

КІЛЬКІСНА ОЦІНКА ВТОМЛЮВАНОСТІ У ХВОРИХ НА МІАСТЕНІЮ ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)

kalbus.dp@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи «Клініко-нейрофізіологічні особливості формування нейромедіаторних порушень в клініці нервових хвороб», № державної реєстрації 0114U000929. Прикладна. Ініціативна.

Вступ. Міастенія – відносно нечасте автоімунне захворювання з невизначеною етіологією, що характеризується ураженням нервово-м'язових синапсів переважно внаслідок вироблення аутоантитіл до рецепторів ацетилхоліну (AChR) або до специфічного ферменту – м'язово-специфічної тирозин-кінази (MuSK). Внаслідок цього розвивається патологічна втомлюваність та слабкість скелетної мускулатури [1-3].

Окрім зазначених антитіл є вказівки на роль антитіл до титину, а також до специфічного антигену SOX1 при розвитку міастенії. Так, наприклад, антитіла до титину є маркерами патологічних змін тимусу (не лише тимоми або гіперплазії, але й передчасної гіпоплазії) і можуть виявлятися до того, коли ці зміни можна оцінити за допомогою візуалізаційних методик (КТ або МРТ переднього середостіння) [2].

В залежності від популяції, захворюваність на міастенію складає від 1,7 до 10,4 випадків на 100 тис. населення в рік, а в США досягає 20 випадків на 100 тис. населення в рік. Поширеність захворювання протягом останнього десятиліття зростає, головним чином у літніх людей, незважаючи на значний прогрес у діагностиці, лікувальних підходах та покращенні прогнозу захворювання в цілому [4-8].

У типових випадках, міастенія починається зі стомлюваності та слабкості екстраокулярної мускулатури. Пізніше (при генералізованій формі) з'являється патологічна стомлюваність та слабкість мускулатури кінцівок та/або бульбарних м'язів [2-3].

На даний час в більшості країн світу використовують класифікацію міастенії за MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America, 2001), відповідно до якої виділяють 5 класів захворювання: клас I – очна форма; клас II-IV – генералізована – відповідно з легкою, помірною, вираженою м'язовою слабкістю; клас V – генералізована, до неї відносять хворих, що потребують інтубації та/або штучної вентиляції легень. Класи II-IV розподіляються на 2 підкласи – А – з домінуванням слабкості та патологічної стомлюваності м'язів кінцівок; В – з домінуванням слабкості та патологічної стомлюваності бульбарної та/або орфациальної мускулатури [2,3,9].

Міастенія, як і більшість хронічних захворювань, в цілому знижує якість життя хворих, що може бути пов'язаним з психо-емоційними змінами, а також з обмеженням побутової, професійної, соціальної активності [10-11].

Ступінь та особливості розвитку втомлюваності у хворих на міастенію залишаються недостатньо вивченими, проте їх вивчення є перспективним з

метою покращення лікувальної тактики, соціальної, побутової, професійної адаптації та, як наслідок, якості життя хворих в цілому.

Метою даної роботи була кількісна оцінка показників втомлюваності у хворих на міастенію залежно від форми та класу захворювання, а також від імунологічного типу захворювання.

Об'єкт і методи дослідження. Було обстежено 182 хворих на міастенію (з них 147 (80,8%) пацієнти з генералізованою формою захворювання, 35 (19,2%) – з очною), що знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні неврології № 1 КЗ «Дніпропетровська обласна лікарня імені Мечникова» або зверталися амбулаторно у період з 2014 по 2017 роки.

Клініко-неврологічне обстеження включало збір скарг, анамнезу захворювання та життя, неврологічне обстеження. Для оцінки клінічної форми міастенії використовували класифікацію MGFA.

Всім хворим визначали рівень антитіл до рецепторів ацетилхоліну (AChR) та м'язово-специфічної тирозин-кінази (MuSK) методом імуноферментного аналізу (ELISA), а також визначали наявність антитіл до титину та SOX1 методом непрямой імунофлуоресценції. Зазначені обстеження проводилися на базі клініко-діагностичної лабораторії КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова».

Для кількісної оцінки ступеню втомлюваності використовували шкалу тяжкості втомлюваності (Fatigue Severity Scale – FSS). 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). При математичній обробці даних використовували методи параметричної та непараметричної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед обстежених хворих за статтю переважали жінки – 128 (70,3%), кількість чоловіків склала 54 (29,7%), співвідношення жінок до чоловіків – 2,37:1. У хворих на генералізовану форму захворювання визначено статистично значущо більшу частку чоловіків, порівняно з очною формою ($p=0,027$). Однак, статистично значущих розбіжностей у загальній структурі обстежених за статтю не виявлено між класами та підкласами захворювання ($p>0,05$) (таблиця 1).

Вік усіх хворих на момент обстеження коливався від 18 до 83 років. Розподіл віку у групах за формами захворювання, класами та підкласами міастенії та в цілому не описувався нормальним (Гаусовим) законом ($p<0,05$ за критерієм Шапіро-Уїлка). Враховуючи це, для описання кількісних ознак використовувалася медіана (Me) як міра центральної тенденції; інтерквартильний розмах ((25%; 75%) – 25 та 75 процентилі, відповідно Q1 та Q3 – перший та третій квартилі).

Таблиця 1.

Структура розподілу хворих за статтю, імунологічним типом та за класом міастенії (за MGFA)

Характеристики	Загальна вибірка	Очна форма Клас I	Генералізована форма										p*
			Всього	II-A	II-B	Клас II	III-A	III-B	Клас III	IV-A	IV-B	Клас IV	
Загальна кількість, n (%)	182 (100)	35 (19,2)	147 (80,8)	37 (20,3)	15 (8,2)	52 (28,6)	35 (19,2)	29 (15,9)	64 (35,2)	14 (7,7)	17 (9,3)	31 (17,0)	-
Стать, n (%)													
жінки	128 (70,3)	30 (85,7)	98 (66,7)	26 (70,3)	10 (66,7)	36 (69,2)	22 (62,9)	19 (65,5)	41 (64,1)	9 (64,3)	12 (70,6)	21 (67,7)	p ₁ =0,027 p ₂ =0,151 p ₃ =0,473
Чоловіки	54 (29,7)	5 (14,3)	49 (33,3)	11 (29,7)	5 (33,3)	16 (30,8)	13 (37,1)	10 (34,5)	23 (35,9)	5 (35,7)	5 (29,4)	10 (32,3)	
Виявлені антитіла, n(%)													
AchR-AB	124 (68,1)	16 (45,7)	108 (73,5)	27 (73,0)	8 (53,3)	35 (67,3)	27 (77,1)	20 (69,0)	47 (73,4)	13 (92,9)	13 (76,5)	26 (83,9)	p ₁ =0,002 p ₂ =0,006 p ₃ =0,015
MuSK-AB	16 (8,8)	0 (0)	16 (10,9)	2 (5,4)	4 (26,7)	6 (11,5)	0 (0)	7 (24,1)	7 (10,9)	0 (0)	3 (17,7)	3 (9,7)	p ₁ =0,087 p ₂ =0,235 p ₃ <0,001
TITIN	53 (29,1)	0 (0)	53 (36,1)	17 (46,0)	5 (33,3)	22 (42,3)	10 (28,6)	10 (34,5)	20 (31,3)	7 (50,0)	4 (23,5)	11 (35,5)	p ₁ <0,001 p ₂ =0,002 p ₃ =0,001
SOX1	10 (5,5)	0 (0)	10 (6,8)	2 (5,4)	0 (0)	2 (3,9)	1 (2,9)	5 (17,2)	6 (9,4)	1 (7,1)	1 (5,9)	2 (6,5)	p ₁ =0,240 p ₂ =0,239 p ₃ =0,084
Відсутні	35 (19,2)	19 (54,3)	16 (10,9)	5 (14,3)	2 (5,7)	7 (20,0)	7 (20,0)	2 (5,7)	9 (25,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Середній рівень титру антитіл серед хворих у яких виявлено відповідні антитіла, Ме (25%; 75%)													
AchR-AB	4,05 (1,55; 6,55)	0,8 (0,6; 1,2)	4,8 (2,4; 7,05)	1,8 (0,9; 2,4)	2,2 (1,05; 3,3)	1,8 (0,9; 2,5)	4,8 (3,5; 8,1)	5,55 (4,45; 6,5)	5,4 (3,9; 6,6)	7,1 (5,4; 9,1)	9,7 (6,9; 10,2)	7,6 (6,1; 9,8)	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
MuSK-AB	6,0 (1,45; 6,95)	-	6,0 (1,45; 6,95)	1,45 (1,3; 1,6)	1,05 (0,85; 1,65)	1,25 (0,9; 1,6)	-	6,2 (5,9; 6,7)	6,2 (5,9; 6,7)	-	10,8 (9,9; 11,2)	10,8 (9,9; 11,2)	- - p ₃ <0,001

Примітки. * – розбіжності між групами за критерієм χ^2 , в тому числі з поправкою Йейтса при значеннях показника наближених до 0: p₁ – між формами міастенії; p₂ – між класами міастенії; p₃ – між I класом міастенії та підкласами II-IV класів генералізованої форми міастенії.

Медіанний вік у обстежених хворих склав 52,0 роки з інтерквартильним інтервалом (34,0; 65,0).

Як видно з **таблиці 1**, антитіла до рецепторів ацетилхоліну було виявлено у 68,1% хворих (в т.ч. у 73,5% з генералізованою та у 45,7% з очною формою).

Другим маркером за частотою виявлення є антитіла до м'язово-специфічної тирозин-кінази, що виявляються у 16% загальної кількості хворих. Зазначені антитіла не було виявлено у хворих на очну міастенію.

Антитіла до титіну виявлено майже у третині всіх обстежених – у 53 осіб (29,1%) зі статистично значущими розбіжностями між формами, класами і підкласами міастенії (p<0,01). Зазначені антитіла не було виявлено у хворих з очною формою міастенії.

Антитіла до SOX1 також не було виявлено у хворих на очну міастенію, проте діагностовано у 5,5% обстежених з генералізованою формою без статистично значущих розбіжностей між формами, класами і підкласами захворювання (p>0,05).

На підставі непараметричного дисперсійного аналізу Краскела-Уолліса (KW-H) між класами та підкласами міастенії за показниками FSS 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(-ших). Для виявлення апостеріорних розбіжностей між класами та підкласами було проведено їх попарне порівняння за критерієм Данна. Результати обстеження за шкалою FSS наведено у **таблиці 2**.

Як видно з **таблиці 2**, у хворих в загальній вибірці та у хворих з генералізованою міастенією медіана показників стомлюваності досягала клінічно значущо рівня (36 балів і вище). При цьому у хворих на очну форму медіана показників стомлюваності була достовірно нижчою порівняно з загальною вибіркою та з генералізованою формою та не досягала рівня клінічного значення (p<0,001). Це пояснюється різними клінічними проявами, що домінують (проте не обмежуються) при очній та генералізованій формі. Медіана рівня стомлюваності в загальній вибірці відповідала легкому рівню стомлюваності за шкалою FSS (36 – 44 бали), а у хворих на генералізовану міастенію відповідала помірному рівню стомлюваності (45 – 53 бали).

У хворих з класом II міастенії за MGFA (легка м'язова слабкість) медіана рівню втомлюваності досягала порогового клінічно значущого рівня та відповідала легкому рівню втомлюваності, в т.ч. й серед хворих підкласу А та В. При цьому відповідні показники втомлюваності хворих класу II, підкласу II-A, підкласу II-B були достовірно вищими в порівнянні з класом I (очна форма), p<0,001. Це підтверджує факт, що саме клінічні прояви міастенії й визначають в більшій мірі ступінь стомлюваності. Показники підкласу II-A та II-B достовірно не відрізнялися між собою (p=0,928).

Попарне порівняння груп відповідно до позначення класу/підкласу захворювання за критерієм Данна.

Таблиця 2.

Рівень втомлюваності у обстежених хворих, Ме (25%; 75%)

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

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).

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). Показники класу III (в т.ч. й підкласів A та B) відповідають помірного рівню втомлюваності за шкалою FSS.

Погіршення показників втомлюваності порівняно з відповідними показниками класу I та II пов'язане з наростанням клінічних проявів (здебільшого м'язової слабкості), та, можливо, погіршенням психо-емоційного стану, адже стомлюваність є не лише фізичним, але й психічним проявом. Показники підкласу III-A та III-B достовірно не відрізнялися між собою (p=0,867).

Найнижчими показники втомлюваності виявилися у хворих з класом IV, достовірно відрізнялися від відповідних показників хворих з класами I-III (p<0,001) та відповідали помірного рівню втомлюваності за шкалою FSS. Як і у хворих класів II та III показники втомлюваності в підкласах A та B класу IV статистично не відрізнялися (p=0,999).

Таким чином, рівень втомлюваності хворих підвищується з наростанням ступеню клінічних проявів (а, отже, й класу за MGFA) (рис.).

Для більш глибокого аналізу факторів, що впливають на якість життя хворих на міастенію, проведено деякі співставлення (методом рангової кореляції за Спірменом). Встановлено, що показники втомлюваності за шкалою FSS достовірно корелюють з наявністю антитіл до AchR (p=0,22; p<0,05) та з їх титром (p=0,46; p<0,0001), в меншій мірі – з наявністю антитіл до титину (p=0,15; p<0,05). При цьому не встановлено кореляційних зв'язків з наявністю або з ти-

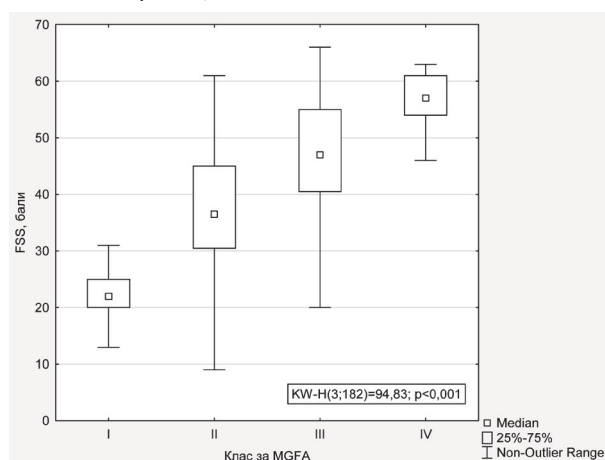


Рис. Середні бали за шкалою втомлюваності (FSS) в залежності від класу захворювання (медіана, інтерквартильний розмах, діапазон усіх значень без викидів, KW-H – критерій Краскела-Уолліса).

тром антитіл до MuSK (p=0,07; p>0,05; p=0,08; p>0,05 відповідно), з наявністю антитіл до SOX1 (p=0,06; 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).

Отримані дані підтверджують те, що антитіла до рецепторів ацетилхоліну та їх рівень відіграють провідну роль в розвитку не лише м'язової слабкості, але й втомлюваності, незважаючи на певну роль психо-емоційних змін, що також впливають на їх розвиток.

Висновки

1. Ступінь втомлюваності у хворих на очну форму не досягає клінічно значущого рівня на відміну від хворих з генералізованою формою.

2. При генералізованій формі міастенії відзначалося достовірне наростання втомлюваності при збільшенні класу міастенії за MGFA, рівень якої досягає клінічно значущого рівня в усіх класах захворювання незалежно від підкласу.

3. Ступінь втомлюваності достовірно корелював з наявністю та особливо з титром антитіл до рецепторів ацетилхоліну, з наявністю антитіл до титину, проте не залежав від наявності та титру антитіл до м'язово-специфічної тирозин-кінази та наявності антитіл до SOX1.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є вивчення взаємозв'язків між показниками втомлюваності, повсякденної активності, якості життя для удосконалення лікувальних підходів.

Література

1. Kulikova SL. Antitela k acetilholinovym receptoram v diagnostike razlichnyh form miastenii. *Neurologija i neirohirurgija Vostochnaja Evropa*. 2014;1(21):73-82. [in Russian].
2. Sanadze AG. Miastenija i miastenicheskie sindromy: rukovodstvo. M.: GJeOTAR-Media; 2017. 256 s. [in Russian].
3. Shkol'nik VM, Kal'bus AI, Baranenko AN, Pogorelov AV. Miastenija: sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju. *Ukrainskij neurologicheskij zhurnal*. 2014;2:12-7. [in Russian].
4. Andersen JB, Haldal AT, Engeland A, Gilhus NE. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*. 2014;198:26-31. Available from: <https://doi.org/10.1111/ane.12233>
5. Blum S, Lee D, Gillis D, McEnery DF, Reddel S, McCombe P. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015;22(7):1164-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.01.022>
6. Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, Barnett C, Bril V, Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscular Disorders*. 2016;26(1):41-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.10.009>
7. Breiner A, Young J, Green D, Katzberg HD, Barnett C, Bril V, et al. Canadian administrative health data can identify patients with myasthenia gravis. *Neuroepidemiology*. 2015;44:108-13. Available from: <https://doi.org/10.1159/000375463>
8. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurology*. 2010;10:46. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>
9. Skeiea GO, Apostolskib S, Evolic A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur. J. Neur.* 2010;17:1-10. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x>
10. Kalbus OI. Vyvchennia yakosti zhyttia ta tryvozhnosti u khvorykh na miasteniiu (kliniko-paraklinichne spivstavlennia). *ScienceRise: Medical Science*. 2018;3(23):10-3. Dostupno: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2018.127557> [in Ukrainian].
11. Kalbus OI. Otsinka yakosti zhyttia khvorykh na miasteniiu. *ScienceRise: Medical Science*. 2018;2(22):24-7. Dostupno: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2018.124132> [in Ukrainian].

КІЛЬКІСНА ОЦІНКА ВТОМЛЮВАНОСТІ У ХВОРИХ НА МІАСТЕНІЮ

Кальбус О. І.

Резюме. *Мета роботи* — кількісно оцінити показники втомлюваності у хворих на міастенію залежно від клінічної форми, класу та імунологічного типу захворювання.

Об'єкт і методи дослідження. Було проведено кількісну оцінку ступеню втомлюваності за шкалою тяжкості втомлюваності та визначення антитіл до рецепторів ацетилхоліну, м'язово-специфічної тирозинкінази, титину, до SOX1 182 дорослим хворим на міастенію.

Результати. Серед обстежених хворих – жінок 128 (70,3%), чоловіків - 54 (29,7%) особи, співвідношення жінок до чоловіків складо 2,37:1. Медіана віку 52,0 (34,0; 65,0) років.

Виявлено антитіла до рецепторів ацетилхоліну у 68,1% хворих загальної вибірки (в т.ч. у 73,5% з генералізованою та у 45,7% з очною формою). Антитіла до м'язово-специфічної тирозинкінази виявлено у 16% загальної кількості хворих. Зазначені антитіла не було виявлено у хворих на очну міастенію. Антитіла до титину виявлено майже у третини всіх обстежених – у 53 осіб (29,1%). Зазначені антитіла не було виявлено у хворих з очною формою міастенії. Антитіла до SOX1 не було виявлено у хворих на очну міастенію, проте діагностовано у 5,5%.

Рівень втомлюваності хворих підвищується з наростанням ступеню клінічних проявів (а, отже, й класу за MGFA). Медіана рівня стомлюваності в загальній вибірці відповідала легкому рівню стомлюваності за шкалою FSS (36 – 44 бали), а у хворих на генералізовану міастенію відповідала помірному рівню стомлюваності (45 – 53 бали). У хворих на очну форму медіана показників стомлюваності була достовірно нижчою порівняно з загальною вибіркою та з генералізованою формою та не досягала рівня клінічного значення ($p < 0,001$).

При проведенні деяких співставлень методом рангової кореляції за Спірменом встановлено, що показники втомлюваності за шкалою FSS достовірно корелюють з наявністю антитіл до AchR ($p = 0,22$; $p < 0,05$) та з їх титром ($p = 0,46$; $p < 0,0001$), в меншій мірі - з наявністю антитіл до титину ($p = 0,15$; $p < 0,05$). При цьому не встановлено кореляційних зв'язків з наявністю або з титром антитіл до MuSK ($p = 0,07$; $p > 0,05$; $p = 0,08$; $p > 0,05$ відповідно), з наявністю антитіл до SOX1 ($p = 0,06$; $p > 0,05$). 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) ($p = -0,38$; $p < 0,05$).

Висновки. При міастенії з наявністю антитіл до рецепторів ацетилхоліну їх титр визначає ступінь втомлюваності хворих.

Ключові слова: міастенія, втомлюваність, антитіла, клас, підклас, генералізована форма, очна форма.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА УТОМЛЯЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ

Кальбус А. И.

Резюме. *Цель работы* — количественно оценить показатели утомляемости у больных миастенией в зависимости от клинической формы, класса и иммунологического типа заболевания.

Объект и методы исследования. Проведена количественная оценка степени утомляемости по шкале тяжести утомляемости, определение антител к рецепторам ацетилхолина, мышечно-специфической тирозинкиназы, титину, к SOX1 182 взрослым больным миастенией.

Результаты. Среди обследованных больных женщин было 128 (70,3%), мужчин — 54 (29,7%) человека, соотношение женщин к мужчинам составило 2,37: 1. Медиана возраста 52,0 (34,0; 65,0) лет.

Обнаружены антитела к рецепторам ацетилхолина у 68,1% больных из общей выборки (в том числе у 73,5% с генерализованной и у 45,7% с глазной формой). Антитела к мышечно-специфической тирозинкиназе обнаружены у 16% общего количества больных. Указанные антитела не выявлены у больных глазной миастенией. Антитела к титину выявлены почти у трети всех обследованных — у 53 человек (29,1%). Указанные анти-

тела не были выявлены у больных с глазной формой миастении. Антитела к SOX1 не обнаружены у больных глазной миастенией, однако диагностированы у 5,5% больных с генерализованной формой.

Уровень утомляемости больных повышался с нарастанием степени клинических проявлений (а, следовательно, и класса по MGFA). Медиана уровня утомляемости в общей выборке отвечала легкому уровню утомляемости по шкале FSS (36 - 44 балла), а у больных генерализованной миастенией - умеренному уровню утомляемости (45 - 53 балла). У больных с глазной формой медиана показателей утомляемости была достоверно ниже по сравнению с общей выборкой и с показателями генерализованной формы и не достигала уровня клинического значения ($p < 0,001$).

При проведении некоторых сопоставлений методом ранговой корреляции по Спирмену установлено, что показатели утомляемости по шкале FSS достоверно коррелируют с наличием антител к AchR ($p=0,22$; $p < 0,05$) и с их титром ($p=0,46$; $p < 0,001$), в меньшей степени - с наличием антител к титину ($p = 0,15$; $p < 0,05$). При этом не установлено корреляционных связей с наличием или с титром антител к MuSK ($p=0,07$; $p < 0,05$; $p = 0,08$; $p < 0,05$ соответственно), с наличием антител к SOX1 ($p=0,06$, $p > 0,05$). Утомляемость достоверно коррелировала с клинической формой миастении (генерализованной) ($p = -0,55$; $p < 0,05$), классом миастении по MGFA ($p = -0,32$; $p < 0,05$) и подклассом заболевания (подкласс B) ($p = -0,38$; $p < 0,05$).

Выводы. При миастении с наличием антител к рецепторам ацетилхолина их титр определяет степень утомляемости больных.

Ключевые слова: миастения, утомляемость, антитела, класс, подкласс, генерализованная форма, глазная форма.

QUANTITATIVE EVALUATION OF FATIGUE IN PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS

Kalbus O. I.

Abstract. The level and features of fatigue development in patients with myasthenia gravis remain not well studied, but their research is promising in order to improve the therapeutic tactics, social, domestic, professional adaptation and, as a consequence, the quality of life of patients in general.

The purpose of this work was to quantify the fatigue parameters in patients with myasthenia gravis depending on the form and class of the disease, as well as on the immunological type of the disease.

Object and methods. 182 patients with myasthenia were examined (147 (80.8%) patients with a generalized form of the disease, 35 (19.2%) – with ocular form).

Clinical and neurological examination included complaints collection, history of disease and life, neurological examination. To evaluate the clinical form of myasthenia, the MGFA classification was used.

For a quantitative assessment of fatigue, the Fatigue Severity Scale (FSS) was used. The assessment of the level of antibodies to acetylcholine receptors (AchR) and muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) by ELISA was performed to all patients, as well as determination of antibodies to titin and SOX1 by indirect immunofluorescence method. In mathematical processing of data, methods of parametric and nonparametric statistics were used.

Results and discussion. Among the surveyed patients by gender, women predominated — 128 (70.3%), the number of men was 54 (29.7%), the ratio of women to men — 2.37:1.

Antibodies to acetylcholine receptors were detected in 68.1% of the patients in the general sample (in 73.5% patients with generalized form and in 45.7% - with an ocular form). Antibodies to muscle-specific tyrosine-kinase were detected in 16% of the total number of patients. These antibodies were not detected in patients with ocular myasthenia. Antibodies to titin were detected in almost a third of all subjects - 53 (29.1%). These antibodies were not detected in patients with ocular form of myasthenia gravis. Antibodies to SOX1 were not detected in patients with ocular myasthenia, but diagnosed in 5.5% patients with generalized form. The level of fatigue in patients increases with the increase of the MGFA class of the disease.

The median fatigue rate in the general sample corresponded to a mild fatigue level (FSS:36- 44 points), and in patients with generalized myasthenia, it was consistent with moderate fatigue (FSS: 45-53 points). In patients with ocular myasthenia, median fatigue was significantly lower in comparison with the general sample and with the generalized form and did not reach the clinical value ($p < 0.001$).

When performing some comparisons by Spirmen's rank correlation method, it was found that fatigue correlates with the presence of antibodies to AchR ($p = 0,22$; $p < 0,05$) and with their titer ($p=0,46$; $p < 0,0001$), to a lesser extent - with the presence of antibodies to titin ($p=0,15$; $p < 0,05$). No correlations found between fatigue level and the presence or the titre of antibodies to MuSK ($p = 0,07$; $p > 0,05$; $p = 0,08$; $p > 0,05$, respectively), as well as the presence of antibodies to SOX1 ($p = 0,06$; $p > 0,05$). Fatigue significantly correlated with the clinical form of myasthenia (generalized) ($p = -0,55$; $p < 0,05$), myasthenia class for MGFA ($p = -0,32$; $p < 0,05$) and subclass of the disease (subclass B) ($p = -0,38$; $p < 0,05$).

Conclusions. The level of antibodies to acetylcholine receptors impact the degree of fatigue in patients with myasthenia gravis. The degree of fatigue in patients with ocular form did not reach clinically significant levels, as opposed to patients with a generalized form. In the generalized form of myasthenia there was a significant fatigue level increase with an increase of the MGFA class of disease, which reached a clinically meaningful level in all classes of the disease regardless of subclass.

Key words: myasthenia, fatigue, antibody, class, subclass, generalized form, ocular form.

Рецензент – проф. Дельва М. Ю.
Статья надійшла 25.03.2019 року