає на показники якості життя хворих. Показники якості життя були найнижчими у хворих з класом міастенії IV, особливо з підкласом В.

Статистично значущими були кореляційні зв'язки між показниками якості життя та наявністю і титром антитіл до AchR, титром антитіл до MuSK.

Установлено достовірний взаємовплив між показниками якості життя, ОТ, РТ і рівнем депресії.

Основні положення та результати цього розділу висвітлено в таких публікаціях:

1. 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.

2. Кальбус ОІ. Оцінка тривожності у хворих на міастенію. Буковинський медичний вісник. 2018; 1 (85): 46-51.
3. Кальбус ОІ. Вивчення депресивних порушень у хворих на міастенію. *ScienceRise: Medical Science*. 2018; 1 (21): 32-34.
4. Кальбус ОІ. Психо-емоційні зміни у хворих на міастенію. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 4 (154): 97-101.
5. Кальбус ОІ. Оцінка особистісної тривожності у хворих на міастенію. Український медичний часопис. 2019; 3 (2) (131): 28-30.
6. Кальбус ОІ. Оцінка якості життя у хворих на міастенію. *ScienceRise: Medical Science*. 2018; 2 (22): 24-27.
7. Кальбус ОІ. Показники якості життя у хворих на міастенію. Буковинський медичний вісник. 2019; 2 (90): 3-9.
8. Кальбус ОІ. Вивчення якості життя та тривожності у хворих на міастенію (клініко-параклінічні співставлення). *ScienceRise: Medical Science*. 2018; 3 (23): 10-13.
9. Кальбус ОІ. Вивчення показників якості життя в залежності від нейропсихологічних змін у хворих на міастенію. *ScienceRise: Medical Science*. 2018; 4 (24) :28-31.
10. Кальбус АІ, Шастун НІ, Погорелов АВ, Бараненко АМ, Петров АС. Уровень тревожности у больных миастенией. *Международный неврологический журнал*. 2016; 3 (81): 147-148.
11. Кальбус АІ, Школьник ВМ, Сидоренко ДВ, Гуца ІА. Депрессивные нарушения у больных миастенией. *Международный неврологический журнал*. 2016; 3 (81): 148.
12. Kalbus O, Somilo O. Anxiety and depression in myasthenia gravis patients. *European Journal of Neurology*. 2019; 26: 506.
13. Kalbus O. Anxiety and depression among myasthenia gravis patients. *European Journal of Neurology*. 2016; 23: P21151.

РОЗДІЛ 8

ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ МІАСТЕНІЇ

Окремо було проведено оцінку здатності різних факторів щодо можливості прогнозування тяжкого перебігу міастенії. Як вже зазначалося, для досягнення зазначеної задачі використовувався метод ROC-аналізу (ROC – Receiver Operating Characteristic).

Для визначення тяжкості міастенії використовували оцінку за шкалою QMG. Тяжкий перебіг міастенії (виражений ступінь міастенії) визначався при кількості балів 17 балів та вище за зазначеною шкалою.

8.1. ROC-аналіз імунологічних маркерів розвитку міастенії

Проводили оцінку здатності імунологічних маркерів (антитіл до AchR, MuSK, титину, SOX1) щодо прогнозу тяжкого перебігу міастенії, при цьому до аналізу були включені як характеристики факту наявності (виявлення) антитіл до AchR та MuSK, так і титри відповідних імунологічних маркерів.

ROC-аналіз оцінки можливостей досліджуваних антитіл щодо прогнозу вираженого ступеня захворювання наведено в табл. 8.1 та на рис. 8.1 – 8.3.

Як видно з табл. 8.1, площі під ROC-кривою практично всіх досліджених імунологічних маркерів менші за 0,6 ($p > 0,05$). Отже, доходимо висновку, що вони мають незадовільні характеристики та прогностичну цінність щодо передбачення тяжкого перебігу міастенії. Виняток становлять наявність антитіл до AchR та їх титр.

З табл. 8.1 випливає, що найкращі операційні характеристики (найбільшу чутливість та специфічність, AUC) має титр до антитіл ацетилхоліну. Здатність зазначеного імунологічного маркера, а саме титру антитіл, щодо прогнозу тяжкого перебігу міастенії можна оцінити як дуже добру ($Se=70,59$; $Sp=90,30$; $AUC=0,835$; $p < 0,001$).

Оцінка можливостей прогнозування тяжкого перебігу міастенії за наявністю та рівнями антитіл до AchR і MuSK, наявністю антитіл до TITIN і SOX1 (операційні характеристики за даними ROC аналізу)

Антитіла	AUC	SE AUC	95 % ДІ AUC	<i>P</i>	Se	Sp	Optimal cut-off point
Титр AchR-AB	0,835	0,065	0,707 - 0,963	<0,001	70,59	90,30	>6,9
Наявність AchR-AB	0,611	0,044	0,524 - 0,698	0,012	88,24	33,94	>0
Титр MuSK-AB	0,514	0,033	0,450 - 0,579	0,660	94,12	1,82	≤6,7
Наявність MuSK-AB	0,516	0,032	0,454 - 0,578	0,610	94,12	9,09	≤0
Наявність TITIN	0,563	0,051	0,463 - 0,663	0,214	82,35	30,30	≤0
Наявність SOX1	0,535	0,041	0,454 - 0,615	0,401	11,76	95,15	>0

Примітки. AUC (Area Under Curve) – площа під ROC-кривою;
 SE (Standard Error) – стандартна похибка;
 Se (Sensitivity) – чутливість;
 Sp (Specificity) – специфічність;
 Optimal cut-off point – оптимальна точка відсікання.

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

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

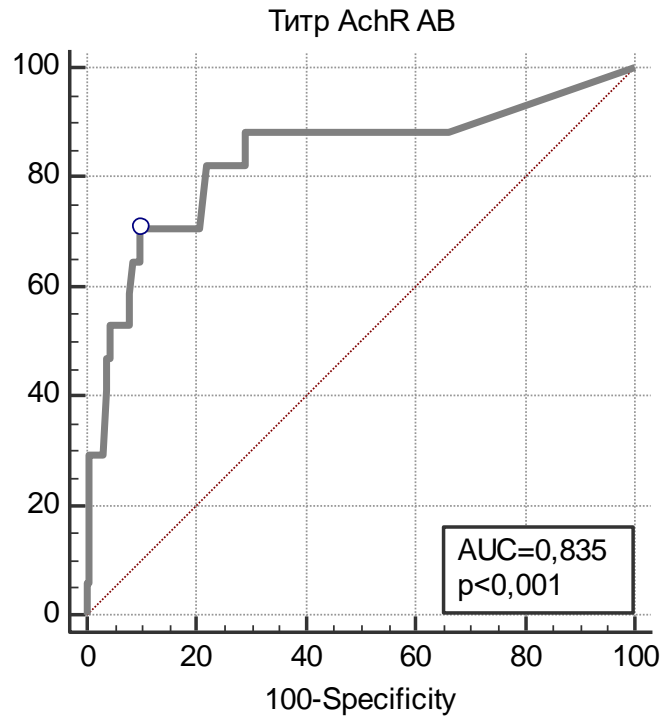


Рис. 8.1. ROC-крива прогнозування тяжкого перебігу міастенії на підставі визначення титру антитіл до ацетилхоліну (AchR-AB)

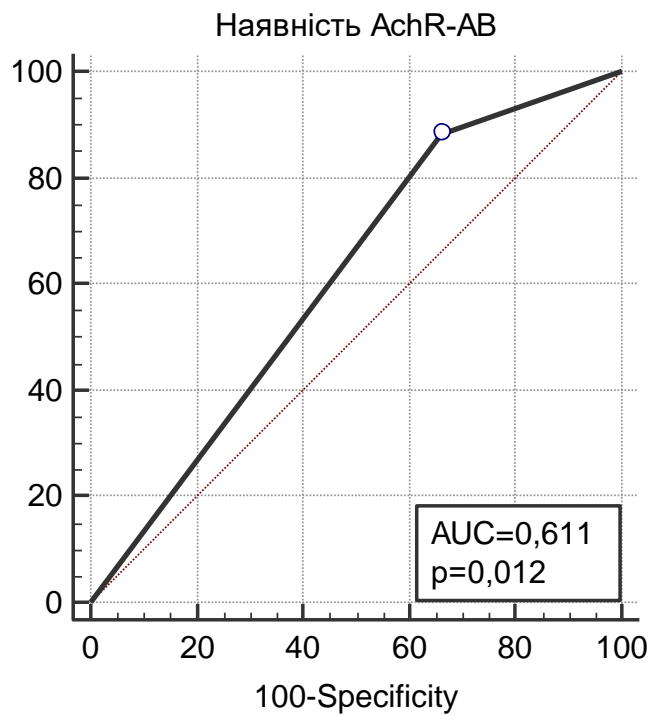


Рис. 8.2. ROC-крива прогнозування тяжкого перебігу міастенії на підставі визначення наявності антитіл до ацетилхоліну (AchR-AB)

За допомогою ROC-аналізу проводилося порівняння прогностичної сили досліджуваних імунологічних маркерів. Порівняння всіх ROC-кривих між собою (рис. 8.3) показало статистично значущі розбіжності між титром антитіл до AchR та іншими маркерами ($p < 0,01$). Порівняння наявності антитіл до AchR та титру цього маркера показало, що різниця між площами під ROC-кривими становить 0,224 (95,0 % ДІ 0,159 - 0,290), $p < 0,001$.

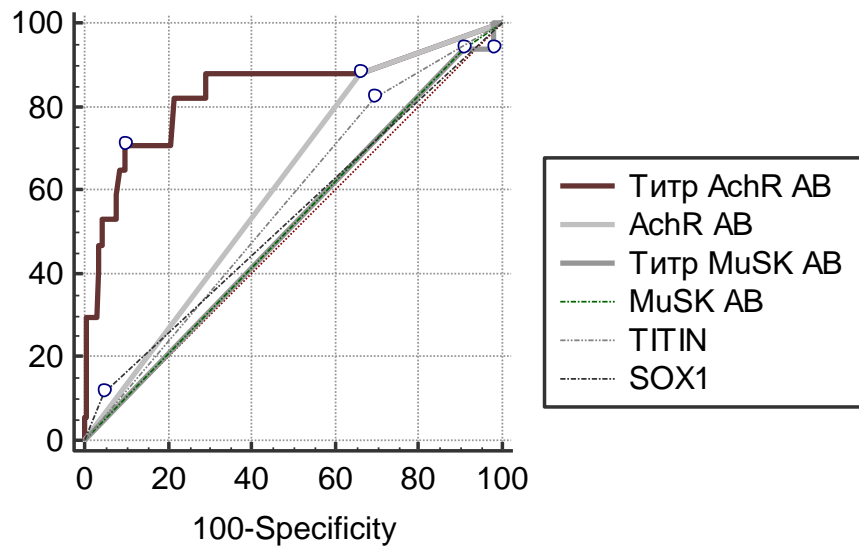


Рис. 8.3. ROC-криві прогнозування тяжкого перебігу міастенії за наявністю (титром) антитіл до AchR-AB, MuSK-AB, TITIN і SOX1

Отже, отримані дані підтверджують те, що лише титр антитіл до ацетилхоліну може бути використаний для прогнозу тяжкого перебігу міастенії (від 17 балів за шкалою QMG).

Оптимальна точка відсікання (Optimal cut-off point), яку можна використовувати в якості критичного рівня імунологічного маркера для прийняття рішення щодо прогнозу тяжкого перебігу міастенії, становить $>6,9$ нмоль/л (рис. 8.4).

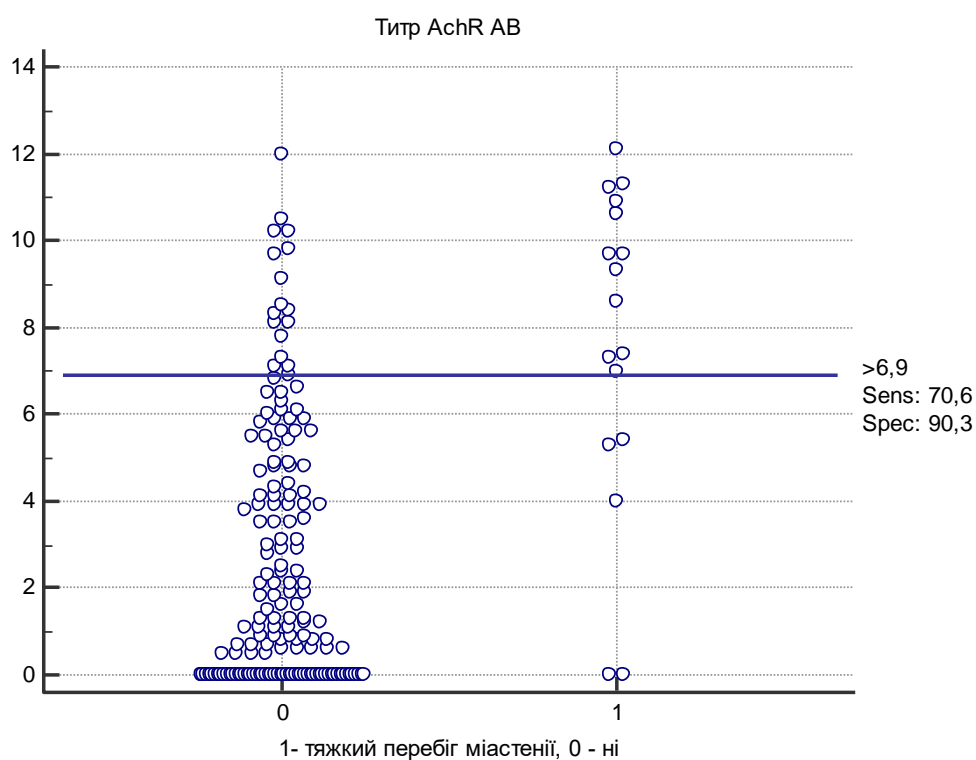


Рис. 8.4. Оптимальна точка відсікання титру антитіл до ацетилхоліну для прогнозу тяжкого перебігу міастенії

При рівні титру антитіл до ацетилхоліну вище 6,9 нмоль/л відношення шансів тяжкого перебігу захворювання у хворих на міастенію порівняно з хворими, що мають рівень титру антитіл до AchR нижче зазначеного рівня, становить: ВШ=22,35 (95,0 % ДІ 6,98 - 71,56), $p < 0,001$.

Отже, при виявленні титру антитіл до AchR вище 6,9 нмоль/л ризик розвитку тяжкого перебігу міастенії збільшується майже в 5 разів.

8.2. Прогностична модель тяжкого перебігу міастенії

Тяжкий перебіг міастенії (від 17 балів за шкалою QMG) за даними рангового кореляційного аналізу (табл. 8.2) статистично значуще пов'язаний з летальністю ($\rho=0,26$; $p < 0,001$), титром антитіл до AchR ($\rho=0,34$; $p < 0,001$), даними оцінки за шкалою MG-ADL ($\rho=0,41$; $p < 0,001$), показниками шкали FSS ($\rho=0,36$; $p < 0,001$), результатами оцінки за шкалою MG-QoL15 ($\rho=0,41$; $p < 0,001$), рівнем депресії при оцінці за

шкалою депресії Бека ($\rho=0,40$; $p<0,001$), рівнем ситуативної ($\rho=0,40$; $p<0,001$) та особистісної тривожності ($\rho=0,36$; $p<0,001$) при оцінці за шкалою Спілбергера-Ханіна.

Таблиця 8.2

Кореляційні зв'язки між тяжким перебігом міастенії (більше 17 балів за шкалою QMG) та іншими характеристиками обстежених хворих (коефіцієнти рангової кореляції Спірмена – ρ)

Показники	Загальна вибірка, n=182	
	ρ	P
Летальність	0,26	<0,001
Титр AchR-AB	0,34	<0,001
MG-QoL15	0,41	<0,001
MG-ADL	0,41	<0,001
FSS	0,36	<0,001
Шкала депресії Бека (BDI)	0,40	<0,001
Реактивна (ситуативна) тривожність за STAI	0,34	<0,001
Особистісна тривожність за STAI	0,36	<0,001

Примітка. Наведено лише статистично значущі коефіцієнти кореляції

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

Для шкал MG-QoL15, MG-ADL та FSS за даними ROC-аналізу були визначені точки відсікання (optimal cut-off value) – критичні значення результатів, при яких досягається максимальна прогностична цінність показника для передбачення тяжкого перебігу міастенії (табл. 8.3). Для шкал MG-QoL15, MG-ADL та FSS ці значення становили відповідно >30, >7 та >49 балів.

Таблиця 8.3

Оцінка можливостей прогнозування тяжкого перебігу міастенії за шкалами MG-QoL15, MG-ADL та FSS (операційні характеристики за даними ROC-аналізу)

Шкали	AUC	SE AUC	95 % ДІ AUC	<i>P</i>	Se	Sp	Optimal cut-off point
MG-QoL15	0,903	0,030	0,844 - 0,962	<0,001	88,24	76,36	>30
MG-ADL	0,902	0,027	0,850 - 0,954	<0,001	94,12	78,66	>7
FSS	0,854	0,032	0,792 - 0,916	<0,001	94,12	73,33	>49

Примітки. AUC (Area Under Curve) – площа під ROC-кривою;
 SE (Standard Error) – стандартна похибка;
 Se (Sensitivity) – чутливість;
 Sp (Specificity) – специфічність;
 Optimal cut-off point – оптимальна точка відсікання.

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. 8.4).

Таблиця 8.4

Відношення шансів впливу досліджуваних показників (титру антитіл до AchR-AB, 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	<i>P</i>
Титр антитіл до AchR-AB >6,9	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

Розрахунки показали, що високі шанси на тяжкий перебіг міастенії мають хворі з показниками оцінки 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).

У подальшому з цими показниками (табл. 8.4) було проведено множинний логістичний регресійний аналіз з покроковим включенням незалежних змінних.

За результатами проведеного аналізу даних розроблено модель прогнозування тяжкого перебігу захворювання у хворих на міастенію.

За основу ми взяли рівняння логістичної регресії, яке передбачає, що тяжкий перебіг міастенії пов'язаний з рівнем досліджених чинників відповідно до формули:

$$y = \exp(b_0 + b_{1-n} \times x_{1-n}) / [1 + \exp(b_0 + b_{1-n} \times x_{1-n})] \quad (8.1),$$

de – *y* – результат (ймовірність тяжкого перебігу міастенії);

*b*₀ – коефіцієнт, що вказує на значення результату у випадку, коли предиктор буде дорівнювати 0;

*b*_{1-*n*} – регресійні коефіцієнти, що показують, наскільки в середньому зміниться логарифм шансу розвитку тяжкого перебігу міастенії при зміні незалежної змінної на одиницю свого виміру;

*x*_{1-*n*} – предикторні змінні, показники кожного окремого хворого, для якого розраховується прогноз.

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

У результаті покрокового включення незалежних змінних отримані параметри рівняння логістичної регресії, представлені в табл. 8.5 (у таблицю включено лише статистично значущі фактори). Оцінку за шкалою FSS не було включено до моделі.

Таблиця 8.5

**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. 8.5), рівняння прогнозування тяжкого перебігу захворювання у хворих на міастенію має такий вигляд:

$$y = \frac{\exp(-9,171 + 0,247 \times x_1 + 0,106 \times x_2 + 0,240 \times x_3)}{[1 + \exp(-9,171 + 0,247 \times x_1 + 0,106 \times x_2 + 0,240 \times x_3)]} \quad (8.2)$$

Оцінку прогностичної точності рівняння логістичної регресії проводили за значенням Хі-квадрат (χ^2); відсотком конкордації (concordant) – часткою правильно перекласифікованих за допомогою рівняння спостережень (чим ближче цей показник до 100 %, тим вище якість моделі); тесту згоди Хосмера-Лемешова та ROC-аналізу.

Оцінка рівняння логістичної регресії за значенням Хі-квадрат показала його адекватність, оскільки визначено статистично його значущий рівень $\chi^2=56,51$ ($p<0,001$).

Частка вірного передбачення фактичної приналежності пацієнта до тієї чи іншої групи становила 92,82 %. Високий рівень конкордації вказує на достатній ступінь узгодженості реального розподілу спостережень та розподілу на підставі рівняння логістичної регресії. Загальна оцінка згоди реальних та розрахункових даних на підставі тесту Хосмера-Лемешова показала суттєвий їх збіг, оскільки $p=0,998$, що дозволяє прийняти нульову гіпотезу щодо узгодженості теоретичного та реального перебігу хвороби.

За формою ROC кривої і площі під нею (AUC) проводилася оцінка прогностичної точності рівняння логістичної регресії. Площа під ROC-кривою показує залежність кількості правильно класифікованих випадків до кількості неправильно класифікованих випадків. Чим ближче крива розташована до верхнього лівого кута й, відповідно, чим більше площа під кривою, тим краще її дискримінаційна потужність [250].

Прогностична модель у вигляді рівняння логістичної регресії має відмінні операційні характеристики: чутливість 94,12 %, специфічність 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 x , передбачене значення результату (y) в цій моделі завжди буде лежати 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 (рис. 8.5), дозволило 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 ($P > 90,96\%$).

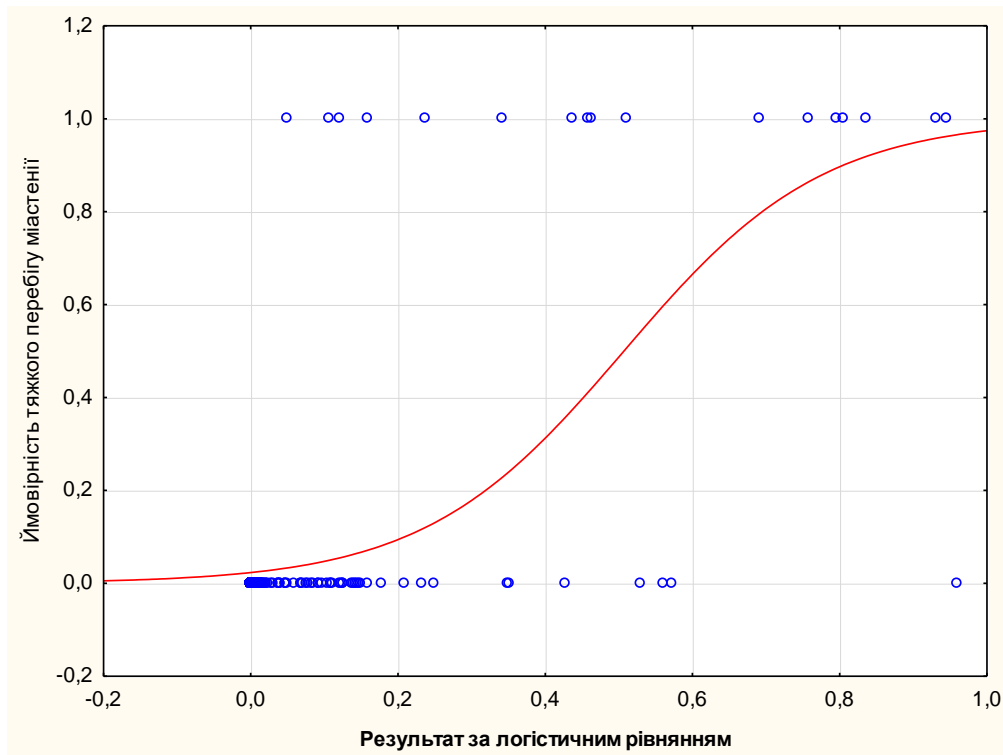


Рис. 8.5. Залежність ймовірності тяжкого перебігу захворювання у хворих на міастенію від обчисленого за логістичним рівнянням результату

Клінічний приклад

Хворий Н., іст. хвороби №1514, діагноз: міастенія, генералізована форма, клас IV-B, титр антитіл до AchR-AB 5,3 нмоль/л; оцінка за шкалою MG-QoL15- 49 балів; оцінка за шкалою MG-ADL – 17 балів. Результат за логіт рівнянням – 0,81; P (ймовірність тяжкого перебігу) – 90,1% (висока). Оцінка за шкалою QMG – 29 балів.

Отже, зазначений пацієнт потребує корекції лікування, адже має високу ймовірність тяжкого перебігу міастенії та летального виходу.

Протягом періоду спостереження з 182 пацієнтів померли три особи старше 55 років з генералізованою формою міастенії (два пацієнти мали клас III-B міастенії та один з класом IV-A міастенії на момент обстеження). До складу терапії у всіх пацієнтів входили виключно АХЕП. В анамнезі в одного хворого була тимома з тимектомією.

Показник летальності становить 1,65 % на 100 обстежених хворих при статистично незначущому 95,0 % ДІ (-0,2 - 3,5 %).

За допомогою аналізу виживаності проводилася оцінка ймовірності того, що хворий залишиться живим до конкретного моменту після початку спостереження (у нашому випадку до кінця 2018 року). При аналізі виживаності хворі розподілялися на дві категорії: перша - хворі з летальним результатом; друга – пацієнти, в яких летальний результат не наступив, тобто пацієнти, що на момент закінчення спостереження були живі (ці хворі представляли цензуровані дані).

В якості початкової точки для аналізу виживаності, за рекомендацією Christensen PB et al., ми використовували визначений час установлення діагнозу. Середня тривалість періоду спостереження з моменту постановки діагнозу до моменту смерті (закінчення часу спостереження – 2018 рік) коливалася від 2 до 42-х років та становила в середньому 6,0 (4,0; 9,0) років – Me (25 %; 75 %).

Аналіз виживаності хворих проводився шляхом побудови таблиць дожиття (mortality table), а також за методом Каплана-Майєра (Kaplan-Meier method). Відмінності у виживаності різних груп визначалися за лог-ранг тестом (log-rank test - логарифмічним ранговим тестом).

Показники ймовірності виживаності для всіх пацієнтів через 10, 20 і 35 років з моменту постановки діагнозу становили 98,5 %, 95,5 %, та 75,0 % відповідно (рис. 8.6).

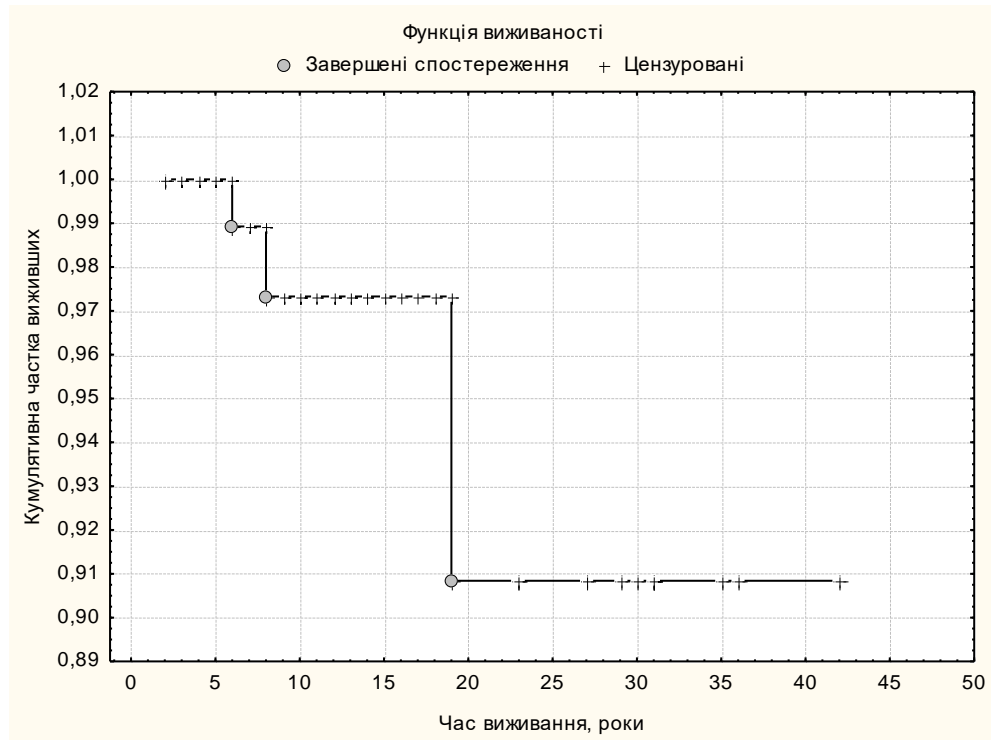


Рис. 8.6. Загальна кумулятивна виживаність в обстежених хворих на міастенію, побудована за методом Каплана-Майєра

За таблицями дожиття медіана виживання у вибірці обстежених хворих на міастенію становить 38,44 року. Середній час виживання з моменту постановки діагнозу міастенії для обстежених хворих становить 39,58 року з 95,0 % ДІ (36,50 - 42,66). Медіану виживання за методом Каплана-Майєра встановити не вдалося через відносно невеликий термін спостереження за хворими, що мають достатньо високий рівень виживаності та невелику кількість летальних випадків.

Не було виявлено відмінностей у виживаності пацієнтів, розподілених за формою міастенії (лог-ранговий критерій, $p=0,905$), наявністю аутоімунних захворювань ($p=0,665$), наявністю та характером лікування ($p>0,05$), наявністю антитіл до ацетилхоліну ($p=0,137$), антитіл до титину ($p=0,062$).

Показники виживаності суттєво різнилися залежно від статі – вища виживаність у жінок ($p=0,003$). Статистично значущо більш висока виживаність порівняно з іншими хворими була в пацієнтів, що перенесли

тимектомію в анамнезі, що опосередковано підтверджує роль тимуса в розвитку й перебігу міастенії ($p=0,041$).

Крім того, більш високою була виживаність серед пацієнтів, що не мали антитіл до MuSK ($p<0,001$) (рис. 8.7), та без антитіл до SOX1 ($p=0,024$).

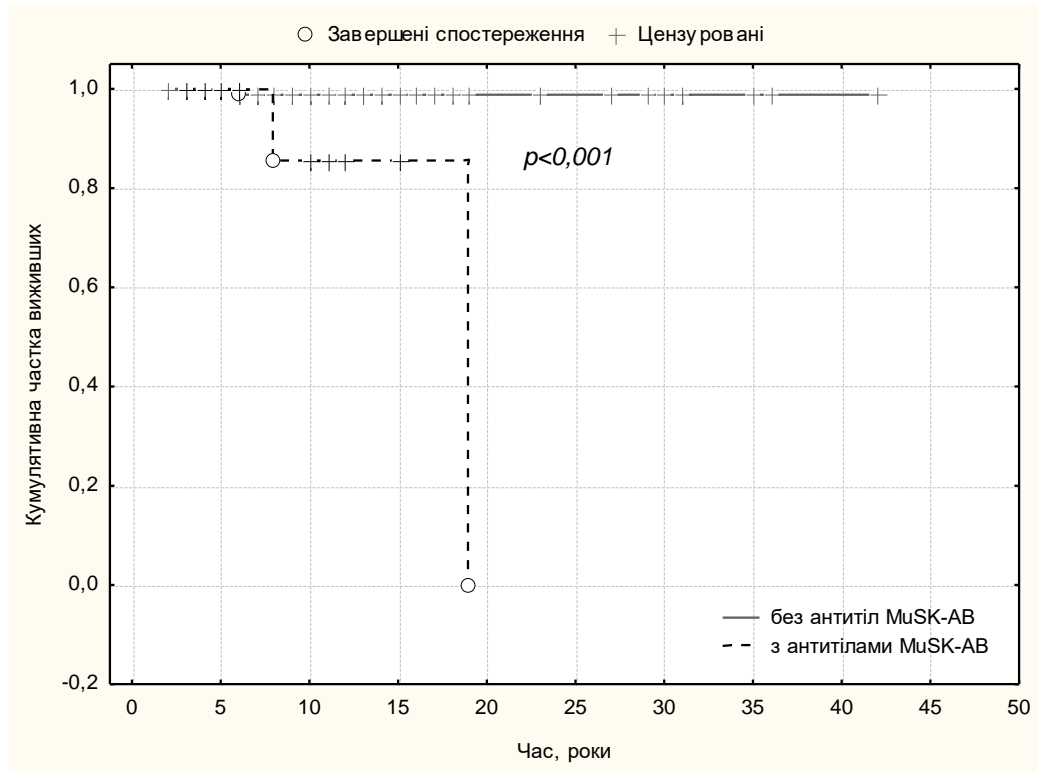


Рис. 8.7. Кумулятивна виживаність за методом Каплана-Майера хворих на міастенію залежно від наявності антитіл до MuSK

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

На рис. 8.8 показано, що виживаність пацієнтів з міастенією при тяжкій формі захворювання (17 та більше балів за шкалою QMG) суттєво менша порівняно з хворими з помірним або легким ступенем проявів захворювання ($p<0,001$).

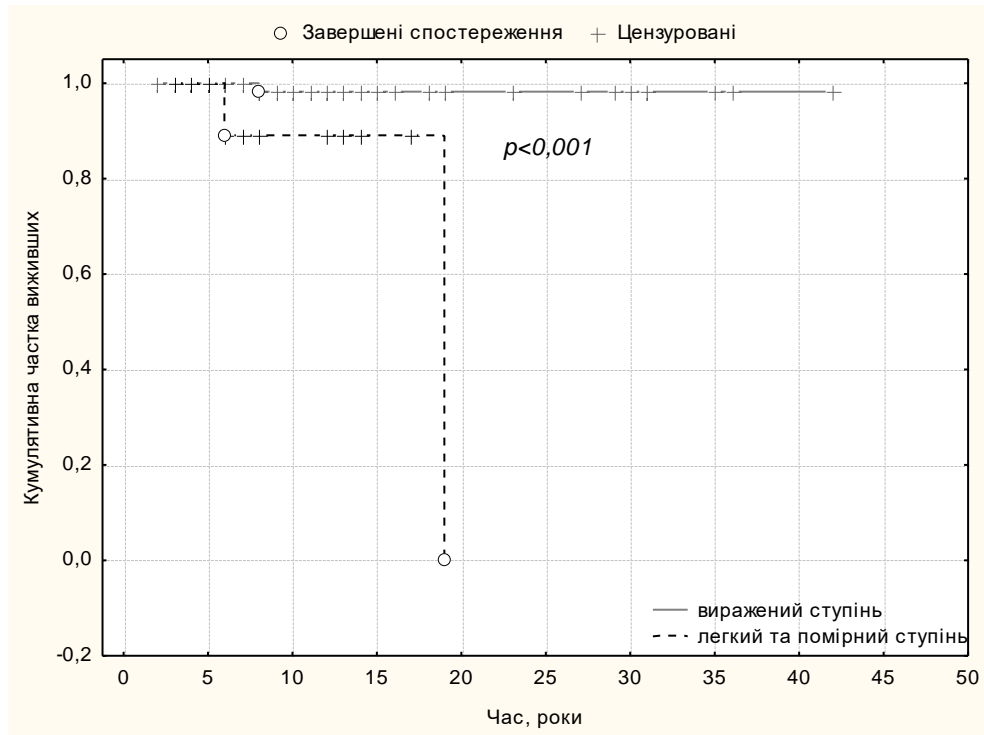


Рис. 8.8. Кумулятивна виживаність за методом Каплана-Майєра хворих на міастенію залежно від ступеня тяжкості захворювання за шкалою QMG

Отже, як і припускалося, пацієнти з високими балами оцінки за шкалою QMG мають поганий прогноз щодо виживаності загалом.

Чинники, що впливають на виживаність, аналізувалися за допомогою регресії пропорційних ризиків Кокса. За даними уніваріантного аналізу визначалося відношення ризиків (ВР, англ. Hazard ratio – HR) та оцінювався вплив кожного окремого показника на виживаність хворих на міастенію. ВР більше за 1 указує на підвищений ризик для пацієнтів з цією характеристикою; менше 1 - на знижений ризик [247].

За даними уніваріантного аналізу пропорційних ризиків Кокса визначено, що ймовірність смерті хворих з 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). Незважаючи на великі довірчі інтервали та відсутність статистично значущих результатів при множинному аналізі, ми можемо стверджувати, що тяжкість

захворювання та наявність антитіл до MuSK асоціюються зі збільшенням ризику смерті при міастенії ($p < 0,05$).

Резюме

Проводили оцінку здатності імунологічних маркерів (антитіл до AchR, MuSK, титину, SOX1) щодо прогнозу тяжкого перебігу міастенії, при цьому до аналізу були включені як характеристики факту наявності (виявлення) антитіл до AchR та MuSK, так і титри відповідних імунологічних маркерів.

Установлено, що найкращі операційні характеристики (найбільшу чутливість та специфічність, AUC) має титр до антитіл ацетилхоліну. Здатність зазначеного імунологічного маркера, а саме титру антитіл, щодо прогнозу тяжкого перебігу міастенії можна оцінити як дуже добру ($Se=70,59$; $Sp=90,30$; $AUC=0,835$; $p < 0,001$).

Порівняння всіх ROC-кривих між собою показало статистично значущі розбіжності між титром антитіл до AchR та іншими маркерами ($p < 0,01$), що означає, що лише титр антитіл до ацетилхоліну може бути використаний для прогнозу тяжкого перебігу міастенії (від 17 балів за шкалою QMG).

Оптимальна точка відсікання, яку можна використовувати в якості критичного рівня імунологічного маркера для прийняття рішення щодо прогнозу тяжкого перебігу міастенії, становить $>6,9$ 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 оцінки за шкалою MG-ADL ($\rho=0,41$; $p < 0,001$), показниками

шкали FSS ($\rho=0,36$; $p<0,001$), результатами оцінки за шкалою MG-QoL15 ($\rho=0,41$; $p<0,001$), рівнем депресії при оцінці за шкалою депресії Бека ($\rho=0,40$; $p<0,001$), рівнем ситуативної ($\rho=0,40$; $p<0,001$) та особистісної тривожності ($\rho=0,36$; $p<0,001$) при оцінці за шкалою Спілбергера-Ханіна.

Високі шанси на тяжкий перебіг міастенії мають хворі з показниками оцінки 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).

За результатами проведеного аналізу даних розроблено модель прогнозування тяжкого перебігу захворювання у хворих на міастенію.

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

Основні положення та результати цього розділу висвітлено в таких публікаціях:

1. Кальбус ОІ. Прогнозування тяжкості перебігу міастенії. Український медичний часопис. 2019; 5 (2) (133): 27-30.
2. Кальбус ОІ. Імунологічні підтипи міастенії серед дорослих хворих в Україні. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018; 1 (118): 44-46.
3. Імунологічні маркери розвитку міастенії. Український медичний часопис. 2019; 2 (2) (130): 24-26.
4. Кальбус ОІ. Кількісна оцінка тяжкості міастенії. Одеський медичний журнал. 2019; 2-3 (172-173): 18-23.
5. Кальбус ОІ. Оцінка повсякденної активності у хворих на міастенію. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019; 4 (20): 84-89.

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

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

МГ – це найчастіше захворювання нервово-м'язового синапсу автоімунної природи, що виникає переважно внаслідок вироблення антитіл до AchR або MuSK. Унаслідок цього розвивається патологічна втомлюваність та слабкість скелетної мускулатури. У більшості випадків міастенія починається зі стомлюваності та слабкості екстраокулярної мускулатури. Пізніше (при генералізованій формі) з'являється патологічна стомлюваність та слабкість м'язів кінцівок та/або орофациальної мускулатури [1-7, 260-271].

Актуальність проблеми МГ пояснюється зростаючою захворюваністю та поширеністю, з одного боку [1, 3, 7, 8-15, 53, 54, 208], а також потенційною курабельністю при відносній доступності ефективних лікувальних опцій – з іншого [1, 3, 7, 208].

Це дослідження було спрямоване на вивчення патогенетичних аспектів розвитку міастенії, а саме: клінічних, імунологічних, біохімічних показників, а також психоемоційних змін, що супроводжують розвиток та перебіг захворювання та потенційно впливають на якість життя хворих з метою розробки діагностично-прогностичної моделі перебігу міастенії. Крім того, вивчалася поширеність міастенії в окремих регіонах України, адже епідеміологічні дані щодо поширеності захворювання в Україні зустрічаються лише в поодиноких публікаціях [7].

Обстеження хворих проводили на базі неврологічного відділення №1 КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» в період з 2014 по 2017 рік. У дослідження включалися дорослі хворі зі встановленим діагнозом міастенії, що перебували на стаціонарному лікуванні, а також амбулаторні пацієнти.

Відповідно до мети та завдань було проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 182 хворих у віці від 18 до 73 років: 147 (80,8 %)

обстежених мали генералізовану форму захворювання, а 35 (19,2 %) – очну. Медіана віку обстежених хворих становила 52,0 (34,0; 65,0) роки.

У всіх хворих проводився поглиблений збір скарг, клініко-неврологічний огляд з визначенням класу міастенії за класифікацією MGFA. Окремо оцінювали вік дебюту захворювання, вік встановлення діагнозу, час від появи перших симптомів до встановлення діагнозу.

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 міастенії, у т.ч. 37 (20,3%) – підклас A, 15 (8,2%) – підклас B. Клас III мали 64 (35,2%) пацієнти, у т.ч. 35 (19,2%) – підклас A, 29 (15,9%) – підклас B. Щодо класу IV, то таких пацієнтів було 31 (17%), з них 14 (7,7%) мали підклас A, а 17 (9,3%) – підклас B.

Аналізуючи вік перших симптомів, встановлено, що в жінок простежуються 2 піки – 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 %). Подібна тенденція характерна і для віку встановлення діагнозу. Зазначені особливості характерні для обох показників як при очній, так і при генералізованій формі міастенії. Отримані дані збігаються з даними інших досліджень. Так, за даними фундаментального систематичного огляду 55 епідеміологічних досліджень міастенії (Carr A.S. et al., 2010), для захворюваності та поширеності міастенії властиві піки в молодому (здебільшого характерно для жінок) та літньому (здебільшого характерно для літніх чоловіків) [8]. Інші дослідники теж указують на 2 піки захворюваності й поширеності міастенії (у молодому віці – характерний здебільшого для жінок, проте в літньому віці – для обох статей) [272-274]. Ці дані дещо відрізняються від отриманих нами. Це може пояснюватися дещо нижчою очікуваною тривалістю життя чоловіків в Україні.

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

У структурі симптомів дебюту захворювання з 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)), гнусавість голосу (14,3 % (95,0 % ДІ 9,2 - 19,4)) і поперхання (14,3 % (95,0 % ДІ 9,2 - 19,4)) та на останньому – порушення жування (1,6 % (95,0 % ДІ (-0,2 - 3,5))).

Отже, у дебюті міастенії в більшості хворих відзначається двоїння та/або птоз, дещо рідше захворювання дебютує зі слабкості в кінцівках.

За даними інших авторів, у дебюті міастенії основними проявами є очні симптоми, проте через деякий час (від 12 до 24 місяців) у близько 50-60% пацієнтів хвороба трансформується в генералізовану форму [75, 76, 211, 264].

Окремо оцінювали частоту та структуру супутньої патології у хворих на міастенію, адже це може значною мірою впливати на перебіг захворювання, а з іншого боку - відіграє значну роль при плануванні лікувальної тактики.

Так, частота загальної супутньої патології серед усіх обстежених пацієнтів становила 130,8 % (95,0 % ДІ 121,6-140,0 %) і була дещо вищою при генералізованій формі міастенії - 134,7 % (95,0 % ДІ 123,6-145,7 %) порівняно з очною - 114,3 % (95,0 % ДІ 100,9-127,7 %), проте без статистично значущих розбіжностей між формами захворювання ($p > 0,05$).

Щодо структури супутньої патології, то на першому місці за частотою серед усіх обстежених хворих на міастенію зустрічаються серцево-судинні захворювання (ССЗ) - 34,1 % (95 % ДІ 27,2 - 41,0), 2-ге

місце розділяють шлунково-кишкові хвороби (ШКХ) та автоімунні захворювання, а саме автоімунний тиреоїдит (20,9 % (95 % ДІ 15,0 - 26,8)), на 3-му – очні хвороби (15,9 % (95 % ДІ 10,6 - 21,3)).

За даними Nasu A. et al., 2015, у хворих на міастенію підвищується ризик розвитку супутніх автоімунних захворювань, а саме автоімунного тиреоїдиту, системного червоного вовчаку, ревматоїдного артриту [275]. Існують дані про значну частку й інших автоімунних захворювань у хворих на МГ: вітіліго, тромбоцитопенічна пурпура [277]; системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит [278].

Щодо структури коморбідності при МГ, за даними Bernardo Cocho Diaz et al., 2015, 73% хворих на міастенію мають супутні захворювання. В їх структурі перше місце посідає дисліпідемія, на другому – патологія щитоподібної залози, на третьому – цукровий діабет, далі – артеріальна гіпертензія, інші автоімунні захворювання (окрім автоімунного тиреоїдиту), патологія тимуса [279].

У загальній вибірці загалом на одного хворого припадає від 0 до 6 супутніх захворювань – у середньому 1,0 (0; 2,0 %) за медіанним значенням.

Важливим медичним аспектом є визначення епідеміологічних характеристик окремих нозологічних одиниць, передусім захворюваності та поширеності. Результати епідеміологічних досліджень важливі не лише для ведення загальної статистики, але, передусім, для планування загальних лікувально-діагностичних стратегій тощо.

За даними різних досліджень, захворюваність на міастенію становить від 1,7 до 30 випадків на 100 тис. населення на рік, а в США досягає 20 випадків на 100 тис. населення на рік. Поширеність захворювання за даними різних досліджень варіює і становить у середньому від 10 до 20 випадків на 100 тис. населення на рік, поступово зростаючи протягом останнього десятиліття, головним чином у літніх людей, незважаючи на значний прогрес у діагностиці, лікувальних

підходах та покращенні прогнозу захворювання в цілому [1, 3, 7-15, 53, 54, 208]. В Україні епідеміологічні показники міастенії вивчено недостатньо, а дані щодо захворюваності та поширеності міастенії зустрічаються в поодиноких публікаціях [7].

У нашому дослідженні проведено вивчення поширеності міастенії в Україні на вибірковій сукупності, що включала десять областей. Загальна кількість осіб, що проживала за даними офіційної статистики на обстежених територіях на 1 січня 2015 року, становила 14 594 929 осіб [255, 256], що становить 34,13 % чисельності загальної популяції України.

Репрезентативність за якісним складом забезпечувалася тим, що у вибірці квотно представлені всі регіони України: Південна Україна – Запорізька, Дніпропетровська та Миколаївська області; Північна Україна – Чернігівська та частково Волинська області; Центральна Україна – Вінницька, Дніпропетровська, Кіровоградська та Полтавська області; Західна Україна – Волинська, Чернівецька та Івано-Франківська області; Східна Україна – частково Дніпропетровська та Запорізька області.

Загалом на вибіркових територіях досліджено в 2014 році 757 випадків міастенії, серед них 465 (61,43 %) у міських мешканців, 292 (38,57 %) у сільських жителів.

Середньорічний рівень поширеності міастенії за даними нашого дослідження становив 5,16 (95 % ДІ 4,79 - 5,53) на 100 тисяч населення і мав коливання від 2,97 до 6,7 на 100 тис. населення відповідно у Волинській та Дніпропетровській областях.

Отримані дані є дещо нижчими порівняно з результатами епідеміологічних досліджень, що проводилися в інших країнах [9-15].

Отримані дані можуть свідчити про недостатній рівень статистичного обліку хворих на міастенію в Україні, з одного боку, а з іншого – про недостатню обізнаність щодо сучасних підходів до діагностики міастенії серед лікарів-неврологів та лікарів загальної

практики, адже географічних особливостей поширеності міастенії на планеті, окрім домінування очної форми серед неповнолітніх хворих у Східній Азії, на цей час не встановлено [58]. Крім того, різні показники поширеності та захворюваності на міастенію можуть указувати на різні методологічні підходи до статистичного обліку хворих у різних країнах.

Це підтверджує і нерівномірний розподіл поширеності міастенії серед різних регіонів України, а саме: переважання в західних регіонах (Волинська, Івано-Франківська та Чернівецька області) переважно більш низьких рівнів показника (менше 3,9 на 100 тис. населення); у північних регіонах (Чернігівська область), частково центральних регіонах (Вінницька та Кіровоградська області) та частково східних регіонах (Запорізька область) – середніх рівнів показника (3,9 - 5,9 на 100 тис. населення); у центральньо-південних регіонах (Дніпропетровська, Полтавська та Миколаївська області) – високих рівнів показника (понад 5,9 на 100 тис. населення).

Показник моди змінної віку встановлення діагнозу міастенії серед усіх обстежених становить 25 років та зустрічається з частотою 22 випадки. Для жіночої статі, як і для чоловічої, характерний бімодальний розподіл – варіанти: 22 і 29 років зустрічаються з частотою 19 випадків серед жінок; серед чоловіків варіанти 47 і 54 роки зустрічаються з частотою 8 випадків.

Частотний аналіз розподілу віку встановлення діагнозу в обстежених випадках показав, 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 ($p < 0,001$).

Отримані дані щодо бімодального характеру розподілу віку встановлення діагнозу міастенії в цілому збігаються з результатами й інших досліджень [1, 3].

При аналізі загальної захворюваності населення на міастенію, залежно від місця проживання, нами встановлено, що за період дослідження серед міського населення було зафіксовано 465 випадків міастенії, серед сільського – 292, що відповідно становить у середньому на обстежених територіях 4,92 (95 % ДІ 4,47 - 5,37) та 5,59 (95 % ДІ 4,95 - 6,24) на 100 тис. населення відповідно.

Як вже зазначалося, для більш глибокої об'єктивізації та деталізації ступеня клінічних проявів використовують шкалу кількісної оцінки міастенії – QMG. Оцінка за цією шкалою проводилася й у нашому дослідженні.

Установлено, що в загальній вибірці ступінь тяжкості досягає помірного ступеня (QMG – 10,0 (5,0; 14;0)). Відзначається значна різниця між середнім показником хворих з очною та з генералізованою міастенією. Так, у цілому для хворих з очною формою захворювання притаманний легкий ступінь тяжкості міастенії, для хворих з генералізованою формою – помірний (показники QMG відповідно 4,0 (3,0; 6,0) та 11,0 (7,0; 14,0)), $p < 0,001$. Отримані дані пояснюються характером розподілу симптомів: у хворих на очну міастенію відзначаються птоз та/або двоїння, при цьому ураження кінцівок немає. При генералізованій формі захворювання завжди уражаються кінцівки та/або орофасціальна мускулатура.

Досить цікаві дані отримано при порівнянні показників між підкласами А та В всередині кожного з класів II-IV. Установлено, що зазначені показники оцінки за QMG не відрізняються ($p > 0,05$).

Це пояснюється домінуванням різних клінічних проявів у хворих з різними підкласами генералізованої міастенії (домінування слабкості орофасціальної мускулатури в підкласах В та слабкості в кінцівках – у підкласах А), проте глибина клінічних проявів у цілому всередині класу не відрізняється.

Як і очікувалось, показники оцінки за QMG достовірно корелюють з класом міастенії за MGFA ($\rho=-0,34$; $p<0,05$). Подібну кореляцію описано й у роботі Barnett C. et al., 2018 [280]. За даними Abraham A. et al., 2018, показники оцінки за шкалою QMG, клас міастенії за MGFA, а також показники оцінки за шкалою MG-QoL-15 достовірно корелюють між собою [281].

Показники оцінки за QMG не корелюють з віком перших симптомів ($\rho=0,06$; $p>0,05$), віком установлення діагнозу ($\rho=0,07$; $p>0,05$), тривалістю періоду від появи перших симптомів до моменту встановлення діагнозу в анамнезі ($\rho=0,14$; $p>0,05$).

Отже, вік дебюту захворювання та вік установлення діагнозу не впливають на ступінь клінічних проявів у подальшому. Це дещо відрізняється від даних інших авторів. Так, у роботі Wang L. et al., 2017, встановлено достовірний позитивний вплив раннього встановлення діагнозу міастенії (менше 12 місяців від появи перших симптомів) на перебіг захворювання в подальшому [43].

Не встановлено зв'язків між результатами оцінки за шкалою QMG та наявністю тимоми ($\rho=0,06$; $p>0,05$), тимектомією в анамнезі ($\rho=0,03$; $p>0,05$), наявністю супутніх аутоімунних захворювань ($\rho=-0,05$; $p>0,05$).

Дещо інші результати дослідження наводять Romi F. et al., 2006: тяжкість перебігу була нижчою в пацієнтів, що мали тимектомію в анамнезі (виключно для міастенії з раннім початком) [44].

Kim S.W. et al., 2019, вказують на сумнівну доцільність проведення тимектомії літнім пацієнтам (без тимоми), адже частота загострень після цього достовірно не зменшиться, хоча й досягнення фармакологічної ремісії може бути дещо легшим [282].

Іншу точку зору наводять Yu S. et al., 2015, указуючи, що ефект тимектомії для нетиматозних пацієнтів набагато кращий, ніж у хворих з тимою, та підтверджуючи вплив тимуса на клінічні прояви міастенії [283].

У результаті метааналізу Zhu K. et al., 2017, доходять висновку, що тимектомія в нетиматозних пацієнтів (у т.ч. з очною формою) є ефективною, а сам тимус може впливати на перебіг міастенії, проте доцільно провести проспективні клінічні дослідження для більш глибокого вивчення ефектів тимектомії [284].

Таким чином, зміни тимуса, без сумніву, відіграють значну роль у розвитку міастенії, проте його роль і механізми впливу потребують подальшого поглибленого вивчення.

Ураховуючи характер перебігу міастенії, а також її основні клінічні прояви, хворим проводили оцінку їх повсякденної активності. Для цього використовували шкалу повсякденної активності при міастенії – MG-ADL.

Як і очікувалося, у хворих у загальній вибірці встановлено клінічно значуще зниження повсякденної активності (MG-ADL - 5,0 (3,0; 8,0)).

Щодо клінічної форми міастенії, то в пацієнтів з очною формою ступінь зниження повсякденної активності був незначним і не досягав рівня клінічного значення (MG-ADL - 3,0 (2,0; 3,0)), на відміну від групи хворих з генералізованою міастенією, де цей показник був достовірно гіршим (MG-ADL - 6,0 (4,0; 9,0)) та досягав клінічно значущого рівня ($p < 0,001$).

Щодо класу міастенії за MGFA, то рівень повсякденної активності хворих очікувано знижується зі збільшенням класу захворювання, а отже, і з наростанням ступеня клінічних проявів. Це підтверджується при проведенні зіставлень методом рангової кореляції Спірмена: показники оцінки за шкалою MG-ADL, як і QMG, достовірно корелюють з класом міастенії за MGFA ($\rho = -0,32$; $p < 0,05$). Крім того, показники оцінки за QMG та MG-ADL достовірно корелюють між собою ($\rho = 0,82$; $p < 0,001$).

Подібні результати отримано і в інших дослідженнях – ступінь клінічних проявів міастенії достовірно впливає на повсякденну активність [285, 286].

Отже, провідним фактором, що впливає на рівень повсякденної активності серед хворих на міастенію, є ступінь клінічних проявів самого захворювання.

Для об'єктивізації рівня втомлюваності, як одного з основних клінічних проявів міастенії, проводили її оцінку за шкалою FSS.

У пацієнтів у загальній вибірці та зокрема у хворих з генералізованою міастенією медіана показників втомлюваності досягала клінічно значущо рівня (36 балів і вище): 43,0 (30,0; 54,0) бали та 47,0 (36,0; 56,0) балів відповідно. У групі пацієнтів з очною міастенією рівень втомлюваності не досягав порога клінічного значення: медіана становила 22,0 (20,0; 25,0) бали, що пояснюється різним характером клінічних проявів при очній та генералізованій міастенії.

При проведенні зіставлень методом рангової кореляції за Спірменом встановлено, що втомлюваність достовірно корелювала з клінічною формою міастенії (генералізованою) ($\rho=-0,55$; $p<0,05$), класом міастенії за MGFA ($\rho=-0,32$; $p<0,05$), показниками кількісної оцінки за QMG ($\rho=0,7$; $p<0,001$).

Існують й інші дані. Так, у дослідженні Elsaïs A. et al., 2013, встановлено, що рівень втомлюваності достовірно корелює з вегетативними симптомами та впливає на обмеження життєдіяльності пацієнтів [62].

У роботі Hoffman S. et al., 2016, встановлено асоціацію між рівнем втомлюваності та наявності антитіл до MuSK [63].

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

У статті Andersen H. et al., 2019, в якій представлено результати клінічного дослідження екулізумабу для лікування рефрактерної міастенії, крім іншого, встановлено, що втомлюваність може зменшуватись при підборі адекватного лікування [287].

Отже, одним з основних факторів, що впливають на рівень втомлюваності серед хворих на міастенію, є ступінь клінічних проявів самого захворювання.

Ураховуючи те, що автоімунна природа міастенії не викликає сумнівів [1-7], усім хворим проводили імунологічне обстеження, а саме : визначали наявність та титр антитіл до AchR (як основного маркера розвитку міастенії), антитіл до MuSK (як другого основного маркера розвитку міастенії). Визначення зазначених антитіл проводили методом імуноферментного аналізу. Крім того, проводили визначення антитіл до титину (маркер патології тимуса), а також до антигену SOX1 (маркер паранеопластичних процесів та супутніх автоімунних захворювань). Зазначені антитіла визначали методом непрямой імуофлюорисценції.

За даними нашого дослідження, антитіла до AchR було виявлено в 124 зі 182 пацієнтів загальної вибірки (68,8%). Щодо структури виявлення зазначених антитіл відповідно до форми міастенії, то вони статистично значуще частіше зустрічалися серед хворих з генералізованою міастенією – у 108 зі 147 хворих (73,5%) порівняно з очною формою міастенії – 16 з 35 хворих (45,7%), $p=0,002$.

Ці результати загалом збігаються і з результатами інших досліджень [16-18, 288, 289]. Отже, наші дані підтверджують, що не існує впливу географічного фактора на розподіл імунологічних підтипів.

При порівнянні даних між підкласами А та В всередині кожного класу (II-IV) генералізованої міастенії привертає увагу те, що антитіла до AchR виявлялися відносно частіше серед хворих з підкласом А незалежно від класу міастенії. З цього можна зробити опосередкований висновок про те, що антитіла до AchR асоціюються з розвитком патологічної втомлюваності та слабкості смугастої мускулатури здебільшого кінцівок.

Антитіла до MuSK виявлено лише в 16 зі 182 (8,8%) із загальної вибірки, всі ці хворі мали генералізовану міастенію (10,9% хворих), серед

хворих з очною формою міастенії не було жодного пацієнта з позитивними антитілами до MuSK.

За даними інших дослідників, частота виявлення антитіл до MuSK була дещо вищою [22-24].

Виявлено статистично значущі розбіжності щодо наявності антитіл до MuSK у хворих з підкласами А та В генералізованої міастенії – у класах III та IV зазначені антитіла виявлено лише в підкласах В відповідних класів. Удвічі частіше ці антитіла виявлено й у хворих з підкласом В, ніж з підкласом А класу II генералізованої міастенії ($p < 0,001$).

Отже, беручи до уваги характер розподілу частоти виявлення антитіл до MuSK за підкласами й формами міастенії, опосередковано доходимо висновку, що наявність антитіл до MuSK асоціюється з розвитком бульбарної симптоматики (унаслідок переважного ураження орофациальної мускулатури).

Асоціація MuSK-позитивної міастенії з домінуванням ураження орофациальної мускулатури залишається суперечливою: деякі дослідники підтверджують таку асоціацію [23, 24], проте інші – такий зв'язок не відзначають [22].

Щодо антитіл до титину, то вони визначалися частіше, ніж антитіла до MuSK, проте рідше, ніж антитіла до AchR. Із загальної вибірки майже в третини пацієнтів було виявлено ці антитіла (53 зі 182 пацієнтів – 29,1%), усі ці хворі мали генералізовану міастенію.

За даними Stergiou C. et al., 2016, антитіла до титину виявляються в 40,9% пацієнтів з антитілами до AchR, у 14,6% пацієнтів з антитілами до MuSK, у 16,4% пацієнтів з антитілами до LRP4, у 13,4% пацієнтів без усіх зазначених антитіл (потрійна серонегативна міастенія) [25].

У дослідженні Cordts I. et al., 2017, установлено, що антитіла до титину виявляються в 53% хворих з антитілами до AchR та в 27% без зазначених антитіл, а частота виявлення антитіл до MuSK становить лише 2% випадків з когорти пацієнтів без антитіл до AchR [26].

Антитіла до SOX1 зустрічалися найрідше з усіх імунологічних маркерів, що аналізувалися. У загальній вибірці поміж 182 хворих лише 10 (5,5%) мали зазначені антитіла. Як і антитіла до MuSK та до титину, антитіла до SOX1 не було виявлено у хворих з очною міастенією. Не було статистично значущих розбіжностей щодо розподілу хворих з антитілами до SOX1 за формами, класами і підкласами захворювання ($p > 0,05$). Усі хворі з позитивними SOX1-антитілами мали онкопатологію в анамнезі та/або страждали на аутоімунний тиреоїдит.

За даними Lipka A.F. et al., 2012, антитіла до SOX1 є маркерами мілкоклітинного раку легенів, тобто є маркером паранеопластичних синдромів [42]. Ruiz-Garcia R. et al., 2019, указують, що антитіла до SOX1 мають велике значення в діагностиці паранеопластичних синдромів [43].

На цей час дещо розширено поняття серонегативності при міастенії. Так, виділяють серонегативну за антитілами до AchR міастенію, подвійну серонегативну міастенію, коли не виявляються антитіла до AchR та MuSK, потрійну серонегативну міастенію, коли не виявляються антитіла до AchR, MuSK, LRP4 [33, 37, 40, 44]. За даними Stergiou C. et al., 2016, потрійна серонегативна міастенія має місце в близько 10% усіх хворих на міастенію [40]. У дослідженні Hong Y. et al., 2017, встановлено, що 6% усіх хворих на міастенію є серонегативними за 4 антитілами: до AchR, до MuSK, до LRP4, до титину. Проте з них у 37% пацієнтів було виявлено як мінімум по 1 типу антитіл з перерахованих, проте при використанні новітніх (некомерційних) есе, що виявилися більш чутливими [44].

Більше ніж у половини хворих з очною формою міастенії (19 з 35 хворих – 54,3%) та в 16 зі 147 (10,9 %) хворих на генералізовану форму захворювання досліджених антитіл виявлено не було ($p < 0,001$). Цих хворих можна віднести до серонегативного типу міастенії.

Серонегативність при міастенії може бути пов'язана й з іншими антитілами, що, можливо, викликають розвиток захворювання, проте їх не було встановлено до цього часу. З іншого боку, наявні на цей час тест-

системи можуть не виявляти вже відомі антитіла до окремих частин (субодиниць) антигенів (рецепторів), що потребує подальшого підвищення чутливості та вдосконалення діагностичних методів [40, 44].

Окремо детально аналізували титри антитіл до AchR та до MuSK, а також залежність між титром зазначених антитіл та ступенем клінічних проявів при міастенії.

Середні титри антитіл до AchR достовірно відрізняються залежно від форми міастенії ($p < 0,001$): їх рівень значно вищий при генералізованій формі (4,8 (2,4; 7,05) нмоль/л) порівняно з очною (0,8 (0,6; 1,2) нмоль/л).

Титри антитіл до AchR статистично достовірно ($p < 0,001$) підвищувалися зі зростанням класу міастенії, а отже, й зі зростанням глибини клінічних проявів захворювання: медіана титру антитіл у хворих з класом II становила 1,8 (0,9; 2,5), у хворих з класом III - 5,4 (3,9; 6,6), а у хворих з класом IV - 7,6 (6,1; 9,8). Отже, посилення ступеня клінічних проявів при міастенії супроводжує підвищення титру антитіл до AchR.

Дані щодо впливу титру антитіл до AchR на глибину клінічних проявів при міастенії залишаються суперечливими. Так, у дослідженні Sanders D. et al., 2013, встановлено, що зміна титрів антитіл до AchR не може вважатися біомаркером поліпшення при MG [46]. За даними Aurangzeb S. et al., 2009, не встановлено взаємозв'язків між титром антитіл до AchR та ступенем тяжкості міастенії [47]. У дослідженні Kang S.Y. et al., 2015, навпаки, встановлено достовірну кореляцію між ступенем тяжкості міастенії та антитілами до AchR (трьох типів – зв'язуючих, блокуючих, модулюючих) [48].

Медіана титру антитіл до MuSK серед хворих на генералізовану міастенію становила 6,0 (1,45; 6,95) нмоль/л (у хворих на очну міастенію зазначені антитіла не виявлялися).

Як і титр антитіл до AchR, медіана титру антитіл до MuSK також статистично достовірно підвищувалась зі збільшенням класу генералізованої міастенії: у хворих з класом II міастенії вона становила

1,25 (0,9; 1,6), у хворих з класом III - 6,2 (5,9; 6,7), а у хворих з класом IV - 10,8 (9,9; 11,2), $p < 0,001$. Щодо розподілу хворих, які мали антитіла до MuSK, було виявлено певну особливість: зазначені антитіла не було виявлено серед хворих з підкласом A класів III та IV міастенії, а лише серед пацієнтів з підкласом B захворювання.

При проведенні клініко-лабораторних зіставлень методом рангової кореляції Спірмена встановлено, що титр антитіл до AchR достовірно корелював з класом міастенії за MGFA ($\rho = -0,23$; $p < 0,05$), з показниками оцінки за шкалою QMG ($\rho = 0,58$; $p < 0,05$), MG-ADL ($\rho = 0,43$; $p < 0,05$), FSS ($\rho = 0,46$; $p < 0,05$), з групою інвалідності ($\rho = 0,26$; $p < 0,05$).

Це підтверджує вплив титру антитіл на клінічні прояви міастенії, що можна використовувати в практичній роботі.

Щодо зіставлень титру антитіл до MuSK, то він не корелював з класом міастенії за MGFA ($\rho = -0,11$; $p > 0,05$), з показниками оцінки за шкалою QMG ($\rho = 0,1$; $p > 0,05$), MG-ADL ($\rho = 0,13$; $p > 0,05$), FSS ($\rho = 0,08$; $p > 0,05$), проте достовірно корелював з групою інвалідності ($\rho = -0,15$; $p < 0,05$) та летальністю ($\rho = 0,27$; $p < 0,05$).

Таким чином, титр антитіл на MuSK за нашими даними не впливає на ступінь клінічних проявів міастенії.

Як і більшість хронічних захворювань, міастенія може призводити до психоемоційних змін, а саме: до підвищення тривожності та розвитку депресії, а також до погіршення якості життя хворих [49].

Для оцінки особистісної та реактивної тривожності хворим проводили тестування за шкалою Спілбергера-Ханіна. Для виявлення депресивних змін проводили оцінку за шкалою депресії Бека.

При оцінці ОТ у загальній вибірці її медіана становила 52,0 (45,0; 60,0) бали - високий рівень ОТ, що потребує корекції.

Щодо аналізу ОТ залежно від форми міастенії, то медіана оцінки ОТ у пацієнтів з очною міастенією становила 44,0 (40,0; 47,0) бали - помірний рівень ОТ, а в осіб з генералізованою формою міастенії була

статистично значуще вищою - 55,0 (48,0; 60,0) балів – високий рівень ($p < 0,001$).

При оцінці рівня ОТ у розрізі окремих класів генералізованої міастенії встановлено, що її середній рівень у хворих з класом II міастенії становив 50,0 (43,0; 54,0) балів, що відповідає високому рівню ОТ.

Середній рівень ОТ у хворих з класом III міастенії становив 55,5 (49,0; 60,0) балів, що відповідає високому рівню ОТ та є достовірно вищим порівняно з відповідними показниками класу II ($p < 0,001$).

Середній рівень ОТ у хворих з класом IV міастенії становив 60,0 (59,0; 64,0) балів, що відповідає високому рівню ОТ та є достовірно вищим, ніж у хворих з класом III міастенії ($p < 0,001$).

Щодо структури розподілу хворих залежно від ступеня вираженості ОТ встановлено, що низький рівень ОТ було зареєстровано в незначній кількості хворих з генералізованою формою міастенії (2,2%) та не було зареєстровано в жодного пацієнта з очною формою міастенії. Більша частина хворих з очною міастенією (60%) мала помірний рівень ОТ. У той же час помірний рівень ОТ реєструвався в значно меншій частині хворих з генералізованою міастенією (13,6%), серед зазначених хворих більшість (83,7%) мала високий рівень ОТ.

Отже, незважаючи на те, що ОТ – це, здебільшого, стала характеристика особистості, з отриманих даних можна зробити опосередкований висновок, що глибина клінічних проявів міастенії потенційно впливає на рівень ОТ.

Це підтверджується й даними деяких зіставлень, що проведені методом рангової кореляції Спірмена. Так, ОТ достовірно корелює з показниками оцінки за шкалою QMG ($\rho = 0,58$; $p < 0,001$), MG-ADL ($\rho = 0,5$; $p < 0,001$), FSS ($\rho = 0,64$; $p < 0,001$).

При оцінці РТ її медіана в загальній вибірці становила 50,0 (44,0; 59,0) балів – відповідає високому рівню РТ, тобто є потреба в її корекції, медіана оцінки РТ у хворих на очну форму міастенії становила 44,0 (41,0;

48,0) бали - відповідає помірному рівню РТ, медіана оцінки РТ у хворих на генералізовану міастенію становила 53,0 (45,0; 59,0) бали, що відповідає високому рівню РТ та потребує її корекції, $p < 0,001$.

Щодо рівня РТ у розрізі класів генералізованої міастенії за MGFA, то медіана оцінки РТ у хворих з класом II міастенії становила 45,5 (45,0; 55,0) балів, що незначно перевищує рівень помірної РТ, а отже потребує корекції. Медіана оцінки РТ у хворих з класом III міастенії становила 51,5 (46,5; 59,0) бал, що відповідає високому рівню РТ і корекції. Медіана оцінки РТ у хворих з класом IV міастенії становила 64,0 (56,0; 70,0) бали, що відповідає високому рівню РТ, тобто існує необхідність підбору коригуючої терапії.

Отже, зі зростанням класу міастенії за MGFA поступово зростає глибина проявів РТ, що опосередковано вказує на вплив клінічних проявів міастенії на рівень РТ.

Про це свідчать і дані деяких зіставлень, що проведені методом рангової кореляції Спірмена. Так, РТ достовірно корелює з показниками оцінки за шкалою QMG ($\rho=0,55$; $p < 0,001$), MG-ADL ($\rho=0,48$; $p < 0,001$), FSS ($\rho=0,58$; $p < 0,001$).

За даними Lundeen J. et al., 2004, 55% хворих на міастенію мають підвищену тривожність, з них 40% - низьку, 12% - помірну, 3% - глибоку. Частота реєстрації підвищеної тривожності при міастенії відповідає такій частоті при інших хронічних захворюваннях [49]. Ці дані не збігаються з результатами нашого дослідження, адже частота підвищеної тривоги (як ОТ, так і РТ) при міастенії була значно вищою, крім того, відрізнялася й структура тривожності (домінував помірний та високий рівень тривожності).

У фундаментальному огляді Kulaksizoglu I.B. et al., 2007, указано, що психіатрична коморбідність (зокрема тривога, панічні прояви, депресія) на початкових етапах міастенії може маскувати симптоми міастенії та призводити до більш пізнього встановлення діагнозу [50].

За даними Yamamoto A. et al., 2018, психічні прояви при міастенії (у т.ч. депресія та тривога) залежать від тяжкості міастенії та не залежать від призначення кортикостероїдів [51]. Подібні дані отримано й у результаті нашого дослідження.

За даними Alekseeva T.M. et al., 2019, помірна або виражена депресія реєструється в 20,3% пацієнтів з міастенією, а підвищена тривожність – у 26,1% хворих [52]. За даними Конькова Д.Ю. и Карнаух В.Н., 2016, для хворих на міастенію більш характерна підвищена тривожність, ніж розвиток депресії. На їх ступінь впливають тривалість захворювання, вік (старший), стать (жіноча) тощо [53]. Ці дані відрізняються від результатів нашого дослідження, адже не встановлено залежності між тривожністю та депресією і статтю, а підвищена тривога та депресія реєструвалися в більшості пацієнтів загальної вибірки.

За даними нашого дослідження підтверджено, що ступінь клінічних проявів міастенії є одним з провідних факторів, що впливає на підвищення рівня тривожності у хворих на міастенію загалом.

При оцінці рівня депресії у хворих загальної вибірки медіана оцінки за шкалою BDI становила 16,0 (10,0; 24,0) балів, що відповідає рівню помірної депресії. Тобто для хворих на міастенію в цілому є характерним розвиток депресії.

Оцінюючи рівні депресії залежно від клінічної форми міастенії, встановлено, що медіана оцінки за шкалою BDI у хворих на очну форму становила 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) ($p < 0,001$).

При аналізі рівня депресивних проявів у хворих на генералізовану міастенію залежно від класу міастенії встановлено, що медіана оцінки за шкалою BDI у хворих з класом II міастенії становила 11,5 (8,5; 15,5) балів, що відповідає легкому рівню депресії. Медіана оцінки за шкалою BDI у хворих з класом III міастенії становила 21,0 (15,5; 25,0) бал, що відповідає

помірному рівню депресії. Медіана оцінки за шкалою BDI у хворих з класом IV міастенії становила 32,0 (26,0; 49,0) бали, що відповідає тяжкій депресії.

Отже, беручи до уваги достовірне ($p < 0,001$) зростання ступеня депресивних проявів зі зростанням ступеня клінічних проявів, можна припустити, що вони чинять значний вплив не лише на розвиток депресії, але й на її прогресування.

За нашими даними, у значної кількості хворих з очною міастенією (68,6%) депресивних змін не було, а серед пацієнтів, що мали депресію, домінувала легка її форма. В абсолютної більшості хворих з генералізованою міастенією було виявлено депресії різного ступеня. Лише 12,9% хворих не мали депресії.

Так, наприклад, серед хворих з класом III міастенії було лише 3 (4,7%) особи, що не мали депресії, а серед хворих з класом IV взагалі не було жодного пацієнта без депресії.

Щодо розподілу хворих залежно від ступеня депресивних проявів, то серед хворих з легкою депресією достовірно більша їх кількість мала клас I міастенії (очна форма) – 10 (28,6%) осіб, а також клас II міастенії – 23 (44,2%) особи.

Серед хворих з класом III міастенії легка депресія реєструвалася лише в 13 (20,3%) пацієнтів, а з класом IV – в 1 (3,2%), $p < 0,001$.

Подібна тенденція прослідковується й у випадку вираженої депресії: за кількістю домінували хворі з класом III міастенії – 23 (35,6%) особи, дещо меншою мірою – хворі з класом IV міастенії – 6 (19,4%) осіб. Серед хворих з очною формою міастенії виявився лише 1 (2,9%), що мав виражену депресію.

Тяжка депресія здебільшого реєструвалася у хворих з класом IV міастенії – 22 (71%) пацієнти. Кількість хворих, що мали тяжку депресію, зменшувалася зі зменшенням класу міастенії: 13 (20,3%) хворих з класом III, 1 (1,9%) – з класом II, жодного хворого – з класом I.

Отже, доходимо висновку, що ступінь депресивних порушень у хворих на міастенію залежить від класу міастенії за MGFA, а отже, і від глибини клінічних проявів міастенії.

У роботі Chu T.H. et al., 2019, встановлено, що ризик розвитку депресії при міастенії є більшим в 1,94 раза, ніж у загальній популяції [55].

За даними Suzuki Y. et al., 2011, депресія реєструється в 13,6% хворих на міастенію, а основними з факторів, що на неї впливають, є дози призначених кортикостероїдів [54]. Alanazy M. et al., 2019, наводять дані про те, що 26% пацієнтів з міастенією мають депресивні прояви [57]. За даними нашого дослідження встановлено, що депресія реєструвалася в більшості хворих на міастенію.

Для більш глибокого аналізу факторів, що впливають на розвиток депресії у хворих на міастенію, проведено деякі зіставлення методом рангової кореляції Спірмена. Рівень депресії корелює з клінічною формою міастенії (генералізованою) ($\rho=-0,52$; $p<0,001$), класом за MGFA ($\rho=-0,30$; $p<0,001$).

Установлено достовірний кореляційний зв'язок між показниками кількісної оцінки тяжкості міастенії (за шкалою QMG) та результатами оцінки за шкалою депресії Бека в загальній вибірці ($\rho=0,73$; $p<0,001$).

Крім того, показники оцінки за шкалами MG-ADL, FSS та BDI також достовірно корелювали ($\rho=0,6$; $p<0,001$ та $\rho=0,74$; $p<0,001$ відповідно). Подібні результати наводять й інші дослідники [27, 28].

Отримані дані також доводять, що одним з основних факторів розвитку депресії (та її ступеня) є глибина клінічних проявів міастенії, а розвиток депресії загалом більш притаманний хворим з генералізованою формою захворювання. Крім того, прояви депресії, тривоги, рівень повсякденної активності, ступінь втомлюваності взаємопов'язані між собою.

Отже, для хворих на міастенію важливо не лише призначити лікування самої міастенії, але й необхідно оцінити та, за потреби, призначити лікування тривоги й депресії. Крім того, необхідно проводити оцінку психоемоційних змін і в динаміці, адже при зменшенні клінічних проявів міастенії, природно, може зменшуватися й ступінь тривоги та депресії.

За даними різних досліджень, призначення глюкокортикоїдів може призводити до розвитку психоемоційних змін, зокрема до появи депресії та підвищення тривоги [50, 54, 56]. Інші автори такий вплив заперечують [51].

Існують подібні вказівки щодо впливу антихолінестеразних засобів на психоемоційний стан [56].

У дослідженні Aysal F. et al., 2013, встановлено, що пацієнти, які отримували для лікування міастенії преднізолон та піридостигмін або азатіоприн, мали більш значущі рівні тривоги та депресії [56].

За даними нашого дослідження, не встановлено достовірних кореляційних зв'язків між типом лікування хворих та ступенем проявів депресії в них: без лікування; симптоматичне лікування - антихолінестеразні препарати (АХЕП); преднізолон з/без АХЕП; преднізолон+азатіоприн з/без АХЕП ($\rho=0,07$, $p>0,05$; $\rho=0,06$, $p>0,05$; $\rho=0,04$, $p>0,05$ та $\rho=0,05$, $p>0,05$ відповідно).

Отже, взаємозалежності між типом лікування міастенії та його потенційним впливом на психоемоційні зміни потребують подальшого більш глибокого вивчення, у т.ч. з урахуванням потенційних дозозалежних ефектів та зв'язків.

Як уже зазначалося вище, усім хворим проводили оцінку якості життя за спеціальною шкалою MG-QoL-15, яка була розроблена саме для оцінки показників якості життя хворих на міастенію. Зазначена шкала проста у використанні, для її проведення необхідно небагато часу [].

Щодо результатів оцінки, то в загальній вибірці якість життя загалом була зниженою (Me (21,5 (9,0; 33,0) бал при ранжуванні показників відповідної шкали від 0 до 60 балів).

Цікавим виявився той факт, що у хворих на очну міастенію не було виявлено зниження показників якості життя загалом (3,0 (2,0; 5,0) бали), у той час як у хворих на генералізовану форму відзначалося їх погіршення (27,0 (16,0; 36,0) балів). Отримані дані є опосередкованим свідченням того, що клінічні прояви міастенії мають значний вплив на якість життя: так, при очній формі захворювання пацієнти відчують менші обмеження в побутовому, професійному, особистому житті, на відміну від хворих з генералізованою формою, які мають більш значні обмеження головним чином через рухові порушення, а також через проблеми з ковтанням, фонацією, диханням тощо.

Аналізуючи результати оцінки за шкалою MG-QoL-15 залежно від класу генералізованої міастенії за MGFA, доходимо висновку, що зі зростанням класу (а отже, й ступеня клінічних проявів міастенії) відбувається погіршення показників якості життя - медіана оцінки становила: 15,5 (10,5; 26,0); 29,0 (19,0; 38,0); 39,0 (28,0; 46,0) відповідно для класів II, III, IV.

Методом рангової кореляції за Спірменом було проведено деякі зіставлення для виявлення факторів, що також можуть впливати на якість життя хворих. Результати оцінки за MG-QoL-15 достовірно корелювали з клінічною (генералізованою) формою міастенії ($\rho=-0,67$; $p<0,001$), класом ($\rho=-0,43$; $p<0,001$), з результатами оцінки за шкалами QMG, MG-ADL, FSS ($\rho=0,67$, $p<0,001$; $\rho=0,64$, $p<0,001$ та $\rho=0,8$, $p<0,001$ відповідно), тобто клінічні прояви мають значний вплив на якість життя пацієнтів з міастенією.

Показники оцінки якості життя також достовірно корелювали з середнім часом від перших симптомів до встановлення діагнозу ($\rho=0,17$; $p=0,018$), з наявністю супутнього аутоімунного тиреоїдиту ($\rho=-0,18$;

$p=0,015$), з типом лікування, а саме: патогенетичним з використанням глюкокортикоїдів та/або цитостатиків ($\rho=0,15$; $p=0,042$) – якість життя була вищою в цих пацієнтів.

Якість життя в пацієнтів з міастенією загалом була гіршою у хворих із супутнім автоімунним тиреоїдитом, у тих, хто не отримував патогенетичної терапії, а також у тих, кому діагноз міастенії встановлено із затримкою (після появи симптомів дебюту захворювання), а також у пацієнтів з більш вираженим ступенем клінічних проявів міастенії.

За даними Yang Y. et al., 2016, якість життя в пацієнтів з міастенією залежала від віку, рівня освіти, посади (роботи) [59].

За даними Boldingh M.I. et al., 2015, зниження якості життя більш характерне для пацієнтів з генералізованою міастенією, особливо з бульбарними проявами [60], проте за даними нашого дослідження такої залежності не встановлено.

Щодо впливу психоемоційного стану на показники якості життя, то в нашому дослідженні встановлено достовірні кореляції між результатами оцінки за шкалою MG-QoL-15 та PT ($\rho=0,51$; $p<0,001$), а також OT ($\rho=0,63$; $p<0,001$) і рівнем депресії (BDI) ($\rho=0,7$; $p<0,001$).

Отже, психоемоційний стан має значний вплив на якість життя, а рівень тривожності, депресії та показники якості життя є взаємопов'язаними між собою, що необхідно враховувати при плануванні лікувальної тактики кожного окремого пацієнта з міастенією.

Як зазначалося, ОС супроводжує розвиток багатьох захворювань, у т.ч. може потенційно впливати на автоімунні процеси. Дані щодо ОС, НС при міастенії вивчено недостатньо, хоча в окремих роботах зазначається їх роль у розвитку захворювання.

У цій роботі було вивчено роль деяких показників ОС та НС (визначали рівень загального білка, SH-груп, ГПО, ГР, ГТ, GSH, GSSG, нітротирозину), а також білків теплового шоку HSP 70 кД у розвитку генералізованої міастенії.

Рівень загального білка крові серед усіх обстежених був у межах від 62,9 г/л до 95,0 г/л і в середньому (M (SD)) становив у групі контролю 77,5 (4,59) г/л, а серед хворих на генералізовану міастенію – 75,9 (7,23) г/л. При цьому не встановлено статистично значущої різниці між показниками хворих з генералізованою формою та контролем, між окремими класами та підкласами захворювання ($p > 0,05$).

Середні показники глутатіонзалежних ферментів (ГПО, ГР, ГТ) у хворих з генералізованою міастенією не досягали статистично значущої різниці з контрольною групою.

Рівень SH-груп у хворих на генералізовану міастенію в середньому становив 12,3 (2,28) ммоль/г білка, а в контрольній групі – 19,5 (2,57) ммоль/г білка ($p < 0,05$). Також визначено статистично високозначущі розбіжності ($p < 0,001$) порівняно з контролем усіх досліджених класів захворювання.

Рівень GSH у хворих на генералізовану міастенію в середньому становив 16,4 (4,98) мкмоль/л, а в контрольній групі – 28,7 (1,6) мкмоль/л ($p < 0,05$). Рівень GSSG у хворих на генералізовану міастенію в середньому становив 8,1 (2,22) мкмоль/л, а в контрольній групі – 4,7 (0,57) мкмоль/л ($p < 0,05$). Тобто між зазначеними показниками прослідковується протилежна спрямованість: у хворих на міастенію рівень GSH був нижче контрольних значень, а рівень GSSG – суттєво перевищував їх ($p < 0,001$). Така ж тенденція простежується і при аналізі показників у розрізі класів міастенії.

Отже, беручи до уваги зазначені результати, доходимо висновку, що при міастенії знижується синтез відновленого глутатіону та його ферментів, тобто відбувається пригнічення антиоксидантної системи. При цьому зі зростанням цього пригнічення відбувається наростання ступеня клінічних проявів захворювання. Підвищення рівня окисненого глутатіону, який є потужним промотором метаболічних перетворень у системі антиоксидантного захисту, підтверджує факт розвитку ОС.

Аналізуючи середні показники вмісту HSP70, не було відзначено достовірної різниці між групою пацієнтів з генералізованою міастенією та контрольною (16,7 (5,65) у.о./г білка та 13,6 (6,8) у.о./г білка відповідно, $p > 0,05$). Проте, аналізуючи середні показники зазначеного білка в розрізі класів міастенії, встановлено, що у хворих IV класу найбільше пригнічується його синтез, однак статистично значущих розбіжностей між показниками відповідної групи та контролем не визначено ($p > 0,05$). При цьому рівень HSP70 достовірно зменшується зі зростанням класу міастенії: 21,6 (3,83) у.о./г білка; 14,8 (3,56) у.о./г білка; 10,4 (3,63) у.о./г білка відповідно для класів II, III та IV, $p < 0,05$.

Привертає увагу й те, що рівень HSP70 у хворих з класом II міастенії суттєво перевищує показник контрольної групи ($p < 0,01$).

Отже, враховуючи отримані дані, можна зробити висновок про те, що імуномодулююча роль HSP70 проявляється здебільшого у хворих з менш тяжким клінічним перебігом захворювання, а зі зростанням ступеня клінічних проявів ця роль нівелюється. Це потребує подальшого більш глибокого вивчення.

Як зазначалося вище, також проводили визначення рівня нітротирозину, як одного з основних показників НС. Так, середній рівень нітротирозину в групі хворих на генералізовану міастенію в середньому становив 12,3 (7,41) у.о./г білка, а в контрольній групі – 5,8 (0,9) у.о./г білка ($p < 0,05$). Крім того, зі зростанням класу міастенії достовірно збільшується рівень нітротирозину. Так, його середній рівень у хворих з класом II міастенії становив 7,8 (2,39) у.о./г білка, з класом III - 12,9 (5,7) у.о./г білка, з класом IV – 21,1 (9,87) у.о./г білка, $p < 0,05$.

Таким чином, поряд з ОС у хворих на міастенію розвивається НС. Отримані дані збігаються з рядом інших досліджень

Для визначення впливу факторів, що вивчалися, на перебіг міастенії проведено ROC-аналіз.

Аналізуючи площу під ROC-кривою для імунологічних маркерів

(антитіл до AchR, MuSK, титину, SOX1), встановлено, що виключно титр антитіл до AchR має високу операційну цінність щодо прогнозування тяжкого перебігу міастенії ($Se=70,59$; $Sp=90,30$; $AUC=0,835$; $p<0,001$). Оптимальна точка відсікання для титру антитіл до AchR, яку можна використовувати для прийняття рішення щодо прогнозу тяжкого перебігу міастенії, становить $>6,9$ нмоль/л, при титрі антитіл вище зазначеного рівня ризик розвитку тяжкого перебігу міастенії зростає приблизно в 5 разів. При цьому наявність (без визначення титру) антитіл до AchR має середні операційні характеристики щодо прогнозування тяжкого перебігу міастенії ($Se=88,24$; $Sp=33,94$; $AUC=0,611$; $p=0,044$), проте при цьому відзначається низька специфічність прогнозу.

Загалом тяжкий перебіг міастенії (від 17 балів за шкалою QMG) за даними рангового кореляційного аналізу статистично значуще пов'язаний з такими факторами: титром антитіл до AchR ($\rho=0,34$; $p<0,001$), даними оцінки за шкалою MG-ADL ($\rho=0,41$; $p<0,001$), показниками шкали FSS ($\rho=0,36$; $p<0,001$), з летальністю ($\rho=0,26$; $p<0,001$), результатами оцінки за шкалою MG-QoL15 ($\rho=0,41$; $p<0,001$), рівнем ситуативної ($\rho=0,40$; $p<0,001$) та особистісної тривожності ($\rho=0,36$; $p<0,001$), рівнем депресії ($\rho=0,40$; $p<0,001$).

За даними систематичного огляду (Мао Z.F. et al., 2010) указано, що час від появи перших симптомів до встановлення діагнозу міастенії менше 1 року є фактором сприятливого перебігу міастенії [66]. За даними нашого дослідження такої залежності не встановлено.

За даними нашого дослідження встановлено, що пацієнти з показниками оцінки 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) мають високі шанси на тяжкий перебіг міастенії.

За результатами проведеного аналізу даних розроблено модель прогнозування тяжкого перебігу захворювання у хворих на міастенію.

Хворим загальної вибірки проводили аналіз виживаності (тобто ймовірності дожити до певного часу, у нашому дослідженні – до кінця періоду спостереження – до кінця 2018 року) шляхом побудови таблиць дожиття, а також за методом Каплана-Майєра.

За нашими даними не встановлено достовірної різниці у виживаності хворих залежно від форми міастенії, залежно від наявності автоімунної супутньої патології, наявності антитіл до ацетилхоліну, антитіл до титину, $p > 0,05$. Проте достовірно вищою була виживаність у жінок, у пацієнтів, що мали тимектомію в анамнезі, у хворих без антитіл до MuSK, до SOX1, $p < 0,05$.

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 тимоми) – 15,0 (95% ДІ 14,0–17,0) років, ніж без неї – 12,0 (95% ДІ 11,0–14,0) років ($p = 0,036$).

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 імуномодулюючого 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 імуномодулюючої 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 ($\rho=0,06$; $p>0,05$), віку встановлення діагнозу ($\rho=0,07$; $p>0,05$), тривалості періоду від появи перших симптомів до моменту встановлення діагнозу ($\rho=0,14$; $p>0,05$). Показники оцінювання клінічного стану хворих за шкалами QMG, MG-ADL та FSS достовірно корелювали між собою (для всіх зіставлень $\rho>0,6$; $p<0,001$ 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 ($\rho=0,52$; $p<0,001$), рівнем повсякденної активності за шкалою MG-ADL ($\rho=0,43$; $p<0,001$) та втомлюваності за шкалою FSS ($\rho=0,46$; $p<0,001$). Титр антитіл до м'язово-специфічної тирозинкінази та наявність антитіл до SOX1 корелювали з рівнем летальності ($\rho=0,27$; $p<0,05$ та $\rho=0,16$; $p<0,05$ відповідно). Антитіла до титину корелювали з наявністю тимоми, а антитіла до SOX1 – з автоімунним тиреоїдитом ($\rho=0,7$; $p<0,001$ та $\rho=0,21$; $p=0,022$ 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 нітросинового 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 помірною 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 раз (95,5% ДІ 1,81–228,33), при вираженому ступені захворювання (17 та більше балів за шкалою QMG) у 21,50 раз (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 тимому (й не мали тимому в анамнезі).
5. Антитіла до SOX1 доцільно визначати хворим не лише при підозрі на паранеопластичну природу проявів міастенії, а також при наявності ознак іншої аутоімунної коморбідності, особливо при супутньому аутоімунному 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.

ЛІТЕРАТУРА

1. Санадзе АГ. Миастения и миастенические синдромы: руководство. Москва: ГЭОТАР-Медия; 2017. 256 с.
2. Дедаев СИ, Антитела к аутоантигенным мишеням при миастении и их значение в клинической практике. Нервно-мышечные болезни. 2014; 2: 6-15.
3. Engel A, editor. Myasthenia gravis and myasthenic disorders. Second edition. New York: Oxford University Press; 2012. 286 p.
4. Куликова СЛ. Антитела к ацетилхолиновым рецепторам в диагностике различных форм миастении. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2014; 1(21): 73.
5. Кузьмина ЛН. Клинические особенности течения разных форм миастении. Український вісник психоневрології. 2015; 23(1): 32-36.
6. Лихачев СА. Патогенез и диагностика миастении гравис. Неврология и нейрохирургия. 2011; 4: 35-45.
7. Кальбус ОІ, Школьник ВМ, Погорелов ОВ, Бараненко ОМ, Шастун НП, 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.
8. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, et al. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. BMC Neurol 2010;10:46.
9. Phillips L. The Epidemiology of Myasthenia Gravis. Annals of the New York Academy of Sciences. 2003;998(1):407-412.
10. Zivadinov R, Jurjevic A, Willheim K, Cazzato G, Zorzon M. Incidence and Prevalence of Myasthenia gravis in the County of the Coast and Gorski kotar, Croatia, 1976 through 1996. Neuroepidemiology. 1998;17(5):265-272.

11. Gattellari M, Goumas C, Worthington J. A national epidemiological study of Myasthenia Gravis in Australia. *European Journal of Neurology*. 2012;19(11):1413-1420.
12. Breiner A, Widdifield J, Katzberg H, Barnett C, Bril V, Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscular Disorders*. 2016;26(1):41-46.
13. Lee H, Lee H, Shin H, Choi Y, Kim S. The Epidemiology of Myasthenia Gravis in Korea. *Yonsei Medical Journal*. 2016;57(2):419.
14. Maddison P, Ambrose P, Sadalage G, Vincent A. A Prospective Study of the Incidence of Myasthenia Gravis in the East Midlands of England. *Neuroepidemiology*. 2019;53(1-2):93-99.
15. Martinka I, Fulova M, Spalekova M, Spalek P. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Slovakia in the Years 1977–2015. *Neuroepidemiology*. 2018;50(3-4):153-159.
16. Meriglioli M. Myasthenia Gravis with Anti-Acetylcholine Receptor Antibodies. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*. 2009;26:94-108.
17. El-Shimy A, Mohamed H, Kamel I, Khalaf M, El Motamad Y. Anti-acetylcholine receptor antibodies as a diagnostic marker for myasthenia gravis. *Journal of Medicine in Scientific Research*. 2018;1(3):189.
18. Bokoliya S, Patil S, Nagappa M, Taly A. A Simple, Rapid and Non-Radiolabeled Immune Assay to Detect Anti-AChR Antibodies in Myasthenia Gravis. *Laboratory Medicine*. 2018;50(3):229-235.
19. Sanders D, Burns T, Cutter G, Massey J, Juel V, Hobson-Webb L. Does change in acetylcholine receptor antibody level correlate with clinical change in myasthenia gravis?. *Muscle & Nerve*. 2014;49(4):483-486.
20. Aurangzeb S, Tariq M, Irshad M, Badshah M, Khan RS. Relationship between anti-acetylcholine receptor antibody titres and severity of myasthenia gravis. *The journal of the Pakistan medical association*. 2009; 59 (5): 289-292.

21. Kang S, Oh J, Song S, Lee J, Choi J, Kang J. Both binding and blocking antibodies correlate with disease severity in myasthenia gravis. *Neurological Sciences*. 2015;36(7):1167-1171.
22. Zagar M1, Vranjes D, Sostarko M, Vogrinc Z, Bilić E, Trbojević Cepe M. Myasthenia gravis patients with anti-MuSK antibodies. *Collegium Antropologicum*. 2009;33(4):1151-4.
23. Caress J, Hunt C, Batish S. Anti-MuSK Myasthenia Gravis Presenting With Purely Ocular Findings. *Archives of Neurology*. 2005;62(6).
24. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011;44:36–40.
25. Stergiou C, Lazaridis K, Zouvelou V, Tzartos J, Mantegazza R, Antozzi C et al. Titin antibodies in “seronegative” myasthenia gravis — A new role for an old antigen. *Journal of Neuroimmunology*. 2016;292:108-115.
26. Cordts I, Bodart N, Hartmann K, Karagiorgou K, Tzartos J, Mei L et al. Screening for lipoprotein receptor-related protein 4-, agrin-, and titin-antibodies and exploring the autoimmune spectrum in myasthenia gravis. *Journal of Neurology*. 2017;264(6):1193-1203.
27. Lipka A, Verschuuren J, Titulaer M. SOX1 antibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and screening for small cell lung carcinoma. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1275(1):70-77.
28. Ruiz-García R, Martínez-Hernández E, García-Ormaechea M, Español-Rego M, Sabater L, Querol L et al. Caveats and Pitfalls of SOX1 Autoantibody Testing With a Commercial Line Blot Assay in Paraneoplastic Neurological Investigations. *Frontiers in Immunology*. 2019;10.
29. Чекман ИС, Беленичев ИФ, Нагорная ЕА, Горчакова НА, Лукьянчук ВД, Бухтиярова НВ и др. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных лекарственных средств первичной и вторичной нейропротекции (метод. рекоменд). Киев: Юстон; 2016. 82 с.

30. Чекман ИС, Беленичев ИФ, Горчакова НА, Бухтиярова НВ. Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект. Украинский медицинский часопис. 2014; 1 (99): 22-28.
31. Гомазков ОА. Старение мозга и нейтрофины. М.ИКАР. 2011. 93 с.
32. Беленичев ИФ, Бухтиярова НВ, Черний ВИ, Павлов СВ, Горчакова НА. Нейропротекция и нейропластичность. Киев: Логос. 2015. 512 с.
33. Adamczyk-Sowa M, Bieszczad-Bedrejcuk E, Galiniak S, Rozmiłowska I, Czyżewski D, Bartosz G et al. Oxidative modifications of blood serum proteins in myasthenia gravis. *Journal of Neuroimmunology*. 2017;305:145-153.
34. Sadowska-Bartosz I, Galiniak S, Bartosz G, Rozmiłowska I, Czyżewski D, Adamczyk-Sowa M. Oxidative and Nitrative Modifications of Blood Plasma Proteins in Patients with Myasthenia Gravis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016;100:S166.
35. Venkatesham A, Babu PS, Sagar JV, Krishna DR. Effect of reactive oxygen species on cholinergic receptor function. *Indian J Pharmacol*. 2005;37:366-70.
36. Lee J. Hypoxia-inducible Factor-1 (HIF-1) independent Hypoxia Response of the Small Heat Shock Protein hsp-16.1 Gene Regulated by Chromatin-remodeling Factors in the Nematode *Caenorhabditis elegans*. *The Journal of Biological Chemistry*. 2013; 288 (3): 1582-1589
37. Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1. *Cell Death & Differentiation*. 2008; 15: 621-627.
38. Bernardi R. PML inhibits HIF-1 alpha translation and neoangiogenesis through repression of mTOR. *Nature*. 2006; 442: 779-785.
39. Mehlen P, Schulze-Osthoff K, Arrigo AP. Small stress proteins as novel regulators of apoptosis. Heat shock protein 27 blocks Fas/APO-1- and

staurosporine-induced cell death. *The Journal of Biological Chemistry*. 1996; 271: 16510-16514.

40. Gupta S, Knowlton AA. HSP60, Apoptosis and the Heat. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2005; 9 (1): 51-58.

41. Панасенко ОО, Ким МВ, Нусев НБ. Структура и свойства малых белков теплового шока. *Успехи биологической химии*. 2003; 43: 59-98.

42. Mao Z, Mo X, Qin C, Lai Y, Olde Hartman T. Course and prognosis of myasthenia gravis: a systematic review. *European Journal of Neurology*. 2010;17(7):913-921.

43. Wang L, Zhang Y, He M. Clinical predictors for the prognosis of myasthenia gravis. *BMC Neurology*. 2017;17(1).

44. Romi F, Gilhus N, Aarli J. Myasthenia gravis: disease severity and prognosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2006;113(s183):24-25.

45. Kulaksizoglu IB. Mood and anxiety disorders in patients with myasthenia gravis: aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs*. 2007; 21 (6): 473-81.

46. Yamamoto A, Kimura T, Watanabe S, Yoshikawa H. Clinical characteristics of patients with myasthenia gravis accompanied by psychiatric disorders. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 2019;7(2):65-70.

47. Alekseeva T, Kreis O, Gavrilov Y, Valko P, Weber K, Valko Y. Impact of autoimmune comorbidity on fatigue, sleepiness and mood in myasthenia gravis. *Journal of Neurology*. 2019;266(8):2027-2034.

48. Konkova D, Karnaukh V. Affective disorders in myasthenia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):21-24.

49. Suzuki Y, Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Masuda M, Kabasawa C et al. Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open*. 2011;1(2):e000313-e000313.

50. Stojanov A, Milošević V, Đorđević G, Stojanov J. Quality of Life of Myasthenia Gravis Patients in Regard to Epidemiological and Clinical Characteristics of the Disease. *The Neurologist*. 2019;24(4):115-120.
51. Yang Y, Zhang M, Guo J, Ma S, Fan L, Wang X et al. Quality of life in 188 patients with myasthenia gravis in China. *International Journal of Neuroscience*. 2015;126(5):455-462.
52. Boldingh M, Dekker L, Maniaol A, Brunborg C, Lipka A, Niks E et al. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis -results from population based cohorts. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2015;13(1).
53. Алексеева ТМ, Крючкова ВВ, Стучевская ТР, Халмурзина АН. Эпидемиологические исследования миастении: обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни*. 2018;8(3):12-18.
54. McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2010;34:171–83.
55. Heldal AT, Owe JF, Gilhus NE, et al. Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study. *Neurology* 2009;73:150–1.
56. Andersen JB, Engeland A, Owe JF, et al. Myasthenia gravis requiring pyridostigmine treatment in a national population cohort. *Eur J Neurol* 2010;17:1445–50.
57. Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle and Nerve* 2008;37:141–9.
58. Yu YL, Hawkins BR, Ip MS, et al. Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese. 1. epidemiology and adult disease. *Acta Neurol Scand* 1992;86:113–9.
59. Phillips LH 2nd, Torner JC, Anderson MS, et al. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology* 1992;42:1888–93.

60. Oh SJ, Morgan MB, Lu L, et al. Racial differences in myasthenia gravis in Alabama. *Muscle Nerve* 2009;39:328–32.
61. Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, et al. Clinical comparison of anti-MuSK vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 2007;68: 609–11.
62. Elsaï A, Wyller V, Loge J, Kerty E. Fatigue in myasthenia gravis: is it more than muscular weakness?. *BMC Neurology*. 2013;13(1).
63. Hoffmann S, Ramm J, Grittner U, Kohler S, Siedler J, Meisel A. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. *Brain and Behavior*. 2016;6(10):e00538.
64. Grob D, Arsura EL, Brunner NG, et al. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann New York Acad Sci* 1987;505:472–99.
65. Задорожна БВ, Шевага ВМ, Паєнок АВ. Очна форма міастенії, асоційована із гіперплазією виличкової залози: особливості діагностики та лікування. *Клін. та експерим. патологія*. 2019; 1 (67): 148 – 152.
66. Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:44.
67. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve* 2010;41:370–4.
68. Gwathmey KG, Burns TM. Myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2015;35:327–39.
69. Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016;375:2570–81.
70. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci* 2007;261:127–33.
71. Elsheikh B, Arnold WD, Gharibshahi S, et al. Correlation of single-breath count test and neck flexor muscle strength with spirometry in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2016;53:134–6.

72. Thieben MJ, Blacker DJ, Liu PY, et al. Pulmonary function tests and blood gases in worsening myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2005;32:664–7.
73. Bhanushali MJ, Wu J, Benatar M. Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:1335–41.
74. Bever CT, Aquino AV, Penn AS, et al. Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 1983;14:516–9.
75. Woung L, Lin C, Chen T, Jou J. Update on ocular myasthenia gravis in Taiwan. *Taiwan Journal of Ophthalmology*. 2018;8(2):67.
76. Li F, Hotter B, Swierzy M, Ismail M, Meisel A, Rückert J. Generalization after ocular onset in myasthenia gravis: a case series in Germany. *Journal of Neurology*. 2018;265(12):2773-2782.
77. Chiu H-C, Vincent A, Newsom-Davis J, et al. Myasthenia gravis: population differences in disease expression and acetylcholine receptor antibody titers between Chinese and Caucasians. *Neurology* 1987;37:1854.
78. Hawkins BR, Yu YL, Wong V, et al. Possible evidence for a variant of myasthenia gravis based on HLA and acetylcholine receptor antibody in Chinese patients. *Q J Med* 1989;70:235–41.
79. Wong V, Hawkins BR, Yu YL. Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese: 2. Paediatric disease. *Acta Neurol Scand* 1992;86:68–72.
80. Zhang X, Yang M, Xu J, et al. Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;78:386–90.
81. Cui L-Y, Guan Y-Z, Liu M-S, et al. Single-fiber electromyography in the extensor digitorum communis for the predictive prognosis of ocular myasthenia gravis: a retrospective study of 102 cases. *Chin Med J* 2015;128:2783–6.
82. Kaminski HJ, Kusner LL, Block CH. Expression of acetylcholine receptor isoforms at extraocular muscle endplates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:345–51.

83. Kaminski HJ, Li Z, Richmonds C, et al. Susceptibility of ocular tissues to autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:362–74.
84. Kaminski HJ, Maas E, Spiegel P, et al. Why are eye muscles frequently involved in myasthenia gravis? *Neurology* 1990;40:1663–9.
85. Soltys J, Gong B, Kaminski HJ, et al. Extraocular muscle susceptibility to myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:220–4.
86. Kaminski H, Li Z, Richmonds C, Lin F, Medof M. Complement regulators in extraocular muscle and experimental autoimmune myasthenia gravis. *Experimental Neurology*. 2004;189(2):333-342.
87. Porter JD, Burns LA, May PJ. Morphological substrate for eyelid movements: innervation and structure of primate levator palpebrae superioris and orbicularis oculi muscles. *J Comp Neurol* 1989;287:64–81.
88. Osserman KE. Ocular myasthenia gravis. *Invest Ophthalmol* 1967;6:277–87.
89. Kusner LL, Puwanant A, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnosis, treatment, and pathogenesis. *Neurologist* 2006;12:231–9.
90. Gorelick PB, Rosenberg M, Pagano RJ. Enhanced ptosis in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1981;38:531.
91. Gay AJ, Salmon ML, Windsor CE. Hering's law, the levators, and their relationship in disease states. *Arch Ophthalmol* 1967;77:157–60.
92. Cogan DG. Myasthenia gravis: a review of the disease and a description of lid twitch as a characteristic sign. *Arch Ophthalmol* 1965;74:217–21.
93. Singman EL, Matta NS, Silbert DI. Use of the Cogan lid twitch to identify myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol* 2011;31:239–40.
94. Osher RH. Orbicularis fatigue. *Arch Ophthalmol* 1979;97:677–9.
95. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Neurology* 2000;55:16–23.
96. Rush JA, Shafrin F. Ocular myasthenia presenting as superior oblique weakness. *J Clin Neuroophthalmol* 1982;2:125–7.

97. Appenzeller S, Veilleux M, Clarke A. Third cranial nerve palsy or pseudo 3rd nerve palsy of myasthenia gravis? A challenging diagnosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18:836–40.
98. Almog Y, Ben-David M, Nemet AY. Inferior oblique muscle paresis as a sign of myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2015;25:50–3.
99. Glaser JS. Myasthenic pseudointernuclear ophthalmoplegia. *Arch Ophthalmol* 1966;75:363–6.
100. Jay WM, Nazarian SM, Underwood DW. Pseudo-internuclear ophthalmoplegia with downshoot in myasthenia gravis. *J Clin Neuroophthalmol* 1987;7:74–6.
101. Argyriou AA, Karanasios P, Potsios C, et al. Myasthenia gravis initially presenting with pseudo-internuclear ophthalmoplegia. *Neurol Sci* 2009;30:387–8.
102. Das JC, Chaudhuri Z, Bhomaj S, et al. Ocular myasthenia presenting as progressive external ophthalmoplegia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002;39:52–4.
103. Bandini F, Faga D, Simonetti S. Ocular myasthenia mimicking a one-and-a-half syndrome. *J Neuroophthalmol* 2001;21:210–1.
104. Lee K, Kim US. A case of ocular myasthenia gravis presenting as double depressor palsy. *Korean J Ophthalmol* 2014;28:194–6.
105. Baloh RW, Keeseey JC. Saccade fatigue and response to edrophonium for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1976;274:631–41.
106. Metz HS, Scott AB, O'meara DM. Saccadic eye movements in myasthenia gravis. *Arch Ophthalmol* 1972;88:9–11.
107. Cogan DG. Rapid eye movements in myasthenia gravis. *Arch Ophthalmol* 1976; 94:1083–
108. Sahay BM, Blendis LM, Greene R. Relation between myasthenia gravis and thyroid disease. *Br Med J* 1965;(5437):762–5.

109. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2006;16:459–67.
110. Mittal MK, Barohn RJ, Pasnoor M, et al. Ocular myasthenia gravis in an academic neuro-ophthalmology clinic: clinical features and therapeutic response. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011;13(1):46–52.
111. Evoli A, Padua L. Diagnosis and therapy of myasthenia gravis with antibodies to muscle-specific kinase. *Autoimmun Rev* 2013;12:931–5.
112. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology* 2016;87: 419–25.
113. Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. Clinical trial of plasma exchange and highdose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia gravis clinical study group. *Ann Neurol* 1997;41:789–96.
114. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011;76:2017–23.
115. Carr AS, Hoeritzauer AI, Kee R, et al. Acute neuromuscular respiratory failure: a population-based study of aetiology and outcome in Northern Ireland. *Postgrad Med J* 2014;90:201–4.
116. Grob D. Course and management of myasthenia gravis. *J Am Med Assoc* 1953; 153:529–32.
117. Grob D. Myasthenia gravis: current status of pathogenesis, clinical manifestations, and management. *J Chronic Dis* 1958;8:536–66.
118. Movaghar M, Slavin ML. Effect of local heat versus ice on blepharoptosis resulting from ocular myasthenia. *Ophthalmology* 2000;107:2209–14.
119. Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 1934; 223:1200–1.
120. Walker M. The treatment of myasthenia gravis. *Med press* 1946;216:81–4.

121. Oh SJ, Cho HK. Edrophonium responsiveness not necessarily diagnostic of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1990;13:187–91.
122. Andrews PI. Autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Semin Neurol* 2004;24:101–10 .
123. Wolfe GI, Barohn RJ, Galetta SL. Drugs for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. In: Zimmerman T, Kooner K, Sharir M, et al, editors. *Textbook of Ocular Pharmacology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Press; 1997. p. 837–48.
124. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994;330:1797–810.
125. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, et al. Antibody to acetylcholine-receptor in myasthenia-gravis - prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976;26:1054–9.
126. Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, et al. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1992;15:720–4.
127. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:1246–52.
128. Provenzano C, Marino M, Scuderi F, et al. Anti-acetylcholinesterase antibodies associate with ocular myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2010;218(1–2):102–6.
129. Afifi AK, Bell WE. Tests for juvenile myasthenia gravis: comparative diagnostic yield and prediction of outcome. *J Child Neurol* 1993;8:403–11.
130. Anlar B, Ozdirim E, Renda Y, et al. Myasthenia gravis in childhood. *Acta Paediatr* 1996;85:838–42.
131. Lennon VA. Myasthenia gravis - diagnosis by assay of serum antibodies. *Mayo Clin Proc* 1982;57:723–4.

132. Howard FM Jr, Lennon VA, Finley J, et al. Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:526–38.
133. Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in ‘seronegative’ myasthenia gravis. *Brain* 2008;131:1940–52 .
134. Vincent A, Leite MI, Farrugia ME, et al. Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:84–92.
135. Roses AD, Olanow CW, McAdams MW, et al. No direct correlation between serum antiacetylcholine receptor antibody levels and clinical state of individual patients with myasthenia gravis. *Neurology* 1981;31:220–4.
136. Hoch W, McConville J, Helms S, et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365–8.
137. McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2004;55:580–4 .
138. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, et al. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003;60:1978–80.
139. Jha S, Xu K, Maruta T, et al. Myasthenia gravis induced in mice by immunization with the recombinant extracellular domain of rat muscle-specific kinase (MuSK). *J Neuroimmunol* 2006;175:107–17.
140. Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003;126:2304–11.
141. Murai H, Noda T, Himeno E, et al. Infantile onset myasthenia gravis with MuSK antibodies. *Neurology* 2006;67:174.

142. Muppidi S, Wolfe GI. Muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody-positive and seronegative myasthenia gravis. *Front Neurol Neurosci* 2009;26:109–19 .
143. Wolfe GI, Trivedi JR, Oh SJ. Clinical review of muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2007;8:217–24.
144. Limburg PC, The TH, Hummeltappel E, et al. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia-gravis. Part 1. Relation to clinical-parameters in 250 patients. *J Neurol Sci* 1983;58:357–70.
145. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, et al. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. *Arch Neurol* 2000;57:1596–600.
146. Cikes N, Momoi MY, Williams CL, et al. Striational autoantibodies: quantitative detection by enzyme immunoassay in myasthenia gravis, thymoma, and recipients of D-penicillamine or allogeneic bone marrow. *Mayo Clin Proc* 1988;63:474–81.
147. Meriglioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009;8:475–90.
148. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012;69:445–51.
149. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2014;52:139–45.
150. Vincent A, Waters P, Leite MI, et al. Antibodies identified by cell-based assays in myasthenia gravis and associated diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1274:92–8.
151. Suzuki S, Satoh T, Yasuoka H, et al. Novel autoantibodies to a voltage-gated potassium channel Kv1.4 in a severe form of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2005;170:141–9 .

152. Romi F, Suzuki S, Suzuki N, et al. Anti-voltage-gated potassium channel Kv1.4 antibodies in myasthenia gravis. *J Neurol* 2012;259:1312–6.
153. Agius MA, Zhu S, Kirvan CA, et al. Rapsyn antibodies in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:516–21 .
154. Gasperi C, Melms A, Schoser B, et al. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 2014;82:1976–83.
155. Gallardo E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al. Cortactin autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2014;13:1003–7.
156. Skeie GO, Mygland A, Treves S, et al. Ryanodine receptor antibodies in myasthenia gravis: epitope mapping and effect on calcium release in vitro. *Muscle Nerve* 2003;27:81–9.
157. Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features. *Eur J Neurol* 2007;14:617–20.
158. Oh SJ. *Electromyography: neuromuscular transmission studies*. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1988.
159. Abraham A, Alabdali M, Alsulaiman A, et al. Repetitive nerve stimulation cutoff values for the diagnosis of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2017;55:166–70.
160. Abraham A, Breiner A, Barnett C, et al. Electrophysiological testing is correlated with myasthenia gravis severity. *Muscle Nerve* 2017;56:445–8.
161. Stalberg E, Sanders DB. Electrophysiologic testing of neuromuscular transmission. In: Stalberg E, Young RR, editors. *Clinical neurophysiology*. London: Butterworth; 1981. p. 88–116.
162. Vial C, Charles N, Chauplannaz G, et al. Myasthenia gravis in childhood and infancy. Usefulness of electrophysiologic studies. *Arch Neurol* 1991;48:847–9.
163. Evoli A, Tonali P, Bartoccioni E, et al. Ocular myasthenia: diagnostic and therapeutic problems. *Acta Neurol Scand* 1988;77:31–5.

164. Padua L, Stalberg E, LoMonaco M, et al. SFEMG in ocular myasthenia gravis diagnosis. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1203–7.
165. Bromberg MB, Scott DM. Single fiber EMG reference values: reformatted in tabular form. AD HOC Committee of the AAEM Single Fiber Special Interest Group. *Muscle Nerve* 1994;17:820–1.
166. Sanders DB, Howard JF Jr. AAEE minimonograph #25: single-fiber electromyography in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1986;9:809–19.
167. Stalberg EV, Sanders DB. Jitter recordings with concentric needle electrodes. *Muscle Nerve* 2009;40:331–9.
168. Jabre JF, Chirico-Post J, Weiner M. Stimulation SFEMG in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1989;12:38–42.
169. Padua L, Tonali P, Aprile I, et al. Seronegative myasthenia gravis: comparison of neurophysiological picture in MuSK1 and MuSK- patients. *Eur J Neurol* 2006;13:273–6.
170. Sanders DB, Stalberg EV. AAEM minimonograph #25: single-fiber electromyography. *Muscle Nerve* 1996;19:1069–83.
171. Farrugia ME, Jacob S, Sarrigiannis PG, et al. Correlating extent of neuromuscular instability with acetylcholine receptor antibodies. *Muscle Nerve* 2009;39:489–93.
172. Milone M, Monaco ML, Evoli A, et al. Ocular myasthenia: diagnostic value of single fibre EMG in the orbicularis oculi muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:720–1.
173. Самойлова ГП. Прогнозування тяжкості перебігу міастенії залежно від структурних змін тимуса. *Український вісник психоневрології*. 2017; 25(2): 28-30.
174. Товажнянська ОЛ, Самойлова ГП. Нейрофізіологічні та імунологічні показники у хворих на міастенію залежно від структурних змін тимуса. *The Journ. of Neurosci.* [інтернет]. 20, Вересень 2016 [цит. за 15, жовтня 2019];4(3):59-2. доступний у: <https://neuroscience.com.ua/index.php/journal/article/view/144>

175. ТОВАЖНЯНСЬКА ОЛ, САМОЙЛОВА ГП. Клініко-нейрофізіологічні особливості у хворих на міастенію залежно від структурних змін тимуса. Міжнар. неврол. журнал. 2016; 4 (82): 49 - 53.
176. Marx A, Wilisch A, Schultz A, et al. Pathogenesis of myasthenia gravis. *Virchows Arch* 1997;430:355–64.
177. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005;64:536–8.
178. Никонов ВВ, Беленичев ИФ, Бухтиярова НВ, Феськив АЭ. Медицины неотложных состояний. Донецк: Издатель Заславський. 2012. 512 с.
179. Krishnaswamy A, Cooper E. Reactive oxygen species inactivate neuronal nicotinic acetylcholine receptors through a highly conserved cysteine near the intracellular mouth of the channel: implications for diseases that involve oxidative stress. *The Journal of Physiology*. 2011;590(1):39-47.
180. Kasperczyk S, Dobrakowski M, Kasperczyk J, Ostalowska A, Zalejska-Fiolka J, Birkner E. Beta-carotene reduces oxidative stress, improves glutathione metabolism and modifies antioxidant defense systems in lead-exposed workers. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2014;280(1):36-41.
181. Belenichev I, Gorbacheva S, Demchenko A, Bukhtiyarova N. The thiol-disulfide balance and the nitric oxide system in the brain tissue of rats subjected to experimental acute impairment of cerebral blood flow: The therapeutic effects of nootropic drugs. *Neurochemical Journal*. 2014;8(1):24-27.
182. Yang D, Su Z, Wu S, Bi Y, Li X, Li J, et al. Low antioxidant status of serum bilirubin, uric acid, albumin and creatinine in patients with myasthenia gravis. *International Journal of Neuroscience*. 2016;126(12):1120-6.

183. Fuhua P, Xuhui D, Zhiyang Z, Ying J, Yu Y, Feng T et al. Antioxidant Status of Bilirubin and Uric Acid in Patients with Myasthenia Gravis. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19(1):43-49.
184. Zhou X, Sun ZW. Changes of serum bilirubin and uric acid in patients with myasthenia gravis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013; 93(17):1287-91.
185. Kanner A. Should neurologists be trained to recognize and treat co-morbid depression of neurological disorders? Yes. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 303-11.
186. Cummings J, Mega M, editors. Disturbances of mood and affect in neuropsychiatry and behavioral neuroscience. Oxford: Oxford University Press, 2003: 200-28.
187. Cummings J, Mega M, editors. Disturbances of mood and affect in neuropsychiatry and behavioral neuroscience. Oxford: Oxford University Press, 2003: 67-9.
188. Kulaksizoglu IB, GuĖrvit H, Polat A, et al. Unrecognized depression in community-dwelling elderly persons in Istanbul. *Int Psychogeriatr* 2005; 17 (2): 303-12.
189. Kanner A, Barri JJ. The impact of mood disorders in neurological diseases: should neurologists be concerned? *Epilepsy Behav* 2003; 4: 3-13.
190. Kupfer DJ, Frank E. Comorbidity in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 418: 57-60.
191. Emery EJ, Szymanski HV. Psychological symptoms preceding diagnosed myasthenia gravis. *Psychosomatic* 1981; 22 (11): 993-5.
192. Pourmand R. Myasthenia gravis. *Dis Mon* 1997 Feb; 43 (2): 65-109.
193. Rohr W. Myasthenia gravis in the frontier of psychiatric diagnosis. *Psychiatr Prax* 1992 Sep; (19) 5: 157-63.
194. Perez-Nellar J, Rodriguez A. False negatives in the diagnosis of myasthenia gravis. *Rev Neurol* 2000; 30 (8): 712-5.

195. Nicholson GA, Wilby J, Tennant C. Myasthenia gravis: the problem of a 'psychiatric' misdiagnosis. *Med J Aust* 1986 Jun 9; 144 (12): 632-8.
196. Bergonzi P, Mazza S, Mennuni G, et al. Central nervous system involvement in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1981; 377: 810-1.
197. Papazian O. Rapid eye movement sleep alterations in myasthenia gravis. *Neurology* 1976; 26: 311-6.
198. Tucker DM, Roeltgen DP, Wann PD, et al. Memory dysfunction in myasthenia gravis: evidence for central cholinergic effects. *Neurology* 1988; 38: 1173-7.
199. Davidov-Lusting M, Klinghoffer V, Kaplan-Dinur A, et al. Memory abnormalities in myasthenia gravis: possible fatigue of central nervous system cholinergic circuits. *Autoimmunity* 1992; 14 (1): 85-6.
200. Keeseey J. Does myasthenia gravis affect the brain? *J Neurological Sciences* 1999; 170: 77-89.
201. Groves M, Muskin P. Psychological responses to illness. In: Levenson J, editor. *Textbook of psychosomatic medicine*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2005: 67-87.
202. Lipowski ZJ. Physical illness: the individual and coping process. *Psychiatry Med* 1970; 1: 91-102.
203. Meyer E. Psychological disturbances in myasthenia gravis: a predictive study. *Ann N Y Acad Sci* 1966; 135: 417-23.
204. Paradis C, Friedman S, Lazar RM, et al. Anxiety disorders in a neuromuscular a clinic. *Am J Psychiatry* 1993; 150 (7): 1102-4.
205. Sneddon J. Myasthenia gravis: a study of social, medical and emotional problems in 26 patients. *Lancet* 1980: 526-8.
206. MacKenzie KR, Martin MJ, Howard FM. Myasthenia gravis: psychiatric concomitants. *Can Med Assoc J* 1969; 100: 988-91.
207. Marcus J. The interrelations of myasthenia gravis and psychiatric stress: presentation of a case. *Israel Med J* 1962; 21: 178-83.

208. Школьник ВМ, Кальбус АИ, Бараненко АН, Погорелов АВ. Миастения: Современные подходы к диагностике и лечению. Украинский неврологический журнал. 2014; 2: 12-17.
209. Mehndiratta M, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;. (10):CD006986
210. Skeie G, Apostolski S, Evoli A, Gilhus N, Illa I, Harms L et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. European Journal of Neurology. 2010;17(7):893-902.
211. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. Journal of Neurology. 2016;263(8):1473-1494.
212. Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. Nature Clinical Practice Neurology. 2008;4(6):317-327.
213. Hilton-Jones D. When the patient fails to respond to treatment: myasthenia gravis. Practical Neurology. 2007;7(6):405-411.
214. Seybold M, Drachman D. Gradually Increasing Doses of Prednisone in Myasthenia Gravis. New England Journal of Medicine. 1974;290(2):81-84.
215. Hohlfeld R, Michels M, Heininger K, et al. Azathioprine toxicity during long-term immunosuppression of generalized myasthenia gravis. Neurology 1988;38(2): 258–61.
216. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Neurology. 1998;50(6):1778-1783.
217. Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, Di Schino C, Tonali P. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people. Journal of the American geriatrics society. 2000;48(11):1442-8.

218. Kerty E, Elsais A, Argov Z, Evoli A, Gilhus N. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *European Journal of Neurology*. 2014;21(5):687-693.
219. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie M, Barohn R. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurologic Clinics*. 2018;36(2):311-337.
220. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000; 47: 119–125.
221. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:539–51.
222. Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, et al. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1987;316(12):719–24.
223. Gilhus N. Autoimmune myasthenia gravis. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2009;9(3):351-358.
224. Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory myasthenia: “Rebooting” with high-dose cyclophosphamide. *Ann Neurol* 2003;53:29–34.
225. Drachman DB, Adams RN, Hu R, Jones RJ, Brodsky RA. Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis and Related Disorders: 11th International Conference* 2008;1132:305–314.
226. Sanders D, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010;43(5-6):428-435.
227. Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, et al. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve* 2017;56(2):185–96.
228. Cortese I, Chaudhry V, So Y, Cantor F, Cornblath D, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;76(3):294-300.

229. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for generalised myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002; (4):CD002275.
230. Pinching AJ, Peters DK. Remission of myasthenia gravis following plasma-ex- change. *Lancet* 1976;2(8000):1373–6.
231. Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, et al. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1977;297(21):1134–40.
232. Lehmann H, Hartung H, Hetzel G, Stüve O, Kieseier B. Plasma Exchange in Neuroimmunological Disorders. *Archives of Neurology*. 2006;63(7):930.
233. Kumar V, Kaminski H. Treatment of Myasthenia Gravis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2010;11(1):89-96.
234. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD002277.
235. Jacob S, Viegas S, Lashley D, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis and other neuromuscular junction disorders. *Practical Neurology*. 2009;9(6):364-371.
236. Sonett J, Jaretzki III A. Thymectomy for Nonthymomatous Myasthenia Gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1132(1):315-328.
237. Гриб ВА, Пашковський ВІ. Імуномодуляція в лікуванні хворих на міастенію. Матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» [Інтернет]. 2017 [цитовано 2019 Жов. 15]. Доступно на: <http://health-ua.com/wp-content/uploads/2017/04/p52.pdf>
238. Barohn R, McIntire D, Herbelin L, Wolfea G, Nations S, Bryans W. Reliability Testing of the Quantitative Myasthenia Gravis Scorea. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;841(1 MYASTHENIA GR):769-772.

239. Barohn R. Standards of Measurements in Myasthenia Gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;998(1):432-439.
240. Wolfe G, Herbelin L, Nations S, Foster B, Bryan W, Barohn R. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*. 1999;52(7):1487-1487.
241. Krupp L. The Fatigue Severity Scale. *Archives of Neurology*. 1989;46(10):1121.
242. Кушнир ГМ, Могильников ВВ, Корсунская ЛЛ, Микляев АА. Диагностические и экспертные шкалы в неврологической практике (метод.реоменд.). Симферополь: КГМУ; 2004.34 с.
243. Соловьева СЛ. Тревога и тревожность: теория и практика. *Медицинская психология в России : электрон. науч. журн. [Интернет]*. 2012 [цитировано 2019 Окт. 15]; 6(17). Доступно на: http://medpsy.ru/mprj/archiv_global/2012_6_17/nomer/nomer14.php
244. Burns T, Conaway M, Cutter G, Sanders D. Less is more, or almost as much: A 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2008;38(2):957-963.
245. Burns T, Grouse C, Conaway M, Sanders D. Construct and concurrent validation of the MG-QOL15 in the practice setting. *Muscle and Nerve*;2010;41:219-226.
246. Burns T, Grouse C, Wolfe G, Conaway M, Sanders D. The MG-QOL15 for following the health-related quality of life of patients with myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2010;43(1):14-18.
247. Ланг ТА, Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Москва: Практическая медицина; 2016. 480 с.
248. Москаленко ВФ, Гульчій ОП, Голубчиков МВ. Біостатистика. Київ.: Книга плюс; 2009. 184 с.

249. Sherry A, Henson R. Conducting and Interpreting Canonical Correlation Analysis in Personality Research: A User-Friendly Primer. *Journal of Personality Assessment*. 2005;84(1):37-48.

250. Šimundić AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC*. 2009;19(4):203-11.

251. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.

252. Schisterman EF, Perkins NJ, Liu A, Bondell H. Optimal cut-point and its corresponding Youden Index to discriminate individuals using pooled blood samples. *Epidemiology*. 2005 ;16(1):73-81.

253. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950 Jan;3(1):32-5.

254. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиа-Сфера; 2006. 312 с.

255. Державна служба статистики України. Розподіл постійного населення України за статтю та віком на 1 січня 2015 року. Статистичний збірник. Київ: Держкомстат, 2015. 348 с.

256. Державний комітет статистики України. Про кількість та склад населення України за підсумками Всеукраїнського перепису населення 2001 року [Інтернет]; 2003. [цитовано 2016 Жов 20] Доступно: http://2001.ukrcensus.gov.ua/results/general/sex_region/

257. Паніотто В.І., Максименко В.С., Харченко Н.М. Статистичний аналіз соціологічних даних. Київ : Вд «Києво-Могилянська академія», 2004. 270 с.

258. Леонов В. Кластерный анализ: основы метода и его применение в биомедицине. *Биометрика – журнал для медиков и биологов, сторонников доказательной биомедицины* [Інтернет];

[обновлено 2019, цитировано 2019 Окт 20]. Доступно:
http://www.biometrica.tomsk.ru/cluster_3.htm

259. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. Ю.А. Данилова. Москва: Практика, 1999; 459 с.

260. Лихачев СА, Куликова СЛ, Астапенко АВ, Осос ЕЛ, Гвищ ТТ, Корбут ТВ. Особенности назначения медикаментозной терапии сопутствующих заболеваний при миастении. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2014; 1(21): 83.

261. Müllges W, Stoll G. Myasthenia gravis. Der Nervenarzt. 2019;90(10):1055-1066.

262. Cai X, Li Z, Xi J, Song H, Liu J, Zhu W et al. Myasthenia gravis and specific immunotherapy: monoclonal antibodies. Annals of the New York Academy of Sciences. 2019;1452(1):18-33.

263. Howard J. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. Annals of the New York Academy of Sciences. 2017;1412(1):113-128.

264. Wang S, Breskovska I, Gandhi S, Punga A, Guptill J, Kaminski H. Advances in autoimmune myasthenia gravis management. Expert Review of Neurotherapeutics. 2018;18(7):573-588.

265. Romi F, Hong Y, Gilhus N. Pathophysiology and immunological profile of myasthenia gravis and its subgroups. Current Opinion in Immunology. 2017;49:9-13.

266. Gilhus N, Romi F, Hong Y, Skeie G. Myasthenia gravis and infectious disease. Journal of Neurology. 2018;265(6):1251-1258.

267. Ruff R, Lisak R. Nature and Action of Antibodies in Myasthenia Gravis. Neurologic Clinics. 2018;36(2):275-291.

268. Wang Z, Yan Y. Immunopathogenesis in Myasthenia Gravis and Neuromyelitis Optica. Frontiers in Immunology. 2017;8.

269. Ohno K, Ohkawara B, Ito M. Agrin-LRP4-MuSK signaling as a therapeutic target for myasthenia gravis and other neuromuscular disorders. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2017;21(10):949-958.
270. Dalakas M. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nature Reviews Neurology*. 2018;15(2):113-124.
271. Morren J, Li Y. Myasthenia gravis with muscle-specific tyrosine kinase antibodies: A narrative review. *Muscle & Nerve*. 2018;58(3):344-358.
272. Boldingh M, Maniaol A, Brunborg C, Dekker L, Heldal A, Lipka A et al. Geographical Distribution of Myasthenia Gravis in Northern Europe - Results from a Population-Based Study from Two Countries. *Neuroepidemiology*. 2015;44(4):221-231.
273. Zieda A, Ravina K, Glazere I, Pelcere L, Naudina M, Liepina L et al. A nationwide epidemiological study of myasthenia gravis in Latvia. *European Journal of Neurology*. 2018;25(3):519-526.
274. Santos E, Coutinho E, Moreira I, Silva A, Lopes D, Costa H et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle & Nerve*. 2016;54(3):413-421.
275. Nacu A, Andersen J, Lisnic V, Owe J, Gilhus N. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity*. 2015;48(6):362-368.
276. Антоненко КВ, Ілляш ТІ, Вакуленко ЛО. Особливості клінічної діагностики та наслідків міастенії, поєднаної з патологією щитоподібної залози. *Український вісник психоневрології*. 2017; 1(90): 70.
277. Evoli A, Caliandro P, Iorio R, Alboini P, Damato V, LaTorre G et al. Poly-autoimmunity in patients with myasthenia gravis: A single-center experience. *Autoimmunity*. 2015;48(6):412-417.
278. Gilhus N, Nacu A, Andersen J, Owe J. Myasthenia gravis and risks for comorbidity. *European Journal of Neurology*. 2014;22(1):17-23.

279. Cacho Diaz B, Flores-Gavilán P, García-Ramos G. Myasthenia Gravis and Its Comorbidities. *Journal of Neurology & Neurophysiology*. 2015;06(05).
280. Barnett C, Herbelin L, Dimachkie M, Barohn R. Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis. *Neurologic Clinics*. 2018;36(2):339-353.
281. Abraham A, Breiner A, Barnett C, Katzberg H, Bril V. The utility of a single simple question in the evaluation of patients with myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2017;57(2):240-244.
282. Kim S, Choi Y, Kim S, Shim H, Shin H. Effect of thymectomy in elderly patients with non-thymomatous generalized myasthenia gravis. *Journal of Neurology*. 2019;266(4):960-968.
283. Yu S, Li F, Chen B, Lin J, Yang M, Fu X et al. Eight-year follow-up of patients with myasthenia gravis after thymectomy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2014;131(2):94-101.
284. Zhu K, Li J, Huang X, Xu W, Liu W, Chen J et al. Thymectomy is a beneficial therapy for patients with non-thymomatous ocular myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*. 2017;38(10):1753-1760.
285. Muppidi S. The Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living Profile. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1274(1):114-119.
286. Alanazy M, Abuzinadah A, Muayqil T. Translation and validation of the arabic version of the myasthenia gravis activities of daily living scale. *Muscle & Nerve*. 2019;59(5):583-586.
287. Andersen H, Mantegazza R, Wang J, O'Brien F, Patra K, Howard J. Eculizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis. *Quality of Life Research*. 2019;28(8):2247-2254.
288. Nikolic A, Djukic P, Basta I, Hajdukovic L, Stojanovic V, Stevic Z et al. The predictive value of the presence of different antibodies and thymus

pathology to the clinical outcome in patients with generalized myasthenia gravis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013;115(4):432-437.

289. Eymard B. Anticorps dans la myasthénie. *Revue Neurologique*. 2009;165(2):137-143.

290. Hong Y, Zisimopoulou P, Trakas N, Karagiorgou K, Stergiou C, Skeie G et al. Multiple antibody detection in 'seronegative' myasthenia gravis patients. *European Journal of Neurology*. 2017;24(6):844-850.

291. Li M, Han J, Zhang Y, Lv J, Zhang J, Zhao X et al. Clinical analysis of Chinese anti-low-density-lipoprotein-receptor-associated protein 4 antibodies in patients with myasthenia gravis. *European Journal of Neurology*. 2019;26(10):1296.

292. Lundeen J, Fisher J, Kothari M. Frequency of Anxiety in Myasthenia Gravis. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2004;6(1):9-12.

293. Chu H, Tseng C, Liang C, Yeh T, Hu L, Yang A et al. Risk of Depressive Disorders Following Myasthenia Gravis: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Psychiatry*. 2019;10.

294. Aysal F, Aramustafalioglu O, Özçelik B, Yilmaz M, Karamustafalioglu N, Yumrukçal H et al. The Relationship of Symptoms of Anxiety and Depression with Disease Severity and Treatment Modality in Myasthenia Gravis: A Cross-sectional Study. *Nöro Psikiyatri Arşivi*. 2013;50(4):295-300.

295. Alanazy M. Prevalence and Associated Factors of Depressive Symptoms in Patients with Myasthenia Gravis: A Cross-Sectional Study of Two Tertiary Hospitals in Riyadh, Saudi Arabia. *Behavioural Neurology*. 2019;2019:1-6.

296. Braz N, Rocha N, Vieira É, Barbosa I, Gomez R, Kakehasi A et al. Muscle strength and psychiatric symptoms influence health-related quality

of life in patients with myasthenia gravis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018;50:41-44.

297. Заславский ЛГ, Хуршилов АБ, Скорнякова ЕН. Качество жизни и психоэмоциональные расстройства у больных миастенией. *Клиницист*. 2015;4(9):25-38.

298. Лапшина ОВ, Седышев ДВ, Беляков КМ, Антипенко ЕА, Густов АВ. Особенности течения миастенического криза при позднем дебюте заболевания. *Современные проблемы науки и образования*[Интернет]; 2017 [цитировано 2019 Окт 20]. Доступно: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26552> (дата обращения: 07.03.2020).

299. Быков ЮН, Окладников ВИ, Смолин АИ. Качество жизни больных миастенией с различными типами течения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(1): 64-69.

300. Yang D, Weng Y, Lin H, Xie F, Yin F, Lou K et al. Serum uric acid levels in patients with myasthenia gravis are inversely correlated with disability. *NeuroReport*. 2016;27(5):301-305.

301. Баранова АВ, Тиунова НВ, Контрощикова КН. Динамика показателей интенсивности окислительных процессов и активности общей антиоксидантной системы защиты сыворотки крови у больных синдромом «пылающего РТА» в результате воздействия широкополосным красным светом В: «Биосистемы: организация, поведение, управление»: 71-я Всероссийская с международным участием школа-конференция молодых ученых. Нижний Новгород; 2018. с. 34.

302. Плешкова ЕМ. Окислительный стресс и его участие в развитии и течении болезней мочевой системы у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 5: 9-14.

303. Бобков АВ, Контрощикова КН. Состояние окислительного стресса у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. В: «Биосистемы: организация,

поведение, управление»: 71-я Всероссийская с международным участием школа-конференция молодых ученых. Нижний Новгород; 2018. с. 40.

304. Гитлин ИГ, Гольдберг ЕЗ. Неврология, психиатрия и оксидативный стресс. Защитные свойства «Гитагамп - Рутин Железо GRuI». Журнал Международной медицины. 2013;2(3):101-106.

305. Гнедовская ЕВ, Логвиненко АА, Андреева ОС, Кравченко МА, Горностаева ГВ, Федорова ТН, Ощепкова ЕВ, Варакин ЮЯ. Система антиоксидантной защиты на начальных стадиях хронической цереброваскулярной патологии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015; 9(1): 20-24.

306. Black CN, Bot M, Scheffer PG, et al. Sociodemographic and lifestyle determinants of plasma oxidative stress markers 8-OHdG and F2-isoprostanes and associations with metabolic syndrome. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:1–10.

307. Ito F, Ito T, Suzuki C, et al. The application of a modified d-ROMs test for measurement of oxidative stress and oxidized high-density lipoprotein. *Int J Mol Sci* 2017;18:454.

308. Jansen EHJM, Beekhof PK, Viezeliene D, et al. Long-term stability of oxidative stress biomarkers in human serum. *Free Radic Res* 2017;51:970–7.

309. Xuan Y, Gào X, Holleczeck B, et al. Prediction of myocardial infarction, stroke and cardiovascular mortality with urinary biomarkers of oxidative stress: results from a large cohort study. *Int J Cardiol* 2018;273:223–9.

310. Sánchez-Rodríguez M, Zacarías-Flores M, Castrejón-Delgado L, et al. Effects of hormone therapy on oxidative stress in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Int J Mol Sci* 2016;17:1388.

311. Gao X, Gào X, Zhang Y, et al. Associations of self-reported smoking, cotinine levels and epigenetic smoking indicators with oxidative

stress among older adults: a population-based study. *Eur J Epidemiol* 2017;32:443–56.

312. Hernández JA, López-Sánchez RC, Rendón-Ramírez A. Lipids and oxidative stress associated with ethanol-induced neurological damage. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:1–15.

313. Breuss J, Atanasov A, Uhrin P. Resveratrol and its effects on the vascular system. *Int J Mol Sci* 2019;20:1523.

314. Pavlidou E, Mantzourou M, Fasoulas A, et al. Wine: an Aspiring agent in promoting longevity and preventing chronic diseases. *Diseases* 2018;6:73.

315. Bouzid MA, Filaire E, Matran R, et al. Lifelong voluntary exercise modulates age-related changes in oxidative stress. *Int J Sports Med* 2018;39:21–8.

316. Luanpitpong S, Chanvorachote P. Nitric Oxide and Aggressive Behavior of Lung Cancer Cells. *Anticancer Research*. 2015;35(9):4585-4592.

317. Bauer G. Central Signaling Elements of Intercellular Reactive Oxygen/Nitrogen Species-dependent Induction of Apoptosis in Malignant Cells. *Anticancer Research*. 2017;37(2):499-514.

318. Bauer G. siRNA-based Analysis of the Abrogation of the Protective Function of Membrane-associated Catalase of Tumor Cells. *Anticancer Research*. 2017;37(2):567-582.

319. Aspinen S, Harju J, Juvonen P, Selander T, Kokki H, Pulkki K et al. The plasma 8-OHdG levels and oxidative stress following cholecystectomy: a randomised multicentre study of patients with minilaparotomy cholecystectomy versus laparoscopic cholecystectomy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2016;51(12):1507-1511.

320. Purdy M, Kärkkäinen J, Kokki M, Anttila M, Aspinen S, Juvonen P et al. Does Rectus Sheath Block Analgesia Alter Levels of the Oxidative Stress Biomarker Glutathione Peroxidase: A Randomised Trial of Patients with Cancer and Benign Disease. *Anticancer Research*. 2017;37(2):897-902.

321. Kärkkäinen J, Aspinen S, Harju J, Juvonen P, Pulkki K, Eskelinen M. Plasma glutathione peroxidase (GPX1) levels and oxidative stress in gallstone patients operated with two different cholecystectomy techniques: a randomized study with special reference to cancer patients. *Anticancer Research*. 2017;37(2):6921-6927.
322. Kärkkäinen J, Selander T, Purdy M, Juvonen P, Eskelinen M. Patients with Increased Levels of the Oxidative Stress Biomarker SOD1 Appear to Have Diminished Postoperative Pain After Midline Laparotomy: A Randomised Trial with Special Reference to Postoperative Pain Score (NRS). *Anticancer Res*. 2018 02;38(2):1003-8.
323. Kärkkäinen J, Saimanen I, Selander T, Aspinen S, Harju J, Juvonen P, et al. Gallstone Patients with Enhanced Oxidative Stress Biomarker Superoxide Dismutase (SOD1) Plasma Levels Have Significantly Lower Number of Postoperative Analgesic Oxycodone Doses: A Prospective Study with Special Reference to Cancer Patients. *Anticancer Res*. 2018 Jun;38(6):3573-8.
324. Saimanen I, Kärkkäinen J, Selander T, Purdy M, Kokki M, Kokki H, et al. Plasma Catalase in Relation to Pain Following Midline Laparotomy: A Prospective Study of Patients with Benign Diseases and Patients with Cancer. *Anticancer Res*. 2018 Nov;38(11):6479-84.
325. Teixeira D, Fernandes R, Prudêncio C, Vieira M. 3-Nitrotyrosine quantification methods: Current concepts and future challenges. *Biochimie*. 2016;125:1-11.
326. Jin H, Webb-Robertson B, Peterson E, Tan R, Bigelow D, Scholand M et al. Smoking, COPD, and 3-Nitrotyrosine Levels of Plasma Proteins. *Environmental Health Perspectives*. 2011;119(9):1314-1320.
327. Hintsala HR, Jokinen E, Haapasaari KM, Moza M, Ristimäki A, Soini Y, et al. Nrf2/Keap1 Pathway and Expression of Oxidative Stress Lesions 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and Nitrotyrosine in Melanoma. *Anticancer Res*. 2016 Apr;36(4):1497-506.

328. Ter Steege J, Buurman W, Arends JW, Forget P. Presence of inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, CD68, and CD14 in the small intestine in celiac disease. *Lab Invest.* 1997 Jul;77(1):29-36.
329. Bandoowala M, Thakkar D, Sengupta P. Advancements in the Analytical Quantification of Nitroxidative Stress Biomarker 3-Nitrotyrosine in Biological Matrices. *Critical Reviews in Analytical Chemistry.* 2019;:1-25.
330. Bartesaghi S, Radi R. Fundamentals on the biochemistry of peroxynitrite and protein tyrosine nitration. *Redox Biology.* 2018;14:618-625.
331. Maurya P, Noto C, Rizzo L, Rios A, Nunes S, Barbosa D et al. The role of oxidative and nitrosative stress in accelerated aging and major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2016;65:134-144.
332. Hasan M, Khatun M, Mollah M, Yong C, Dianjing G. NTyroSite: Computational Identification of Protein Nitrotyrosine Sites Using Sequence Evolutionary Features. *Molecules.* 2018;23(7):1667.
333. Calvo-Begueria L, Rubio M, Martínez J, Pérez-Rontomé C, Delgado M, Bedmar E et al. Redefining nitric oxide production in legume nodules through complementary insights from electron paramagnetic resonance spectroscopy and specific fluorescent probes. *Journal of Experimental Botany.* 2018;69(15):3703-3714.

ДОДАТКИ**ДОДАТОК А****СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ****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. Статеві-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 нітрозинового 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 НІ, 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, Погорелов 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, Погорелов 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).

ДОДАТОК Б**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЇ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

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

ДОДАТОК В

Таблиця В-1

Шкала кількісної оцінки міастенії (QMG)

Слабкість елемента тестування	Ні	Помірно	Середнє	Сильно	Показник
Стадія	0	1	2	3	
Диплопія (при погляді вбік), сек.	60	11-59	1-10	Мимовільно	
Опущення верхньої повіки (при погляді вгору), сек.	60	11-59	1-10	Мимовільно	
Мімічні м'язи	Нормальне закриття повіки	Повністю, слабо, деякий опір	Повністю, без опору	Не повністю	
Ковтання води (півчашки))	Нормально	Легке покашлюван ня	Сильний кашель/задуха або зригування	Неможливо ковтати, експеримент не проводиться	
Мова після прорахунку вголос цифр від 1 до 50 (початок дизартрії)	Жодна з 50	Дизартрія на 30-49	Дизартрія на 10-29	Дизартрія на 9	
Права рука витягнута (при положенні сидячи на 90 градусів), сек.	240	90-239	10-89	0-9	
Ліва рука витягнута (при положенні сидячи на 90 градусів), секунди	240	90-239	10-89	0-9	
ФЖЄЛ	≥ 80	65-79	50-64	< 50	
Хапання правою рукою					
Чоловіки	≥ 45	15-44	5-14		
Жінки	≥ 30	10-29	5-9		
Хапання лівою рукою					
Чоловіки	≥ 35	15-34	5-14		
Жінки	≥ 25	10-24	5-9		

<i>Продовження табл. В-1</i>					
Підняття голови (лежачи на спині, 45 градусів), сек.	120	30-119	1-29		
Права нога витягнута (лежачи на спині, 45 градусів), сек.	100	31-99	1-30		
Ліва нога витягнута (лежачи на спині, 45 градусів), сек.	100	31-99	1-30		

Загальний показник:

Таблиця В-2

Шкала втомлюваності (FSS)

Прочитайте та обведіть номер	Однозначно ні → Згоден на 100%					
	1	2	3	4	5	6
1. Моя мотивація нижче, коли я втомлений.	1	2	3	4	5	6
2. Вправи викликають втомленість.	1	2	3	4	5	6
3. Я легко втомлююся.	1	2	3	4	5	6
4. Втомлюваність заважає моїй фізичній роботі.	1	2	3	4	5	6
5. Втомлюваність викликає часті проблеми.	1	2	3	4	5	6
6. Моя втомлюваність заважає безперервній фізичній роботі.	1	2	3	4	5	6
7. Втомлюваність заважає виконати деякі обов'язки.	1	2	3	4	5	6
8. Втомлюваність - це симптом, який найбільше виводить мене з ладу.	1	2	3	4	5	6
9. Втомлюваність заважає моїй роботі, сім'ї, суспільному життю.	1	2	3	4	5	6

Загальна оцінка:

Шкала повсякденної активності (MG-ADL)

Показники/бали	0	1	2	3
Мова	Нормальна	Переривчаста, нечітко вимовлена або сказана в ніс мова	Постійно непевно вимовлена або сказана в ніс мова, але можна зрозуміти.	Мова, яку складно зрозуміти
Жування	Нормальне	Втомлюваність від твердої їжі	Втомлюваність від рідкої їжі	З гастритом
Ковтання	Нормальне	Рідкі явища задухи	Часті явища задухи, що потребують змін у дієті	З гастритом
Дихання	Нормальне	Задишка при напрузі	Задишка в стані спокою	Залежність від дихального апарату
Зниження здатності чистити зуби або розчісувати волосся	Немає	Додаткове зусилля, але немає необхідності у відпочинку	Необхідність у відпочинку	Неможливо виконати жодну з функцій
Зниження здатності піднятися зі стільця	Немає	Легко, іноді використовуючи руки	Помірно, завжди використовуючи руки	Тяжко, необхідна допомога
Диплопія	Немає	Трапляється, але не кожен день	Щоденно, але не постійно	Постійно
Опущення повік	Немає	Трапляється, але не кожен день	Щоденно, але не постійно	Постійно

Загальна оцінка:



Дніпропетровська міська клінічна лікарня №16" ДОР
 відповідний лікар Вишневський В.О.

«26» листопада 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики та лікування міастенії

назва пропозиції для впровадження²

2. ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедра неврології та офтальмології, Школьник В.М., Кальбус О.І., Погорелов О.В., Бараненко О.М. 49044, м.Дніпропетровськ, вул.Дзержинського, 9

установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації: Школьник В.М. Миастения: современные подходы к диагностике и лечению / В.М. Школьник, А.И. Кальбус, А.Н. Бараненко, А.В. Погорелов // Укр.неврол.журнал. – 2014. – №2. – С. – 12 – 17.

назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, тез, № патенту тощо²

4. Впроваджено в неврологічне відділення

5. Сроки впровадження: з січня по листопад 2015 року

1. Загальна кількість спостережень: 22

2. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Своєчасна діагностика міастенії	91% обстежених	87% обстежених
Оптимізація лікувальної тактики	91% обстежених	85% обстежених

8. Зауваження, додатки: не має

«26» 11 2015 р.

Відповідальний за впровадження:

зав. відділення Коргниєнко Л.Г.

КЗ «Запорізька багатoproфільна
міська клінічна лікарня №9»
Головний лікар, доцент Нерянов К.Ю.

« 04 » 2015 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики та лікування міастенії

назва пропозиції для впровадження²

2. ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедра неврології та офтальмології, Школьник В.М., Кальбус О.І., Погорелов О.В., Бараненко О.М. 49044, м.Дніпропетровськ, вул.Дзержинського, 9

установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації: Школьник В.М. Миастения: современные подходы к диагностике и лечению / В.М. Школьник, А.И. Кальбус, А.Н. Бараненко, А.В. Погорелов // Укр.неврол.журнал. – 2014. – №2. – С. – 12 – 17.

назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, тез, № патенту тощо²

4. Впроваджено в неврологічне відділення

5. Сроки впровадження: з січня по листопад 2015 року

6. Загальна кількість спостережень: 22

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації

(п. 3)

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Своєчасна діагностика міастенії	91% обстежених	89% обстежених
Оптимізація лікувальної тактики	91% обстежених	84% обстежених

8. Зауваження, додатки: не має

« 04 » 2015 р.

Відповідальний за впровадження:

доцент Нерянова Ю.М.

КЗ «Міська клінічна лікарня №16» ДОР»

Заст. головного лікаря Ю.В.

Бершаденко

2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Сучасні підходи до діагностики та лікування міастенії»

назва пропозиції для впровадження²

2. ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедра неврології та офтальмології, Кальбус О.І., Школьник В.М., Погорєлов О.В., Бараненко О.М., Шастун Н.П., 49044, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9

КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. Мечникова», відділення неврології №1, Пашковський В.І.

49005, м. Дніпро, пл. Соборна, 14

КЗ «Міська клінічна лікарня №16» ДОР», відділення неврології, Корнієнко Л.Г.

49000, м. Дніпро, пр. Б. Хмельницького, 19

установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації: Сучасні підходи до діагностики та лікування міастенії (мето. рекомендації) / Укл. О.І. Кальбус, В.М. Школьник, О.В. Погорєлов та ін. – Київ: Укр. центр наук. мед. інформ. та патентно-ліц. роботи, 2017. – 21 с.

назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, тез, № патенту тощо²

4. Впроваджено в неврологічне відділення

5. Сроки впровадження: з червня по листопад 2017 року

6. Загальна кількість спостережень: 22

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Своєчасна діагностика міастенії	91% обстежених	89% обстежених
Оптимізація лікувальної тактики	91% обстежених	86% обстежених

8. Зауваження, додатки: не має

« 28 » 11 2017 р.

Відповідальний за впровадження:

Корнієнко Л.Г.

КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова»
 Головний лікар д.мат. проф.
 С.А. Риженко

« 30 листопада 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Сучасні підходи до діагностики та лікування міастенії»

назва пропозиції для впровадження²

2. ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедра неврології та офтальмології, Кальбус О.І., Школьник В.М., Погорелов О.В., Бараненко О.М., Шастун Н.П., 49044, м.Дніпропетровськ, вул.Дзержинського, 9
КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім.Мечникова», відділення неврології №1, Пашковський В.І., 49005, м.Дніпро, пл.Соборна, 14
КЗ «Міська клінічна лікарня №16»ДОР», відділення неврології, Корнієнко Л.Г., 49000, м.Дніпро, пр.Б.Хмельницького, 19

установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації: Сучасні підходи до діагностики та лікування міастенії (мето.рекомендації) / Укл.О.І. Кальбус, В.М. Школьник, О.В. Погорелов та ін. – Київ: Укр.центр наук.мед.інформ.та патентно-ліц.роботи, 2017. – 21 с.
 назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, тез, № патенту тощо²
4. Впроваджено в неврологічне відділення
5. Сроки впровадження: з червня по листопад 2017 року
6. Загальна кількість спостережень: 22
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Своєчасна діагностика міастенії	91%обстежених	90% обстежених
Оптимізація лікувальної тактики	91% обстежених	89% обстежених

8. Зауваження, додатки: не має

« 30 » 11 2017 р.

Відповідальний за впровадження:

Пашковський В.І.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
Ректор член-кореспондент НАМН
України, професор Перцева Т.О.



« 29 » січня 2020 р.

А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

1. «Прогнозування тяжкості перебігу міастенії»
назва пропозиції для впровадження²
2. ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедра неврології. 49044, м.Дніпро, вул.Вернадського, 9. Кальбус О.І.
установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів²
3. Джерело інформації: Кальбус О.І. Прогнозування тяжкості перебігу міастенії. Український медичний часопис. 2019; 5 (2) (133): 27–30.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, тез, № патенту тощо²
4. Впроваджено в навчальний процес кафедри неврології ДЗ «ДМА»
5. Термін впровадження: з грудня 2019 по січень 2020 року
6. Загальна кількість спостережень: 12
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Адекватність прогнозування перебігу міастенії	98%обстежених	95% обстежених

8. Зауваження, додатки: не має

« 29 » січня 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Макаров С.О.

КП «Волинська обласна клінічна лікарня» ВОР»
В.В. директора Дудар О.В.

« 30 » _____ 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Сучасні підходи до діагностики та лікування міастенії»
*назва пропозиції для впровадження*²
2. ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедра неврології. 49044, м.Дніпро, вул.Вернадського, 9. Кальбус О.І.
*установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів*²
3. Джерело інформації: Кальбус О.І. Кількісна оцінка тяжкості міастенії. Одеський медичний журнал. 2019; 2-3 (172-173): 18-23.
4. *назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, тез, № патенту тощо*²
4. Впроваджено в неврологічне відділення КП «ВОКЛ» ВОР»
5. Роки впровадження: з листопада 2019 по січень 2020 року
6. Загальна кількість спостережень: 21
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3)

Показники	За даними	
	розробника	установи, яка проводила впровадження
Об'єктивізована оцінка тяжкості міастенії	94% обстежених	90% обстежених

8. Зауваження, додатки: відсутні

« 30 » _____ 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Шульга О.Д.