

Lipids. 2015. Vol. 1851, № 10. P. 1383–1393.

7. Кнышова В. В., Гвозденко Т. А., Антонюк М. В. Фенотипы дислипидемий у пациентов с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014. № 51. С. 20–27.

8. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы. *Русский медицинский журнал*. 2008. № 2. С. 58–64.

9. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. URL: <https://goldcopd.org>.

10. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Санкт-Петербург: ПитерКом, 1999. 512 с.

REFERENCES

1. Tudoric N., Koblizek V., Miravittles M. et al. GOLD 2017 on the way to a phenotypic approach? Analysis from the Phenotypes of COPD in Cen-

tral and Eastern Europe (POPE) Cohort. *Eur. Respir. J.* 2017; 49: 1-3.

2. Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Gerasimenko O.N. Occupational chronic obstructive lung disease: phenotypic characteristics. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* 2017; 3: 47-53.

3. Ivchuk V.V., Koptjeva T.Yu., Kovalchuk T.A. Characterization of the cellular composition of sputum in patients with chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology. *Medychni perspektyvy* 2018; 23 (3): 88-94.

4. Paleev N.R., Shuganov E.G., Raspopina N.A. et al. Moxonidine in the combination therapy of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2018; 5 (4): 52-56.

5. Xuan L., Han F., Gong L. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and serum lipid levels: a meta-analysis. *Lipids in health and disease* 2018; 17 (1): 263.

6. Jamalkandi S.A., Mirzaie M., Jafari M. et al. Signaling network of lipids as a comprehensive scaffold for omics

data integration in sputum of COPD patients. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids* 2015; 1851 (10): 1383-1393.

7. Knyshova V.V., Gvozdenko T.A., Antonjuk M.V. Dyslipidemia phenotypes in patients with chronic bronchopulmonary diseases. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* 2014; 51: 20-27.

8. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease and associated diseases. Part I. COPD and cardiovascular damage. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 16 (2): 58-64.

9. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* 2017. URL: <https://goldcopd.org>.

10. Klimov A.N., Nikul'cheva N.G. *Obmen lipidov i lipoproteidov i ego narusheniya*. St. Petersburg, PiterKom, 1999, 512 p.

Надійшла до редакції 21.03.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Н. А. Мацегора,
дата рецензії 25.03.2019

УДК 616.74+616.8]-009.17-038.8

О. І. Кальбус

КІЛЬКІСНА ОЦІНКА ТЯЖКОСТІ МІАСТЕНІЇ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

УДК 616.74+616.8]-009.17-038.8

А. І. Кальбус

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ МИАСТЕНИИ

ДУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр, Украина

Приведены результаты оценки тяжести миастении у 182 больных с помощью количественной шкалы оценки миастении (QMG) в зависимости от клинической формы, класса по MGFA, иммунологического типа и возраста дебюта миастении.

Установлена корреляционная связь между степенью тяжести миастении по шкале QMG и классом заболевания по MGFA. Таким образом, при скрининговом осмотре амбулаторных больных можно определять класс и подкласс их заболевания по MGFA, однако при анализе эффективности лечения, оценке динамики состояния тяжелых больных более целесообразно использовать шкалу QMG для более точной объективизации состояния каждого отдельного больного. Титр антител к рецепторам ацетилхолина влияет на степень клинических проявлений при миастении. Возраст первых проявлений миастении не влияет на степень ее тяжести в дальнейшем.

Ключевые слова: миастения, количественная оценка, антитела, тяжесть, класс, подкласс.

UDC 616.74+616.8]-009.17-038.8

О. І. Kalbus

QUANTITY ASSESSMENT OF MIASTENIA GRAVIS

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The purpose of this work was to determine the severity of myasthenia when evaluated on the scale of QMG.

Materials and methods. 182 patients with myasthenia were examined (of which 147 (80.8%) patients with a generalized form of the disease, 35 (19.2%) — with ocular form).



To assess the clinical form, class and subclass of myasthenia, the MGFA classification was used. The severity of myasthenia was determined quantitatively on the QMG scale.

Detection of antibodies to acetylcholine receptors (AChR) and muscle tyrosine kinase (MuSK) by immunoassay (ELISA), including quantitatively, and determination of antibodies to titin and SOX1 by indirect immunofluorescence were performed to all patients.

Results and discussion. When analyzing the intensity of the disease according to the QMG scores (0–9 points — a mild degree, 10–16 points — moderate degree, 17 points and more — severe degree), it turns out that all patients with class I and the predominant part (90.4%) of patients with class II of disease had mild severity on QMG scale, patients with class III and IV of disease had predominantly moderate severity on QMG scale (87.5% and 51.6%) ($p < 0.001$).

The Spirmen correlation curve showed that the corresponding QMG scores significantly correlated with the presence of antibodies to AChR ($\rho = 0.26$; $p < 0.05$) and their titer ($\rho = 0.52$; $p < 0.001$). However no correlations between QMG and the presence or the titer of antibodies to MuSK ($\rho = 0.09$; $p > 0.05$; $\rho = 0.1$; $p > 0.05$, respectively), between QMG and the presence of antibodies to SOX1 ($\rho = 0.14$; $p > 0.05$) or presence of antibodies to titin ($\rho = 0.1$; $p > 0.05$) were found.

The QMG correlated with the MGFA class of disease ($\rho = -0.34$; $p < 0.05$).

There were no relationships between the age of the first symptoms of the disease and the severity of myasthenia on the QMG scale as in the total sample ($\rho = 0.06$; $p > 0.05$), and depending on the form of the disease — ocular ($\rho = -0.27$; $p > 0.05$) and generalized ($\rho = 0.07$; $p > 0.05$).

Conclusions. It is more appropriate to use the QMG scale to more objectify the condition of each individual patient, however MGFA classification is more useful when performing screening assessment. The titer of antibodies to acetylcholine receptors affects the degree of clinical manifestations in myasthenia. The age of the first manifestations of myasthenia does not affect the degree of severity in the future.

Key words: myasthenia gravis, quantitative evaluation, antibodies, severity, class, subclass.

Вступ

Міастенія — відносно нечасте автоімунне захворювання з невизначеною етіологією, що характеризується ураженням нервово-м'язових синапсів переважно внаслідок вироблення автоантитіл до рецепторів ацетилхоліну (AChR) або до специфічного ферменту — м'язово-специфічної тирозинкінази (MuSK). Унаслідок цього розвивається патологічна втомлюваність і слабкість скелетної мускулатури. Мутації в білках нервово-м'язових з'єднань можуть призводити до розвитку вроджених міастенічних синдромів. Міастенія, як і більшість неврологічних захворювань, впливає на психоемоційний стан хворих, погіршує якість життя, нерідко призводить до професійної, соціальної дезадаптації, незважаючи на потенційну курабельність більшості хворих і добрий прогноз захворювання в цілому (при адекватному лікуванні) [1–3].

За даними різних досліджень, захворюваність на міастенію становить від 1,7 до 10,4 випадку на 100 тис. насе-

лення в рік, а в США досягає 20 випадків на 100 тис. населення в рік. Поширеність захворювання протягом останнього десятиліття зростає, головним чином у літніх людей, незважаючи на значний прогрес у діагностиці, лікувальних підходах і покращанні прогнозу захворювання в цілому [4–8].

У типових випадках, міастенія починається зі стомлюваності та слабкості екстраокулярної мускулатури. Пізніше (при генералізованій формі) з'являється патологічна стомлюваність і слабкість мускулатури кінцівок та/або бульбарних м'язів [2; 3].

Сьогодні у більшості країн світу використовують класифікацію міастенії за MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America, 2001), відповідно до якої виділяють п'ять класів захворювання: клас I — очна форма; клас II–IV — генералізована, відповідно легка, помірною, виражена; клас V — генералізована, до неї належать хворі, що потребують інтубації та/або штучної вентиляції легень. Класи II–IV розподіляються на два підкласи: А — з домінуванням слабкості та пато-

логічної стомлюваності м'язів кінцівок; В — з домінуванням слабкості та патологічної стомлюваності бульбарної та/або орофасіальної мускулатури. Водночас дана класифікація, незважаючи на зручність і простоту використання, не завжди враховує індивідуальні прояви тих чи інших симптомів у кожного окремого хворого [2; 3; 9]. Для більш глибокої кількісної оцінки можна використовувати шкалу кількісної оцінки міастенії за MGFA — QMG (Quantitative Myasthenia Gravis Test). Оцінку тяжкості міастенії за кількісною шкалою в Україні у рутинній практиці майже не проводять. Проте використання даної шкали є перспективним для об'єктивної оцінки тяжкості захворювання та її змін при підборі лікування, оцінці його ефективності, зміні лікувальних підходів.

Метою даної роботи було визначення ступеня тяжкості міастенії при оцінці за шкалою QMG.

Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження 182 хворих на міастенію (з них 147



(80,8 %) пацієнтів з генералізованою формою захворювання, 35 (19,2 %) — з очною), що знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні неврології № 1 КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова» або звертались амбулаторно у період з 2014 по 2017 рр.

Клініко-неврологічне обстеження включало збір скарг, анамнезу захворювання та життя, неврологічне обстеження. Для оцінки клінічної форми, класу та підкласу міастенії використовували класифікацію MGFA. Ступінь тяжкості міастенії визначали кількісно за шкалою QMG.

Усім хворим визначали рівень антитіл до рецепторів ацетилхоліну (AChR) та м'язово-специфічної тирозинкінази (MuSK) методом імуноферментного аналізу (ELISA), у т. ч. кількісно, а також визначали наявність антитіл до титину та SOX1 методом непрямой імунофлюоресценції. Зазначені обстеження проводилися на базі клініко-діагностичної лабораторії КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова».

При математичній обробці даних використовували методи параметричної та непараметричної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених хворих жінок було 128 (70,3 %) осіб, чоловіків 54 (29,7 %), співвідношення жінок і чоловіків — 2,37 : 1. У хворих на генералізовану форму захворювання визначено статистично значущо більшу частку чоловіків, порівняно з очною формою ($p=0,027$). Однак статистично значущих розбіжностей у загальній структурі обстежених за статтю не виявлено між кла-

сами та підкласами захворювання ($p>0,05$) (табл. 1).

Вік усіх хворих на момент обстеження коливався від 18 до 83 років. Середній вік обстежених хворих — 52,0 роки з інтерквартильним інтервалом (34,0; 65,0) (див. табл. 1).

Як видно з табл. 1, антитіла до рецепторів ацетилхоліну було виявлено у 68,1 % хворих (у т. ч. у 73,5 % з генералізованою та 45,7 % з очною формою).

Другим маркером за частотою є антитіла до м'язово-специфічної тирозинкінази, що виявляються у 16 % загальної кількості хворих. Зазначені антитіла не було виявлено у хворих на очну міастенію.

Антитіла до титину виявлено майже у третини всіх обстежених — у 53 (29,1 %) осіб зі статистично значущими розбіжностями між формами, класами і підкласами міастенії ($p<0,01$). Зазначені антитіла не було виявлено у пацієнтів з очною формою міастенії.

Антитіл до SOX1 також не виявлено у хворих на очну міастенію, проте діагностовано у 5,5 % обстежених з генералізованою формою без статистично значущих розбіжностей між формами, класами і підкласами захворювання ($p>0,05$).

На підставі непараметричного дисперсійного аналізу Краскела — Уолліса (KW-H) між класами та підкласами міастенії за показниками шкали QMG визначено наявність статистично значущих розбіжностей ($p<0,001$), що вказує на те, що хоча б одна з порівняних груп (підгруп) статистично значуще відрізняється від іншої (інших). Для виявлення апостеріорних розбіжностей між класами та підкласами було проведено їхнє попарне порівняння за критерієм Данна. Ре-

зультати обстеження за шкалою QMG наведено у табл. 2.

З наведених у табл. 2 даних видно, що медіана оцінки за шкалою QMG між класом I та класом II (у т. ч. обох підкласів) статистично не відрізняються ($p>0,05$), проте достовірно відрізняється від показників класу III та IV (обох підкласів) за MGFA ($p<0,001$).

При аналізі інтенсивності захворювання (рис. 1) за балами QMG (0–9 балів — легкий ступінь; 10–16 балів — помірний ступінь; 17 балів і більше — виражений ступінь) виявляється, що в усіх хворих I класу та переважної частки (90,4 %) II класу визначається легкий ступінь захворювання, тимчасом як у хворих III та IV класу переважно помірний (87,5 та 51,6 %) ступінь тяжкості міастенії ($p<0,001$).

При порівнянні показників між підкласами A та B всередині кожного з класів II–IV (рис. 2) показники оцінки за QMG також не відрізняються ($p>0,05$). Це говорить про те, що між підкласами генералізованої міастенії всередині кожного класу існують протилежності щодо клінічних проявів (домінування слабкості орорфациальної мускулатури в підкласах B та слабкості в кінцівках — у підкласах A), проте глибина клінічних проявів у цілому в середині класу не відрізняється.

Для більш глибокого аналізу факторів, що впливають на показники оцінки за шкалою QMG, проведено деякі порівняння (методом рангової кореляції за Спірменом). Установлено, що відповідні бали за QMG достовірно корелюють з наявністю антитіл до AChR ($p=0,26$; $p<0,05$) та з їхнім титром ($p=0,52$; $p<0,0001$). При цьому не встановлено кореляційних зв'язків з наявністю або



Структура розподілу хворих за статтю, імунологічним типом і класом міастенії (за MGFA)

Показник	Загальна вибірка	Очна форма. Клас I	Генералізована форма							p*			
			Усього	II-A	II-B	Клас II	III-A	III-B	Клас III		IV-A	IV-B	Клас IV
Загальна кількість, n (%)	182 (100)	35 (19,2)	147 (80,8)	37 (20,3)	15 (8,2)	52 (28,6)	35 (19,2)	29 (15,9)	64 (35,2)	14 (7,7)	17 (9,3)	31 (17,0)	—
Стать, n (%)													
жінки	128 (70,3)	30 (85,7)	98 (66,7)	26 (70,3)	10 (66,7)	36 (69,2)	22 (62,9)	19 (65,5)	41 (64,1)	9 (64,3)	12 (70,6)	21 (67,7)	p ₁ =0,027
чоловіки	54 (29,7)	5 (14,3)	49 (33,3)	11 (29,7)	5 (33,3)	16 (30,8)	13 (37,1)	10 (34,5)	23 (35,9)	5 (35,7)	5 (29,4)	10 (32,3)	p ₂ =0,151 p ₃ =0,473
Виявлені антитіла, n (%)													
AchR-AB	124 (68,1)	16 (45,7)	108 (73,5)	27 (73,0)	8 (53,3)	35 (67,3)	27 (77,1)	20 (69,0)	47 (73,4)	13 (92,9)	13 (76,5)	26 (83,9)	p ₁ =0,002 p ₂ =0,006 p ₃ =0,015
MuSK-AB	16 (8,8)	0 (0)	16 (10,9)	2 (5,4)	4 (26,7)	6 (11,5)	0 (0)	7 (24,1)	7 (10,9)	0 (0)	3 (17,7)	3 (9,7)	p ₁ =0,087 p ₂ =0,235 p ₃ <0,001
TITIN	53 (29,1)	0 (0)	53 (36,1)	17 (46,0)	5 (33,3)	22 (42,3)	10 (28,6)	10 (34,5)	20 (31,3)	7 (50,0)	4 (23,5)	11 (35,5)	p ₁ <0,001 p ₂ =0,002 p ₃ =0,001
SOX1	10 (5,5)	0 (0)	10 (6,8)	2 (5,4)	0 (0)	2 (3,9)	1 (2,9)	5 (17,2)	6 (9,4)	1 (7,1)	1 (5,9)	2 (6,5)	p ₁ =0,240 p ₂ =0,239 p ₃ =0,084
Відсутні	35 (19,2)	19 (54,3)	16 (10,9)	5 (14,3)	2 (5,7)	7 (20,0)	7 (20,0)	2 (5,7)	9 (25,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Середній рівень титру антитіл серед хворих, у яких виявлено відповідні антитіла, Ме (25; 75 %)													
AchR-AB	4,05 (1,55; 6,55)	0,8 (0,6; 1,2)	4,8 (2,4; 7,05)	1,8 (0,9; 2,4)	2,2 (1,05; 3,3)	1,8 (0,9; 2,5)	4,8 (3,5; 8,1)	5,55 (4,45; 6,5)	5,4 (3,9; 6,6)	7,1 (5,4; 9,1)	9,7 (6,9; 10,2)	7,6 (6,1; 9,8)	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
MuSK-AB	6,0 (1,45; 6,95)	—	6,0 (1,45; 6,95)	1,45 (1,3; 1,6)	1,05 (0,85; 1,65)	1,25 (0,9; 1,6)	—	6,2 (5,9; 6,7)	6,2 (5,9; 6,7)	—	10,8 (9,9; 11,2)	10,8 (9,9; 11,2)	— — p ₃ <0,001

Примітки: * — розбіжності між групами за критерієм χ^2 , у тому числі з поправкою Йейтса при значеннях показника наближених до 0;

p₁ — між формами міастенії;

p₂ — між класами міастенії;

p₃ — між I класом міастенії та підкласами II–IV класів генералізованої форми міастенії.

Таблиця 2

**Кількісна оцінка проявів міастенії
в обстежених хворих за шкалою QMG, Me (25; 75 %)**

Група дослідження	QMG (бали)
Загальна вибірка, n=182	10,0 (5,0; 14,0)
Очна форма (Клас I), n=35	4,0 (3,0; 6,0)
Генералізована форма, n=147	11,0 (7,0; 14,0)
p*	< 0,001
II-A, n=37	6,0 (4,0; 7,0)
II-B, n=15	5,0 (4,0; 8,0)
Клас II, n=52	6,0 (4,0; 7,5)
III-A, n=35	12,0 (11,0; 14,0)
III-B, n=29	11,0 (10,0; 14,0)
Клас III, n=64	12,0 (11,0; 14,0)
IV-A, n=14	16,5 (15,0; 18,0)
IV-B, n=17	16,0 (15,0; 21,0)
Клас IV, n=31	16,0 (15,0; 19,0)
p**	p**<0,001; p_{I-II}=0,085; p_{I-III}<0,001; p_{I-IV}<0,001
p***	p***<0,001; p_{I-IIA}=0,402; p_{I-IIB}=0,845; p_{I-IIIA}<0,001; p_{I-IIIB}<0,001; p_{I-IIVA}<0,001; p_{I-IIVB}<0,001; p_{IIA-IIB}=0,100; p_{IIA-IIIA}<0,001; p_{IIA-IIIB}<0,001; p_{IIA-IIVA}<0,001; p_{IIA-IIVB}<0,001; p_{IIB-IIIA}<0,001; p_{IIB-IIIB}<0,001; p_{IIB-IIVA}<0,001; p_{IIB-IIVB}<0,001; p_{IIIA-IIIB}=0,100; p_{IIIA-IIVA}=0,001; p_{IIIA-IIVB}<0,001; p_{IIIB-IIVA}=0,001; p_{IIIB-IIVB}<0,001; p_{IIVA-IIVB}=0,967

Примітка: p* — розбіжності між формами міастенії за критерієм Манна — Уїтні (U); p** — розбіжності між класами міастенії; p*** — розбіжності між I класом міастенії та підкласами II–IV класів генералізованої форми міастенії за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела — Уолліса (KW-H). Парне порівняння груп відповідно до позначення класу/підкласу захворювання за критерієм Данна.



Рис. 1. Розподіл обстежених хворих за ступенем міастенії (за балами QMG) залежно від класу захворювання (%)

Примітка. Розбіжності між класами — $p < 0,001$ за критерієм χ^2 .

з титром антитіл до MuSK ($\rho = 0,09$; $\rho > 0,05$; $\rho = 0,1$; $\rho > 0,05$ відповідно), з наявністю антитіл до SOX1 ($\rho = 0,14$; $\rho > 0,05$) та наявністю антитіл до титину ($\rho = 0,1$; $\rho > 0,05$).

Показники оцінки за QMG достовірно корелюють з класом міастенії за MGFA ($\rho = -0,34$; $\rho < 0,05$).

Не встановлено зв'язків між віком перших симптомів захворювання та ступенем тяжкості міастенії за шкалою QMG як у загальній вибірці ($\rho = 0,06$; $\rho > 0,05$), так і залежно від форми захворювання — очної ($\rho = -0,27$; $\rho > 0,05$) та генералізованої ($\rho = 0,07$; $\rho > 0,05$). Крім того, вік перших симптомів не впливав на медіану оцінки за QMG й залежно від класу генералізованої міастенії за MGFA ($\rho = 0,08$; $\rho > 0,05$; $\rho = 0,2$; $\rho > 0,05$; $\rho = 0,1$; $\rho > 0,05$ відповідно до класів II, III, IV).

Отримані дані підтверджують те, що антитіла до рецепторів ацетилхоліну впливають не лише за розвиток патологічної втомлюваності та слабкості при міастенії як основний патогенетичний механізм при відповідному імунологічному типі міастенії, але їхній титр може впливати й на ступінь клінічних проявів захворювання. При цьому взаємозв'язки між титрами антитіл до м'язово-специфічної тирозинкінази та клінічних проявів міастенії потребують подальшого більш глибокого вивчення.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є вивчення залежності ступеня тяжкості міастенії від наявності супровідних аутоімунних захворювань.

Висновки

1. Установлено кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості міастенії за шкалою QMG

QMG, бали

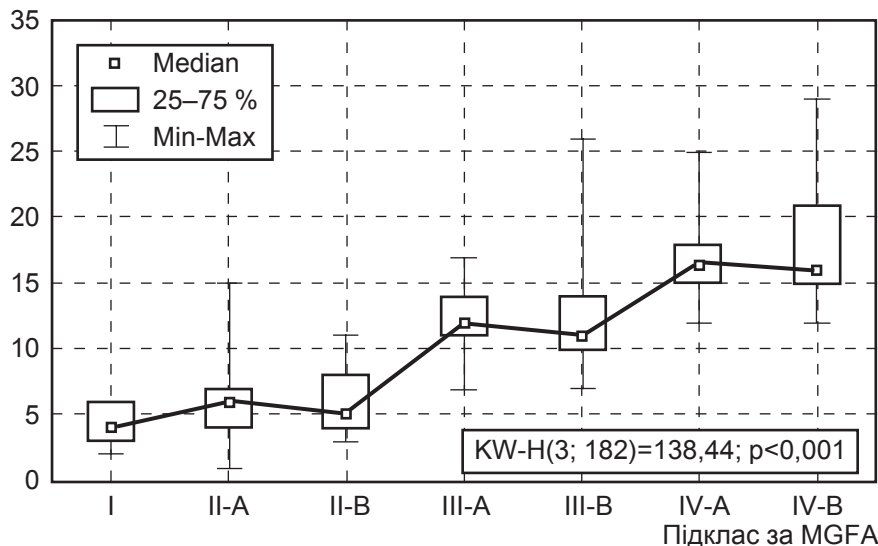


Рис. 2. Середні бали за кількісною шкалою міастенії (QMG) залеж- но від підкласу захворювання (медіана, інтерквартильний розмах, мінімальне та максимальне значення, KW-H — критерій Краскела — Уолліса)

і класом захворювання за MGFA. Таким чином, при скринінговому огляді амбулаторних хворих можна визначити клас і підклас їхнього захворювання за MGFA, проте при аналізі ефективності лікування й оцінці динаміки стану тяжких хворих більш доцільно використовувати шкалу QMG для більш точної об'єктивізації стану кожного окремого хворого.

2. Титр антитіл до рецепторів ацетилхоліну впливає на ступінь клінічних проявів при міастенії.

3. Вік перших проявів міастенії не впливає на ступінь її тяжкості у подальшому.

Ключові слова: міастенія, кількісна оцінка, антитіла, тяжкість, клас, підклас.

ЛІТЕРАТУРА

1. Куликова С. Л. Антитела к ацетилхолиновым рецепторам в диагностике различных форм миастении. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа* 2014; № 21 (2). С. 73–82.
2. Санадзе А. Г. Миастения и миастенические синдромы: руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 256 с.

3. Школьник В. М., Кальбус А. И., Бараненко А. Н., Погорелов А. В. Миастения: современные подходы к диагностике и лечению. *Украинский неврологический журнал*. 2014. № 2. С. 12–17.

4. Andersen J. B., Haldal A. T., Engeland A., Gilhus N. E. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*. 2014. Vol. 198. P. 26–31. URL: <https://doi.org/10.1111/ane.12233>

5. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients / S. Blum, D. Lee, D. Gillis et al. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015. Vol. 22 (7). P. 1164–1169. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.01.022>

6. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada / A. Breiner, J. Widdifield, H. D. Katzberg et al. *Neuromuscular Disorders*. 2016. Vol. 26 (1). P. 41–46. URL: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.10.009>.

7. Canadian administrative health data can identify patients with myasthenia gravis / A. Breiner, J. Young, D. Green et al. *Neuroepidemiology*. 2015. Vol. 44. P. 108–113. URL: <https://doi.org/10.1159/000375463>

8. Carr A. S., Cardwell C. R., McCarron P. O., McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurology*. 2010. Vol. 10. P. 46. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>.

9. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders / G. O. Skeiea, S. Apostolskib, A. Evolic et al. *Eur. J. Neur.* 2010. Vol. 17. P. 1–10. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x>.

REFERENCES

1. Kulikova S.L. Antitela k acetilholinovym retseptoram v diagnostike razlichnyh form miasteniya [Antibodies to acetylcholine receptors in the diagnosis of different forms of myasthenia.]. *Nevrologiya i neyrohirurgiya. Vostochnaya Evropa* 2014; 1 (21): 73-82. (in Russian).

2. Sanadze A.G. *Miasteniya i miastenicheskie sindromy* [Myasthenia gravis and myasthenic syndromes]: rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media, 2017; 256 p. (in Russian).

3. Shkol'nik V.M., Kal'bus A.I., Baranenko A.N., Pogorelov A.V. *Miasteniya: sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu* [Myasthenia gravis: modern approaches to diagnosis and treatment]. *Ukrainskiy nevrologicheskij zhurnal* 2014; 2: 12-17. (in Russian).

4. Andersen J.B., Haldal A.T., Engeland A., Gilhus N.E. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum* 2014; 198: 26-31. <https://doi.org/10.1111/ane.12233>

5. Blum S., Lee D., Gillis D., McEniery D.F., Reddel S., McCombe P. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients. *Journal of Clinical Neuroscience* 2015; 22 (7): 1164-1169. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.01.022>

6. Breiner A., Widdifield J., Katzberg H.D., Barnett C., Bril V., Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscular Disorders* 2016; 26 (1): 41-46. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.10.009>.

7. Breiner A., Young J., Green D., Katzberg H.D., Barnett C., Bril V. et al. Canadian administrative health data can identify patients with myasthenia gravis. *Neuroepidemiology* 2015; 44: 108-113. <https://doi.org/10.1159/000375463>

8. Carr A.S., Cardwell C.R., McCarron P.O., McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurology* 2010; 10: 46. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>.

9. Skeiea G.O., Apostolskib S., Evolic A., Gilhus N.E., Illa I., Harms L. et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur. J. Neur.* 2010; 17: 1-10. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x>.

Надійшла до редакції 16.04.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. О. М. Стоянов,
дата рецензії 22.04.2019