

DOI: 10.26693/jmbs03.01.135

УДК 616.74-009.17-036.18

Кальбус О. І.

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ СПІВСТАВЛЕННЯ У ХВОРИХ НА МІАСТЕНІЮ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

kalbus.dp@gmail.com

Було проведено клініко-неврологічне обстеження та визначення антитіл до рецепторів ацетилхоліну та м'язово-специфічної тирозин-кінази у 96 хворих на міастенію (71 – з генералізованою, 25 – з очною формою).

Встановлено, що у хворих на генералізовану міастенію незалежно від наявності чи відсутності антитіл до рецепторів ацетилхоліну та незалежно від віку дебюту хвороби в клінічній картині домінують загальна слабкість та стомлюваність, а у хворих з виявленням антитіл до м'язово-специфічної тирозин-кінази домінуючими клінічними проявами є слабкість та стомлюваність орофациальної мускулатури.

Ключові слова: міастенія, антитіла, рецептори ацетилхоліну, м'язово-специфічна тирозин-кіназа, клінічні прояви.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи «Клініко-нейрофізіологічні особливості формування нейромедіаторних порушень в клініці нервових хвороб», № держ. реєстрації 0114U000929. Прикладна (ініціативна).

Вступ. Міастенія є актуальною проблемою неврології через зростаючу захворюваність та поширеність з одного боку, а також через потенційну урабельність пацієнтів – з іншого [2–4, 6–10].

Запропоновані раніше підходи до діагностики міастенії включали клінічне обстеження, проведення прозеринової проби, використання електронейроміографії [5, 10]. Окрім цих методів на даний час доцільно проводити імунологічне обстеження з визначенням антитіл до рецепторів ацетилхоліну та/або м'язово-специфічної тирозин-кінази з визначенням імунологічного підтипу захворювання з метою підбору оптимальної лікувальної тактики [6–8, 10].

Етіологія міастенії на даний час не встановлена, втім доведена аутоімунна природа захворювання [1, 6–8]. Втрата (блокування) близько 60% рецепторів ацетилхоліну призводить до розвитку м'язової слабкості – основного клінічного прояву міастенії [1, 10].

За даними закордонної літератури, приблизно у 80–85% пацієнтів з генералізованою і у близько 50% хворих очної форм міастенії виявляються антитіла до рецепторів ацетилхоліну [9, 10]. Серед «серонегативних» пацієнтів можна визначити тих, що мають антитіла до м'язово-специфічної тирозин-кінази [2, 3, 5]. В Україні частота виявлення антитіл до рецепторів ацетилхоліну та м'язово-специфічної тирозин-кінази вивчена недостатньо та потребує подальшого наукового вивчення.

Клінічні прояви при різних імунологічних підтипах міастенії можуть відрізнятися. Імунологічні та клінічні співставлення представлені в поодиноких публікаціях, мають суперечливий характер та потребують подальшого вивчення [1, 3, 5]. Визначення імунологічного підтипу міастенії та співставлення з клінічними проявами можуть бути маркерами прогнозування перебігу міастенії та використовуватися для оптимізації лікувальної тактики.

Метою даної роботи було вивчення основних клінічних проявів у хворих на міастенію в залежності від імунологічного підтипу хвороби.

Матеріал і методи дослідження. Було проведено поглиблене клініко-неврологічне та імунологічне обстеження з визначенням антитіл до рецепторів ацетилхоліну та м'язово-специфічної тирозин-кінази у 96 хворих (56 жінок та 40 чоловіків) на міастенію (71 – з генералізованою, 25 – з очною формою відповідно), що надходили до відділення неврології № 1 КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова» протягом 2014–2016 років. Середній вік хворих складав $50,5 \pm 12,4$ років, середня тривалість захворювання $4,4 \pm 1,2$ роки. Були досліджені клінічні прояви та імунологічний підтип у хворих на міастенію. Хворим проводили клініко-неврологічне обстеження та визначення антитіл до рецепторів ацетилхоліну та/або антитіл до м'язово-специфічної тирозин-кінази у плазмі методом імуноферментного аналізу.

Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із

поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження.

Обробку даних проводили з використанням методів параметричної та непараметричної статистики.

Аналіз результатів дослідження та їх обговорення. При аналізі тривалості хвороби було виявлено 2 піки захворюваності: ранній (перші прояви хвороби у віці до 40 років) – у 49 хворих, та пізній (перші прояви хвороби у віці понад 60 років) – 47 хворих. Так, у групі пацієнтів з раннім початком домінували жінки (37 жінок та 12 чоловіків), а в групі з пізнім початком захворювання домінували чоловіки (40 чоловіків та 12 жінок відповідно).

Антитіла до рецепторів ацетилхоліну було виявлено у 57 (80,3%) з 71 хворих з генералізованою формою та у 13 (52%) з 25-ти хворих з очною формою міастенії. За даними нашого дослідження, у 6 (8,5%) з 71 пацієнтів з генералізованою міастенією були виявлені антитіла до м'язово-специфічної тирозин-кінази. При очній формі ці антитіла виявлено не було. У 8 (11,3%) з 71 хворих з генералізованою формою міастенії та у 12 (48,0%) з 25 хворих на очну форму міастенії антитіл виявлено не

було. Цих хворих можна віднести до серонегативного типу міастенії.

Нами було проаналізовано імунологічні дані в залежності від клінічної форми міастенії та віку дебюту захворювання (табл.).

Як видно з **таблиці**, у хворих на очну форму міастенію основними клінічними проявами є птоз та офтальмоплегія, при цьому не встановлено достовірної різниці між частотою цих проявів у хворих залежно від наявності або відсутності антитіл до рецепторів ацетилхоліну.

У хворих на генералізовану форму міастенії з виявленими антитілами до рецепторів ацетилхоліну як з раннім початком, так і з пізнім, домінуючими клінічними проявами є генералізована м'язова слабкість та стомлюваність. На відміну від них, у хворих на генералізовану форму міастенії, асоційованої з антитілами до м'язово-специфічної тирозин-кінази, головними клінічними ознаками виявилися слабкість та стомлюваність орофасіальної мускулатури.

Домінування очних проявів у хворих на серонегативний тип міастенії пояснюється тим, що даний тип захворювання виявляється в 4,5 разів частіше у хворих на очну форму міастенії порівняно з генералізованою.

Висновки. Основним імунологічним підтипом міастенії незалежно від віку дебюту хвороби є

Таблиця – Клініко-імунологічна характеристика хворих на міастенію (n = 96)

Форма міастенії	Частота реєстрації серед інших форм	Вік дебюту	Співвідношення за статтю (чоловіки:жінки)	Провідні клінічні прояви та їх частота
Очна форма (з виявленням антитіл до рецепторів ацетилхоліну)	13 хворих (14%)*	15–65	3:2	Птоз (у 12 (92%) ¹ з 13 хворих); офтальмоплегія (у 8 (62%) ² з 13 хворих)
Очна форма (без антитіл)	12 хворих (13%)*	18–67	3:2	Птоз (у 11 (92%) ¹ з 12 хворих); офтальмоплегія (у 7 (58%) ² з 12 хворих)
Генералізована форма з раннім початком (з виявленням антитіл до рецепторів ацетилхоліну)	26 хворих (27%)**	18–39	1:3	Птоз (у 4 (15%) ¹ з 26 хворих); офтальмоплегія (у 3 (12%) ² з 26 хворих); генералізована м'язова слабкість (у 25 (96%) ³ з 26 хворих); стомлюваність (у 26 (100%) ⁴ з 26 хворих)
Генералізована форма з пізнім початком (з виявленням антитіл до рецепторів ацетилхоліну)	31 хворих (32%)**	40–70	3:2	Птоз (у 5 (16%) ¹ з 31 хворих); офтальмоплегія (у 4 (13%) ² з 31 хворих); генералізована м'язова слабкість (у 30 (97%) ³ з 31 хворих); стомлюваність (у 30 (100%) ⁴ з 31 хворих)
Генералізована форма (з виявленням антитіл до м'язово-специфічної тирозин-кінази)	6 хворих (6%)	18–70	1:3	Домінує слабкість та стомлюваність лицевої та бульбарної мускулатури (у 5 (83%) з 6 хворих)
«Серонегативна» міастенія: очна та генералізована	20 хворих (21%)	18–70	1:2	Птоз (у 10 (50%) з 20 хворих); офтальмоплегія (у 9 (45%) з 20 хворих); генералізована м'язова слабкість (у 8 (40%) з 20 хворих); стомлюваність (у 8 (40%) з 20 хворих)

Примітки: * ** * ¹ * ² * ³ * ⁴ * – p>0,05.

міастенія, асоційована з антитілами до рецепторів ацетилхоліну (відзначається у 80,3% хворих), домінуючими клінічними проявами при цьому є загальна м'язова слабкість та стомлюваність. Міастенія, асоційована з антитілами до м'язово-специфічної тирозин-кінази зустрічається відносно рідко (8,5% хворих на генералізовану міастенію), не залежить від віку дебюту хвороби, її головними проявами є слабкість орофасціальної мускулатури. У хворих на очну форму міастенію виявлено виключно антитіла до м'язово-специфічної тирозин-кінази (у 52% хворих), а головними клінічними проявами є птоз та офтальмоплегія. У 20,8% хворих не виявлено ан-

титіл ні до рецепторів ацетилхоліну, ні до м'язово-специфічної тирозин-кінази (серонегативна форма), в клінічній картині домінують очні прояви у вигляді птозу та офтальмоплегії.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи значну кількість хворих з серонегативною формою міастенії, перспективним є подальше вивчення імунологічних механізмів розвитку міастенії з метою встановлення нових (додаткових) маркерів захворювання. Крім того, перспективною є розробка лікувальної тактики хворих на міастенію з урахуванням клініко-імунологічного підтипу міастенії.

References

1. Kulikova SL. Antitela k atsetilholinovyim retseptoram v diagnostike razlichnyih form miastenii. *Nevrologiya i neyrohirurgiya Vostochnaya Evropa*. 2014; 1 (21): 73-82. [Russian].
2. Lihachev SA, Kulikova SL, Astapenko AV, i dr. Osobennosti naznacheniya medikamentoznoy terapii soputstvuyuschih zabolevaniy pri miastenii. *Nevrologiya i neyrohirurgiya Vostochnaya Evropa*. 2014; 1 (21): 63-72. [Russian].
3. Lihachev SA, Kulikova SL. Klinicheskie osobennosti techeniya miastenii pri sochetannoy autoimmunnyy patologii. *Nevrologiya i neyrohirurgiya Vostochnaya Evropa*. 2014; 1 (21): 83-94. [Russian].
4. Tovazhnyans'ka OL, Samoylova HP. Kliniko-neyrofiziologichni osoblyvosti u khvorykh na miasteniyu zalezno vid strukturnykh zmin tymusa. *Mizhnarodnyy nevrolohichnyy zhurnal*. 2016; 4 (82): 49-53. [Ukrainian].
5. Tovazhnyanskaya EL, Klimova EM, Samoylova AP. Kliniko-immunologicheskie osobennosti u patsientov s miasteniye v zavisimosti ot struktury timusa. *Nevrologiya i neyrohirurgiya Vostochnaya Evropa*. 2015; 4 (28): 15-23. [Russian].
6. Shkolnik VM, Kalbus AI, Baranenko AN, Pogorelov AV. Miasteniya: sovremennyye podhody k diagnostike i lecheniyu. *Ukr nevrol zhurnal*. 2014; 2: 12-7. [Russian].
7. Shkolnik VM, Kalbus AI, Shulga OD. Miasteniya: chto nam izvestno segodnya? *Zdorov'ya Ukraine (nevrologiya, psihiatriya, psihoterapiya)*. 2010; 3 (14): 10-1. [Russian].
8. Shulga OD, Kalbus AI, Shulga LA. Miasteniya. *Neyron Revyu*. 2010; 2: 13-20. [Russian].
9. Skeiea GO, Apostolskib S, Evolic A, N. E. Gilhus, Illa I, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neur*. 2010; 17 (1): 10. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x.
10. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, Ströbel P, Mazia C, Oger J, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *The New England Journal of Medicine*. 2016; 6 (375): 511-22. PMID: 27509100. PMID: PMC5189669. DOI: 10.1056/NEJMoa1602489.

УДК 616.74-009.17-036.18

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ

Кальбус А. И.

Резюме. Было проведено клинико-неврологическое обследование и определение антител к рецепторам ацетилхолина и мышечно-специфической тирозин-киназе у 96 больных миастенией (71 – с генерализованной, 25 – с глазной формой).

Установлено, что у больных генерализованной миастенией независимо от наличия или отсутствия антител к рецепторам ацетилхолина и независимо от возраста дебюта болезни в клинической картине доминируют общая мышечная слабость и утомляемость, а у больных с наличием антител к мышечно-специфической тирозин-киназе доминирующими клиническими проявлениями являются слабость и утомляемость орофасциальной мускулатуры.

Ключевые слова: миастенія, антитела, рецепторы ацетилхолина, мышечно-специфическая тирозин-киназа, клинические проявления.

UDC 616.74-009.17-036.18

Clinical and Immunological Comparisons in Patients with Myasthenia Gravis

Kalbus O. I.

Abstract. Clinical manifestations in different immunological subtypes of myasthenia gravis may vary. Immunological and clinical comparisons are presented in separate publications, which are controversial and require

further study. The determination of the immunological subtype of myasthenia gravis and the comparison with clinical manifestations might be used as markers for predicting of the course of myasthenia and can be useful for treatment optimization.

The purpose of this work was to study the main clinical manifestations in patients with myasthenia gravis depending on the immunological subtype of the disease.

Materials and methods. Neurological examination and determination of antibodies to acetylcholine receptors and / or antibodies to muscle-specific tyrosine-kinase in plasma were performed. The immunological data, depending on the clinical form of myasthenia gravis and the age of the onset of the disease were analyzed.

Results and discussion. 96 patients (56 women and 40 men) with myasthenia gravis were involved into the study conducted from 2014 to 2016. There were 71 patients with generalized and 25 with ocular form of myasthenia gravis. The average age of patients was 50.5 ± 12.4 , the mean duration of the disease was 4.4 ± 1.2 years.

Antibodies to acetylcholine receptors were detected in 57 (80.3%) out of 71 patients with generalized form and in 13 (52.0%) out of 25 patients with ocular form of myasthenia gravis.

According to our study, in 6 (8.5%) patients with generalized myasthenia gravis, antibodies to muscle-specific tyrosine-kinase were detected. In the case of an ocular form, these antibodies were not detected at all.

In 8 (11.3%) patients with a generalized form of myasthenia gravis and in 12 (48.0%) patients with ocular form antibodies were not detected. These patients can be attributed to the seronegative type of myasthenia gravis.

The main clinical manifestations in patients with ocular myasthenia are ptosis and ophthalmoplegia, while there is no significant difference in occurrence of these manifestations in patients depending on presence or absence of antibodies to acetylcholine receptors.

Patients with a generalized form of myasthenia gravis with presence of antibodies to acetylcholine receptors, both with an early onset and with late one, had generalized muscle weakness and fatigue as dominant clinical presentation. In contrast, in patients with a generalized form of myasthenia associated with antibodies to muscle-specific tyrosine-kinase, the main clinical signs were the weakness and fatigue of orofacial muscles.

Predominance of eye manifestations in patients with seronegative type of myasthenia gravis might be explained by the fact that this type of disease is found to be 4.5 times more frequent in patients with ocular myasthenia gravis in comparison to the generalized myasthenia gravis.

Conclusions. The main immunological subtype of myasthenia gravis, regardless of age, is the myasthenia associated with antibodies to acetylcholine receptors (detected in 80.3% of patients), with generalized muscle weakness and fatigue as predominant clinical manifestations. Myasthenia associated with antibodies to muscle-specific tyrosine-kinase is relatively rare condition (8.5% of patients with generalized myasthenia), does not depend on the age of the onset of the disease, its main manifestations are the weakness of orofacial muscles. In patients with ocular myasthenia, only antibodies to muscle-specific tyrosine kinase (52% of patients) were detected, and the main clinical manifestations are ptosis and ophthalmoplegia. In 20.8% of patients neither antibodies to acetylcholine receptors nor to muscle-specific tyrosine kinase have been detected (seronegative form), ptosis and ophthalmoplegia are predominant in the clinical picture in these patients.

Keywords: myasthenia gravis, antibodies, acetylcholine receptors, muscle-specific tyrosine kinase, clinical manifestation.

Стаття надійшла 15.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування