

Г. П. Самойлова

ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ МІАСТЕНІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД СТРУКТУРНИХ ЗМІН ТИМУСА

А. П. Самойлова

Прогнозирование тяжести миастении в зависимости от структурных изменений тимуса

Н. Samoilova

Prediction of the severity of myasthenia gravis depending on the structural changes of the thymus

Були проаналізовані результати клініко-імунологічного обстеження 102 хворих на міастенію залежно від структурних змін тимуса. За даними кількісної шкали QMGS найтяжчий перебіг у хворих на міастенію спостерігався на фоні тимоми та найлегший — у пацієнтів без структурних змін тимуса. Для хворих на міастенію без структурних змін тимуса критеріями тяжкості захворювання є зниження фагоцитарного індексу, пригнічення експресії CD8+ та посилення експресії CD50+ і CD54+. Для хворих на міастенію на фоні гіперплазії тимуса критеріями тяжкості захворювання є пригнічення експресії CD8+ та підвищення експресії CD16+, CD50+ і CD54+. Для хворих на міастенію на фоні тимоми критеріями тяжкості захворювання є зниження фагоцитарного індексу, зниження експресії CD11a+, підвищення експресії CD11b+, CD16+, CD19+, CD50+ та CD54+.

Ключові слова: міастенія, гіперплазія тимуса, тимома, імунологічний дисбаланс

Были проанализированы результаты клинико-иммунологического обследования 102 пациентов с миастенией в зависимости от структурных изменений тимуса. По данным количественной шкалы QMGS тяжелое течение заболевания наблюдалось у больных с миастенией на фоне тимомы и легкое — у пациентов без структурных изменений тимуса. Для больных с миастенией без структурных изменений тимуса критериями тяжести заболевания являются снижение фагоцитарного индекса, угнетение экспрессии CD8+ и усиление экспрессии CD50+ и CD54+. Для больных миастенией на фоне гиперплазии тимуса критериями тяжести заболевания являются снижение экспрессии CD8+ и повышение экспрессии CD16+, CD50+ и CD54+. Для больных миастенией на фоне тимомы критериями тяжести заболевания являются снижение фагоцитарного индекса, снижение экспрессии CD11a+, повышение экспрессии CD11b+, CD16+, CD19+, CD50+ и CD54+.

Ключевые слова: миастения, гиперплазия тимуса, тимома, иммунологический дисбаланс

The results of clinical and immunological examination of 102 patients with myasthenia gravis have been analyzed. Was found that the thymus structure changes affect the severity of the disease according to the indicators of QMG scale (the most severe course was in patients with myasthenia gravis+ thymoma, the easiest — in patients without structural changes in the thymus).

For patients with myasthenia gravis without structural changes of thymus criteria of the disease severity are: reduction of phagocytic index, inhibition of expression of CD8+ expression and increased CD50+ and CD54+. For patients with myasthenia + thymic hyperplasia criteria of the disease severity are: inhibition of expression of CD8+, and increased expression of CD16+, CD50+ and CD54+. For patients with myasthenia+ thymoma inhibition of: reduction of phagocytic index, inhibition of expression of CD11a+, increased expression of CD11b+, CD16+, CD19+, CD50+ and CD54+.

Key words: myasthenia gravis, the thymus hyperplasia, thymoma, immunological imbalance

Численними дослідженнями встановлений зв'язок міастенії з автоімунною патологією нервово-м'язової провідності, що виникає в результаті зв'язування антитіл з компонентами нервово-м'язового синапса, найчастіше — з ацетилхоліновими рецепторами [1, 4]

Всебічний інтерес до цієї проблеми зумовлений тим, що при міастенії розвивається ураження однієї з найголовніших в життєдіяльності людини функцій — рухової. Захворювання здебільшого проявляється патологічною стомлюваністю окремих м'язових груп, або всієї скелетної мускулатури [1, 2]

В низці прикладних досліджень підтверджено, що прогресування хвороби призводить спочатку до обмеження трудової діяльності, ранньої інвалідності, а із залученням до процесу жувальної, ковтальної, серцевої та дихальної мускулатури — підпадає під ризик і саме життя хворого [1, 2].

Відомо, що для міастенії характерний хронічний, прогресуючий перебіг, який супроводжується стійкою дисфункцією імунної та нейроендокринної системи, що спричиняє порушення в діяльності м'язової системи організму та роботі внутрішніх органів [1—3]. У зв'язку з цим певний інтерес викликає встановлення прогностичного зв'язку між імунологічними зсувами та тяжкістю перебігу захворювання залежно від структурних змін тимуса як центрального органа імуногенезу.

Мета дослідження: визначення діагностично-прогностичних імунологічних критеріїв тяжкості перебігу міастенії залежно від структурних змін тимуса.

Були узагальнені та проаналізовані результати клінічного та імунологічного обстеження 102 хворих на міастенію. Ступінь тяжкості захворювання оцінювали за допомогою кількісної шкали тяжкості клінічних проявів міастенії QMGS [5—7].

Для отримання інформації про структурний стан тимуса у хворих на міастенію проводили дослідження за допомогою апарата спіральний комп'ютерний томограф (СКТ) SeleCT SP (Marconi).

Для визначення бар'єрної функції фагоцитарних клітин методом світлової мікроскопії проводили оцінювання активності фагоцитозу нейтрофілів з подальшим визначенням фагоцитарного індексу (ФІ), фагоцитарного числа (ФЧ) й індексу завершеності фагоцитозу (ІЗФ). Як мікробний агент використовували суспензію культури *Saccharomyces cerevisiae*. Фарбування препаратів проводили методом Романовського — Гімзе. Нейтрофільні лейкоцити виділяли з лейкоцитарної суспензії периферичної крові [1, 3].

Для оцінювання експресії кластерів диференціювання CD+ на субпопуляціях T- і B-лімфоцитів використовували імунофлюоресцентний метод з використанням моноклональних антитіл, мічених FITC-барвником.

Контрольну групу склали 30 умовно здорових осіб.

Статистичне оброблення отриманих результатів було проведене за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.

За даними СКТ органів середостіння, хворі на міастенію були поділені на три групи: перша група (35 осіб) — хворі на міастенію без порушення структури тимуса (група М); друга група — 37 пацієнтів з міастенією на фоні

гіперплазії тимуса (група МГ); третя група (30 осіб) — хворі на міастенію на фоні тимоми (група МТ).

Оцінення тяжкості стану хворих досліджуваних груп за допомогою кількісної шкали клінічних проявів міастенії (QMGS) дозволило встановити різний за тяжкістю перебіг захворювання залежно від структурних змін тимуса. Зокрема, середній показник у групі М склав $15,4 \pm 4,5$ бала, в групі МГ $19,4 \pm 4,5$ бала, а в групі МТ спостерігався максимальний показник $29,8 \pm 4,36$ бала, що в 1,9 раза вище за цей показник в групі М і в 1,5 раза вище, ніж в групі МГ (рис. 1).

Тяжкість стану, бали

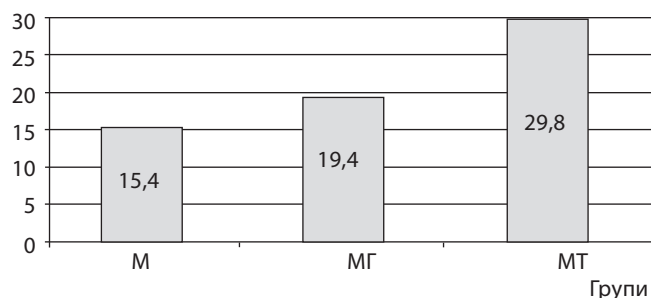


Рис. 1. Показники тяжкості стану хворих за кількісною шкалою клінічних проявів міастенії (QMGS)

Отримані дані кількісно підтверджують найтяжчий перебіг міастенічної симптоматики у хворих групи МТ, а найлегший — в групі М.

Під час вивчення показників імунного статусу було виявлено у групах М і МТ зниження ФІ (середні величини цього показника були достовірно нижчими від референтних значень у 2,3 і 2,6 раза відповідно). Водночас рівень ФІ в групі МГ достовірно не відрізнявся від аналогічного показника контрольної групи (табл. 1).

ФЧ в групі М було нижчим в 2,1 раза, в групі МТ — в 1,7 раза, а в групі МГ, навпаки, було більшим у 1,4 раза порівняно з аналогічним показником групи контролю (див. табл. 1).

ІЗФ в групах МТ і М достовірно не відрізнявся від контрольних величин, а в групі МГ — був більшим у 1,5 раза (див. табл. 1).

Таблиця 1. Показники бар'єрної функції фагоцитарних клітин у хворих досліджуваних груп

Показники	М (n = 35)	МГ (n = 37)	МТ (n = 30)	Контроль (n = 30)
ФІ	$36,5 \pm 2,7^*$	$72,14 \pm 17,5$	$32,3 \pm 2,2^*$	$82,4 \pm 7,2$
ФЧ	$1,8 \pm 0,2^*$	$5,2 \pm 0,4^*$	$2,1 \pm 0,3^*$	$3,7 \pm 0,12$
ІЗФ	$1,3 \pm 0,14$	$2,15 \pm 0,3^*$	$1,5 \pm 0,14$	$1,4 \pm 0,31$

Примітка. Тут і далі: * — $p < 0,05$

В усіх досліджуваних хворих з міастенією був виявлений дисбаланс експресії екстрацелюлярних кластерів диференціювання CD на імунних клітинах (табл. 2).

Рівень експресії CD4+ був знижений в групах М та МТ в 1,4 раза, а в групі МГ цей показник був у 1,4 раза вищий за показники контрольної групи. Найбільше пригнічення експресії CD8+ було виявлено в групах М та МГ (зниження порівняно з контролем в 4,2 раза і 3,2 раза відповідно), в групі МТ цей показник був знижений лише у 1,3 раза (див. табл. 2).

Таблиця 2. Експресія кластерів диференціювання CD+ на субпопуляціях Т- і В-лімфоцитів у хворих досліджуваних груп

Показники, %	М (n = 35)	МГ (n = 37)	МТ (n = 30)	Контроль (n = 30)
CD4+	$20,6 \pm 4,13^*$	$41,32 \pm 16,4$	$20,5 \pm 5,6^*$	$29,0 \pm 8,6$
CD8+	$6,9 \pm 2,13^*$	$8,8 \pm 5,02^*$	$13,5 \pm 1,9^*$	$28,0 \pm 2,5$
CD11a+	$71,2 \pm 8,6^*$	$83,7 \pm 6,2^*$	$66,06 \pm 8,8^*$	$97,0 \pm 2,1$
CD11b+	$56,7 \pm 7,04^*$	$89,2 \pm 4,4^*$	$62,8 \pm 3,8^*$	$19,6 \pm 6,2$
CD16+	$13,2 \pm 1,4$	$19,5 \pm 3,5^*$	$19,9 \pm 5,8^*$	$8,0 \pm 4,2$
CD19+	$20,8 \pm 4,6^*$	$18,0 \pm 0,9^*$	$30,33 \pm 8,1^*$	$14,0 \pm 2,6$
CD50+	$30,1 \pm 2,9^*$	$31,1 \pm 3,5^*$	$51,9 \pm 3,3^*$	$6,4 \pm 1,8$
CD54+	$20,02 \pm 1,4^*$	$17,7 \pm 3,4^*$	$16,4 \pm 2,2^*$	$10,2 \pm 1,1$

В обстежених пацієнтів також спостерігався виражений дисбаланс експресії CD11a+ та CD11b+, що забезпечують взаємодію між лейкоцитами і ендотеліальними клітинами, пряму цитотоксичну дію Т-лімфоцитів і анти-тілозалежну цитотоксичну дію гранулоцитів і моноцитів. У групі М експресія CD11a+ була знижена в 1,4 раза, в групі МГ — у 1,2 раза, а в групі МТ в 1,5 раза порівняно з контрольними показниками (див. табл. 2).

Експресія CD11b+, навпаки, була підвищеною в усіх групах, але найбільше — в групі МГ (в 4,6 раза порівняно з контролем), що в свою чергу може сприяти індукції агрегаційних ефектів в судинному ендотелії (див. табл. 2).

Експресія субпопуляції лімфоцитів CD16+, що мають цитотоксичність, була достовірно підвищеною порівняно з контролем в групах МГ і МТ в 2,4 та 2,5 раза відповідно. А у пацієнтів групи М цей показник достовірно не відрізнявся від контрольних значень. В усіх обстежених хворих також спостерігалось достовірне збільшення рівня експресії CD19+, що може свідчити про активацію антитілоутворення. Наприклад, у пацієнтів з міастенією на фоні тимоми цей показник збільшувався у 2,2 раза, в групі М — у 1,4 раза, а в групі МГ — у 1,3 раза порівняно з контролем (див. табл. 2).

В усіх трьох досліджуваних групах було виявлено посилення експресії CD50+ та CD54+. В групах М та МГ експресія CD50+ була більшою у 5 разів, а CD54+ — в 2 рази порівняно з контролем. В групі МТ експресія CD50+ була вищою у 8 разів, а CD54+ — у 1,6 раза порівняно з контролем (див. табл. 2).

Узагальнення даних імунологічного дослідження у хворих різних груп дозволили визначити «імунологічні портрети» міастенії залежно від структурних змін тимуса (рис. 2—4).

Для визначення наявності зв'язку між показниками тяжкості міастенії за шкалою QMGS та імунологічним дисбалансом був проведений кореляційний аналіз за допомогою розрахунку критерію кореляції Пірсона.

За даними кореляційного аналізу були встановлені достовірні зв'язки між тяжкістю захворювання в групі М та зниженням ФІ ($r = -0,7; p < 0,05$), зниженням експресії CD4+ ($r = -0,7; p < 0,05$), пригніченням експресії CD8+ ($r = -0,8; p < 0,05$), посиленням експресії CD50+ ($r = 0,9; p < 0,01$), та CD54+ ($r = 0,7; p < 0,05$).

В групі МГ тяжкість перебігу захворювання достовірно корелювала з пригніченням експресії CD8+ ($r = -0,7; p < 0,05$), підвищенням експресії CD16+ ($r = 0,8; p < 0,05$), CD50+ ($r = 0,7; p < 0,05$), та CD54+ ($r = 0,9; p < 0,01$).

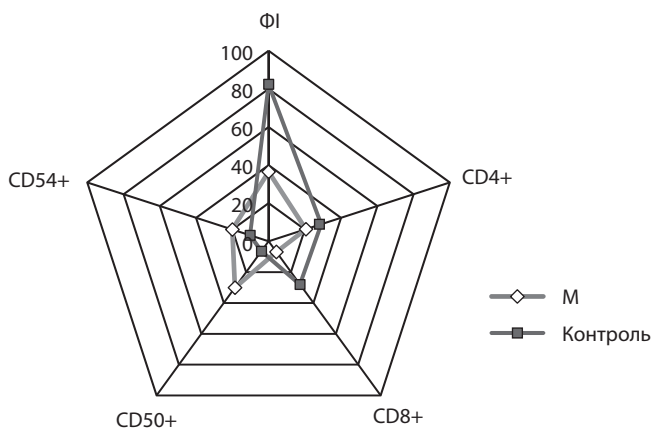


Рис. 2. Імунологічний портрет пацієнтів групи М

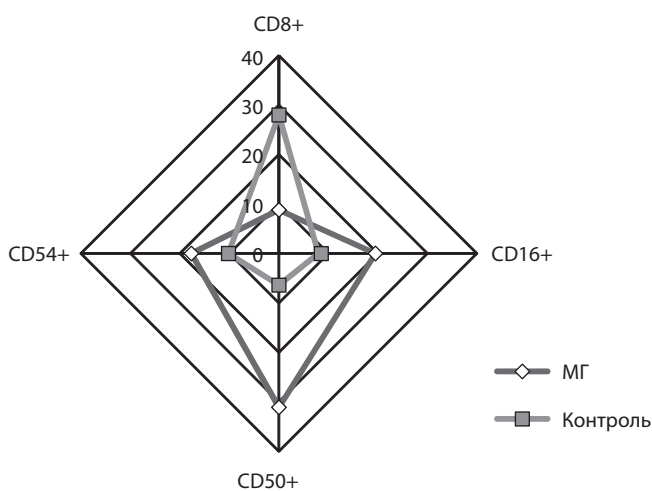


Рис. 3. Імунологічний портрет пацієнтів групи МГ

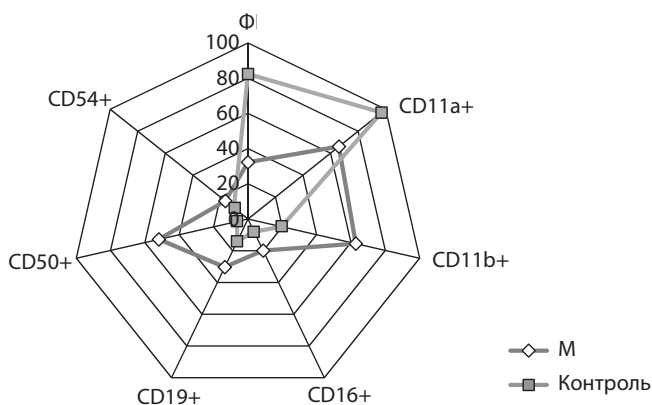


Рис. 4. Імунологічний портрет пацієнтів групи МТ

В групі МТ достовірні кореляційні зв'язки тяжкості перебігу миастенії були встановлені із зниженням ФІ ($r = -0,7$; $p < 0,05$), зниженням експресії CD11a+ ($r = -0,8$; $p < 0,05$),

підвищенням експресії CD11b+ ($r = 0,7$; $p < 0,05$), CD16+ ($r = 0,8$; $p < 0,05$), CD19+ ($r = 0,9$; $p < 0,01$), CD50+ ($r = 0,7$; $p < 0,05$), та CD54+ ($r = 0,8$; $p < 0,05$).

Результати проведеного дослідження дозволили дійти таких висновків.

Зміни структури тимуса впливають на тяжкість перебігу захворювання, що підтверджується показниками кількісної шкали QMGS (в групі МТ спостерігався максимальний показник, що в 1,9 раза вище за цей показник в групі М і в 1,5 раза вище, ніж в групі МГ).

Для хворих на миастенію без структурних змін тимуса критеріями тяжкості захворювання є зниження фагоцитарного індексу, пригнічення експресії CD8+ та посилення експресії CD50+ і CD54+.

Для хворих на миастенію на фоні гіперплазії тимуса критеріями тяжкості захворювання є пригнічення експресії CD8+ та підвищення експресії CD16+, CD50+ і CD54+.

Для хворих на миастенію на фоні тимоми критеріями тяжкості захворювання є зниження ФІ, зниження експресії CD11a+, підвищення експресії CD11b+, CD16+, CD19+, CD50+ та CD54+.

Список літератури

1. Бойко В. В., Климова Е. М., Кудревич А. Н. Лечение миастении с учетом иммунофизиологических фенотипов. Харьков: Изд-во Шейниной Е. В., 2008. 424 с.
2. Иммунологическая характеристика различных видов миастении и тимом / [В. В.Бойко, Е. М. Климова, Ю. П. Костя, А. П. Самойлова] // Харківська хірургічна школа. 2013. № 6 (63). С. 33—34.
3. Клинико-иммунологические особенности у пациентов с миастенией в зависимости от структуры тимуса / [Е. Л. Товажнянская, Е. М. Климова, А. П. Самойлова и др.] // Неврология и нейрохирургия. 2015. № 4. С. 15—23.
4. Современные взгляды на диагностику и лечение миастении [Электронный ресурс] / В. В. Бойко, Н. П. Волошина, О. В. Егоркина [и др.] // НейроNews. 2009. Режим доступа: <http://neuronews.com.ua/page/sovremennye-vzglyady-na-diagnostiku-i-lechenie-miastenii>.
5. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia / E. Kertya, A. Elsaia, Z. Argovc [et al.] // European Journal of Neurology. 2014. № 2. P. 687—693. DOI: 10.1111/ene.12359
6. International consensus guidance for management of myasthenia gravis [Electronic Resource] / [Donald B. Sanders, Gil I. Wolfe, Michael Benatar et al.] // Neurology. 2016. URL: <http://www.neurology.org/content/early/2016/06/29/WNL.0000000000002790.full.pdf+html>.
7. The quantitative myasthenia gravis score: comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers / [C. Barnett, H. Katzberg, M. Nabavi, V. Brill] // J Clin Neuromuscul Dis. 2012. Vol. 13 (4). P. 201—205.

Надійшла до редакції 16.03.2017 р.

САМОЙЛОВА Ганна Петрівна, асистент кафедри неврології № 2 Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна; e-mail: samoylova-hanna@i.ua

SAMOILOVA Hanna, Assistant of Department of Neurology № 2 of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: samoylova-hanna@i.ua