

lar, there has been found out the relationship between COPD and destabilization of atherosclerotic plaques and the development of unstable angina. A special feature of the microflora of the respiratory tract in the patients with COPD and concomitant unstable angina is the predominance of Gram-positive flora, especially β -hemolytic streptococci, an increased ability to form a biofilm that predetermines more pronounced antibiotic resistance.

УДК 616.74-009.17-036.4

Кальбус О. І.

ІМУНОЛОГІЧНІ ПІДТИПИ МІАСТЕНІЇ СЕРЕД ДОРОСЛИХ ХВОРИХ В УКРАЇНІ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Метою даної роботи стало вивчення імунологічного підтипу у хворих на міастенію. Об'єктом дослідження був імунологічний підтип у хворих на міастенію шляхом виявлення антитіл до рецепторів ацетилхоліну та/або антитіл до м'язово-специфічної тирозин-кінази у плазмі методом імуноферментного аналізу. Було проведено визначення антитіл до рецепторів ацетилхоліну та м'язово-специфічної тирозин-кінази у 96 хворих на міастенію (71 – з генералізованою, 25 – з очною формою). Антитіла до рецепторів ацетилхоліну було виявлено у 57 (80,3%) з 71 хворих з генералізованою та у 13 (52,0%) з 25-ти хворих з очною формою міастенії. У 6 (8,5%) 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%) хворих з генералізованою міастенією та у 12 (48,0%) хворих на очну форму міастенії антитіл виявлено не було.

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

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 сучасної неврології через зростаючу захворюваність та поширеність з одного боку, а також через потенційну курабельність пацієнтів – з іншого [2;3;4;6;7;8;9;10].

Запропоновані раніше підходи до діагностики міастенії включали клінічне обстеження, проведення прозеринової проби, використання електронейроміографії [5;10]. В той же час, дані щодо спеціальних імунологічних обстежень, як основних в діагностиці та прогнозуванні перебігу міастенії, в Україні представлені в поодиноких роботах та невідомі широкому загалу лікарів [6]. Етіологія міастенії на даний час не встановлена, втім доведена аутоімунна природа захворювання [1;6;7;8]. Втрата (блокування) близько 60% рецепторів ацетилхоліну призводить до розвитку м'язової слабкості [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.

Мета роботи

Вивчення імунологічного підтипу у хворих на міастенію.

Матеріал і методи дослідження

Об'єктом дослідження був імунологічний підтип у хворих на міастенію шляхом виявлення антитіл до рецепторів ацетилхоліну та/або антитіл до м'язово-специфічної тирозин-кінази у плазмі методом імуноферментного аналізу. Обробка даних проводилася за допомогою методів параметричної та непараметричної статистики. Було проведено визначення 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.

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі тривалості перебігу 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 з 71 хворих з генералізованою формою (80,3%) та у 13 з 25-ти хворих з очною формою міастенії (52%).

За даними нашого дослідження, у 6 (8,5%) пацієнтів з генералізованою міастенією були виявлені антитіла до м'язово-специфічної тирозин-

кінази. При очній формі у жодного пацієнта ці антитіла виявлено не було.

У 8 (11,3%) хворих з генералізованою формою міастенії та у 12 (48,0%) 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. 1).

Таблиця 1.
Імунологічні підтипи у хворих на міастенію (n=96)

Форма міастенії	Частота реєстрації серед інших форм	Вік дебюту
Очна форма (з наявністю антитіл до AchR)	13 (14%)*	15-65
Очна форма (без антитіл)	12 (13%)*	18-67
Генералізована з раннім початком (з наявністю антитіл до AchR)	26 (27%)**	18-39
Генералізована з пізнім початком (з наявністю антитіл до AchR)	31 (32%)**	40-70
Генералізована форма (з наявністю антитіл до MuSK)	6 (6%)	18-70
«Серонегативна» міастенія: очна та генералізована	20 (21%)	18-70

Примітки: * - $p > 0,05$, ** - $p > 0,05$

У хворих на очну форму міастенію частота виявлення антитіл до рецепторів ацетилхоліну складає 52% (антитіла виявлено у 13 з 25 хворих з очною формою). Не визначено достовірної різниці між виявленням антитіл до рецепторів ацетилхоліну у хворих на генералізовану міастенію в залежності від віку дебюту захворювання (ранній та пізній початок захворювання).

Серонегативна форма міастенії відзначається у 21% хворих, що підтверджує необхідність подальшого вивчення інших імунологічних механізмів розвитку міастенії.

Висновки

Основним імунологічним підтипом міастенії незалежно від віку дебюту хвороби є міастенія, асоційована з антитілами до рецепторів ацетилхоліну та відзначається у 80,3% хворих. Міастенія, асоційована з антитілами до м'язово-специфічної тирозин-кінази зустрічається відносно нечасто (8,5% хворих на генералізовану міастенію) та також не залежить від віку дебюту хворих. У хворих на очну форму міастенію виявлено виключно антитіла до м'язово-специфічної тирозин-кінази (52%) хворих. У 21% хворих не виявлено антитіл ні до рецепторів ацетилхоліну, ні до м'язово-специфічної тирозин-кінази.

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.

Література

- Куликова С. Л. Антитела к ацетилхолиновым рецепторам в диагностике различных форм миастении / С. Л. Куликова // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. - 2014. - № 1 (21). - С. 73 – 82.
- Лихачев С. А. Особенности назначения медикаментозной терапии сопутствующих заболеваний при миастении / С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, А. В. Астапенко и др. / Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. - 2014. - № 1 (21). - С. 63 – 72.
- Лихачев С. А. Клинические особенности течения миастении при сочетанной аутоиммунной патологии / С. А. Лихачев, С. Л. Куликова // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. - 2014. - № 1 (21). - С. 83 – 94.
- Товажнянская О. Л. Клініко-нейрофізіологічні особливості у хворих на міастенію залежно від структурних змін тимуса / О. Л. Товажнянская, Г. П. Самойлова // Міжнародний неврологічний журнал. - 2016. - № 4 (82). - С. 49 – 53.
- Товажнянская Е. Л. Клинико-иммунологические особенности у пациентов с миастенией в зависимости от структуры тимуса / Е. Л. Товажнянская, Е. М. Климова, А. П. Самойлова // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. - 2015. - № 4 (28). - С. 15 – 23.
- 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.
- Школьник В. М. Миастения: что нам известно сегодня? / В. М. Школьник, А. И. Кальбус, О. Д. Шульга // Здоров'я України (неврологія, психіатрія, психотерапія). - 2010. - № 3 (14). - С. 10 – 11.
- Шульга О. Д. Миастения / О. Д. Шульга, А. И. Кальбус, Л. А. Шульга // Нейрон Ревю. - 2010. - № 2. - С. 13 – 20.
- Skeiea G. O. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders / G. O. Skeiea, S. Apostolskib, A. Evolic [et al.] // Eur. J. Neur. - 2010. - Vol. 17. - P. 1-10.
- Wolfe G. I. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis / G. I. Wolfe, H. J. Kaminski, I. B. Aban // The New England Journal of Medicine. - 2016. - Vol. 375, № 6. - P. 511 – 522.

Реферат

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ МИАСТЕНИИ СРЕДИ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ В УКРАИНЕ

Кальбус А. И.

Целью данной работы стало изучение иммунологического подтипа у больных миастенией.

Ключевые слова: миастения, антитела, рецепторы ацетилхолина, мышечно-специфическая тирозин-киназа.

Объектом исследования стал иммунологический подтип у больных миастенией путем выявления антител к рецепторам ацетилхолина и / или антител к мышечно-специфической тирозин-киназе в плазме методом иммуноферментного анализа. Было проведено определение антител к рецепторам ацетилхолина и мышечно-специфической тирозин-киназе у 96 больных миастенией (71 - с генерализованной, 25 - с глазной формой). Антитела к рецепторам ацетилхолина были выявлены у 57 (80,3%) из 71 больных с генерализованной и у 13 (52,0%) из 25-ти больных с глазной формой миастении. У 6 (8,5%) пациентов с генерализованной миастенией были обнаружены антитела к мышечно-специфической тирозин-киназе. При глазной форме эти антитела обнаружены не были. У 8 (11,3%) больных с генерализованной и у 12 (48,0%) больных с глазной формой миастении антител обнаружено не было.

Summary

IMMUNOLOGICAL SUBTYPES OF MYASTHENIA GRAVIS AMONG ADULT PATIENTS IN UKRAINE

Kalbus O. I.

Key words: myasthenia gravis, antibodies, acetylcholine receptors, muscle-specific tyrosine kinase.

The approaches to the diagnosis of myasthenia gravis that have been proposed before include a clinical examination, a proserin test, and electroneuromyography. At the same time, data on specific immunological tests as ones of the most relevant in the diagnosis and prognosis of the myasthenia gravis course are not commonly accepted in Ukraine. According to foreign literature, antibodies to acetylcholine receptors are detected in about 80-85% of patients with generalized form and in about 50% of patients with ocular form of myasthenia gravis. Among the "seronegative" patients, antibodies to muscle-specific tyrosine kinase can be detected in some patients. In Ukraine, the frequency of antibodies to acetylcholine receptors and muscle-specific tyrosine-kinase is not well studied and requires further in-depth investigation. The aim of this work was to study the immunological subtypes in adult patients with myasthenia gravis. Methods. Antibodies to acetylcholine receptors and/or antibodies to muscle-specific tyrosine-kinase in plasma in patients with myasthenia gravis were detected with ELISA tests. Results. 96 patients (56 women and 40 men) with myasthenia gravis were involved into the study during 2014 – 2016. 71 patients were diagnosed to have generalized and 25 were diagnosed to have ocular form of myasthenia gravis. The average age of patients was 50.5 ± 12.4 years; the mean duration of the disease was 4.4 ± 1.2 years. When analyzing the duration of the disease, 2 peaks of disease onset were detected: early onset (the first manifestations of the disease before the age of 40) was registered in 49 patients, and the late onset (the first manifestations of the disease at the age of over 60 years) was registered in 47 patients. In the group of patients with early onset, women dominated (37 women over 12 men), while in the late-onset group, men dominated (40 men over 12 women respectively). Antibodies to acetylcholine receptors were detected in 57 (80.3%) out of 71 patients with generalized form and in 13 (52%) out of 25 patients with ocular form of myasthenia gravis. According to our study, 6 (8.5%) patients with generalized myasthenia gravis were found out to have antibodies to muscle-specific tyrosine-kinase. 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 and in 12 (48%) patients with ocular form of myasthenia antibodies were not detected. These patients can be attributed to the seronegative type of myasthenia. Conclusions. The main immunological subtype of myasthenia gravis, regardless of age, is myasthenia associated with antibodies to acetylcholine receptors and is observed in 80.3% of patients. Myasthenia associated with antibodies to muscle-specific tyrosine-kinase is relatively uncommon (8.5% of patients with myasthenia) and also does not depend on the age of disease onset. Patients with an ocular form of myasthenia gravis were revealed to have exclusively antibodies to muscle-specific tyrosine-kinase. In 21% of patients, antibodies were not detected either to acetylcholine receptors or to muscle-specific tyrosine kinase.