

# Нейрофізіологічні та імунологічні показники у хворих на міастенію залежно від структурних змін тимуса

О.Л. Товажнянська, Г.П. Самойлова  
Харківський національний медичний університет

**Резюме.** На підставі аналізу та узагальнення результатів клініко-нейрофізіологічного обстеження 101 хворого з міастенією простежено залежність між виникненнями структурних змін у тимусі, тяжкістю стану хворих (згідно з класифікацією MGFA та показника бальної оцінки за шкалою QMGS), зниженням амплітуди негативної фази М-відповіді та зростанням показника декремент-тесту за даними електроміографії. В усіх хворих із міастенією було визначено порушення первинного імунітету, яке характеризувалося зниженням показників фагоцитарного індексу та фагоциторного числа у хворих із міастенією без структурних змін у тимусі та на тлі тимоми. Водночас міастенія у поєднанні з гіперплазією тимуса супроводжувалася підвищенням показників фагоцитарного числа та індексу завершеності фагоцитозу. Отримані дані свідчили про негативний вплив морфологічних порушень тимуса та імунологічних порушень на перебіг захворювання й нервово-м'язову передачу імпульсів.

**Ключові слова:** міастенія, тимома, гіперплазія тимуса, система фагоцитозу, електроміографія.

Міастенія — органоспецифічна автоімунна патологія, при якій у більшості пацієнтів відбувається вироблення антитіл (АТ) до нікотинних рецепторів ацетилхоліну, а у деяких випадках відзначається вироблення АТ й до м'язовоспецифічної тирозинкінази і до рецептора ліпопротеїнів низької щільності [1].

Збільшуючи швидкість деградації холінорецепторів, АТ порушують функцію нервово-м'язового синапсу [2, 3]. Внаслідок цього розвивається специфічна клінічна картина захворювання, провідним синдромом якої є патологічна м'язова втомлюваність. Незважаючи на спільність провідної симптоматики, кожний окремих випадок міастенії характеризується різним обсягом уражених м'язів (очна та генералізована форма захворювання), різною вираженістю м'язової втомлюваності та стану хворого (легка, середня та тяжка форми захворювання), різним перебігом та темпами прогресування хвороби. Тому подальшого вивчення потребує питання встановлення чинників та механізмів, які обумовлюють різноманітність клінічної картини та перебігу захворювання.

Труднощі ранньої діагностики і своєчасної адекватної терапії хвороби дослідниками частково пов'язуються із варіабельністю патології тимуса, яка в 70-75% випадків виявляється у хворих на міастенію, та порушеннями імунної відповіді [4, 5]. Але до сьогодні досі остаточно не з'ясовані зв'язки між змінами структури тимуса, клініко-нейрофізіологічними особливостями міастенії та порушеннями імунних реакцій.

**Мета дослідження** — вивчення особливостей клінічного перебігу і порушення нервово-м'язової передачі в поєднанні з імунологічним дисбалансом у пацієнтів із міастенією залежно від структурних змін тимуса.

## Матеріали та методи

Нами були узагальнені та проаналізовані результати клініко-нейрофізіологічного обстеження 101 хворого з міастенією (62 жінки і 39 чоловіків віком від 18 до 69 років). Залежно від структурних змін тимуса всі хворі були розділені на 3 групи.

У першу групу (М) увійшли 35 пацієнтів із міастенією (19 жінок і 16 чоловіків), у яких

комп'ютерна томографія (КТ) вилочкової залози не виявила змін структури тимуса. Другу групу (МГ) склали 36 пацієнтів (26 жінок і 10 чоловіків), у яких міастенія супроводжувалася гіперплазією тимуса за даними КТ. У третю групу (МТ) увійшли 30 хворих (17 жінок і 13 чоловіків) із міастенією на тлі тимоми за даними КТ-дослідження.

Ступінь важкості захворювання оцінювався за допомогою кількісної шкали важкості клінічних проявів міастенії QMGs та клінічної класифікації Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA 2001) [1, 5, 6]. Контрольну групу склали 30 умовно здорових осіб.

Дослідження нервово-м'язової передачі проводили, використовуючи 4-канальний електронейроміограф «Нейро-МВП» фірми «Нейрософт». Оцінка нервово-м'язової передачі проводилася на підставі аналізу стандартного декремент-тесту: амплітуди негативної фази М-відповіді, величини декременту — зменшення амплітуди п'ятої М-відповіді відносно першої (у відсотках) при низькочастотній (3 імпл/с) непрямій супрамаксимальній стимуляції *m. abductor digiti minimi* та *m. orbicularis oculi*.

Для визначення бар'єрної функції фагоцитуючих клітин методом світлової мікроскопії проводили оцінку активності фагоцитозу нейтрофілів із подальшим визначенням фагоцитарного індексу (ФІ), фагоцитарного числа (ФЧ) і індексу завершеності фагоцитозу (ІЗФ). Як мікробний агент використовували суспензію культури *Saccharomyces cerevisiae*. Забарвлення препаратів проводили методом Романовського-Гімзе. Нейтрофільні лейкоцити виділялися з лейкоцитарної суспензії периферичної крові.

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6. Розраховувалися середні значення показників і помилки середніх. Як критерій значущості відмінності вибірок використовувався параметричний критерій Стьюдента. Відмінності вважалися вірогідними при  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Аналіз даних клініко-неврологічного та анамнестичного обстеження показав, що у хворих із міастенією без структурних змін тимуса за даними КТ-дослідження (група М)

дебют захворювання в середньому спостерігався у віці  $26,3 \pm 6,6$  року. У неврологічному статусі переважала генералізована симптоматика (в 93% випадків). У 20 (57,2%) пацієнтів превалювало ураження скелетної мускулатури зі зниженням сили м'язів у кінцівках до 3,5 балів, у 12 (34,3%) хворих — орофарингіальних м'язів із розвитком дисфонії, зниженням екскурсії м'якого піднебіння, утрудненням ковтання. Згідно з клінічною класифікацією MGFA, важкість стану пацієнтів на момент госпіталізації відповідала у 20 (57,2%) пацієнтів — 2А класу, у 12 (34,3%) пацієнтів — 2В класу і у 3 (8,5%) хворих — 3В класу. Середній показник за шкалою QMGs у даній групі склав  $13,4 \pm 1,9$  бала. При проведенні ЕМГ було визначено зниження відносно контрольних показників амплітуди негативної фази М-відповіді в 1,5 раза в *m. orbicularis oculi* й в 1,1 раза в *m. abductor digiti minimi*. Показник декременту у хворих даної групи склав  $34,16 \pm 3,2\%$  (табл. 1).

Міастенія у сполученні з гіперплазією тимуса (група МГ) частіше спостерігалася у жінок (співвідношення жінки:чоловіки склало 2:1), але маніфестувала у  $28,5 \pm 6,4$  року незалежно від статі. У 26 хворих цієї групи превалювало ураження бульбарної та окулярної груп м'язів (птоз повік, зниження екскурсії м'якого піднебіння, утруднене ковтання), у 10 пацієнтів — слабкість у скелетних м'язах зі зниженням сили м'язів верхніх кінцівок до 3,5 балів, нижніх — до 3,0 балів. Згідно з клінічною класифікацією MGFA, важкість стану пацієнтів на момент госпіталізації відповідала 2А класу у 6 (16,7%) пацієнтів, 2В класу — у 26 (72,2%) хворих, 3А класу — у 4 (11,1%) пацієнтів. Середній показник за шкалою QMGs у хворих групи МГ склав  $19,7 \pm 2,8$  бала. Нейрофізіологічними ознаками захворювання у хворих групи МГ було зниження амплітуди негативної фази М-відповіді в *m. orbicularis oculi* у 1,7 разів, в *m. abductor digiti minimi* — 1,2 раза відносно контрольних показників. Величина декременту складала  $40,82 \pm 19,4\%$  (табл. 1).

У хворих групи МТ міастенія мала більш пізній дебют (маніфестація захворювання у віці  $48,3 \pm 9,7$  року) та більш тяжкий перебіг порівняно з пацієнтами інших груп. Згідно з клінічною класифікацією MGFA, тяжкість стану пацієнтів на момент госпіталізації відповідала 3А класу у 7 (23,3%) пацієнтів, 3В класу — у 13 (43,6%) хворих, 4А класу — у 6 (20%) пацієнтів, 5 класу — у 4 (13,1%) хворих. А середній по-

казник за шкалою QMGS склав  $32,9 \pm 4,2$  бала. У хворих цієї групи на тлі вираженої м'язової слабкості скелетної мускулатури (середні показники м'язової сили верхніх та нижніх кінцівок склали 2,5 бали) відмічалась слабкість орофарингіальних (зниження екскурсії м'якого піднебіння, утруднене ковтання, дисфонія) та дихальних м'язів. За важкістю стану 4 хворих потребували переведення на ШВЛ. При проведенні ЕМГ визначалося найбільше зменшення амплітуди негативної фази М-відповіді (в *m. orbicularis oculi* у 2 рази, в *m. abductor digiti minimi* в 1,3 рази) та найвищий показник декременту ( $49,02 \pm 5,8\%$ ) порівняно не тільки з показниками контрольної групи, а й з ЕМГ-даними хворих інших груп (табл. 1).

При вивченні показників імунного статусу, в групі пацієнтів із М і МТ було виявлено зниження ФІ порівняно з референтними значеннями (в 2,3 і 2,5 рази відповідно). Водночас ФЧ і ІЗФ у цих групах вірогідно не відрізнялися від показників контрольної групи. У групі хворих із МГ фагоцитарне число перевищувало контрольні величини у 4 рази, а ФІ вірогідно не відрізнявся від референтних значень. Також спостерігалася деяка активація ІЗФ (табл. 2).

**Таблиця 1** Показники амплітуди негативної фази М-відповіді та декремент-тесту у хворих із міастенією залежно від структурних змін тимуса

Показники	Міастенія (група М) n=35	Міастенія + гіперплазія тимуса (група МГ) n=36	Міастенія + тимома (група МТ) n=30	Контрольна група (К) n=30
Амплітуда негативної фази М-відповіді <i>m. orbicularis oculi</i> , мВ	$0,62 \pm 0,2^{*\beta}$	$0,53 \pm 0,2^{*\alpha}$	$0,44 \pm 0,2^{*\epsilon}$	$0,9 \pm 0,2^{\beta\alpha\epsilon}$
Амплітуда негативної фази М-відповіді <i>m. abductor digiti minimi</i> , мВ	$4,18 \pm 1,1^{*\beta}$	$4,13 \pm 1,2^{*\alpha}$	$3,96 \pm 1,1^{*\epsilon}$	$5,1 \pm 0,2^{\beta\alpha\epsilon}$
Показник декремент-тесту, %	$34,16 \pm 3,2^{*\beta}$	$40,82 \pm 19,4^{*\alpha}$	$49,02 \pm 5,8^{*\epsilon}$	$11,3 \pm 0,2^{\beta\alpha\epsilon}$

Примітки. \* —  $p < 0,05$  — відносно показників групи М і МТ; # —  $p < 0,05$  — відносно показників групи М і МГ; & —  $p < 0,05$  — відносно показників групи МГ і МТ; β —  $p < 0,05$  — відносно показників групи М і К; α —  $p < 0,05$  — по відношенню до показників групи МГ і К; ε —  $p < 0,05$  — відносно показників групи МТ і К.

**Таблиця 2** Показники первинного імунітету у хворих на міастенію залежно від структурних змін тимуса

Показник	Контроль	1-а група — М	2-а група — МГ	3-я група — МТ
ФІ, %	$82,4 \pm 7,2$	$35,2 \pm 4,9^*$	$79,4 \pm 6,9$	$32,4 \pm 2,6^*$
ФЧ	$3,7 \pm 0,12$	$1,9 \pm 0,3^*$	$5,2 \pm 0,4^*$	$2,1 \pm 0,5^*$
ІЗФ	$1,4 \pm 0,31$	$1,3 \pm 0,2$	$2,16 \pm 0,8^*$	$1,5 \pm 0,2$

Примітка. \* —  $p < 0,01$  порівняно з контрольними показниками.

При співставленні клінічних, електроміографічних та імунологічних даних залежно від структурних змін тимуса було встановлено, що міастенія без структурних змін у тимусі характеризувалася переважним ураженням скелетної мускулатури, більш легким станом хворих (за даними шкали QMGS) та менш вираженими змінами ЕМГ-показників порівняно з хворими інших груп, що супроводжувалося порушеннями первинного імунітету зі зниженням показників фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа. У переважній кількості пацієнтів цієї групи (57,2%) важкість стану відповідала 2А класу за класифікацією MGFA, що свідчило про більш легкий перебіг захворювання. Також було простежено певну клініко-нейрофізіологічну дисоціацію. В клінічній картині превалювало ураження скелетної мускулатури, проте зміни ЕМГ-показників у скелетних м'язах були менш виражені порівняно з ЕМГ-показниками в орофарингеальних м'язах (див. табл. 1).

У хворих із міастенією у поєднанні з гіперплазією тимуса вираженість клінічних проявів й тяжкість стану хворих були прямо пропорційно пов'язані з погіршенням нейрофізіологічних показників. Так, превалювання ураження бульбарної та окулярної груп м'язів над скелетною мускулатурою супроводжувалося більш вираженим зниженням амплітуди негативної фази М-відповіді у відповідних м'язах. Більш тяжкий перебіг захворювання за даними бальної оцінки за шкалою QMGS поєднувався з більш високими показниками декремент-тесту. Порушення первинного імунітету у хворих даної групи характеризувалося підвищенням показників фагоцитарного числа та ІЗФ у поєднанні з нормальними показниками ФІ. Згідно з клінічною класифікацією MGFA, тяжкість стану у більшості хворих даної групи (72,2%) відповідала 2В класу.

Пацієнти групи МТ відрізнялися від хворих інших груп пізнішим дебютом міастенії, важким перебігом захворювання (середній показник за шкалою QMGS був вищим у 2,5 та 1,8 рази, ніж у хворих із міастенією без структурних змін у тимусі та гіперплазією тимуса відповідно) та найбільшими порушеннями показників нервово-м'язової пе-

редачі (див. табл. 1). Тяжкість стану у більшості хворих (63,6%) відповідала 3B-4A класу за клінічною класифікацією MGFA. Порушення первинного імунітету у хворих даної групи характеризувалося зниженням показників ФІ та ФЧ.

Узагальнюючи отримані дані, було встановлено, що клініко-нейрофізіологічні порушення у пацієнтів із міастенією залежали від структурних змін тимуса. Було простежено пряму залежність між виникненнями структурних змін у тимусі, тяжкістю стану хворих (згідно з класифікацією MGFA та показника бальної оцінки за шкалою QMGS), зниженням амплітуди негативної фази М-відповіді та зростанням показника декремент-тесту за даними електроміографії, що свідчить про негативний вплив морфологічних порушень тимуса на перебіг захворювання та нервово-м'язову передачу імпульсів. Визначене значне зниження амплітуди негативної фази М-відповіді на тлі високих показників декремент-тесту можна вважати маркером важкого перебігу захворювання. В усіх хворих із міастенією спостерігалось порушення первинного імунітету. У хворих із міастенією без структурних змін у тимусі та на тлі тимому визначалося зниження показників ФІ та ФЧ. Водночас міастенія у поєднанні з гіперплазією тимуса супроводжувалася підвищенням показників ФЧ та ІЗФ при нормальних показниках ФІ.

## Висновки

Аналізуючи наведені вище дані, можна зробити такі висновки:

1. Визначені клініко-нейрофізіологічні та імунологічні особливості свідчать про зв'язок морфологічних порушень тимуса та порушень у системі фагоцитозу, їх сумісний не-

гативний вплив на перебіг захворювання, тяжкість стану хворих (за шкалою QMGS та класифікацією MGFA) та стан нервово-м'язової передачі імпульсів.

2. Найбільша важкість захворювання (з переважанням ураження бульбарної групи м'язів) поєднується із наявністю у хворих тимому, а найменша спостерігається у хворих без структурних змін тимуса (згідно з даними КТ).
3. Міастенія без структурних змін в тимусі характеризується менш вираженими змінами ЕМГ-показників, а наявність тимому призводить до значних порушень нервово-м'язової передачі імпульсів (за даними зниження амплітуди М-відповіді та збільшення показника декремент-тесту).

## Список використаної літератури

1. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia/ E. Kertya [et al.] // European Journal of Neurology. — 2014. — № 2. — P. 687-693.
2. Regulatory and pathogenic mechanisms in human autoimmune myasthenia gravis / R. Le Panse [et al.] // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2008. — № 1132. — P. 135-142.
3. Romi F. Myasthenia gravis: disease severity and prognosis / F. Romi, N.E. Gilhus, J.A. Aarli // Acta Neurol. Scand. — 2006. — Vol.183. — P. 24-25.
4. Клинико-иммунологические особенности у пациентов в зависимости от структуры тимуса / [Е.Л. Товажнянская, Е.М. Климова, А.П. Самойлова и др.] // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. — 2015. — № 4 (28). — С. 15-23.
5. Особенности иммунофизиологических реакций у больных при различных клинических типах миастении / Е.М. Климова [и др.] // Харківська хірургічна школа. — 2014. — № 3 (66). — С. 46-52.
6. Школьник В.М. Миастения: что нам известно сегодня? [Электронный ресурс] / В.М. Школьник, А.И. Кальбус, О.Д. Шульга // Здоров'я України. — 2010. — Режим доступу до ресурсу: [http://health-ua.com/pics/pdf/ZU\\_2010\\_Nevro\\_3/10-11.pdf](http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2010_Nevro_3/10-11.pdf)

Надійшла до редакції 19.07.2016 р.

## NEUROPHYSIOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES IN PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS, DEPENDING ON THE STRUCTURAL CHANGES OF THE THYMUS

E.L. Tovazhnyanska, H.P. SamoiloVA

### Abstract

On the basis of analyzing and summarizing the results of the clinical and neurophysiological examination of 101 patients with myasthenia a relationship between the structural changes in the thymus, the severity of the patients state (according to MGFA classification and QMGS scale score), the negative phase of the M-response amplitude reduction and increasing decrement-test (according to electromyography) were revealed. In all patients with myasthenia gravis have been identified primary immunity violations, which were characterized by a decrease of phagocytic index and phagocytic number in the patients with myasthenia gravis without structural changes in the thymus and thymoma background. At the same time the combination of myasthenia and thymic hyperplasia was accompanied by an increase of the phagocytic index and index of completion of phagocytosis. The data showed the negative impact of morphological thymus disorders and immunological disorders in the course of the disease and neuromuscular transmission of impulses.

**Keywords:** myasthenia gravis, thymoma, thymic hyperplasia, system of phagocytosis, electromyography.