

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ "ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ
АМН УКРАЇНИ"**

Кузьміна Лілія Миколаївна

УДК 616.1+616.2+616.43]-07-08:616.8-009.17

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РІЗНИХ ФОРМ МІАСТЕНІЇ У
ПОЄДНАННІ З НЕЙРОСОМАТИЧНИМИ РОЗЛАДАМИ**

14.01.15.-нервові хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2010

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Луганському державному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Мироненко Тетяна Василівна**, Луганський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри нервових хвороб з курсом нейрохірургії.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Волошина Наталія Петрівна**, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України», завідувач відділу нейроінфекцій та розсіяного склерозу;

доктор медичних наук, професор **Євтушенко Станіслав Костянтинович**, Донецькій Національний медичний університет імені М. Горького, завідувач кафедри дитячої та загальної неврології факультету інтернатури та післядипломної освіти.

Захист дисертації відбудеться "6" жовтня 2010 року о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої Вченої Ради Д 64.566.01 при ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України (61068, м. Харків, вул. Академіка Павлова,46).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України" (61068, м. Харків, вул. Академіка Павлова,46).

Автореферат розісланий "4" вересня 2010р.

Вчений секретар спеціалізованої Вченої Ради

кандидат медичних наук,

старший науковий співробітник

Л.І. Дяченко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Міастенія гравіс (МГ) – рідкісне захворювання, але не виключено, що воно зустрічається частіше, ніж можна було б думати, виходячи з офіційних даних про його поширеність (0,5-5 випадків на 100000 населення), оскільки на одного виявленого хворого доводиться два невірно діагностованих випадків захворювання. У даний час МГ вважають аутоімунним захворюванням, поліетіологічним, обумовленим синтезом аутоантитіл, спрямованих до структур пре- і постсинаптичних мембран, міоглобіну, кальцієвих каналів (Гехт Б.М., 2003; Волошина Н.П., 2009; Бойко В.В. і співавт., 2009; Aarli J.A., 2003; Romi F., 2005). Воно нерідко пов'язане з захворюваннями ендокринної, імунної систем організму (Жмурко В.А., 2000; Ланцова В.Б., 2002; Яхно Н.Н. і Штульман Д.Р., 2003).

Останнім часом намітилася тенденція до його почастищення МГ, появи прозерин-резистентних форм, у зв'язку з чим воно привертає до себе увагу лікарів багатьох спеціальностей (Жульов Н.М. і Косачев В.Д., 2000; Abicht A. 2002).

Не дивлячись на значні успіхи, досягнуті у вивченні етіології, патогенезу, клініки МГ, багато питань, як і раніше, залишаються з'ясованими і невирішеними. Діагностика МГ, особливо на ранніх етапах, часто викликає діагностичні утруднення з гострими нейроінфекціями, гострими порушеннями мозкового кровообігу (Мироненко Т.В. і співавт., 2004; Phillips L.H., 2003).

Багатобічний інтерес до проблеми МГ зумовлений тим, що при даному захворюванні розвивається поразка самої універсальної і визначаючої в життєдіяльності людини функції - руховій. Захворювання виявляється патологічною стомлюваністю окремих м'язових груп, або всієї скелетної мускулатури. Прогресування хвороби призводить спочатку до обмеження трудової діяльності, ранньої інвалідності, а із залученням до процесу ковтальної, кардіальної, дихальної мускулатури, піддає ризику і саме життя хворого. МГ відрізняє хронічна, прогресивна течія, при якій виникають стійкі дисфункції імунної, нейро-ендокринної, м'язової систем організму, роботи внутрішніх органів - серця, легенів. Хоча МГ вперше описана більше ста років тому, багато питань, пов'язаних з етіопатогенезом, діагностикою і лікуванням захворювання залишаються недостатньо вивченими (Євтушенко С.К., 2009). На даний час багато дослідників вважають, що клінічні прояви захворювання виникають внаслідок порушення нервово-м'язової передачі в результаті блокади і пошкодження пост- і пресинаптичних мембран ацетилхолінових рецепторів.

Окрім антитіл до рецептора ацетилхоліну і протим'язових антитіл у хворих на МГ знаходили й інші антитіла (вовчакові, до парієнтальних клітин шлунку та інші) навіть за

відсутністю клінічних ознак інших захворювань. (Неретін В.Я. і співавт., 2001; Сидорова О.П., 2002; Санадзе А.Г. і співавт., 2006; Hoch W. et.al., 2001).

Розвиток МГ традиційно пов'язують з патологією вилочкової залози (ВЗ). Тимус, який є одночасно центральним органом, регулюючим імунну систему і залози внутрішньої секреції, відчуває взаємні впливи з боку цих же ендокринних залоз – статевих, щитовидної, надниркових, гіпофізу (Капітонова Ю.А., 2004; Цинзерлінг Н.В., 2007; Oh S.J. et Sher E., 2005; Skeie G.O. et.al., 2003).

Тому подальше вдосконалення методів нейро-візуалізаційної діагностики і вивчення ролі імунних, гормональних чинників у розвитку міастенічних розладів вимагають свого подальшого вивчення. Згідно даних літератури, нейросоматичні розлади у вигляді порушень серцевої діяльності та дихання розглядалися багатьма дослідниками як невід'ємна складова міастенічного кризу. Проте ранній діагностиці кардіальних та дихальних розладів, своєчасному їх лікуванню і профілактиці при МГ не приділяли належної уваги.

Тимектомія, як один з найпоширеніших методів лікування міастенії (Флорикян А.К., 2002; Пищик В.Г. і Нуралієв С.М., 2002; Ветшев П.С і співавт., 2003; Kondo K. et Monden Y, 2005), в окремих випадках призводить до короткочасної ремісії, після чого міастенічні розлади поновлюються. Тому подальше лікування подібних хворих є вельми актуальною проблемою.

Як правило, плазмаферез (ПФ) є ефективним методом для купірування міастенічного і холінергічного кризів, а також в передопераційній підготовці. На сьогодні недостатньо вивчена ефективність ПФ, гемосорбції та інших екстракорпоральних методів лікування при окремих формах захворювання, їх комбінацій з імуномодуляторами у пацієнтів із міастенічними розладами після тимектомії і впливі їх на імунологічні показники в цій групі хворих.

Не дивлячись на високу діагностичну інформативність нейровізуалізаційних методів діагностики - комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії органів середостіння, нерідко, при клінічно вираженій МГ, патологічних змін в середостінні не знаходять. У даній популяції населення імунологічною особливістю МГ є її асоціація з іншими аутоімунними хворобами – дерматоміозит, ревматоїдний артрит (Пономарьова Є.М., 2002; Antozzi C., 2003; Engel A.G., 2000; Lennon V.A. et Ermilov L.G., 2003). У зв'язку з цим, є підстава припускати, що у хворих на МГ мають місце загальні порушення механізмів контролю за імунітетом. На даний час недостатньо вивчений зв'язок між імунологічними змінами організму і механізмами блокади нервово-м'язової передачі. На

думку багатьох дослідників, органом – мішенню при МГ є ВЗ (Сепп Є.К, 2002; Vincent A. et.al., 2004; Tseng Y.L. et.al., 2006).

Разом з тим, у хворих МГ залишається малодослідженим взаємовідношення імунного статусу та окремими клінічними формами захворювання. Розрізнені та суперечливі результати досліджень стану периферичної імунної системи. Нерідкі при МГ і нейросоматичні розлади, що виявляються порушенням серцевої діяльності, дихання, які супроводжують захворювання, як під час міастенічних кризів, так і при стаціонарному перебігу (Гехт Б.М., 2003; Козуліна Є.А., 2003; Щербакова Н.И., 2004; Soleimani A. et.al., 2004). Таким чином важка м'язова слабкість, яка невіддатлива корекції, розповсюджується на міжреберні м'язи, міокард, бронхо-легеневий апарат. Тому деструктивні внутрішньоорганні поразки і денервація вісцерального нейро-моторного апарату, опосередковані певною мірою імунологічними зрушеннями. Дослідження функціональної активності міокарду, бронхо-легеневого апарату, їх співвідношення з показниками імунологічної реактивності організму і клінічними формами МГ, можливо, дозволять визначити деякі нові ланки патогенезу захворювання і розробити на цій основі напрями ефективнішого лікування хворих на МГ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота пов'язана з планом науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з курсом нейрохірургії Луганського державного медичного університету «Нейро-соматичні розлади при захворюваннях центральної нервової системи» (№ державній реєстрації 0109U008140). Дисертант є одним із виконавців цієї теми.

Мета дослідження. Поліпшення ранньої діагностики різних форм міастенії та її нейросоматичних розладів на підставі вивчення імунологічних, нейрофізіологічних, морфоструктурних механізмів захворювання для вдосконалення методів лікування.

Відповідно до мети дослідження були поставлені такі **завдання**:

1. Проаналізувати клінічні особливості різних форм у 104 хворих на МГ та поєднаних з нею нейросоматичних розладів.
2. Вивчити вплив змін показників імунітету на вираженість клінічних симптомів захворювання і вплив сукупності цих показників на результат лікування.
3. Дослідити показники антитіл до ДНК (аДНК) та нейроспецифічних антитіл до основного білку мієліна (ОБМ), нейроспецифічної енолази (НСЕ) у хворих з локальною та генералізованою формами МГ.
4. Встановити зв'язок рухових порушень при МГ з показниками електроміогенезу периферичного нейромоторного апарату та клінічною формою захворювання.

5. Розробити метод комплексного лікування пацієнтів на МГ з тимою після тимектомії.

Об'єкт дослідження : хворі з діагнозом міастенія.

Предмет дослідження: клініко-імунологічні зміни показників і стан електроміогенезу периферичного мотонейрону на етапах лікування пацієнтів з різними формами міастенії, нейросоматичні розлади при МГ.

Методи дослідження: клініко-неврологічні, імунологічні (визначення в крові CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів, сироваткових імуноглобулінів (Ig), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), рівня аДНК, ОБМ, НСЕ, інструментальні: електронейроміографія (ЕНМГ), комп'ютерна електроенцефалографія (КЕЕГ), електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіоскопія (ЕХО-КС), нейровізуалізаційні (магнітно-резонансна томографія (МРТ) органів середостіння), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (УЗД), морфологічні (біопсія ВЗ), статистичні (метод параметричної та непараметричної статистики).

Наукова новизна отриманих результатів.

У дисертації наведені теоретичні обґрунтування, нове рішення наукової проблеми - вдосконалення діагностики різних форм МГ на підставі результатів комплексного клініко-неврологічного обстеження, яке включало вивчення клінічних особливостей перебігу МГ і поєднаних з нею нейросоматичних розладів, активності периферичного нейромоторного апарату (за даними ЕНМГ), структурних змін ВЗ, МРТ органів середостіння, оцінки імунологічних показників (клітинного і гуморального імунітету, аДНК, ОБМ, НСЕ).

Вперше проаналізований взаємозв'язок між клінічними особливостями різних форм МГ і нейросоматичними розладами. Вперше при зіставленні даних клініко-неврологічного обстеження і даних ЕНМГ встановлені діагностичні характеристики стану периферичного нейромоторного апарату при різних клінічних формах МГ. Установлені впливи порушень клітинної і гуморальної ланок імунітету на динаміку і вираженість клінічних проявів різних форм МГ. Вперше виконана оцінка клінічних особливостей генералізованих форм МГ залежно від титру аДНК з урахуванням важкості захворювання. Доведено, що критеріями ранньої діагностики переходу локальної форми МГ у генералізовану форму можуть служити виявлення підвищеного рівня титру ОБМ та НСЕ. Обґрунтовано і впроваджено у клінічну практику диференційований підхід лікування тимомогенної форми МГ у пацієнтів після тимектомії в поєднанні ПФ з ербісолом (ПФ+Е).

Практичне значення отриманих результатів.

Визначена роль, обґрунтована необхідність комплексного вивчення імунологічних показників, оцінки функціонального стану нервово-м'язової передачі, серцево-судинної і

дихальної систем у хворих на МГ з метою діагностики важкості захворювання, прогнозування нейросоматичних ускладнень, подальшого клінічного перебігу визначення тактики лікування. Запропонований об'єктивний критерій оцінки генералізації патологічного аутоімунного процесу при МГ шляхом виявлення аДНК та «протимозкових» антитіл. Теоретично і практично обґрунтований патогенетичне адекватний метод лікування рецидивів тимогенної форми МГ після тимектомії з застосуванням екстракорпоральних методів лікування в комбінації з ербісолом.

Результати дослідження впроваджені в практику роботи неврологічного і торакального відділень обласної клінічної лікарні м. Луганськ, неврологічних відділень обласної лікарні №2 і міської лікарні №9 м. Луганськ, що підтверджується актами впровадження. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі при підготовці студентів і лікарів-інтернів на кафедрах неврології з нейрохірургією та внутрішньої медицини №3 Луганського державного медичного університету.

Особистий внесок дисертанта.

Дисертація є самостійною науково-дослідною роботою, в якій автором самостійно проведений літературний і патентний пошук, виконано клініко-неврологічне дослідження, проведено лікування пацієнтів на МГ, особисто сформовані групи обстежених. Дисертантом самостійно проаналізовані результати обстеження, написані всі розділи дисертації, автореферат, сформовані висновки. Автором самостійно проводилася статистична обробка результатів обстеження, написані оригінальні статті та тези за темою дисертації. Вибір теми наукового дослідження, формулювання теми і завдань дослідження, планування роботи було здійснено спільно з науковим керівником роботи – професором, д.мед.н. Т.В. Мироненко.

Апробація результатів дисертації.

Результати дисертаційного дослідження доповідалися на XI Міжнародному конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (Полтава, 28-30 серпня 2006р.), III Національному конгресі неврологів, психіатрів та наркологів України «Профілактика та реабілітація в неврології, психіатрії та наркології» (Харків, 3-6 липня 2007р.), Науковому симпозиумі та пленумі науково-практичного товариства неврологів, психіатрів та наркологів України «Актуальні питання неврології, психіатрії та наркології» (Київ, 2-3 грудня 2009р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання щодо аналізу стану здоров'я» (Луганськ, 23 березня 2010р.), на засіданнях Обласної асоціації неврологів (Луганськ, 2007; 2008; 2009). Апробація результатів дисертації проведена на апробаційній раді Луганського державного медичного університету (протокол №1 від 10.12. 2009р.).

Публікації.

За результатами і матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових робіт, із них - 4 статті в журналах, у виданнях за фахом, що входять у перелік ВАК України, 4 тези доповідей на конгресах і конференціях.

Структура і об'єм дисертації.

Матеріали дисертаційної роботи викладені на 169 сторінках друкарського тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних спостережень, обговорення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, ілюстрована 26 таблицями, 20 малюнками.

Основний текст дисертації викладений на 169 сторінках; ілюстрації, таблиці, примітки, список використаних джерел складає 24 сторінки.

Список використаних джерел містить 208 найменувань, з них 108 кирилицею, 100 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 104 хворих на МГ, у віці від 18 до 55 років, із них 78 (75,0%) жінок і 26 (25,0%) чоловіків, які проходили обстеження й лікування у неврологічних відділеннях лікарень м. Луганськ. Середній вік чоловіків склав $42,2 \pm 3,3$ років, жінок – $37,6 \pm 2,3$ року, співвідношення чоловіків і жінок склало 1:3.

Хворі були поділені на три групи. У I групу ввійшло 37 хворих з класичною формою МГ (генералізована форма без тимоми). Середній вік склав $32,6 \pm 2,3$ років. У II групу ввійшло 44 пацієнтів з генералізованою МГ, що поєднується з тимою. Середній вік склав $44,6 \pm 2,3$ років. У III групу – 23 людини з локальними формами МГ (бульбарна, очна, глотково-лицева). Середній склав $37,6 \pm 2,3$ років. У контрольну групу ввійшло 30 практично здорових людини тієї же віково-статевої приналежності (донори).

Діагноз МГ встановлювали клінічно відповідно до класифікації розробленої Гехтом Б.М. та Ільїною Н.А., 1982, доданою Пономаревою Є.М., 2002. У дослідження не включалися хворі з декомпенсованою патологією внутрішніх органів, злякисними пухлинами ВЗ, ускладненим алергічним анамнезом, симптоматичної МГ. Тривалість захворювання обстежених хворих становила від 3 до 5 років (у середньому $-3,5 \pm 1,8$ роки).

В залежності від клінічної форми МГ хворі з генералізованою формою МГ – 81 (71,3%), з очною – 10 (9,6%), глотково-лицевою – 8 (7,7%) і скелетно-м'язовою 5 (4,8%). Серед хворих на МГ превалювали особи (75,6%) із середнім ступенем важкості захворювання, легкий ступінь спостерігався – у 15,2%, важкий-9,2%. Значна частина хворих на МГ рано втрачали працездатність і мала різний ступінь інвалідності. Так,

інвалідність I групи була у 5 (4,8%) хворих, II групи – 39 (37,5%) та III групи – у 30 (28,8%), що не працюють за власним бажанням, але без втрати працездатності – 17 (16,4%). Працюючі працездатні пацієнти склали 13 (12,6%) випадків. У 42,3% хворих на МГ працездатність була втрачена повністю, у 28,7% – частково і у 29,0% працездатність залишалася підлягаючою зберіганню.

З метою вивчення нейросоматичних розладів всім хворим проводили аналіз комп'ютерних електрокардіограм (ЕКГ) (апарат “ХАІ МЕДІКА”, Харків, Україна). Для визначення сонографічного стану серця здійснювали ЕХО-КС з використанням апарату “Алоса SSD-630” (Японія) та секторних датчиків. Для характеристики стану дихальних шляхів виконувалося спірографічне дослідження на портативному спірографі СМП-21/01-“Р-Д” (НПП “Монитор”, Ростов-на-Дону, Росія). Для визначення сонографічного стану органів черевної порожнини здійснювали УЗД з використанням апарату “Алоса SSD-630” (Японія) та абдомінальних датчиків. Пацієнти зі значними змінами оглядалися кардіологом, пульсологом, гастроентерологом.

Стан нервово-м'язового апарату оцінювали за допомогою електронейроміографа «Нейромиан-Медиком» компанії “НейроСофт”, (Росія). Використовувалася ЕНМГ за методикою ритмічної стимуляції, з частотою 3 Гц. Аналізували ступінь зниження п'ятої М-відповіді за відношенням до першої.

КЕЕГ проводили на 16-канальному електроенцефалографі “Нейрон-спектр-4/ВП” компанії “НейроСофт” (Росія), з використанням міжнародної схеми накладення електродів за схемою 10-20 у лобових, скроневих, тім'яних та потиличних ділянках праворуч і ліворуч. Проводили візуальний аналіз ЕЕГ-патернів з використанням міжнародних критеріїв (Л.Р. Зенков, 2002). Застосовували проби з гіпервентиляцією та фотостимуляцією.

Для нейровізуалізації структурних змін та уражень ВЗ проводили МРТ органів середостіння за допомогою апарата “Томікон” R-23 “Брукер” (Німеччина).

Для вивчення імунного статусу пацієнтів та дослідження його змін під впливом ПФ у поєднанні з імуномодулятором-ербісолом до та після курсу лікування використовували загальноприйнятні методики дослідження клітинної та гуморальної ланок імунітету, а також визначення нейроспецифічних антитіл до основного білку мієліну (ОБМ), нейроспецифічної енолази (НСЕ) в сироватці крові за допомогою тест-наборів «DRG, International, Inc» (США) на імуноферментному аналізаторі PR 1200 фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція).

Імунологічні дослідження проводились в Луганській діагностичній лабораторії (завідуючий лабораторією професор, д.мед.н. П.К. Бойченко).

Статистична обробка отриманих даних проводилась за допомогою статистичних програм для Windows 2007 із визначенням середніх величин (M) та середніх квадратичних похибок (m). Вірогідність різниць кількісних даних встановлювали шляхом перевірки "нульової" гіпотези з використанням критерію (p). Рівні значимості (p) визначали за допомогою таблиць Ст'юдента-Фішера (критерії t). Статистично вірогідним вважалось $p < 0,05$ (розбіжність між порівнювальними виборками). Тенденція розбіжностей відмічалася при $p < 0,01$.

Результати дослідження та їх обговорення. У наших хворих серед «пускових» провокуючих чинників, що викликали появу МГ, були: інфекційні захворювання-29 (28,0%), фізична перевтома-15 (14,0%), стреси-8 (8,0%), травми кінцівок-6 (6,0%), у жінок вагітність-5 (5,0%), пологи 11-(10,0%), аборти 3-(3,0%), не можуть вказати причину свого захворювання- 27 (27,0%) пацієнтів.

Нами проаналізовані особливості скарг при первинному зверненні у хворих із різними формами МГ. У обстежених нами пацієнтів з тимогенною МГ в II групі було виявлено ряд особливостей, який включав частішу поразку екстраокулярної мускулатури і відповідні скарги на слабкість вік (94,7% хворих, $p < 0,01$), в порівнянні з пацієнтами I і III груп відповідно (85,6% хворих, $p < 0,05$ і 76,8%; $p < 0,01$), двоїння в очах (87,3% хворих, $p < 0,01$), відповідно (81,8% хворих, $p < 0,05$ і 70,4%; $p < 0,01$), загальну слабкість (94,7% хворих, $p < 0,01$), у порівнянні з пацієнтами I і III груп (92,5% хворих, $p < 0,05$ і 22,6%; $p < 0,01$), а також підвищену стомлюваність (80,1%, $p < 0,01$), відповідно (74,8% хворих, $p < 0,05$ і 26,6%; $p < 0,01$), слабкість у руках (88,5% хворих, $p < 0,01$), відповідно (84,3% хворих, $p < 0,05$ і 21,3%; $p < 0,01$), слабкість у ногах (80,7% хворих, $p < 0,01$) відповідно (74,5% хворих, $p < 0,05$ і 21,3%; $p < 0,01$), і зміна голосу (65,8% хворих, $p < 0,01$), відповідно (29,7% хворих, $p < 0,05$ і 33,9%; $p < 0,01$), утруднення при жуванні (48,4% хворих, $p < 0,01$), відповідно (28,5% хворих, $p < 0,05$ і 27,9%; $p < 0,01$), утруднення при ковтанні (47,1% хворих, $p < 0,05$), відповідно (24,7% хворих, $p < 0,05$ і 26,8%; $p < 0,01$), частіше утруднення при диханні (28,7% хворих, $p < 0,05$), у порівнянні з пацієнтами I і III груп відповідно (23,8% хворих, $p < 0,05$ і 21,7; $p < 0,05$).

При первинному неврологічному обстеженні хворих з різними формами МГ у пацієнтів з тимогенною МГ у II групі були виявлені також ряд особливостей, найчастіше спостерігали птоз (94,7% хворих, $p < 0,01$), у порівнянні з пацієнтами I і III груп відповідно (85,6% хворих, $p < 0,05$ і 76,8%; $p < 0,01$), генералізоване зниження м'язового тону (67,8% хворих, $p < 0,01$), порівняно з пацієнтами I і III груп (58,7% хворих, $p < 0,05$ і 8,7%; $p < 0,01$), дисфонія (65,8% хворих, $p < 0,01$), відповідно (29,7% хворих, $p < 0,05$ і 33,9%; $p < 0,01$), дисфагія (47,1%, $p < 0,01$) порівняно з пацієнтами I і III груп (24,7% хворих, $p < 0,05$

і 26,8%; $p < 0,01$), асиметрія носо-губних складок (45,9% хворих, $p < 0,01$), порівняно з пацієнтами I і III груп (30,1% хворих, $p < 0,05$ і 45,4%; $p < 0,01$), зниження сухожильних рефлексів (44,7% хворих, $p < 0,01$), відповідно (30,7% хворих, $p < 0,05$ і 8,7%; $p < 0,01$), частіша м'язова атрофія (29,6% хворих, $p < 0,01$), у порівнянні з пацієнтами I і III груп відповідно (19,3% хворих, $p < 0,05$ і 8,7%; $p < 0,01$). У III групі з локальними формами МГ порівняно з пацієнтами I і II груп переважали : обмеження рухливості очних яблук (71,4% хворих, $p < 0,01$), відповідно (57,4% хворих, $p < 0,05$ і 58,3%; $p < 0,01$), гипомімія (73,5% хворих, $p < 0,01$), відповідно (68,4% хворих, $p < 0,05$ і 70,8%; $p < 0,01$), косоокість (56,5% хворих, $p < 0,01$), відповідно (34,1% хворих, $p < 0,05$ і 23,6%; $p < 0,01$). Єдиний симптом «усмішка гарчання», що виникає вслід ураження кругового м'яза рота переважав у пацієнтів I групи, з генералізованою формою МГ без тимоми (23,6% хворих, $p < 0,01$), відповідно порівняно з II і III групами (20,5% хворих, $p < 0,05$ і 12,3%; $p < 0,01$).

Середні значення сили м'язів при оцінці її в балах склали $3,7 \pm 0,5$ балів в руках і $4,1 \pm 0,7$ балів в ногах. У наших хворих розвиток міастенічних кризів спостерігався в 20,5% випадках, вони частіше розвивалися при генералізованій формі МГ. Найраннішими симптомами МГ у всіх хворих були окорухові розлади – птоз і диплопія, які спостерігалися у 77 (74,0%) пацієнтів. Слабкість, стомлюваність м'язів кінцівок приєднувалися пізніше і спостерігалися відповідно у середньому $1,5 \pm 0,8$ роки групами в 81 (78,0%) і 87 (84,0%) спостереженнях. Початок захворювання у 45,7% спостережень відрізнялося гострим перебігом із розвитком скороминущих паралічів в окорухових і бульбарних групах м'язів та у 55,3% поступовим перебігом, повільним зростанням симптоматики. У 15 пацієнтів (14,0%) клінічна течія відрізнялася злоякісністю у вигляді частих міастенічних кризів (частотою 3-4 рази на рік), що супроводжуються слабкістю дихальних і бульбарних м'язів, у зв'язку з чим хворі неодноразово поступали до реанімаційного відділення. В одному спостереженні навіть з переходом у стан пароксизмальної міоплегії.

При тимогенній поразці ВЖ відзначається приблизно рівне співвідношення чоловіків і жінок (при тимогенній МГ – 1:3), більш пізній початок захворювання (до 30 років лише у 12,0 % хворих).

При очній формі МГ кризів не спостерігалася. Спостерігалася патологічна стомлюваність окорухових м'язів, яка характеризувалася варіабельністю та асиметричністю поразки внутрішнього прямого м'яза ока у 6 (60,0%) хворих, зовнішньої прямої, відповідно - в 4 (40,0 %) випадках. У всіх хворих була присутня диплопія, яка була виражена в 7 (70,0%) на всіх напрямках погляду і лише в певному напрямі погляду – у 3 (30,0%), офтальмоплегія мала місце у 4 (40,0%) хворих. Крім того, спостерігається птоз,

який був однобічним у 8 (80,0%) і двобічним - у 2 (20,0%) хворих. Вираженість птозу варіювала від повного 4 (40,0%), при якому прикривалася вся ділянка зіниці і порушувався зір, до неповного -6 (60,0%), посилювалася при інтенсивному навантаженні м'язів кінцівок, тривалій фіксації погляду, неодноразових рухах очних яблук по горизонталі, після швидкого багаторазового відкривання і закривання очей.

Нами проаналізовані особливості рухових розладів у хворих з різними формами МГ. У обстежених нами пацієнтів на МГ з тимомою в II групі були виявлені більш значущі особливості поразки рухової мускулатури, порівняно з I групою: слабкість дельтоподібного м'яза (88,5% хворих, $p < 0,01$ і 84,3% відповідно, $p < 0,01$), слабкість м'язів верхньої кінцівки (84,6% хворих, $p < 0,01$ і 79,4% відповідно, $p < 0,01$), слабкість м'язів нижньої кінцівки (80,7% хворих, $p < 0,01$ і 74,5% відповідно, $p < 0,01$), слабкість екстраокулярної мускулатури (56,4% хворих, $p < 0,01$ і 27,2% відповідно, $p < 0,01$), слабкість передніх м'язів шиї (80,7% хворих, $p < 0,01$ і 74,5% відповідно, $p < 0,01$), слабкість задніх м'язів шиї (52,3% хворих, $p < 0,01$ і 21,6% відповідно, $p < 0,01$ і більш виражена в III групі 26,1% хворих, $p < 0,01$, порівняно з I групою), слабкість клубово-поперекового м'яза (54,0% хворих, $p < 0,01$ більш виражена в I групі порівняно з 38,6% хворих, $p < 0,01$ II групи), частіша поразка дихальної мускулатури (у II групи 28,7% хворих, $p < 0,05$; 8,3% хворих, $p < 0,01$ і 21,6% відповідно, $p < 0,01$, порівняно з I і III групами).

Таким чином, більш виражене збільшення показників рухових розладів спостерігалось при тимомогенній МГ у хворих II групи. В осіб хворих на тимомогенну МГ переважали генералізовані форми захворювання з важчою клінічною течією. Частіше в патологічний процес залучалися попереково-смуғасті м'язи верхніх (80,0%) кінцівок і бульбарних м'язів, поразка окорухових м'язів спостерігалася в 53,0% і рідше страждали м'язи нижніх кінцівок (34,0%).

У ході дослідження нейросоматичних розладів у хворих з різними формами МГ найбільш частіше траплялись розлади серцево-судинної (56,0%), дихальної систем (43,0%) та патологія органа зору (32,0%). Усім хворим проводили аналіз ЕКГ та ЕХО-КС. При ЕКГ дослідженні у хворих всіх груп МГ спостерігались: синусовий ритм 66 (65,4%), у 27 (25,9%) – синусова тахікардія, в 19 (18,2%) – синусова брадикардія; найбільш синусова аритмія – у 37 (35,8%), вегетативна дисфункція синусового вузла (ВДСУ) 30 (28,8%). У обстежених нами пацієнтів на МГ з тимомою в II групі були виявлені більш значущі зміни ЕКГ, порівняно з I і III групами, та групою контролю: екстрасистолія (54,5% хворих, $p < 0,05$ і 32,4% відповідно, $p < 0,05$; 17,7% хворих, $p < 0,05$ та 6,7%, $p < 0,01$), синусова аритмія (40,9% хворих, $p < 0,05$ і 37,9% відповідно, $p < 0,05$; 21,7% хворих, $p < 0,05$ та 13,3%, $p < 0,01$), синусова брадикардія (22,7% хворих, $p < 0,05$ і 13,0% відповідно, $p < 0,05$; 8,7%

хворих, $p < 0,05$ та 6,7%, $p < 0,01$), атріовентрикулярна блокада I ступеня (13,6% хворих, $p < 0,05$ і 8,1% відповідно, $p < 0,05$; 4,3% хворих, $p < 0,05$). У хворих МГ без тимоми в I групі були інші зміни ЕКГ, порівняно з II і III групами, та групою контролю: синдром CLC (48,5% хворих, $p < 0,05$ і 15,5% відповідно, $p < 0,05$; 13,0% хворих, $p < 0,05$ та 3,3%, $p < 0,01$), ВДСУ (40,5% хворих, $p < 0,05$ і 22,7% відповідно, $p < 0,05$; 21,7% хворих, $p < 0,05$ та 3,3%, $p < 0,01$), синусова тахікардія (30,0% хворих, $p < 0,05$ і 29,5% відповідно, $p < 0,05$; 13,0% хворих, $p < 0,01$). У хворих МГ локальних форм в III групі були переважними синусова аритмія (21,7% хворих, $p < 0,05$), екстрасистолія (17,7% хворих, $p < 0,05$) та синусова тахікардія (21,7% хворих, $p < 0,05$).

При ЕХО-КС дослідженні патологія серцево-судинної системи виявлена у значній частини хворих з різними формами МГ у тому числі у I групі 32 (86,4%) випадках, II групи у 36 (81,8%), в III групі 15 (65,2%). Ураження серцево-судинної системи більш вираженою виявилася при тимогенній формі МГ, порівняно з I і III групами, діагностувалась дисметаболична кардіоміопатія (38,6% хворих, $p < 0,05$ і 13,5% відповідно, $p < 0,05$; 21,7% хворих, $p < 0,01$), ущільнення стулок клапанів (22,7% хворих, $p < 0,05$ і 16,2% відповідно, $p < 0,05$; 13,0% хворих, $p < 0,01$). У хворих I групи МГ без тимоми переважав пролапс мітрального клапану (38,4% хворих, $p < 0,05$ і 12,2% відповідно, $p < 0,05$; 23,2% хворих, $p < 0,01$) та додаткові хорди (13,5% хворих, $p < 0,05$ і 4,5% відповідно, $p < 0,05$; 4,3% хворих, $p < 0,01$). В III групі пацієнтів з локальними формами МГ додатково встановлені такі зміни, як пролапс мітрального клапану 23,2% хворих, $p < 0,05$ і дисметаболична кардіоміопатія 21,7% хворих, $p < 0,05$.

Зміни показників артеріального тиску при МГ- спостерігалася артеріальна гіпотензія у 42 хворих (43,7%) у межах 90/60 – 105/80 мм рт.ст, рідше мала місце артеріальна гіпертензія в межах 140/100–160/90мм рт.ст 11 чоловік (11,4%) і у 51 (53,0%) хворих артеріальний тиск був у межах норми і складав 110-120/70-80 мм рт.ст.

Захворювання бронхолегеневої системи виявлялися у 43,0% пацієнтів усіх форм МГ, у тому числі у I групі -15 (14,4%) випадках, II групі у 22 (21,2%), в III групі -8 (7,7%). Розлади у вигляді: гостре респіраторне захворювання (ГРЗ)-55,3%; обструктивний бронхіт-16,2%; необструктивний бронхіт-20,4%; пневмонія-8,1%. При обстеженні дихальної системи виявлені порушення функції, знижена толерантність до фізичних навантажень спостерігалися при всіх формах МГ, але найбільш значними і яскраво вираженими вони були у хворих на тимогенну МГ (87,8%; $p < 0,05$). Основні клінічні ознаки дихальних порушень у хворих МГ: задишка в стані спокою (12,0%) і задишка при фізичному навантаженні (72,6%), поверхнєве або дискоординоване дихання (58,0%), зменшення часу затримки дихання на вдиху і на видиху (80,0%), обмеження екскурсії

грудної клітини ($2,2 \pm 0,72$ см). Функція зовнішнього дихання у хворих на МГ, особливо з тимомою, характеризувалося значними змінами (30-60% норми). Вони найбільш яскраво виявлені у фазі інспірації у вигляді зменшення ЖЕЛ та ФЖЕЛ (відповідно у 84% і 98% хворих) показника МВЛ (81% пацієнтів), максимальної пікової швидкості, як і швидкості проходження 75% ЖЕЛ (у 98% хворих). Гострі дихальні порушення, як ранній симптом МГ, ми зустріли лише у 1 (1,0%) хворого. Пароксизми порушення дихання переважно спостерігалися у 8 (8,0%) хворих з глотково-лицевою формою МГ. Всі пацієнти на МГ із захворюваннями бронхолегеневої системи були оглянуті пульмонологом.

Патологія органа зору виявлена у 34 (32,0%) хворих, зокрема: у 23 (22,1%) – ангіопатія сітківки, у 7 (6,7%) – задне-капсулярна катаракта, у 3 (2,8%) – міопія, в 1 (0,9%) – пігментна дегенерація сітківки. Таким чином, вірогідно частіше серед обстежуваних на МГ зустрічалася ангіопатія сітківки.

Шлунково-кишковий тракт обстежений у 68 (66,0%) пацієнтів, страждаючих на МГ, патологія виявлена в 28 (27,0%) випадках. Достовірно частіше зустрічалися дискінезія жовчовивідних шляхів у 11 (10,0%), рідше зустрічалися випадки хронічного холециститу, хронічного панкреатиту. УЗД органів черевної порожнини проведено у всіх клінічних спостереженнях. Патологія виявлена у 60 (58,0%) пацієнтів. Частіше реєструвалися такі зміни з боку внутрішніх органів: прострумові порушення в печінці і підшлунковій залозі-30 (29,0%), гіпокінезія жовчного міхура у 11- (10,0%).

Наведені вище дані свідчать про те, що у пацієнтів на МГ присутня своєрідна поліорганна дисфункція, яка свідчить про дифузне, генералізоване порушення нейро-м'язової передачі з залученням багатьох груп попереково-смугової мускулатури і гладкої мускулатури внутрішніх органів.

Як діагностичний тест усім обстежуваним на МГ була проведена прозерина проба, що була позитивною в 95,0% випадках, і в 5,0% спостережень – негативною, що трактувалася як прозеринрезистентна форма МГ.

Всім пацієнтам проводилося інструментальне рентгенологічне дослідження. На підставі проведеного рентгенологічного дослідження в 7,0% спостережень визначені об'ємні утворення передньо-верхнього середостіння, в 13,0% випадків діагностовано гіперплазію ВЗ.

МРТ органів середостіння була виконана всім хворим на МГ, що діагностувала в 40,0% випадків тимомі. Згідно з одержаними даними, в результаті проведеного МРТ органів середостіння, пухлиноподібні утворення в ньому були виявлені в 75,0% спостережень. Є очевидним, що вказані нейровізуалізаційні методи дозволили чіткіше в

ранні терміни диференціювати структуру пухлини середостіння, уточнити локалізацію, характер пухлини і тим самим визначити генез МГ.

Проведене зіставлення електроміографічних показників у хворих на МГ без тимоми та тимогенну МГ показало, що при рівному значному зниженні сили м'яза, величина декременту амплітуди М-відповіді була достовірно більша ($p < 0,001$) у хворих на МГ без тимоми ($39,14 \pm 22,23\%$), ніж чим у хворих на тимогенну МГ ($16,04 \pm 14,67\%$). У нашому дослідженні у хворих усіх трьох груп кількість поліфазних рухових одиниць у дельтоподібному м'язі перевищувала 5,0% і склала у хворих I групи $36,04 \pm 25,41\%$, та у хворих II групи $43,5 \pm 21,64\%$, у контрольній групі $27,1 \pm 16,35\%$. Наведені результати свідчать про те, що середнє значення кількості поліфазних рухових одиниць у дельтоподібному м'язі у хворих на тимогенну МГ достовірно вище ($p < 0,05$), ніж показники у хворих контрольної групи.

Для встановлення характеру змін нейроіміджу у пацієнтів з різними формами МГ було проведено КЕЕГ дослідження. У 64 (61,5%) спостерігалось зниження біоелектричної активності головного мозку легкого та помірного ступеня вираженості, дезорганізація серединних структур, поволі-осередкова активність у δ і θ -діапазоні реєструвалися у 27 (25,9%) обстежених. На КЕЕГ по всій ділянці реєструвалися дезорганізація θ - ритму, гострі хвилі, пароксизмальні, високоамплітудні (гіперсинхронні) групи повільних хвиль – частотою 5-6 кол/сек у 11 (10,5%) хворих. Крім того реєструвалися помірно виражені загальнономозкові зміни в 28 (26,9%) випадках, які поєднувалися з дисфункцією серединних структур головного мозку. При проведенні нейрофізіологічного обстеження у пацієнтів II групи з тимогенною МГ в 2 рази частіше, ніж у хворих I групи МГ без тимоми, виявлялися КЕЕГ- зміни ($p < 0,001$); так значно частіше наголошувалися дифузні зміни кори головного мозку, дисфункція ствольних структур у хворих II групи в 0,6 разів більш, ніж у пацієнтів III групи з локальними формами МГ. У 13 (12,5%) пацієнтів з різними формами на МГ, реєструвалася дисфункція серединних структур ($p < 0,01$), і у 5 (4,8%) хворих підвищена судомна готовність ($p < 0,05$).

Дослідження імунологічного статусу проведене у всіх хворих з різними формами МГ до лікування ПФ+Е, а також після лікування.

Якщо у групі контролю ці показники складають: Тл – $68 \pm 1,59\%$, Тх – $37,75 \pm 1,68\%$, Тс – $31,75 \pm 1,06\%$, то, у хворих I групи МГ без тимоми та II групи МГ з тимоною відмічалась Т-лимфопенія, при цьому кратність зниження відносної кількості Т-клітин (CD3+) складала 1,17 рази у хворих МГ без тимоми ($p < 0,05$), та в 1,21 рази в групі МГ з тимоною ($p < 0,05$); кількість CD4+лімфоцитів (Т-хелперів) була знижена в середньому до $28,1 \pm 0,76\%$, в II групі до $27,92 \pm 0,69\%$ ($p < 0,01$), так і у хворих з локальною формою МГ

36,0±1,58% ($p<0,01$). Зниження Т-хелперів більш виражене було у хворих на МГ з тимомою ($p<0,05$), при цьому імунорегуляторний індекс CD4+/CD8+ дорівнював 1,39±0,16 у I групі та 1,46±0,14 у II групі, що було вірогідно нижче норми ($p<0,05$). Підвищення рівня природних кілерів відмічено у хворих на генералізовану тимомогенну МГ у хворих II групи (22,2±0,84%) та в I групі (21,25±0,81%), тоді як у хворих локальною формою міастенії ці показники трохи відрізнялись від контрольної групи 19,5±0,82% ($p<0,05$).

Таким чином, генералізована форма МГ, як тимомогенна, так і МГ без тимоми характеризувалася більш вираженими порушеннями клітинного імунітету, ніж локальна форма ($p<0,05$).

При дослідженні гуморального імунітету у всіх хворих відмічені виражені зміни концентрації всіх класів Ig, при цьому кратність збільшення відносної IgM складала 1,89 рази у хворих МГ без тимоми ($p<0,05$), та в 1,58 рази в групі МГ з тимомою ($p<0,05$); та IgG в 1,38 рази і в 1,17 рази ($p<0,05$); при зниженні IgA в групі МГ з тимомою 1,55±1,12 г/л та 1,71±0,14 г/л в групі МГ без тимоми ($p<0,05$), але найбільш виражене зниження рівня IgA спостерігалось у хворих з локальною формою МГ (1,43±0,11 г/л) щодо контрольної групи ($p<0,05$).

В залежності від морфологічних змін, при гіперплазії В3 спостерігалися аналогічні зміни показників клітинного імунітету, як в групі з пухлинною поразкою тимуса, але ступінь їх вираженості була декілька нижча ($p<0,01$).

У переважної більшості обстежених хворих рівень ЦІК у сироватці крові був підвищений - в II групі МГ з тимомою в середньому в 2,39 рази, в I групі МГ без тимоми в 1,87 рази, у хворих з локальною формою МГ в 1,37 рази відносно норми ($p<0,01$). Це свідчило про наявність в обстежених хворих вираженого синдрому імунотоксикозу.

Як показали наші дослідження рівень аДНК – 82,2%, це впливає на характер перебігу МГ. Так, із збільшенням ступеня важкості МГ, збільшується кількість хворих з позитивною реакцією на аДНК, так само як і вміст цих антитіл в сироватці крові відповідно підвищується. У хворих з легким ступенем МГ вміст аДНК в 1,6 рази ($p<0,05$) більш, з середньому в 2,3 рази ($p<0,05$) і з важким у 2,8 рази ($p<0,05$), у порівнянні з групою контролю ($p<0,05$).

При дослідженні вміст «протимозкових» антитіл залежно від клінічної форми захворювання наголошуються вищі цифри у хворих з локальною формою МГ (ОБМ – 31,84±0,82 у.о., НСЕ – 29,3±1,54 нг/мл), чим з генералізованою (ОБМ – 29,45±0,79 у.о., НСЕ – 25,77±1,37 нг/мл) в порівнянні з контролем ($p<0,05$).

У роботі вивчена цілеспрямованість застосування метода екстракорпоральної терапії, поєднаної з ербісолом. Усі хворі були з генералізованою формою МГ поділені на дві групи: основна-з тимомогенною МГ після тимектомії- 44 пацієнта і контрольна 20 хворих на МГ без тимоми. В основній групі проводили операції ПФ переривистим методом поєднаним з препаратом ербісол. Курс ПФ складав 5 процедур з перервою 1-2 дні. За сеанс видаляли 500 мл плазми, що за курс складало 2500 мл, з подальшим частковим заміщенням одноступенною донорською плазмою, або розчинами кристалоїдів. ПФ проводили на тлі терапії АХЕП. Схема лікування полягало у внутрішньом'язовому введенні 2,0 мл ербісолу двічі на добу протягом 21 дня. Хворі контрольної групи приймали загальноприйнятну терапію (АХЕП - калімін по 2 капс-3рази на добу, кортикостероїди за дрібно-переривистою схемою та метаболічні препарати)

Застосування ПФ+Е дозволило понизити добову дозу АХЕП у 67,0% випадках. Вдалося добитися зниження дози преднізолону на 48,0%. Середні значення сили м'язів при оцінці її в балах після лікування склали $4,2 \pm 0,5$ балів у руках і $4,6 \pm 0,7$ балів у ногах, що на $0,5 \pm 0,1$ більш, ніж до лікування. Розвиток міастенічних кризів спостерігався в 8,5% випадках, що в 2,5 рази менш, ніж до ПФ+Е. Реєструвалося поліпшення синаптичної передачі, у виді величини декременту М-відповіді при стимуляції з частотою 3 Гц знизилася з 35,6% (до ПФ +Е) до 19,7% (після ПФ+Е, $p < 0,05$), при стимуляції з частотою 50 Гц - з 45,3% до 18,6% ($p < 0,05$). Після лікування ПФ+Е, спостерігалися: зменшення синусової тахікардії у 2,8 рази, синусової брадикардії в 1,2 рази, синусової аритмії в 1,3 рази, зменшення екстрасистолії в 3,7 рази, атріовентрикулярної блокади I ступеня в 1,6 рази, порушення процесів реполяризації в 2,6 рази, вегетативної дисфункції синусового вузла в 1,2 рази. При ФЗД дослідженні у хворих основної групи після лікування ПФ+Е спостерігалися: збільшення кількості хворих з легкими змінами ЖЄЛ (з 9% до 20%) і зменшення з важкими (з 32% до 16%), у фазі інспірації і відповідно з 36% до 18% у фазі експірації. МВЛ збільшилася до 61-80% від норми у 23% (до лікування 16%), у 2 рази зменшилася кількість пацієнтів з низькою МВЛ.

Таким чином, нами виявлена позитивна динаміка клінічних симптомів під впливом ПФ+Е, що виявляється в збільшенні м'язової сили окремих груп м'язів, поліпшенні синаптичної передачі в тестованих м'язах, зменшенню проявів нейросоматичних розладів, зниженні дози АХЕП і глюкокортикоїдів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і нове рішення наукової проблеми, яка полягає у поліпшенні ранньої діагностики міастенії та її

нейросоматичних розладів, визначені ролі імунологічних, нейрофізіологічних, морфо-структурних механізмів показників залежно від форми міастенії, клінічного перебігу, вдосконалення методів лікування хворих на міастенію.

1. На підставі проведеного дослідження встановлено: розвиток міастенії без тимоми характеризується стаціонарним і поволі прогресуючим перебігом, помірною вираженістю рухових розладів (65,5%), помірними кардіоваскулярними (38,5%) та респіраторними розладами (14,4%), чутливістю до АХЕ і кортикостероїдам; розвиток тимомогенної міастенії характеризується гострим початком, прогресивним і рідше злякисним типом течії; значною вираженістю рухових розладів (88,5%), більш частими кардіоваскулярними (54,5%) та респіраторними розладами (21,2%), частою резистентністю до АХЕ і кортикостероїдів.

2. Імунологічні порушення у хворих на міастенію характеризуються наступними змінами показників імунітету: зниження рівня Т-лімфоцитів, їх субпопуляцій, IgA, підвищення В-лімфоцитів, ЦІК, IgM, IgG, антитіл до ДНК, ОБМ, НСЕ ($p < 0,05$). Ступінь цих порушень залежить від клінічної форми міастенії. Найбільш виражені зміни виявлені при генералізованій міастенії у поєднанні з тимомою: зниження рівня Т-лімфоцитів 1,21 рази, підвищення ЦІК в 2,39 рази, IgM в 1,58 рази, аДНК у 2,8 рази, що свідчить про активацію аутоімунних реакцій, порівняно з хворими на МГ без тимоми та локальних форм ($p < 0,05$). Це свідчить про активацію аутоімунних реакцій, у порівнянні з хворими на міастенію без тимоми і локальних форм ($p < 0,05$).

3. Антитіла до ДНК, які виявляються у 82,2% хворих на міастенію, вказують на процес переходу локальних змін у генералізованні. Збільшення кількості хворих з позитивною реакцією на наявність антитіл до ДНК, значне підвищення титру цих антитіл при важкому перебігу міастенії у 2,8 разів ($p < 0,05$), вказують на залежність ступеня важкості міастенії від аутоімунних процесів в організмі. Критеріями ранньої діагностики переходу локальної форми міастенії у генералізовану форму є підвищення рівня ОБМ - $31,84 \pm 0,82$ у.о. та НСЕ - $29,3 \pm 1,54$ нг/мл ($p < 0,05$).

4. Встановлено у хворих з різними формами міастенії найбільш часті нейросоматичні розлади: серцево-судинної (56,0%) і дихальної (43,0%) систем. Дані дослідження свідчать, про присутність у хворих зі всіма формами міастенії поліорганної дисфункції, пов'язаної з аутоімунним ураженням внутрішніх органів.

5. Встановлені зміни функціональної активності периферичного нейромоторного апарату: при рівнозначному зниженні сили в м'язі, величина декременту амплітуди М-відповіді була достовірно більшою ($p < 0,001$) у хворих з міастенією без тимоми, чим у хворих з тимомогенної міастенією, середнє значення кількості поліфазних одиниць в

дельтовидному м'язі у хворих на тимогенну міастенію були значно вираженими ($p < 0,05$).

6. Застосування плазмаферезу у поєднанні з препаратом ербісол у комплексному лікуванні хворих після тимектомії виправдано, оскільки сприяє нормалізації показників клітинного і гуморального імунітету, зменшенню проявів нейросоматичних розладів, зниженню дози АХЕ на 67,0% і кортикостероїдів на 48,0%, зменшенню міастенічних кризів в 2,5 разів, поліпшенню синаптичної передачі до 19,7%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою поліпшення діагностики міастенії доцільно проводити комплексне дослідження показників імунної системи, яке дозволяє охарактеризувати різні форми міастенії.

2. Рекомендується використовувати визначення рівня антитіл до ДНК, як прогностичний критерій генералізації та активації міастенічного процесу у хворих зі всіма формами міастенії.

3. Визначення в сироватці крові хворих з міастенією підвищеного рівня антитіл до нейроспецифічних білків - ОБМ і НСЕ є раннім критерієм і специфічним маркером переходу локальної форми міастенії в генералізовану форму.

4. З метою розширення діагностичних можливостей своєчасного виявлення нейросоматичних розладів у всіх хворих з міастенією необхідно включати в обстеження ЕКГ, ЕХО-КС, спірографію, УЗД органів черевної порожнини, з подальшою консультацією кардіолога, пульмонолога, гастроентеролога та окуліста.

5. При неефективності АХЕП та кортикостероїдів після тимектомії з лікувальною метою доцільно використовувати переривистий плазмаферез №5 з перервою 1-2 дня у поєднанні з ербісолом в/м 2,0 мл двічі на добу протягом 21 дня.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Мироненко Т.В. Спостереження міастенічного синдрому при дерматоміозиті / Т.В. Мироненко, Л.М. Кузьміна // Матеріали XI Міжнародного конгресу Світової федерації українських лікарських товариств (Полтава, 28-30 серпня 2006р.), Полтава-Чікаго-Київ, 2006. – С.395. *(Дисертанткою проведений інформаційний пошук, зібраний клінічний*

матеріал, проведена обробка та аналіз результатів, написано і підготовлено до друку тези).

2. Мироненко Т.В. Профилактика и лечение ОРВИ у больных с миастенией / Т.В. Мироненко, Л.Н. Кузьмина // Матеріали III Національного конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України «Профілактика та реабілітація в неврології, психіатрії та наркології» (Харків, 3-6 липня 2007р.), Харків, 2007.– С.71. *(Дисертанткою проведений інформаційний пошук, зібраний клінічний матеріал, проведена обробка та аналіз результатів, написано і підготовлено до друку тези).*

3. Мироненко Т.В. К вопросу о патогенезе миастении (обзор литературы) / Т.В. Мироненко, Л.Н. Кузьмина // Международный неврологический журнал. – Донецк, 2009. – №7 (29). – С.39-41. *(Дисертанткою проведений інформаційний пошук, зібраний клінічний матеріал, проведена обробка та аналіз результатів, написано і підготовлено до друку статтю).*

4. Кузьмина Л.Н. Диагностические возможности электронейромиографии при миастении / Л.Н. Кузьмина, В.Н. Василенко // Український медичний альманах. – Луганськ, 2009. – Т.12, №1. – С.107-109. *(Дисертанткою проведений інформаційний пошук, зібраний клінічний матеріал, проведена обробка та аналіз результатів, написано і підготовлено до друку статтю).*

5. Мироненко Т.В. Миастения и течение беременности / Т.В. Мироненко, Л.Н. Кузьмина, Л.И. Школа // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ. –2009. – Вип.16. – С.33-39. *(Дисертанткою проведений інформаційний пошук, зібраний клінічний матеріал, проведена обробка та аналіз результатів, написано і підготовлено до друку статтю).*

6. Мироненко Т.В. Состояние иммунной системы у больных миастенией / Т.В. Мироненко, Л.Н. Кузьмина // Український вісник психоневрології. –Харків, 2009. –Т.17, №2 (59). – С.113-116. *(Дисертанткою проведений інформаційний пошук, зібраний клінічний матеріал, проведена обробка та аналіз результатів, написано і підготовлено до друку статтю).*

7. Мироненко Т.В. Якість життя у хворих на міастенію / Т.В. Мироненко, Л.М. Кузьміна // Матеріали Наукового симпозіуму та пленуму науково-практичного товариства неврологів, психіатрів та наркологів України «Актуальні питання неврології, психіатрії та наркології» (Київ, 2-3 грудня 2009), Київ, 2009.– С.65. *(Дисертанткою проведений інформаційний пошук, зібраний клінічний матеріал, проведена обробка та аналіз результатів, написано і підготовлено до друку тези).*

8. Кузьміна Л.М. Особливості морфологічних змін тимуса у хворих на міастенію / Л.М. Кузьміна, О.М. Мироненко // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання щодо аналізу стану здоров'я», (Луганськ, 23 березня 2010р.). – Луганськ, 2010.– С.45-46. *(Дисертанткою проведений інформаційний пошук, зібраний клінічний матеріал, проведена обробка та аналіз результатів, написано і підготовлено до друку тези).*

АНОТАЦІЯ

Кузьміна Л.М. Клініко-імунологічна характеристика різних форм міастенії у поєднанні з нейросоматичними розладами. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.15.- нервові хвороби. Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України». - Харків, 2010.

Дисертація присвячена комплексному вивченню діагностики та лікуванню у 104 хворих на міастенію на підставі результатів комплексного клініко-неврологічного обстеження, яке включало вивчення клінічних особливостей різних форм МГ та пов'язаних з нею нейросоматичних розладів, активності периферичного нейромоторного апарату, структурних змін вилочкової залози, оцінки імунологічних показників (клітинного і гуморального імунітету, антитіл до ДНК, нейроспецифічним білкам).

Встановлено, що критерієм переходу локальних форм у генералізовану є підвищений рівень нейроспецифічних белків.

Розроблено схема комплексного лікування хворих МГ з тимомою з призначенням плазмаферезу у поєднанні з ербісолом після тимектомії, для корекції імунних показників.

Ключові слова: міастенія, нейросоматичні розлади, тимектомія, ербісол.

АННОТАЦИЯ

Кузьмина Л.Н. Клинико-иммунологическая характеристика разных форм миастении в сочетании с нейросоматическими расстройствами. - Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 - нервные болезни. – Государственное учреждение: «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины». – Харьков, 2010.

Диссертация посвящена комплексному изучению диагностики и лечебной тактики при миастении на основании результатов комплексного клинико-неврологического обследования, изучению клинических особенностей разных форм миастении в сочетании с нейросоматическими расстройствами, активности периферического нейромоторного аппарата, структурных изменений вилочковой железы, оценки иммунологических показателей (клеточного и гуморального иммунитета, антител к ДНК, нейроспецифическим белкам).

Обследовано 104 пациента с миастенией, возрастом от 18 до 55 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (доноры).

Установлено, что развитие МГ без тимомы характеризуется стационарным и медленно прогрессирующим течением, умеренной выраженностью двигательных расстройств, умеренными нейросоматическими расстройствами, чувствительностью к АХЭП, развитие тимомогенной МГ характеризуется прогрессивным течением; значительной выраженностью двигательных расстройств, более тяжёлыми нейросоматическими расстройствами, резистентностью к АХЭП. Выявлено, что форма МГ с тимомой характеризуется более значительными изменениями иммунного статуса. Увеличение количества больных с положительной реакцией на наличие антител к ДНК и повышение титра этих антител при тяжелом течении МГ указывает на зависимость степени тяжести миастенических расстройств от активности аутоиммунных процессов в организме. Установлено, что критерием ранней диагностики перехода локальных форм МГ в генерализованную служит повышенный уровень нейроспецифических белков.

Применение плазмафереза в сочетании с эрбисолом показано в комплексной терапии МГ после тимэктомии с целью коррекции иммунных показателей.

Ключевые слова: миастения, нейросоматические расстройства, тимэктомия, эрбисол.

SUMMARY

Kuzmina L.N. Clinical- immunological description of different forms of myasthenia gravis in combination with neurosomatic disorders. – A manuscript.

Thesis dissertation a degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.15 – nervous desises. – Institute of neurology, psychiatry and narcology of AMS of Ukraine, Kharkiv, 2010.

Dissertation is devoted to the complex study of diagnostics and treatment in 104 of patients with MG on the basis of results of complex neurological inspection, which included the study of clinical features of different forms of МГ and related to her neurosomatic disorders,

activity of peripheral neuromotor vehicle, structural changes of thymus estimation of immunological indexes (cellular and humoral immunity, antibodies to DNK, to the neurospecific albumens).

It is set that by the criterion of transition of local forms in general forms has the enhance able level of neurospecific albumens.

It is developed chart of holiatry of patients of МГ with a thymoma with setting of plasmapheresis in combination with erbisol after a thymectomy, for the correction of immune indexes.

Key words: myasthenia, neurosomatic disorders, a thymectomy, erbisol

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АХЕП - антихолінестеразни препарати

аДНК- антитіла до ДНК

ВЗ- вилочкова залоза

ВДСУ- вегетативна дисфункція синусового вузла

ГРЗ – гостре респіраторне захворювання

ЕНМГ- електронейроміографія

ЕКГ- електрокардіографія

ЕХО-КС- ехокардіоскопія

ЖЄЛ – життєва ємкість легень

КЕГГ- компютерна електроенцефалографія

МВЛ - максимальна вентиляція легень

МГ- міастенія гравис

МРТ- магнітно-резонансна томографія порожнини

НСБ- нейроспецифічні білки

ОФВ – об'єм форсованого видиху за 1 сек.

ПФ+Е –плазмаферез з ербісолом

УЗД- ультразвукове дослідження органів черевної

ФЖЄЛ – форсована життєва ємкість легень

ФЗД – функція зовнішнього дихання

ЦІК- циркулюючі імунні комплекси

Ig - імуноглобуліни