

О.І. Кальбус

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», Дніпро

Прогнозування тяжкості перебігу міастенії

Мета — розробка прогностичної моделі тяжкого перебігу міастенії (ТПМ) з урахуванням клінічних проявів та імунологічного типу захворювання. **Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 182 пацієнти з міастенією: 147 (80,8%) — з генералізованою, 35 (19,2%) — з очною формою захворювання. Для оцінки клінічної форми, класу та підкласу міастенії використовували класифікацію MGFA. Ступінь тяжкості міастенії визначали за шкалою QMG. Визначали рівень антитіл до рецепторів ацетилхоліну (AChR-AB) та м'язово-специфічної тирозинкінази (MuSK-AB), наявність антитіл до титину та SOX1. Проводили оцінку якості життя за шкалою MGQOL-15, повсякденної активності за шкалою MG-ADL, рівня втомлюваності за шкалою FSS. **Результати.** AChR-AB виявлено у 124 (68,1%) пацієнтів (у 73,5% з генералізованою та у 45,7% — з очною формою), до MuSK — у 16 (8,8%), до титину — у 53 (29,1%), до SOX1 — у 10 (5,5%). Середній показник оцінки в загальній вибірці за шкалою MG-ADL становив 5,0 (3,0–8,0), FSS — 43,0 (30,0–54,0), MGQOL-15 — 21,5 (9,0–33,0) бала. За даними ROC-аналізу з усіх зазначених показників найкращі операційні характеристики (найвищу чутливість і специфічність, AUC) має титр AChR-AB. Його здатність щодо прогнозу ТПМ можна оцінити як дуже добру (чутливість 70,59; специфічність 90,30; AUC 0,835; $p < 0,001$). Він може бути використаний для прогнозу ТПМ (>17 балів за шкалою QMG). При титрі AChR-AB >6,9 нмоль/л відношення шансів ТПМ порівняно з пацієнтами з нижчим титром AChR-AB становить 22,35 (95% довірчий інтервал 6,98–71,56; $p < 0,001$). ТПМ (>17 балів за шкалою QMG) за ранговим кореляційним аналізом пов'язаний із титром AChR-AB ($p = 0,34$; $p < 0,001$), MGQOL-15 ($p = 0,41$; $p < 0,001$), MG-ADL ($p = 0,41$; $p < 0,001$), FSS ($p = 0,36$; $p < 0,001$). **Висновки.** Титр AChR-AB >6,9 нмоль/л є предиктором ТПМ. Прогностичного значення титру MuSK-AB, наявності антитіл до титину, SOX1 для ТПМ не встановлено.

Ключові слова: міастенія, прогноз, тяжкий перебіг, антитіла, рецептори ацетилхоліну, MuSK, титин, SOX1, QMG.

Вступ

Міастенія — відносно нечасте аутоімунне захворювання з невизначеною етіологією, що характеризується ураженням нервово-м'язових синапсів переважно внаслідок вироблення аутоантитіл до рецепторів ацетилхоліну (AChR-AB) або до специфічного ферменту — м'язово-специфічної тирозинкінази (MuSK-AB) (Engel A.G. (Ed.), 2012; Кальбус О.І., 2019а). Міастенія, як і більшість неврологічних захворювань, впливає на психоемоційний стан хворих, погіршує якість життя, нерідко призводить до професійної, соціальної дезадаптації, інвалідизації, незважаючи на хороший прогноз захворювання загалом при адекватному лікуванні (Kulaksizoglu I., 2007; Blum S. et al., 2015; Breiner A. et al., 2016; Vinge L. et al., 2018). Загальна захворюваність на міастенію становить 1,7–10,4 випадку на 100 тис. населення на рік (Carr A.S. et al., 2010; Andersen J.B. et al., 2014; Blum S. et al., 2015; Breiner A. et al., 2016). В Україні поширеність міастенії досягає 5,16 випадку на 100 тис. населення на рік (Кальбус О.І., 2019б).

На сьогодні в більшості країн світу використовують класифікацію міастенії за MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) 2001 р., відповідно до якої виділяють 5 класів захворювання: I — очна (ОФ), II–V — генералізована форма (ГФ). Класи II–IV розподіляють на два підкласи: А — з домінуванням слабкості та патологічної стомлюваності м'язів кінцівок, В — з домінуванням слабкості та патологічної стомлюваності бульбарних та/чи орофациальних м'язів (Engel A.G. (Ed.), 2012). Ця класифікація, незважаючи на зручність і простоту використання, не завжди враховує індивідуальні прояви тих чи інших симптомів у кожного окремого хворого. Для глибшої кількісної оцінки можна використовувати шкалу кількісної оцінки міастенії (Quantitative Myasthenia Gravis — QMG) (Varohn R. et al., 1998). Оцінку тяжкості міастенії за кількісною шкалою в Україні в рутинній практиці майже не проводять. Проте використання цієї шкали є перспективним для об'єктивної оцінки тяжкості захворювання та її змін при виборі лікування, оцінці його ефективності, зміні лікувальних підходів. Крім того, результати оцінки стану хворих за цією шкалою можна використовувати для розроблення прогностичних моделей перебігу міастенії.

Мета — розроблення прогностичної моделі тяжкого перебігу міастенії (ТПМ) з урахуванням клінічних проявів та імунологічного типу захворювання.

Об'єкт і методи дослідження

У період 2014–2017 рр. проведено обстеження 182 хворих на міастенію: 147 (80,8%) — з ГФ, 35 (19,2%) — з ОФ. Для оцінки клінічної форми, класу та підкласу міастенії використовували класифікацію MGFA. Ступінь тяжкості міастенії визначали кількісно за шкалою QMG.

Пацієнтам визначали рівень AChR-AB та MuSK-AB методом імуноферментного аналізу (ELISA), наявність антитіл до титину та SOX1 методом непрямой імунофлюоресценції. Проводили оцінку якості життя за шкалою оцінки якості життя при міастенії (Myasthenia Gravis Quality of Life — MGQOL)-15, повсякденної активності — за шкалою повсякденної активності при міастенії (Myasthenia Gravis Activity of Daily Living — MG-ADL), рівня втомлюваності — за шкалою оцінки втомлюваності (Fatigue Severity Scale — FSS) (Wolfe G. et al., 1999; Jaretski A. et al., 2000; Burns T. et al., 2016).

При математичній обробці даних використовували методи параметричної та непараметричної статистики. Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програмних продуктів «Microsoft Excel», «Statistica 6.1». ROC-аналіз виконували за допомогою «MedCalc Statistical Software».

Результати та їх обговорення

Серед обстежених 128 (70,3%) жінок та 54 (29,7%) чоловіки. У пацієнтів із міастенією ГФ визначено статистично значущо більшу частку чоловіків порівняно з ОФ ($p = 0,027$). Однак статистично значущих розбіжностей у загальній структурі обстежених за статтю між класами та підкласами захворювання не виявлено ($p > 0,05$). Вік хворих на момент обстеження становив 18–83 років (середній вік — 52,0 (34,0–65,0) року).

AChR-AB виявлено у 124 (68,1%) хворих (у 73,5% з ГФ та у 45,7% — з ОФ).

Другим маркером за частотою є MuSK-AB, що виявлено у 16 (8,8%) хворих загальної вибірки. Зазначені антитіла не виявлено у хворих на міастенію ОФ.

Антитіла до титину виявлено у 53 (29,1%) обстежених. Зазначені антитіла не виявлено у хворих на міастенію ОФ. Антитіла до SOX1 діагностовано у 10 (5,5%) обстежених із загальної вибірки з наявною міастенією ГФ.

Середній показник за шкалою MG-ADL становив 5,0 (3,0–8,0), за FSS — 43,0 (30,0–54,0), за MGQOL-15 — 21,5 (9,0–33,0) бала.

При аналізі інтенсивності захворювання (рис. 1) за балами QMG (0–9 — легкий, 10–16 — помірний, ≥ 17 — виражений ступінь) в усіх хворих I класу та переважної частки (90,4%) II класу встановлено легкий, III та IV класу — переважно помірний (87,5 та 51,6% відповідно) ступінь тяжкості міастенії ($p < 0,001$).

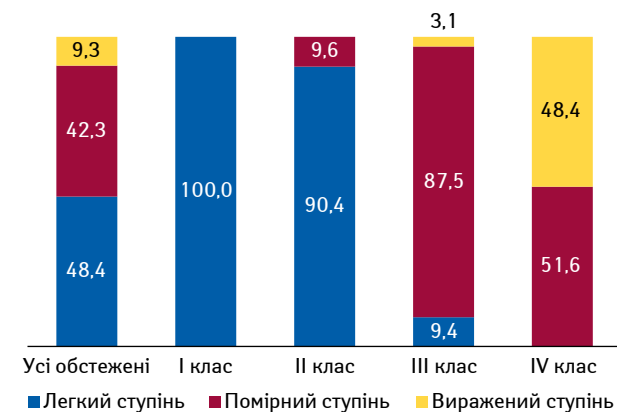


Рис. 1. Розподіл обстежених за ступенем міастенії (за балами QMG) залежно від класу захворювання (%)
Розбіжності між класами — $p < 0,001$ за критерієм χ^2 .

Для оцінки здатності імунологічних маркерів (AchR-AB, MuSK-AB, антитіл до титину, SOX1) щодо прогнозу ТПМ проводили ROC (Receiver Operating Characteristic)-аналіз.

ТПМ визначали за шкалою QMG ≥ 17 балів. До аналізу включені як характеристики наявності AchR-AB та MuSK-AB, так і титри відповідних імунологічних маркерів.

ROC-аналіз оцінки можливостей досліджуваних антитіл щодо прогнозу вираженого ступеня захворювання наведено у табл. 1 та на рис. 2–4.

Таблиця 1. Оцінка можливостей прогнозування ТПМ за наявністю та рівнями AchR-AB і MuSK-AB, наявністю антитіл до титину та SOX1 (операційні характеристики за даними ROC-аналізу)

Антитіла	AUC	SE AUC	95% ДІ AUC	p	Чутливість	Специфічність	ОТВ
Титр AchR-AB	0,835	0,065	0,707–0,963	<0,001	70,59	90,30	>6,9
Наявність AchR-AB	0,611	0,044	0,524–0,698	0,012	88,24	33,94	>0
Титр MuSK-AB	0,514	0,033	0,450–0,579	0,660	94,12	1,82	$\leq 6,7$
Наявність MuSK-AB	0,516	0,032	0,454–0,578	0,610	94,12	9,09	≤ 0
Наявність антитіл до титину	0,563	0,051	0,463–0,663	0,214	82,35	30,30	≤ 0
Наявність антитіл до SOX1	0,535	0,041	0,454–0,615	0,401	11,76	95,15	>0

Тут і далі: AUC (Area Under Curve) – площа під ROC-кривою; SE (Standard Error) – стандартна похибка; ОТВ – оптимальна точка відсікання.

Як видно (див. табл. 1), площі під ROC-кривою практично усіх досліджених імунологічних маркерів $< 0,6$ ($p > 0,05$), отже, вони мають незадовільні характеристики прогностичної цінності щодо прогнозу ТПМ. Виняток становлять наявність AchR-AB та їх титр.

Найкращі операційні характеристики (найвищу чутливість і специфічність, AUC) має титр AchR-AB, його здатність щодо прогнозу ТПМ можна оцінити як дуже добру (чутливість 70,59; специфічність 90,30; AUC 0,835; $p < 0,001$). Наявність AchR-AB має середні операційні характеристики для прогнозу ТПМ (чутливість 88,24; специфічність 33,94; AUC 0,611; $p = 0,044$). Наявність AchR-AB має при достатньо високій чутливості низьку специфічність прогнозу. Ця закономірність визначається і для MuSK-AB. Наявність антитіл до SOX1, навпаки, при достатньо високій специфічності має низьку чутливість прогнозу.

За допомогою ROC-аналізу проводили порівняння прогностичної сили досліджуваних імунологічних маркерів. Порівняння усіх ROC-кривих (див. рис. 4) показало статистично значущі розбіжності між титром AchR-AB та іншими маркерами ($p < 0,01$). Порівняння наявності AchR-AB і титру цього маркера свідчить про те, що різниця між площами під ROC-кривими становить 0,224 (95,0% ДІ 0,159–0,290; $p < 0,001$).

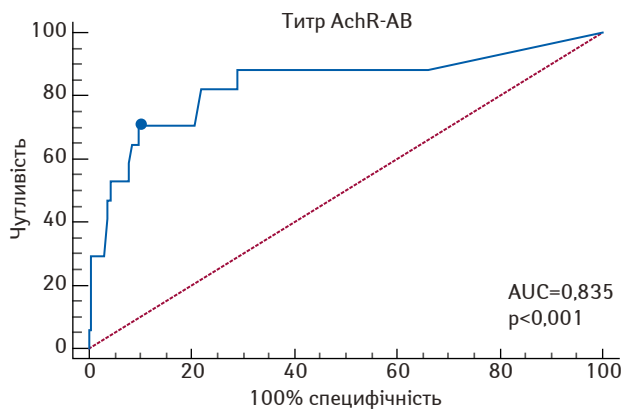


Рис. 2. ROC-крива прогнозування ТПМ на підставі визначення титру AchR-AB

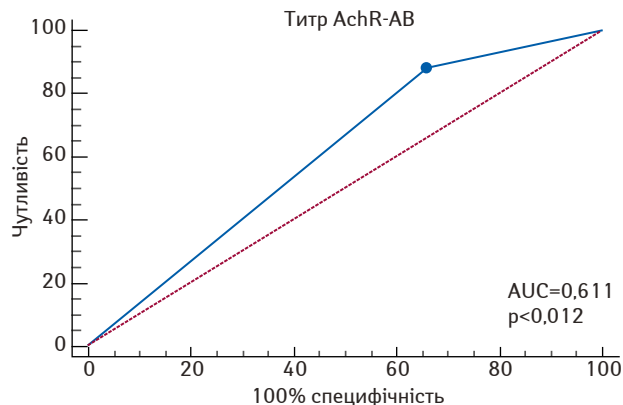


Рис. 3. ROC-крива прогнозування ТПМ на підставі визначення наявності AchR-AB

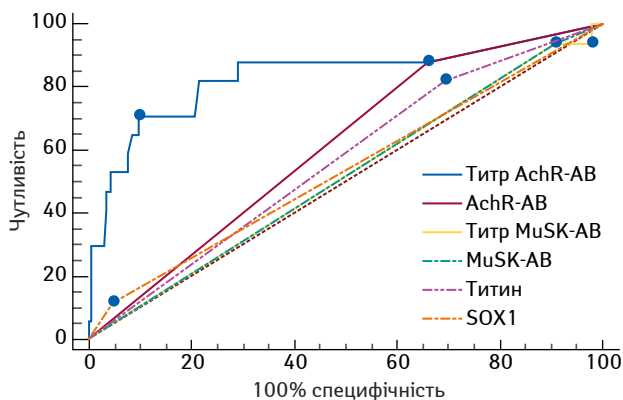


Рис. 4. ROC-криві прогнозування ТПМ за наявністю (титром) AchR-AB, MuSK-AB, антитіл до титину та SOX1

Отже, лише титр AchR-AB може бути використаний для прогнозу ТПМ (≥ 17 балів за шкалою QMG).

ОТВ, яку можна використовувати як критичний рівень імунологічного маркера для прийняття рішення щодо прогнозу ТПМ, становить $> 6,9$ (див. табл. 1, рис. 5).

При рівні титру AchR-AB $> 6,9$ відношення шансів (ВШ) ТПМ у хворих на міастенію порівняно з пацієнтами з нижчим рівнем титру AchR-AB становить 22,35 (95,0% ДІ 6,98–71,56; $p < 0,001$). ТПМ (≥ 17 балів за шкалою QMG) за ранговим кореляційним аналізом пов'язаний із титром AchR-AB ($p = 0,34$; $p < 0,001$), MGQOL-15 ($p = 0,41$; $p < 0,001$), MG-ADL ($p = 0,41$; $p < 0,001$), FSS ($p = 0,36$; $p < 0,001$).

Для оцінки ймовірності ТПМ проведено простий та множинний логістичний регресійний аналіз з показниками, які потенційно можна використовувати як предиктори, зокрема титр AchR-AB, середні показники оцінки за шкалами MGQOL-15, MG-ADL та FSS.

Для шкал MGQOL-15, MG-ADL та FSS за даними ROC-аналізу визначені точки відсікання — критичні значення результатів, при яких досягається максимальна прогностична цінність показника для про-

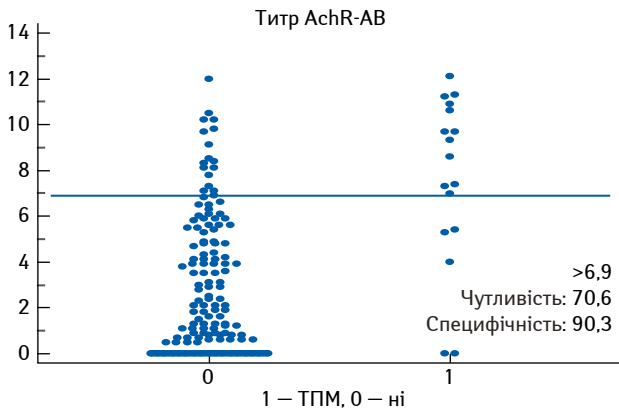


Рис. 5. ОТВ титру AchR-AB для прогнозу ТПМ

гнозу ТПМ (табл. 2). Для шкал MGQOL-15, MG-ADL та FSS відповідні значення становили >30; >7 та >49 балів.

Таблиця 2. Оцінка можливостей прогнозування ТПМ за шкалами MGQOL-15, MG-ADL та FSS (операційні характеристики за даними ROC-аналізу)

Шкала	AUC	SE AUC	95% ДІ AUC	p	Чутливість	Специфічність	ОТВ
MGQOL-15	0,903	0,030	0,844–0,962	<0,001	88,24	76,36	>30
MG-ADL	0,902	0,027	0,850–0,954	<0,001	94,12	78,66	>7
FSS	0,854	0,032	0,792–0,916	<0,001	94,12	73,33	>49

Показники за шкалами MGQOL-15, MG-ADL та FSS переведені у бінарний вигляд відносно порогового прогностичного рівня і для них розраховано ВШ (табл. 3). Розрахунки показали, що високі шанси на ТПМ мають хворі з MGQOL-15 >30 балів (ВШ 24,23; 95,0% ДІ 5,31–110,62), MG-ADL >7 балів (ВШ 57,33; 95,0% ДІ 7,35–447,07) та FSS >49 балів (ВШ 44,0; 95,0% ДІ 5,67–341,64).

У подальшому з отриманими показниками (див. табл. 3) проведено множинний логістичний регресійний аналіз з покроковим включенням незалежних змінних.

Таблиця 3. ВШ впливу титру AchR-AB, оцінок за шкалами MGQOL-15, MG-ADL та FSS на ТПМ залежно від їх порогового прогностичного значення

Показники (1 – так, 0 – ні)	ВШ	95,0% ДІ	p
Титр AchR-AB >6,9	22,35	6,98–71,56	<0,001
MGQOL-15 >30 балів	24,23	5,31–110,62	<0,001
MG-ADL >7 балів	57,33	7,35–447,07	<0,001
FSS >49 балів	44,0	5,67–341,64	<0,001

Розроблено модель прогнозування ТПМ. За основу взяли рівняння логістичної регресії, яке передбачає, що ТПМ пов'язаний з рівнем досліджених чинників відповідно до формули:

$$y = \frac{\exp(b_0 + b_1 \cdot p \cdot x_{1-n})}{1 + \exp(b_0 + b_1 \cdot p \cdot x_{1-n})}$$

де y — результат (імовірність ТПМ); b_0 — коефіцієнт, що вказує на значення результату у тому разі, якщо предиктор буде дорівнювати 0; b_1 — регресійні коефіцієнти, що показують, наскільки у середньому зміниться логарифм шансу ТПМ при зміні незалежної змінної на одиницю свого виміру; x_{1-n} — предикторні змінні, показники кожного окремого хворого, для якого розраховується прогноз.

Для визначених предикторів показник « y » рівняння заносять в отриманих значеннях одиниць виміру. Отриманий результат « y » змінюється у діапазоні 1–0 (ТПМ та нетяжкий перебіг відповідно).

У результаті покрокового включення незалежних змінних отримано параметри рівняння логістичної регресії, представлені у табл. 4 (включено лише статистично значущі фактори). Дані оцінки за шкалою FSS не включено до моделі.

Рівняння прогнозування ТПМ має вигляд:

$$y = \frac{\exp(-9,171 + 0,247 \cdot x_1 + 0,106 \cdot x_2 + 0,240 \cdot x_3)}{1 + \exp(-9,171 + 0,247 \cdot x_1 + 0,106 \cdot x_2 + 0,240 \cdot x_3)}$$

Оцінку прогностичної точності рівняння логістичної регресії проводили за значенням χ^2 , відсотком конкордації (concordant) — часткою правильно перекласифікованих за допомогою рівняння спостережень (чим ближче цей показник до 100%, тим вища якість моделі), тесту згоди Хосмера — Лемешова та ROC-аналізу.

Таблиця 4. Прогноз ТПМ в обстежених за даними множинного логістичного регресійного аналізу

Прогностичні змінні	Коефіцієнт регресії β	Стандартна похибка коефіцієнта β	χ^2 Вальда	p-value χ^2 Вальда
Вільний член рівняння	-9,171			
Титр AchR-AB ($\cdot 1$)	0,247	0,093	7,119	0,008
MGQOL-15 ($\cdot 2$)	0,106	0,041	6,870	0,009
MG-ADL ($\cdot 3$)	0,240	0,100	5,748	0,017

Оцінка рівняння логістичної регресії за значенням χ^2 показала його адекватність, оскільки визначено статистично його значущий рівень χ^2 56,51 ($p < 0,001$).

Частка правильного прогнозу фактичної приналежності пацієнта до тієї чи іншої групи становила 92,82%. Високий рівень конкордації вказує на достатній ступінь узгодженості реального розподілу спостережень та розподілу на підставі рівняння логістичної регресії. Загальна оцінка згоди реальних та розрахункових даних на підставі тесту Хосмера — Лемешова показала суттєвий їх збіг, оскільки $p = 0,998$, що дозволяє прийняти нульову гіпотезу щодо узгодженості теоретичного та реального перебігу хвороби.

За формою ROC-кривої та площі під нею (AUC) проводили оцінку прогностичної точності рівняння логістичної регресії. Площа під ROC-кривою показує залежність кількості правильно класифікованих випадків до кількості неправильно класифікованих випадків. Чим ближче крива розташована до верхнього лівого кута, і відповідно, чим більше площа під кривою, тим краще її дискримінаційна потужність (Šimundić A. M., 2009).

Прогностична модель у вигляді рівняння логістичної регресії має відмінні операційні характеристики: чутливість 94,12%, специфічність 84,76%, площа під ROC-кривою — 0,952 (95,0% ДІ 0,910–0,978; $p < 0,001$).

Отже, побудоване логістичне рівняння (логістична модель) виявилася адекватною за критерієм χ^2 , відсотком конкордації, тестом Хосмера — Лемешова та ROC-аналізом.

Незалежно від величин x передбачене значення результату (« y ») у цій моделі завжди лежатиме у діапазоні 0–1. Якщо розрахована ймовірність <0,5, можна припустити, що подія не настане (не буде ТПМ), в іншому разі (ймовірність >0,5) прогнозують ТПМ.

Обчислення теоретичних значень імовірності ТПМ (p) на підставі розрахунків, проведених за логістичним рівнянням для хворих на міастенію (рис. 6), дозволило запропонувати детальну шкалу прогнозу:

- <0,11 — дуже низька ($p < 5,08\%$);
- 0,11–0,36 — низька ($5,08\% \leq p < 25,28\%$);
- 0,37–0,51 — помірна ($25,28\% \leq p < 50,57\%$);
- 0,52–0,82 — висока ($50,57\% \leq p < 90,96\%$);
- >0,82 — дуже висока ($p > 90,96\%$).

Отже, важливим предиктором ТПМ, за даними дослідження, є титр AchR-AB. Отримані дані дещо суперечливі, адже в низці досліджень показано, що титр AchR-AB не впливає на ступінь клінічних проявів міастенії (Aurangzeb S. et al., 2009). В інших дослідженнях, навпаки, встановлено зв'язок між наявністю AchR-AB і ступенем клінічних проявів (Nagappa M. et al., 2019). Крім того, існують дані про ступінь тяжкості міастенії в післяопераційний період тимектомії

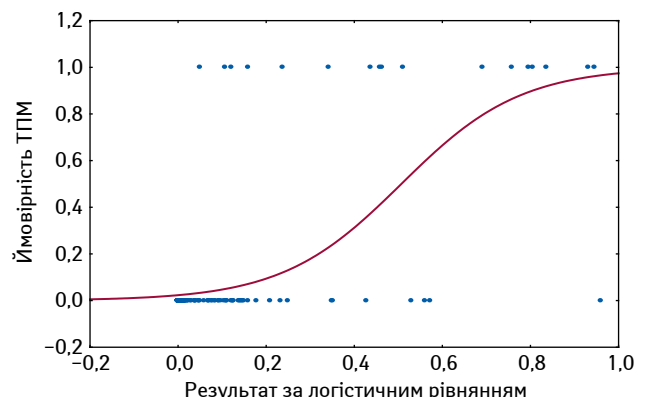


Рис. 6. Залежність імовірності ТПМ від обчисленого за логістичним рівнянням результату

та рівнем AchR-AB у передопераційний період (Аксам Т. et al., 2017). Також вказують на взаємозв'язок між наявністю і титром антитіл до титину та ступеня клінічних проявів міастенії (Romi F. et al., 2000), проте за даними інших досліджень такого зв'язку не встановлено (Nagarra M. et al., 2019). Суперечливими є дані й щодо MuSK-AB: деякі дослідники вказують на зв'язок між титром цих антитіл і тяжкістю проявів міастенії (Bartocioni E. et al., 2006). Отже, питання взаємозв'язків між виявленням антитіл, що пов'язані з розвитком міастенії, або їх титрів та ступеня тяжкості міастенії залишається відкритим і потребує подальшого вивчення.

Висновки

1. Високий титр AchR-AB є предиктором ТПМ.
2. Прогностичного значення титру MuSK-AB для ТПМ не встановлено.
3. ТПМ асоціюється з погіршенням оцінки за шкалою якості життя при міастенії (MGQOL-15) та показників оцінки за шкалою повсякденної активності (MG-ADL) навіть до настання ТПМ (QMG < 17 балів).

Список використаної літератури

- Кальбус О.І.** (2019a) Імунологічні маркери розвитку міастенії. Укр. мед. часопис, 2(2)(130): 24–26.
- Кальбус О.І.** (2019b) Медико-статистичні та епідеміологічні характеристики поширеності міастенії в Україні. Укр. мед. часопис, 4(2)(132): 42–45.
- Аксам Т., Ozdil A., Kavurmaci O. et al.** (2017) The effect of preoperative AchR-AB level to the prognosis in operated myasthenia gravis patients. Open J. Thorac. Surg., 07(04): 62–69.
- Andersen J.B., Heldal A.T., Engeland A., Gilhus N.E.** (2014) Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. Acta Neurol. Scandinav., 198: 26–31.
- Aurangzeb S., Tariq M., Irshad M. et al.** (2009) Relationship between anti-acetylcholine receptor antibody titres and severity of myasthenia gravis. J. Pak. Med. Assoc., 59(5): 289–292.
- Barohn R., Mcintire D., Herbelin L. et al.** (1998) Reliability testing of the Quantitative Myasthenia Gravis Score. Ann. New York Acad. Sci., 841(1): 769–772.
- Bartocioni E., Scuderi F., Minicuci G. et al.** (2006) Anti-MuSK antibodies: Correlation with myasthenia gravis severity. Neurology, 67(3): 505–507.
- Blum S., Lee D., Gillis D. et al.** (2015) Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients. J. Clin. Neurosci., 22(7): 1164–1169.
- Breiner A., Widdifield J., Katzberg H.D. et al.** (2016) Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. Neuromusc. Dis., 26(1): 41–46.
- Burns T., Sadjadi R., Utsugisawa K. et al.** (2016) International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. Muscle Nerve, 54(6): 1015–1022.
- Carr A.S., Cardwell C.R., McCarron P.O., McConville J.** (2010) A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol., 10: 46.
- Engel A.G. (Ed.)** (2012) Myasthenia gravis and myasthenic disorders (2 ed). Oxford University Press, Oxford, 304 p.
- Jaretzki A., Barohn R.F., Barnstorf R.M. et al.** (2000) Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Neurology 55: 16–23.
- Kulaksizoglu I.** (2007) Mood and anxiety disorders in patients with myasthenia gravis: aetiology, diagnosis and treatment. CNS Drugs, 21: 473–481.
- Nagappa M., Mahadevan A., Gangadhar Y. et al.** (2019) Autoantibodies in acquired myasthenia gravis: clinical phenotype and immunological correlation. Acta Neurol. Scandinav., 139(5): 428–437.
- Romi F., Skeie G., Aarli J., Gilhus N.** (2000) The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. Arch. Neurol., 57(11): 1596–600.
- Šimundić A.M.** (2009) Measures of diagnostic accuracy: basic definitions. EJMCC, 19(4): 203–211.
- Vinge L., Jakobsen J., Andersen H.** (2018) Muscle weakness and functional disability in patients with myasthenia gravis. Musc. Nerv., 59(2): 218–223.
- Wolfe G., Herbelin L., Nations S. et al.** (1999) Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology, 52(7): 1487–1487.

Прогнозування тяжкості течення міастенії

А.І. Кальбус

Резюме. *Цель* – разработка прогностической модели тяжелого течения миастении (ТТМ) с учетом клинических проявлений и иммунологического типа заболевания. *Объект и методы исследования.*

Обследовано 182 пациента с миастенией: 147 (80,8%) с генерализованной, 35 (19,2%) – с глазной формой заболевания. Для оценки клинической формы, класса и подкласса миастении использовали классификацию MGFA. Степень тяжести миастении определяли по шкале QMG. Определяли уровень антител к рецепторам ацетилхолина (AchR-AB) и мышечноспецифической тирозинкиназе (MuSK-AB), наличие антител к титину и SOX1. Проводили оценку качества жизни по шкале MGQOL-15, повседневной активности по шкале MG-ADL, уровень утомляемости по шкале FSS. **Результаты.** AchR-AB выявлены у 124 (68,1%) (73,5% с генерализованной и 45,7% – с глазной формой), к MuSK – у 16 (8,8%), к титину – у 53 (29,1%), к SOX1 – у 10 (5,5%) пациентов. Средний показатель по шкале MG-ADL в общей выборке составил 5,0 (3,0–8,0), FSS – 43,0 (30,0–54,0), MGQOL-15 – 21,5 (9,0–33,0) балла. По данным ROC-анализа из всех указанных показателей лучшие операционные характеристики (наибольшую чувствительность и специфичность, AUC) имеет титр AchR-AB, его способность относительно прогноза ТТМ можно оценить как очень хорошую (чувствительность 70,59; специфичность 90,30; AUC 0,835; $p < 0,001$). Он может быть использован для прогноза ТТМ (> 17 баллов по шкале QMG). При титре AchR-AB > 6,9 нмоль/л отношение шансов ТТМ по сравнению с теми, кто имеет более низкий уровень титра AchR-AB составляет 22,35 (95% доверительный интервал 6,98–71,56; $p < 0,001$). ТТМ (> 17 баллов по шкале QMG), по данным рангового корреляционного анализа, связано с титром AchR-AB ($p = 0,34$; $p < 0,001$), с результатами оценки по MGQOL-15 ($p = 0,41$; $p < 0,001$), MG-ADL ($p = 0,41$; $p < 0,001$), FSS ($p = 0,36$; $p < 0,001$). **Выводы.** Титр AchR-AB > 6,9 нмоль/л является предиктором ТТМ. Прогностическое значения титра MuSK-AB, наличия антител к титину, к SOX1 для ТТМ не установлено.

Ключевые слова: миастения, прогноз, тяжелое течение, антитела, рецепторы к ацетилхолину, MuSK, титин, SOX1, QMG.

Prognosing the severity of the myasthenia gravis

O.I. Kalbus

Summary. *The aim* – to develop a prognostic model of the severe course (SC) of myasthenia gravis (MG) taking into account the clinical manifestations and the immunological type of the disease. *Materials and methods.* 182 patients with MG were examined (147 (80.8%) with a generalized, 35 (19.2%) with ocular form of the disease). To assess the clinical form, class, and subclass of MG, the MGFA classification was used. The severity of MG was quantified on a QMG scale. The level of antibodies to acetylcholine receptors (AchR-AB) and to muscle-specific tyrosine kinase (MuSK-AB) and the presence of antibodies to titin and SOX1 were assessed. The quality of life was assessed on the MGQOL-15, daily activity – on the MG-ADL, the level of fatigue – on the FSS scale. **Results.** AchR-AB were found in 124 (68.1%) patients (73.5% with generalized and 45.7% with the ocular form), to MuSK – in 16 (8.8%), to titin – in 53 (29.1%), to SOX1 – in 10 (5.5%) patients. The average MG-ADL score in the total sample was 5.0 (3.0–8.0), the FSS score – 43.0 (30.0–54.0), the MGQOL-15 score – 21.5 (9.0–33.0) points. According to ROC-analysis, it was found that out of all assessed indicators, the titer of AchR-AB has the best operational characteristics (the highest sensitivity and specificity, AUC), its ability to predict the SC of MG is very good (sensitivity 70.59; specificity 90.30; AUC 0.835; $p < 0.001$) and it can be used to predict the SC of MG (> 17 points on the QMG scale). If the titer level of AchR-AB is > 6.9 nmol/L, the odds ratio of the SC of MG in patients with MG compared to those who have a titer level of AchR-AB below this level is 22.35 (95% confidence interval 6.98–71.56; $p < 0.001$). The SC of MG (> 17 points on the QMG scale), according to the rank correlation analysis, is associated with the titer of AchR-AB ($p = 0.34$; $p < 0.001$), with the MGQOL-15 score ($p = 0.41$; $p < 0.001$), MG-ADL score ($p = 0.41$; $p < 0.001$), FSS score ($p = 0.36$; $p < 0.001$). **Conclusion.** An AchR-AB > 6.9 nmol/L is a predictor of SC of MG. The prognostic value of the titer of MuSK-AB, of the presence of antibodies to titin, to SOX1 for severe MG has not been established.

Key words: myasthenia gravis, prognosis, severe course, antibodies, receptors to acetylcholine, MuSK, titin, SOX1, QMG.

Адреса для листування:

Кальбус Олександр Іванович
49044, Дніпро, вул. Вернадського, 9
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
кафедра неврології
E-mail: kalbus.dp@gmail.com

Держано 24.09.2019