

МУ – СОФИЯ, МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА НЕВРОЛОГИЯ

д-р Ваня Валентинова Денева

**МИАСТЕННИ КРИЗИ- ДИГНОСТИКА,
МОНИТОРИРАНЕ И СЪВРЕМЕННИ
ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ**

Автореферат

на дисертационен труд
за присъждане на научна и образователна степен „Доктор по медицина“

Научна специалност

03.01.19 Неврология

Научен ръководител:

доц. д-р Милена Миланова, д.м.

София, 2017

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АХ - артериална хипертония
АХЕ - анти-ацетилхолинестеразен медикамент
БТЕ - белодробна тромбоемболия
ДН - дихателна недостатъчност
ИБВ - изкуствена белодробна вентилация
КГА - кръвно газов анализ
КС - кортикостероиди
МГ - миастения гравис
МК - миастенна криза
ОДН - остра дихателна недостатъчност
ПФ - плазма фареза
СМАП - сумарен моторен акционен потенциал
СООМ - скала за обективна оценка на миастения
ХОББ - хронична обструктивна белодробна болест
ЦНС - централна нервна система
AChR - ацетилхолинов рецептор
AChR-МГ - МГ с антитела срещу ацетилхолиновия рецептор
AZT – азатиоприн
BiPAP - бифазно позитивно инспираторно налягане
IvIG - интравенозни имуноглобулини
IPPV - интермитентна вентилация с положително налягане
LEMS (Eaton-Lambert myasthenic syndrome) - синдром на Итън- Ламберт
LRP 4 - ниско плътностен рецепторно зависим протеин 4
LRP 4-МГ - МГ с антитела срещу ниско плътностен рецепторно зависим протеин 4
MGFA – Myasthenia Gravis Foundation of America
MuSK - мускулно-скелетна тирозин киназа
MuSK-МГ - МГ с антитела срещу мускулно-скелетна тирозин киназа
NIV (non invasiv ventilation) - неинвазивна вентилация
PEEP - позитивно налягане в края на издишването
PCV - вентилация с контрол на налягането
RNS (repetitive nerve stimulation) - репетитивна нервна стимулация
SFEMG (single fiber electromyography) - електромиография на единично мускулно влакно
SIMV - синхронизирана интермитентна мандаторна вентилация

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Въведение.....	4
2. Цел и задачи.....	5
3. Изследван контингент. Материали и методи.....	6
4. Резултати.....	11
4.1. Епидемиологични данни въз основа на официални статистически данни за Република България	
4.2. Резултати от епидемиологична обработка на изследваната група.	
4.3. Резултати от изследване на рискови фактори за равитие на МК.	
4.4. Резултати от серологични тестове	
4.5. Анализ на рискови фактори за влошаване на МГ и МК	
4.6. Тимусна патология и МК	
4.7. Електрофизиологични тестове – диагноза	
4.8. Лечение на МК	
4.9. Изход от лечението	
4.10. Проследяване	
5. Обсъждане.....	40
6. Алгоритъм на поведение при Мистенна криза.....	56
7. Изводи.....	58
8. Приноси.....	59
9. Публикации на автора по темата на дисертационния труд.....	60
Summary	

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Миастенна криза (МК) е животозастрашаващо състояние, причинено от нарушение на нервно-мускулното предаване в напречно-набраздената мускулатура, водещо до остро възникваща дихателна недостатъчност и необходимост от изкуствено подпомагане на дишането. В по-тесен смисъл и обект на настоящата работа са миастенни кризи при възрастни пациенти с придобита, автоимунна форма на Миастения гравис (МГ).

МК е най-тежкото усложнение при пациентите с МГ. То налага бърза клинична оценка и своевременно предприемане на интензивни мерки за овладяване на дихателната недостатъчност. При правилен подход състоянието е напълно обратимо. Пациентите се нуждаят от имуномодулираща терапия, която да продължи и след овладяване на кризата за избягване на повторно влошаване. Тимектомията скоро след началото на симптомите на генерализираната AChR-МГ може да предотврати развитието на тежки МК. MuSK-МГ е свързана с по-висок риск от развитие на МК. ПФ, IvIG, КС са доказали своята ефективност в терапията на МК, но липсват данни от проспективно, контролирано проучване за тяхната употреба, както и от приложението на други имуноактивни средства в зависимост от серологичния профил.

Известно е, че в световен мащаб МГ гравис е рядко заболяване като най-тежката форма – МК е с още по-ниска честота, но към момента липсват официални данни от българската популация.

Поради ниската честота на заболяването и малките групи на изследвани пациенти в литературата все още съществуват редица колебания по отношение на диагностиката и терапевтичното повлияване като цяло за МГ и в частност за пациентите с МК. Наличието на фенотипно и серологично разнообразие, разкриването на корелационни зависимости по отношение на терапията предоставя допълнителни въпроси при избора на индивидуален подход. Тежкият характер на заболяването и променливия ход, множеството интерфериращи фактори допълнително възпрепятстват осъществяването на контролирани двойно слепи проучвания. Събирането на данни от повече групи пациенти и включването им в метаанализ се явява един от начините за увеличаване на достоверността на наблюденията.

2.ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1. Цел

Цел на разработката е проучване на поведението по отношение на диагнозата, мониторирането и лечението на най-тежката форма на МГ - МК, базирано на данни от българската популация.

2.2. Задачи

- Определяне на дела на различните форми на МГ и в частност на случаите с МК.
- Определяне на рискови фактори за развитие на миастенна криза.
- Оценка на диагностичната стойност на декремента в амплитудата и площта под кривата при репетитивна нервна стимулация в рамките на МК.
- Оценка на терапевтичния подход при МК в зависимост от прилжението на КС самостоятелно или в комбинация с IvIG.
- Анализ на 5-годишно проследяване на пациенти прекарвали МК.

3. ИЗСЛЕДВАН КОНТИНГЕНТ. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1. Изследван контингент

За проучването са обработени данни от 108 хоспитализирани пациенти с нарушение на нервно-мускулното предаване, от които включени са 97 по критерий наличие на авоимунна миастения. Изключващи критерии са вродени миастенни синдроми и интоксикации. Наличието на съпътстващи заболявания не е изключващ критерий. Описани са 26 МК при 23 пациента.

Използвани са данни от водещи за страната университетски центрове за диагностика и лечение на нервно-мускулни заболявания - УМБАЛ „Царица Йоанна- ИСУЛ“ за период от 2 години 2008 - 2010г. и УМБАЛ „Александровска“ за периода от 1 година 2014 - 2015г. Обединяването на данните е с оглед учвелячаване на статистическата достоверност при обработката, поради известна профилираност на центрoвете (Таблица 9).

Таблица 9. Изследван контингент

	БРОЙ ВКЛЮЧЕНИ СЛУЧАИ НА МГ ОБЩО	БРОЙ ВКЛЮЧЕНИ БЕЗ МК	БРОЙ СЛУЧАИ С МК	ИЗКЛЮЧЕНИ /ГЕНЕТИЧНИ ФОРМИ НА МИАСТЕНИЯ/
УМБАЛ „ЦАРИЦА ЙОАННА- ИСУЛ“	56	32	24	0
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“	41	39	2	11
ОБЩО	97	71	26	11

3.2. Материали и методи

3.2.1. Документални методи

За целите на настоящата разработка беше прегледана подробно медицинската документция на всеки един от изследваните пациенти,

включваща епикризи от предходни хоспитализации, резултати от невроизобразяващи, неврофизиологични и лабораторни изследвания.

3.2.2. Демографски методи

Изследвани бяха две основни демографски характеристики – пол и възраст на пациентите.

Поради интерес от установяване на някои демографски показатели и зависимости в национален мащаб от Националния център по обществено здраве и анализи и Националната здравноосигурителна каса бе потърсена статистическа извадка за хоспитализациите на пациенти с МГ и в частност с МК.

3.2.3. Клинични методи

Снета бе подробна анамнеза за настоящото заболяване, клиничен и неврологичен статус с оценка на тежестта на миастенните симптоми.

Според тежестта и характера на клиничната картина пациентите бяха разпределени в две основни групи – МГ без и с МК. Определена бе и съответната степен според скалата на Ossermann & Jenkins.

При всички пациенти бе отчетено: давността на миастенната симптоматика в години, наличието на тимусна патология и нейният вид (тимом, тимусна хиперплазия, лимфом), наличието на тимектомия, наличието и вида на съпътстващо автоимунно заболяване (автоимунен тиреоидит, ревматоиден артрит, болест на Крон, лупус), поредността на влошаване и провокиращият фактор (инфекция, стрес, бременност/раждане, операция, промяна в терапията, неустановен), наличие и вид на антителата (в случаите, при които са изследвани – анти-AchR, анти-MuSK, липсващи), наличие на други хронични заболявания и техния вид.

Насочено бе търсено наличието на генерализирана тревожност и депресия, дигностицирани въз основа на критериите за тези състояния, заложен в DSM-IV. В този анализ сме скринирали общо 79 болни за наличие на тревожност и депресия. Петдесет и девет от пациентите страдат от лека или умерена форма МГ и не са проявявали МК, докато 20 от тях са били лекувани или се лекуват за МК. С оглед понижаване на статистическата грешка повторните хоспитализации бяха изключени. Различните видове депресивни състояния не бяха подробно

характеризирани, но при по-голямата част се откриха елементи на тревожност, а при един от случаите на психотични прояви.

В групата на МГ с МК бе отчетена поредността на МК, възрастта на пациента и времето, изминало от началото на миастенна симптоматика. При всички пациентни бе анализиран предшестващия фармакологичен маршрут, проведеното лечение (АХЕ, КС, IvIG) и изхода от него.

В групата с МК бе отчетен и метода за подпомагане на дишането (интубация с ИБВ, неинвазивна вентилация) и провеждането на трахеостомия. Определен бе и периодът за подобрене на дихателната функция според броя дни до начало на отучаване от апаратна вентилация и броя дни до пълно преустановяване на апаратната вентилация. Отчетено бе и времето от приложение на имунотерапията до началното подобрене на симптомите.

3.2.4. Анкета

За част от пациентите в групата с МК (според възможността за контакт) бе проведена телефонна анкета с оглед 5 годишно проследяване и отчитане на преживяемост, тежест на симптоматиката, автономност, настъпили усложнения от терапията.

3.2.5. Инструментални методи

Описани бяха вече проведени инструментални изследвания, като бяха проведени и текущи такива.

При всички пациенти бе оценявано наличието на миастенна реакция посредством репетитивна нервна стимулация с ниски честоти 3-5 херца с отчитане на декремент на амплитудата на четвъртия спрямо първия М-отговор. За част пациентите (според наличната в изследванията информация) бе отчетено и наличие на декремент в площта под кривата. Резултатите от електрофизиологичните изследвания бяха анализирани в контекста на клиничната изява с цел по-точно описание на наличните корелации с тежестта на клиничната картина, а за групата с МК и с времето на възстановяване. В протокола на изследването бяха включени в максималния вариант три мускулни групи:

- лицеви със стимулиране на н. фациалис и отвеждане от м. назалис,
- проксимални мускули на раменния пояс със стимулиране на н. аксесориус и отвеждане от м. трапециус и

- дистални мускули на крайниците със стимулиране на н. улнарис и отвеждане от м. абдуктор дигити миними.

Рутинно се включи и изследване за пресинаптична увреда на невромускулното предаване с високо честотна стимулация, провеждана единствено за дистална мускулатура поради неприятния характер на изследването.

3.2.6. Лабораторни методи

При анализа на данните от серологичните изследвания бяха включени единствено пациенти с проведени серологични изследвания поради което общия им брой е 50 души, 12 от които с МК.

3.2.7. Протокол за сравнителен анализ от употребата на КС самостоятелно и в комбинация с IvIG при лечение на МК.

Сравнителен анализ на 20 случая на МК, разделени в равен брой в зависимост от приложената терапия. При 10 от тях бе приложена комбинирана терапия с интравенозни кортикостероиди във високи дози (минимум 1mg/kg) и IvIG. При част от пациентите - 7 души, IvIG бе в препоръчителна доза 0,4g/kg дневно в пет последователни дни и бе включен в първите дни от лечението на МК. При останалите 3 имуноглобулините бяха включени при първоначално слабо или липсващо повлияване от приложението на КС в по-ниска доза. Двама от пациентите с МК, лекувани с посочената комбинация не бяха включени в настоящия анализ поради необичайно висок брой дни на хоспитализация - 150 за първия и поради настъпила смърт за втория. Другите 10 случая бяха на КС терапия във високи дози. В тази група не бяха включени двама души поради настъпила смърт и други двама, поради непълнота на наличната информация. В резултат сравнителният анализ обхваща равен брой случаи. При трима от пациентите с комбинирано лечение от КС и IvIG се проведе неинвазивна вентилация с лицева маска, а останалите 7 в тази група бяха интубирани и трахеостомирани. Всички от случаите на КС лечение бяха третираны по метода на оротрахеална интубация и трахеостомия.

Към редовния лечебен протокол бяха включени регулярна аспирация, физикален масаж, приложение на антикоагуланти, бронходилататори и Пиридостигмин в доза 4 по 60 мг на 6 часа, последните стартирани 24 ч. след включване на апаратната вентилация.

Критериите за проследяване на ефекта от терапията включват: брой дни хоспитализация, брой дни до старт на отучаване от апарат, брой дни до овладяване на кризата / без апарат, кослородотерапия или аспирация/.

3.2.8. Статистически методи

- Дескриптивна статистика.
 - Вариационен анализ (количествени променливи) – средна стойност, стандартно отклонение, медиана, минимум, максимум.
 - Честотен анализ (номинални и рангови променливи) - *абсолютни честоти* – броят на единиците в отделно взета група; *относителни честоти* – броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността
- Методи за проверка на хипотези.
 - Тест на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и тест на Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива;
 - Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две категорийни променливи;
 - Т-тест при две независими групи (Independent-Samples T-test) – при нормално разпределение на изследваната променлива;
 - Тест на Ман-Уйтни (Mann-Witney) – сравняване на две независими групи, когато разпределението не е нормално;
 - Бинарна логистична регресия (Binary logistic regression) - за количествена оценка на факторното влияние върху изследваното събитие

Използваното критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка от α .

За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 13.0.

4.РЕЗУЛТАТИ

4.1. Епидемиологични данни въз основа на официални статистически данни за Република България.

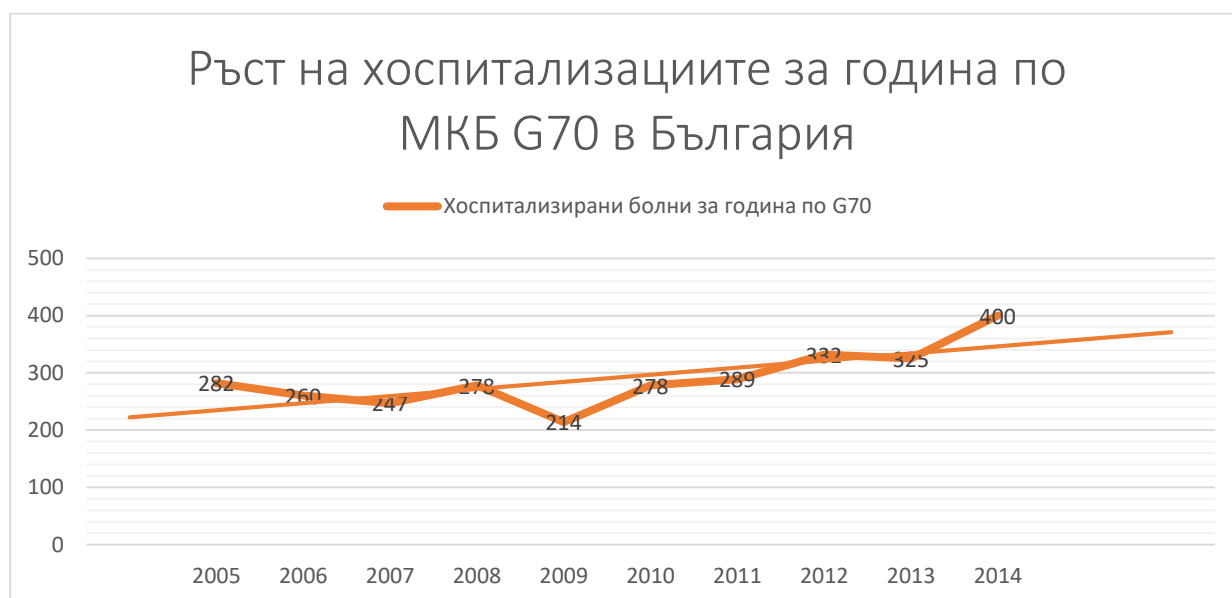
На *Таблица 10* са представени данни за броя на изписаните и починалите по МКБ G70, разпределени по пол за година, както и изчислената честота в промили за периода 2005-2014г. в България. Посочена е и средната продължителност на хоспитализацията. Данните са предоставени за целите на настоящата разработка от Националния център по обществено здраве и анализи.

Таблица 10. Хоспитализирани и починали от МГ и други увреждания на нервно-мускулния синапс (G70) в Република България за периода 2005 - 2014 година.

Годи на	Изписани			Починали			Изписани и починали - брой			Изписани и починали - на 100000 население			Сре ден пре сто й в дни
	Всичко	мъже	жени	Всичко	мъже	жени	Вси чко	мъже	жени	Всичко	мъже	жени	
2005	277	.	.	5	.	.	282	.	.	3,6	.	.	13,3
2006	253	.	.	7	.	.	260	.	.	3,4	.	.	9,3
2007	242	.	.	5	.	.	247	.	.	3,2	.	.	8,8
2008	269	100	169	9	2	7	278	102	176	3,6	2,8	4,5	9,3
2009	208	70	138	6	3	3	214	73	141	2,8	2,0	3,6	10,6
2010	267	103	164	11	6	5	278	109	169	3,7	3,0	4,3	7,9
2011	284	108	176	5	2	3	289	110	179	3,9	3,1	4,7	9,1
2012	324	127	197	8	3	5	332	130	202	4,5	3,7	5,4	9,8
2013	320	135	185	5	1	4	325	136	189	4,5	3,8	5,1	8,5
2014	381	132	249	19	7	12	400	139	261	5,5	4,0	7,0	9,7

Според данните хоспитализираните по МКБ G70 в България са 282 за 2005г. и бележат плавен ръст на 400 души към 2014г. Това представлява 3,6 на 100 000 души за 2005г. и 5,5 на 100 000 души за 2014г. Съотношението жени:мъже към 2014 година е 2:1, а изчислено в промили е равно на 4 ‰ за мъжете и 7‰ за жените. Средно починалите за година са 7 на 100 000, като изключение прави 2014г. с 19 починали. Изчислена в промили общата смъртност е 0,096‰ (изкл. за 2014г е 0,27‰), също два пъти повече за сметка на женския пол. Средният болничен престой се движи в рамките на 8-9 дни.

Графика 1 демонстрира описаната тенденция за увеличаване на броя на хоспитализациите в последните години за МКБ G70.0.



Графика 1. Динамика в броя на хоспитализираните болни в България по МКБ G70 за периода 2005-2014 година.

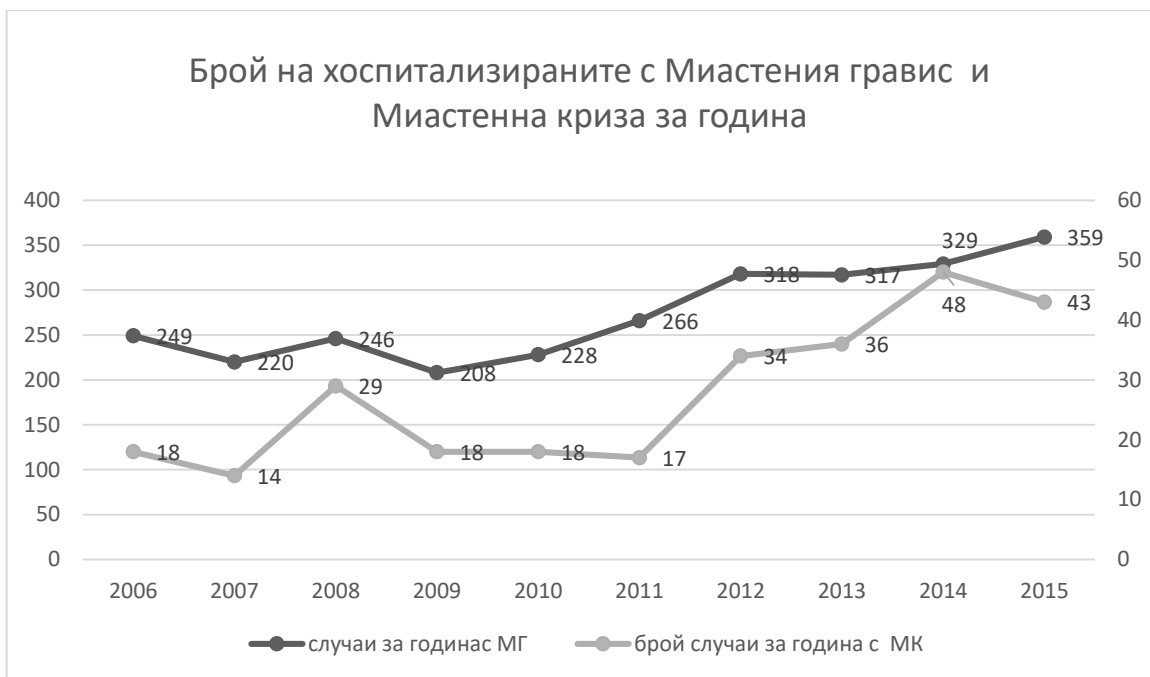
На *Таблица 11* са представени данни от Националната здравноосигурителна каса за възрастово-половото разпределение на хоспитализираните болни в България по МКБ G70.0, както и разпределение по конкретните клинични пътеки за последното десетилетие от 2006 до 2016г. Общият брой на хоспитализираните за 10 годишния период с МГ е 2329, а от тях с МК - 262. За възрастта под 18 години общият брой на хоспитализираните момчета е 65, а на момичетата - 66. МК са имали по трима души от всеки пол в тази възрастова група. За възрастта над 18 години хоспитализираните мъже са 850, като 68 от тях са проявили МК. При жените

над 18 години общият брой на хоспитализираните е 1610, като 190 от тях са имали МК.

Таблица 11. Брой случаи на хоспитализирани пациенти в България по G70.0 според пол, възраст и клинична пътека за периода 01.01.2006 – 01.03.2016г.

Пол	Възрастова група	КП21.Миастения гравис при лица > 18г.	КП22.Миастения гравис при лица < 18г.	КП23.Миастенна криза с кортикостероиди и апаратна вентилация	КП24.Миастенна криза с имуноглобулин и апаратна вентилация
жени	>18г.	1414	6	72	118
	<18г.	-	63	2	1
мъже	>18г.	784	-	39	27
	<18г.	2	60	2	1
общо		2200	129	115	147
		Всички случаи на Миастения гравис	2329	Всички случаи на Миастенни кризи	262

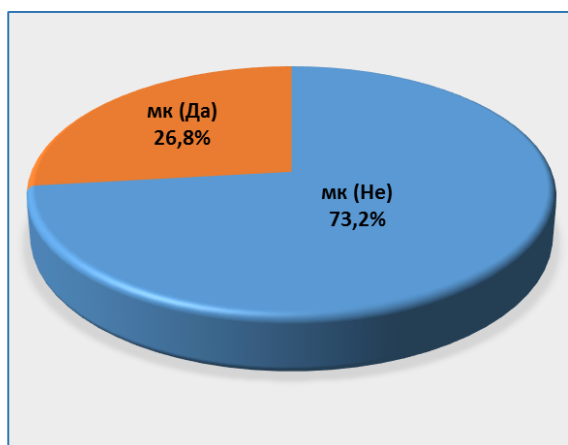
На *Графика 2* илюстрира динамиката в броя на хоспитализираните пациенти в България на година за периода 2006 - 2015 г. общо с МГ и отделно с МК, също по данни на НЗОК. За началото на периода броят на случаите общо за МГ е 249, а за МК -18. През последната отчетна 2015 година броят за случаите с МГ е 359, а за МК – 43, което определя дял от близо 12 % за тежката форма на заболяването.



Графика 2. Брой на хоспитализираните случаи за година по МКБ G70.0 в България за периода 2006- 2015г. общо за Миастения гравис и отделно с Миастенна криза.

4.2. Епидемиология на анализиранията групата от 97 случая на МГ.

На *Графика 3* е посочено разпределението на случаите в зависимост от наличието на МК, като такава е проявена при 26 от 97 с процентен дял от 26,8%.

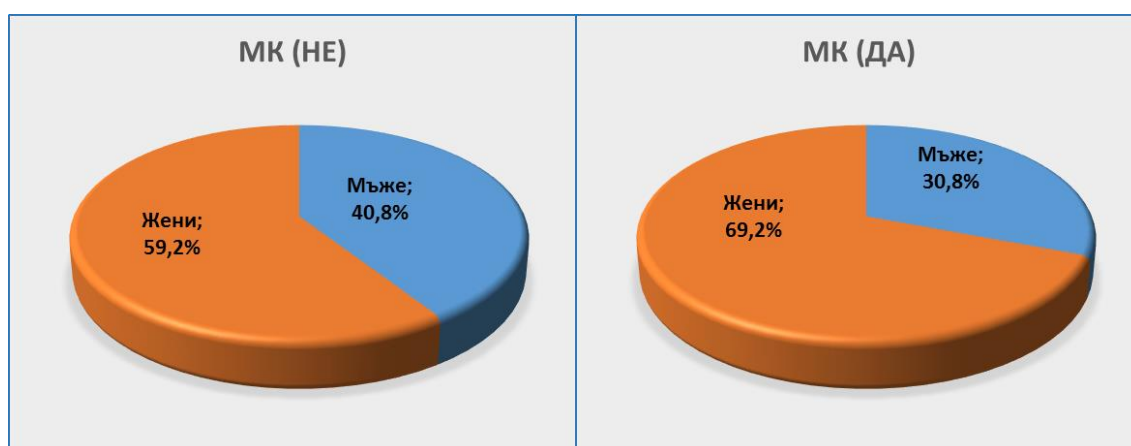


Графика 3. Разпределение в % на 97 случая на МГ в зависимост от наличието на МК.

Таблица: 12. Възрастово-полово разпределение на 97 случая с МГ, в зависимост от наличието на МК.

Група	Пол	N	%	Възраст			
				Mean	SD	Min	Max
Мк(Не)	Мъже	29	40,8	59,6	16,3	25,0	83,0
	Жени	42	59,2	43,8	18,3	16,0	77,0
	Общо	71	100,0	50,3	19,0	16,0	83,0
Мк(Да)	Мъже	8	30,8	41,5	16,1	21,0	62,0
	Жени	18	69,2	52,2	21,6	16,0	78,0
	Общо	26	100,0	48,9	20,4	16,0	78,0

Таблица 12 показва разпределението на случаите с МГ в зависимост от наличието на МК, процентното разпределение на половете в отделните групи, както и средната възраст на болелите. За групата от 71 случая без МК мъжете са 40,8% на средна възраст 59 години. Делът на жените е 59% със средна възраст 43 години. За групата от 26 случая с МК мъжкият пол заема 31% със средна възраст 41 години, а женският 69% със средна възраст 52 години. *Графика 4* представя гореописното полово разпределение, но за отделните групи с и без МК.



Графика 4. Графично представяне на половото разпределение при изследване на 71 случая с МГ и 26 случая с МК.

При изследване на зависимостта между пол и развитие на МК се установява ниско ниво на значимост $p=0,37$ (Таблица 13).

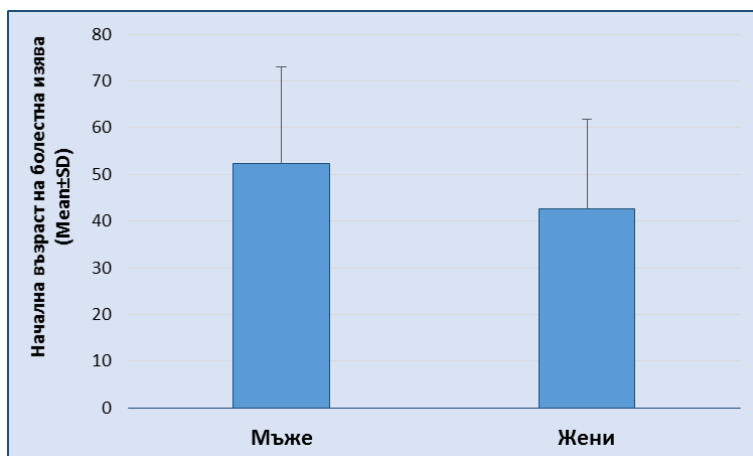
Таблица 13. Chi-Square – test за проверка на зависимост между пол и развитие на МК.

Пол	мк (Не)		мк (Да)		p
	N	%	N	%	
Мъже	29	40,8	8	30,8	0,366
Жени	42	59,2	18	69,2	
Общо	71	100,0	26	100,0	

При разпределението на всички 97 проследявани случаи по пол и възраст на начална изява на МГ се отчита статистическа зависимост между тях с ниво на значимост $p=0,022$. Таблица 14 и Графика 5 демонстрират разликата в началната възраст на изява на симптомите - 52 години при мъжете и 42 години при жените.

Таблица 14. Възраст на поява на симптомите на МГ, разпределени според пола в проучваната група от 97 случая на МГ.

Пол	N	Начална възраст на болестна изява				p
		Mean	SD	Min	Max	
Мъже	37	52,2	20,7	8,0	83,0	0,022
Жени	60	42,6	19,3	6,0	78,0	
Общо	97	46,3	20,3	6,0	83,0	



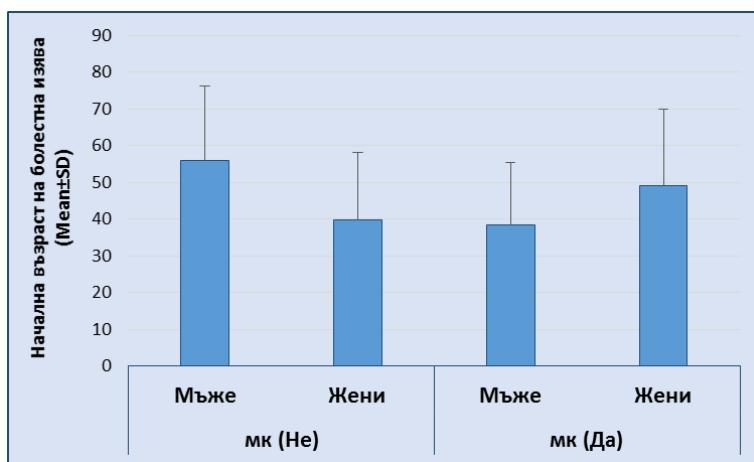
Графика 5. Началната възраст на изява на болестта МГ при мъжкия (37 случая) и женския пол (60 случая).

Таблица 15 посочва началната възраст на болестна изява на пациентите, разпределени по пол според наличието на МК. Групата случаи без МК включва 29 мъже със средна възраст на начало на оплакванията 56 години и 42 жени с начало на оплакванията средно на 39 години. В групата случаи с МК мъжете са 8 със средна възраст на начало на заболяването 38,5 години, а жените – 18 на брой с начало на заболяването средно от 49 години. Статистическата зависимост между пола и възрастта на изява на МГ за групата без МК е висока с $p=0,001$, докато в групата с МК зависимостта се губи ($p=0,141$).

Таблица 15. Начална възраст на изява на болестта при изследваните 97 случая на МГ, разпределени по пол и в групи според наличието на МК

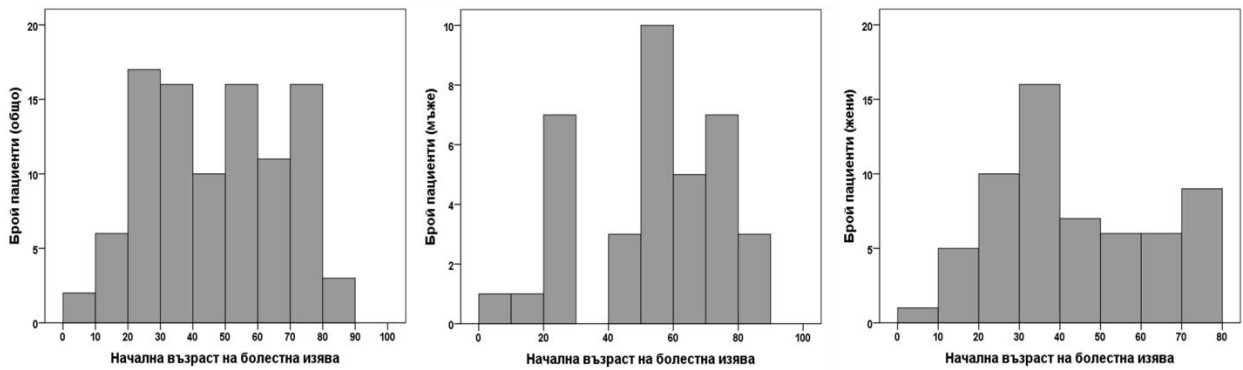
МК	Пол	N	Начална възраст на болестна изява				p
			Mean	SD	Min	Max	
мк (Не)	Мъже	29	56,0	20,3	8,0	83,0	0,001
	Жени	42	39,9	18,2	6,0	77,0	
	Общо	71	46,5	20,5	6,0	83,0	
мк (Да)	Мъже	8	38,5	16,8	21,0	61,0	0,141
	Жени	18	49,0	20,9	15,0	78,0	
	Общо	26	45,8	20,0	15,0	78,0	

Графика 6 демонстрира посочените данни за начална възраст на изява на заболяването при изследваните 97 случая с МГ, разпределени по пол и в групи според наличието на МК.



Графика 6. Начална възраст на изява на заболяването при изследваните 97 случая с МГ, според наличието на МК и пола (Брой случаи: МК-не Мъже:Жени = 29:42 ; МК-да Мъже:Жени = 8:18).

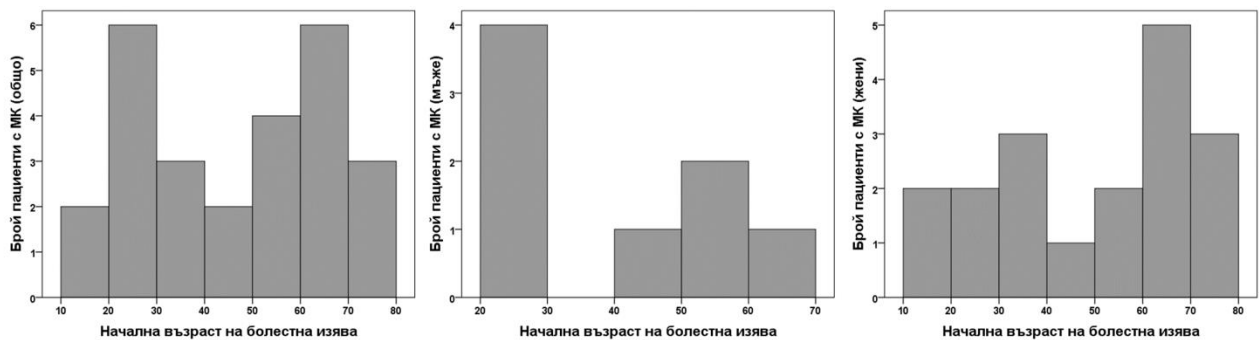
Графика 7.1 визуализира разпределението чрез хистограми на заболеваемостта от МГ по декади общо за групата от 97 пациенти (а), само за мъжете – 37 болни (б) и само за жените – 60 болни (в). Графика 7.2 показва разпределение по същия критерий, но конкретно за групата с МК: съответно общо - 26 болни (а), само мъже – 8 болни (б) и само жени -18 болни (в).



Графика 7.1.а

б

в



Графика 7.2.а

б

в

Графика 7. Хистограми с разпределение на заболяемостта по декади на изследваната група от 97 пациента 7.1. Общо за случаите с МГ и МК а) мъже и жени общо, б) само мъже в) само жени; 7.2. Само за случаите с МК а) общо мъже и жени, б) само мъже, в) само жени.

4.3 Епидемиологични данни и рискови фактори за заболяване

Изследването на началната възраст на поява на МГ (с възприета граница 40 години) открива лек превес от 15,5% за групата над 40 години, както за пациентите без, така и за тези с МК. Анализът, обаче не открива статистическа значимост ($p= 0,996$) в развитието на МК при начало на заболяването след 40 години (Таблица 16).

Таблица 16. Приложение на Chi-Square – test за търсене на зависимост между възрастта на начална изява (≤ 40 г. и >40 г.) и развитието на МК.

Начална възраст на болестна изява		мк (Не)	мк (Да)	Общо	р
≤ 40	N	30	11	41	0,996
	%	42,3%	42,3%	42,3%	
>40	N	41	15	56	
	%	57,7%	57,7%	57,7%	
Общо	N	71	26	97	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Не бе открита зависимост между увеличаването на възрастта и развитието на МК ($p=0,762$) (Таблица 17).

Таблица 17. Independent Samples t-test за търсене на зависимост възраст на изява- МК

МК	N	Възраст				р
		Mean	SD	Min	Max	
мк (Не)	71	50,3	19,0	16,0	83,0	0,762
мк (Да)	26	48,9	20,4	16,0	78,0	

Не бе установена и корелационна зависимост между давността на МГ склоността за развитие на МК (Таблица 18) ($p=0,539$).

Таблица 18. Mann-Whitney Test за търсене на корелационна зависимост между давността на МГ и развитието на МК.

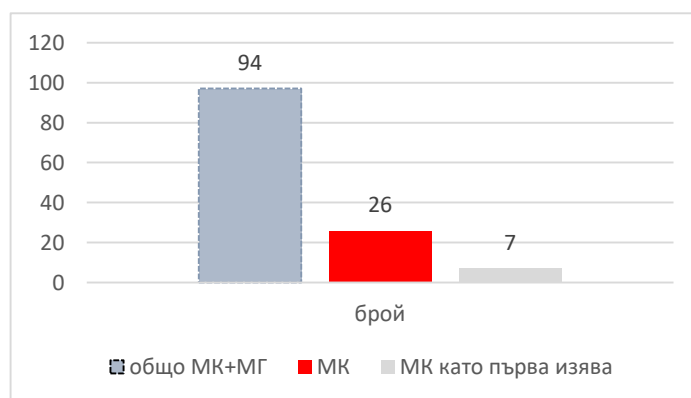
Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	р
давност на МГ	мк (Не)	71	3,79	1,00	6,57	0,00	35,00	0,539
	мк (Да)	26	3,15	2,00	3,50	0,00	12,00	

Таблица 19 посочва разпределението на изследваната група от 97 случая според причината за хоспитализация – 85 с влошаване на предшестващо диагностицирана МГ, 24 от които с МК и 12 новооткрити случая.

Таблица 19. Разпределение по причина за хоспитализация/ брой пациенти с влошаване на МГ, новооткрита МГ/.

вид на събитието		N	%
Влошаване на МГ	С МК	24	24,7
	Без МК	61	62,9
Новооткрита МГ	С МК	2	12,4
	Без МК	10	
Общо		97	100,0

Графика 8 демонстрира разпределение на изследваната група 94 пациенти според наличието на МК и МК като първа изява на заболяването, като последното се наблюдава при 7,21% от общата група.



Графика 8. Сравнение на броя случаи общи с МК и МК като първа изява на симптомите.

Не се открива зависимост ($p=0,678$) между възрастта и рзвитието на МК като първоначалната изява на миастенната симптоматика (*Таблица 20*). Средната възраст на случаите с МК е 50 години ($SD \pm 20,9$).

Таблица 20. Mann-Whitney Test за търсене на зависимост между възрастта и първоначална изява с МК.

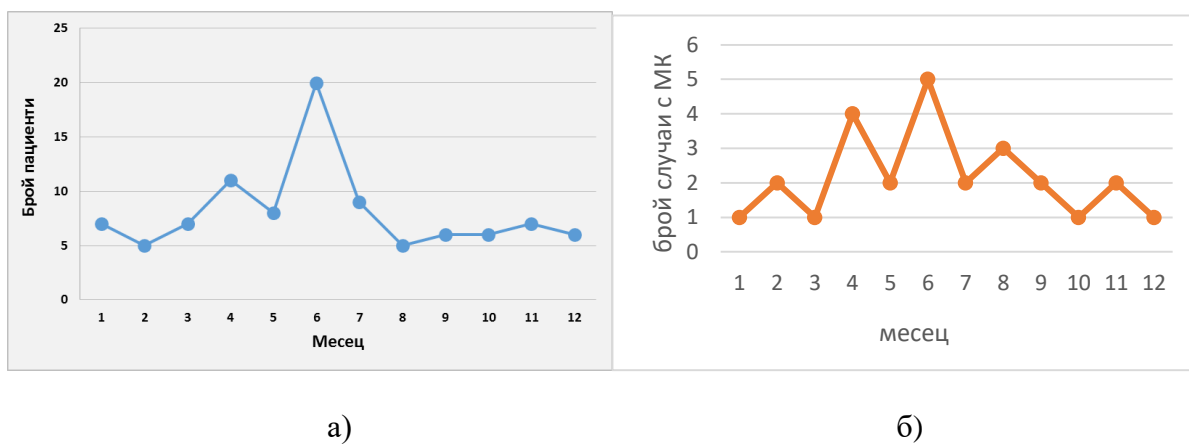
	криза като първа изява	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Възраст	Да	7	52,5	52,5	20,9	26,0	78,0	0,674
	Не	86	50,0	52,0	19,3	16,0	83,0	

Таблица 21 демонстрира липсата на статистически значима връзка между пола и първоначалната изява на заболяването с МК ($p=0,148$) в изследваната група, при която 7 от 58 жени и 1 от 36 мъже са имали като дебют на заболяването МК.

Таблица 21. Chi-Square – test за проверка на зависимост между пола и първоначална изява на заболяването с МК.

криза като първа изява	Мъже		Жени		p
	N	%	N	%	
Да	1	2,8	7	12,1	0,148
Не	35	97,2	51	87,9	
Общо	36	100,0	58	100,0	

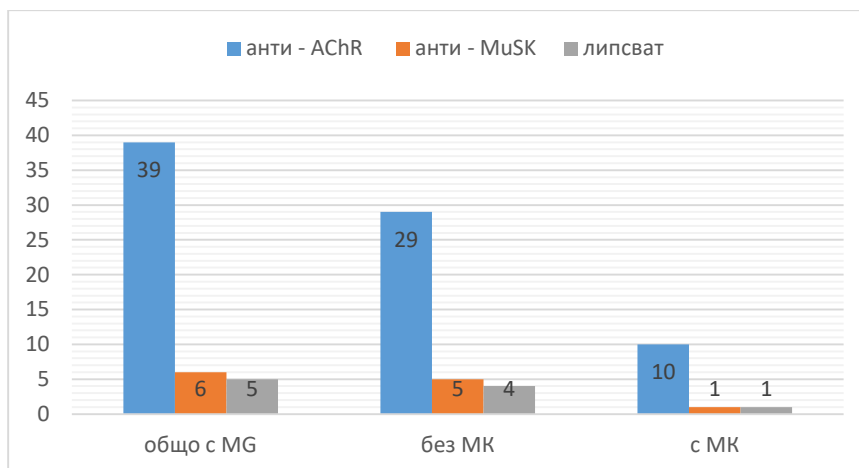
На *Графика 9* е представено разпределение на проучваните случаи според месеца на хоспитализацията: а) общо за всички 97 случая на МГ и МК; б) отделно за 26 случая с МК.



Графика 9. Разпределение на случаите по месец на хоспитализацията. а) общо за 97 случая на МГ и МК; б) за 26 случая с МК

4.4. Анализ на данните от серологичните тестове

От *Графика 10* е видно разпределението на пациентите по абсолютен брой според откритите в серума антитела - общо и поотделно в зависимост от наличието на МК. Обработени са общо 50 серологични изследвания, 38 от които на пациенти без и 12 с МК.



Графика 10. Разпределение на случаите според откритите в серума антитела – общо и поотделно в зависимост от наличието на МК.

При 39 от 50 случая (78%) се откриват анти-AChR антитела, при 6 (12%) - анти-MuSK, а при останалите 5 случая (10%) няма открити антитела (Графика 11).



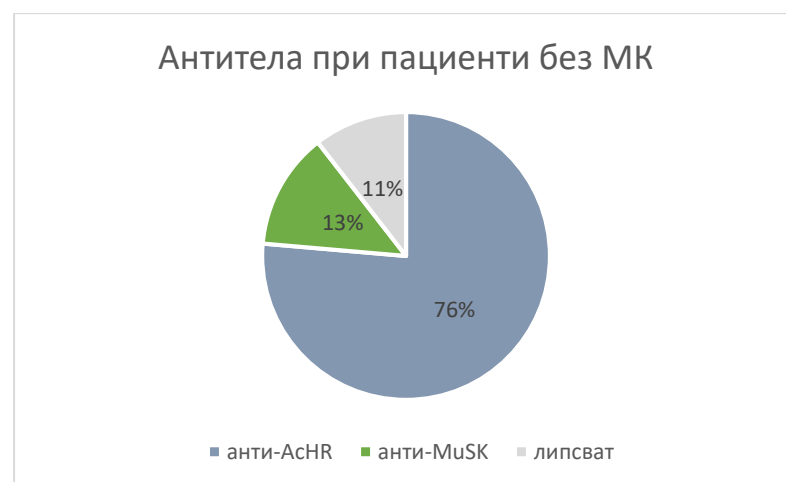
Графика 11. Процентно разпределение на случаите общо за групата от 50 души (вкл. и с МК) според наличието и вида на откритите в серума антитела.

На *Графика 12* представяме процентното разпределение според серологичните данни за пациентите с МК (а) и без МК (б). Общият им брой

е 12, като при 10 от тях са открити анти-AChR антитела, при 1 - анти-MuSK антитела и при един нама открити антитела.



Графика 12.а) Процентно разпределение в групата с МК от 12 души според наличието и вида на откритите в серума антитела.



Графика 12.б) Процентно разпределение в групата без МК от 38 души според наличието и вида на откритите в серума антитела.

При сравняване на % на болни с анти-MuSK антитела и на серопозитивните с и без МК не се установяват съществени разлики, т.е. анти-MuSK антитялото не води до промяна на честотата на МК.

4.5. Анализ на рисковите фактори за влошаване на МГ и развитие на МК.

В проучваната група при 22,7% от пациентите се открива наличие на друго автоимунно заболяване (*Таблица 22*).

Таблица 22. Разпределение на случаите според наличието на съпътстващо автоимунно заболяване.

друго автоимунно заболяване	N	%
Да	22	22,7
Не	75	77,3
Общо	97	100,0

При проверка за търсене на зависимост между наличието на съпътстващо автоимунно заболяване от една страна и наличието на МК от друга не се откри статистически значима връзка (*Таблица 23*).

Таблица 23. Приложение на Chi-Square – test за проверка на хипотеза за зависимост между наличие на съпътстващо автоимунно заболяване и развитието на МК.

други автоимунно заболяване	мк (Не)		мк (Да)		p
	N	%	N	%	
Да	18	25,4	6	23,1	0,818
Не	53	74,6	20	76,9	
Общо	71	100,0	26	100,0	

Друго хронично заболяване, изключвайки автоимунно, се наблюдава при 48 от общо 94 души или в 51,1% (*Таблица 24*).

Таблица 24. Разпределение на пациентите според наличието на други хронични заболявания (изкл. от аутоимунни)

други хронични заболявания	N	%
Да	48	51,1
Не	46	48,9
Общо	94	100,0

На *Таблица 25* е представено търсенето на зависимост между наличие на съпътстващо хронично заболяване и развитие на МК. Анализът не открива такава зависимост ($p = 0,209$).

Таблица 25. Chi-Square – test за търсене на зависимост между наличие на съпътстващи хронични заболявания и МК.

други хронични заболявания	МК (Не)		МК (Да)		P
	N	%	N	%	
Да	32	47,1	16	61,5	0,209
Не	36	52,9	10	38,5	
Общо	68	100,0	26	100,0	

При 39 (43,4%) от болните се установява наличие на артериална хипертония в анамнезата (*Таблица 26*).

Таблица 26. Разпределение на пациентите според наличие на АХ

АХ	N	%
Да	39	43,3
Не	51	56,7
Общо	90	100,0

Таблица 27 показва търсенето на зависимост между наличието на съпътстваща АХ и развитието и на МК при общо 90 случая, 26 от които с МК. Анализът не открива такава зависимост ($p = 0,731$).

Таблица 27. Приложение на Chi-Square – test за търсене на зависимост между наличие на съпътстваща АХ и МК.

АХ	мк (Не)		мк (Да)		P
	N	%	N	%	
Да	27	42,2	12	46,2	0,731
Не	37	57,8	14	53,8	
Общо	64	100,0	26	100,0	

Таблица 28 демонстрира приложение на Chi-Square – test за търсене на зависимост между наличие на съпътстваща депресивно състояние и тревожност и развитие на МК при общо 79 пациенти, 20 от които с МК. Установи се високо ниво на значимост на връзката ($p = 0,001$). В групата от 59 пациенти без МК едва 8 са били с белези на депресия, а при 4 се откри изолирана тревожна симптоматика. От 20 пациента с МК депресивни епизоди се съобщават при 11 от тях, за един от които с изключителн тежко протичане, завършил със суицид. От регресионния анализ (Таблица 29) се установява над 7 пъти по- висок риск за развитие на МК при наличие на рисков фактор депресия (OR 7,181; CI 2,258-22,830; $p < 0,001$). Броят на случаите с МК в този анализ е по-малък т.к. се отчита броя пациенти, а не броя кризи, вземайки предвид само сигурно диагностицираните.

Таблица 28. Приложение на Chi-Square – test за проверка на зависимост между депресия, тревожност и развитие на МК.

депресия	мк (Не)		мк (Да)		P
	N	%	N	%	
да	8	13,6	11	55,0	0,001
не	47	79,7	9	45,0	
тревожност	4	6,8	0	0,0	
Общо	59	100,0	20	100,0	

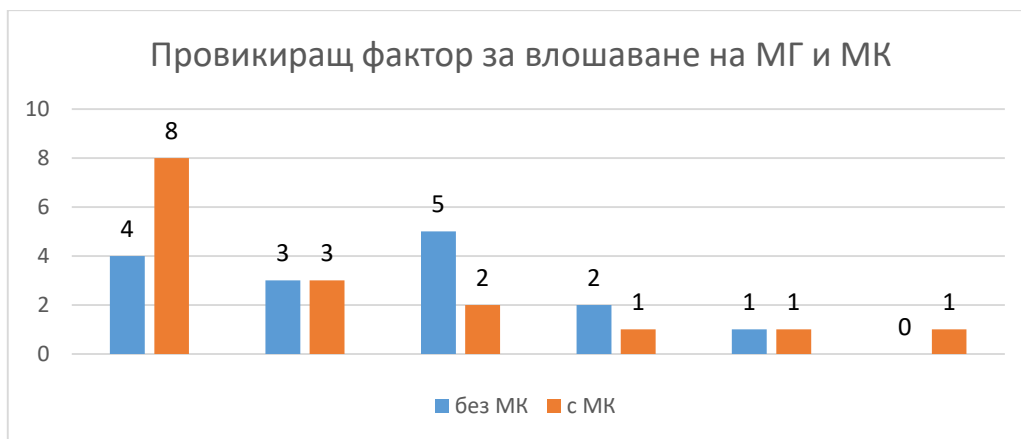
Таблица 29. Бинарна логистична регресия за количествена оценка на риска от МК (зависима променлива) при наличие на рисков фактор депресия.

Фактор	OR	95%CI		p
депресия	7,181	2,258	22,830	0,001

Таблица 30 посочва броя и процентното разпределение на провокиращите фактори за влошаване на МГ и развитие на МК. Сред тях с най- висока честота са инфекция, стрес, операция, влошаване на друго съпътстващо заболяване, бременност, както и смяната на терапията. Посочен е и дялът на случаите с неустановен провокиращ фактор – 78,9% за групата без МК и 38,5% за групата с МК.

Таблица 30. Разпределение по брой и честота на провокиращите фактори за влошаване в групите с и без МК.

провокиращ фактор за събитието	мк (Не)		мк (Да)	
	N	%	N	%
	Без МК		С МК	
стрес	3	4,2	3	11,5
инфекция	4	5,6	8	30,8
операция	2	2,8	1	3,8
бременност	1	1,4	1	3,8
неустановен	56	78,9	10	38,5
смяна на терапия	0	0,0	1	3,8
друго заболяване	5	7,0	2	7,7
Общо	71	100,0	26	100,0



Графика 13. Разпределение по брой случаи според провокиращия фактор за влошаване при пациенти без и с МК.

Графика 13 демонстрира описаното по-горе разпределение от Таблица 20, като е пропусната групата с неустановен фактор, поради голямото отклонение.

4.6 Тимусна патология и МК

На Таблица 31 се посочва разпределението на проучваните пациенти в зависимост от наличието на тимусна патология. Представен е дялът за изследваната група и този в подгрупите според проявата или не на МК. Общо са обработени 89 пациента, както са изключени са повторните хоспитализации. Тимусна патология е установена при 38,2% (34 души) от общата група. В групата без МК патология се открива при 37% (24 от 66 болни), а при групата с МК при 43,5% (10 от 23 болни). Разгледано като дял от 34 болни с тимусна патология, развилите МК са 29,4%, а при липса на тимусна патология МК се срещат в 23,6% от случаите.

Таблица 31. Разпределение на пациентите в проучваната група според наличието на тимусна патология общо и по отделно за случаите с и без МК. В скоби е посочен дялът на случаите с и без МК в отделните групи, според наличието на тимусна патология

тимусна патология	Общо за случаите с и без МК		Случаи с МК		Случаи без МК	
	N	%	N	%	N	%
Да	34(100%)	38,2	10(29,4%)	43,5	24(70,6%)	37,3
Не	55(100%)	61,7	13(23,6%)	56,5	42(76,3%)	62,6
Общо	89(100%)	100,0	23(25,8%)	100,0	66(74,1%)	100,0

Таблица 32 демонстрира разпределението според вида на установената тимусна патология общо в групата от 34 пациента с тимусна патология и разгледано диференцирано за случаите с и без проява на МК. Като цяло най-честа е тимусната хиперплазия, която е водеща и в групата без МК, докато пациентите с хиперплазия и тимомът имат равен дял при развиващите МК.

Таблица 32. Разпределение на 34 пациента от проучваната група с установена тимусна патология, според вида и общо и по отделно за случаите с и без МК.

вид тимусна патология	Общо за случаите с и без МК		Случаи с МК		Случаи без МК	
	N	%	N	%	N	%
Тимом	10	29,4	5	50,0	5	20,8
Хиперплазия	23	67,6	5	50,0	18	75
Лимфом	1	2,9	0	0	1	4,1
Общо	34	100,0	10	100,0	24	100,0

В *Таблица 33* са разгледани случаите, подлежащи на тимектомия и проявили МК. Изчислен е периода между двете събития в опит за търсене закономерности и тенденции. Средният период от тимектомия до изява на криза е 2,6 г. с най-много случаи около първата година (медиана=1).

Таблица 33. Период от тимектомията до изява на МК в години.

време години тимектомия-криза	N	Mean	Median	SD	Min	Max
МК (Да)	10	2,64	1,00	3,171	0	7

Таблица 34 демонстрира наличието на статистически значима връзка ($p=0,006$) между провеждането на тимектомия и развитието на МК, т.е МК се среща по- често при пациенти с тимектомия. Анализът е на базата на 89 случая, при които тимусният стаус е потвърден, като са взети всички случаи на МК, включително повторните, което засилва значимостта на връзката.

Таблица 34. Приложение на Chi-Square – test за търсене на зависимост между тимектомия и МК.

тимектомия	МК (Не)		МК (Да)		P
	N	%	N	%	
Да	8	12,7	10	38,5	0,006
Не	55	87,3	16	61,5	
Общо	63	100,0	26	100,0	

От анализа на *Таблица 35* е видно, че тимектомията се явява фактор с изключително висока корелация с развитието на криза $p=0,001$ с OR 4,297.

Таблица 35. Приложение на бинарна логистична регресия за количествена оценка на факторното влияние на тимектомията върху изследваното събитие – МК. Зависима променлива – МК (не/ да)

Фактор	OR	95%CI		p
тимектомия	4,297	1,454	12,699	<0,001

4.7. Електрофизиологични тестове – диагноза.

При обработка на данните от електрофизиологичните изследвания на 95 от хоспитализираните с МГ се открива висока степен на връзка ($p=0,004$)

между тежестта на МГ според скалата на *Osserman & Genkins* и наличието на положителна миастенна реакция (Таблица 36). Зависимостта е най-демонстративна за очната форма и при МК. За най-леката форма на миастения – очната миастенна реакция липсва при 38% (8 случая от 15), докато при МК едва при 4,8 %(1 случай от 23).

Таблица 36. Зависимост между тежестта на клиничната изява според скалата на *Osserman & Genkins* и наличието на миастенна реакция. (Fisher's Exact Test)

Скала за миастения, <i>Osserman & Genkins</i>	Положителна миастенна реакция				p
	Да		Не		
	N	%	N	%	
Очна	7 ^a	9,5	8 ^b	38,1	0,004
генерализирана лека	6 ^a	8,1	4 ^a	19,0	
булбаран лека	23 ^a	31,1	5 ^a	23,8	
генерализирана умерена	1 ^a	1,4	1 ^a	4,8	
булбарна умерена	13 ^a	17,6	2 ^a	9,5	
булбарна тежка, със сонда, без интубация	1 ^a	1,4	0 ^a	0,0	
Криза	23 ^a	31,1	1 ^b	4,8	
Общо	74	100	21	100,0	

При приложение на Mann-Whitney Test за търсене на зависимост между стойността на декремента и наличието на МК, допусканата зависимост се потвърждава единствено за декремента на амплитудата от abd. Digniti minimi (p=0,039 и median=5,00). Резултатът е близък до статистически значима връзка и за декремента на амплитудата от m. Nasalis (p=0,051 и median=25,00) (Таблица 37). В анализа на декремента в площта под кривата не се отчита зависимост с тежестта на МГ и развитие на МК.

Таблица 37. Приложение на Mann-Whitney Test за търсене на зависимост между стойността на декремента и наличието на МК.

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
% декремент F4 м. назалис 2 Hz	МК (Не)	40	13,13	11,00	11,35	0,00	42,00	0,051
	МК (Да)	12	20,25	25,00	11,08	2,00	35,00	

% декремент F4 трапециус 2Hz	МК (Не)	21	18,62	18,00	12,32	4,00	49,00	0,217
	МК (Да)	12	26,08	22,50	15,42	4,00	53,00	
% декремент F4 от м. абд. Дигити миними 2Hz	МК (Не)	28	12,71	7,00	14,90	0,00	61,00	0,039
	МК (Да)	13	20,69	15,00	22,31	5,00	92,00	
% декремент площ м. Назалис 2Hz	МК (Не)	37	12,05	12,00	10,83	0,00	49,00	1,000
	МК (Да)	10	17,70	9,00	28,30	1,00	96,00	
% декремент площ м. Трапециус 2 Hz	МК (Не)	19	23,74	23,00	11,86	8,00	50,00	0,532
	МК (Да)	11	28,82	23,00	17,01	6,00	60,00	
% декремент площ м. абд. Дигити миними	МК (Не)	26	18,35	12,00	16,80	0,00	68,00	0,315
	МК (Да)	12	20,50	16,50	13,02	1,00	50,00	

4.8. Лечение на МК.

4.8.1. Резултати от статистически данни за страната.

На *Графика 14* са представени данните, предоставени ни от НЗОК и включващи броя на хоспитализираните с МК в България за година според вида на приложената терапия (апаратна вентилация с КС или с IvIG) за периода 2006-2016г.



Графика 14. Брой на Миастенните кризи в България за година според вида на приложената терапия (апаратна вентилация с КС или с IvIG) за периода 2006-2016г.

4.8.2. Резултати от сравнителен анализ от употребата на КС самостоятелно и в комбинация с IvIG при лечение на 20 случая на МК.

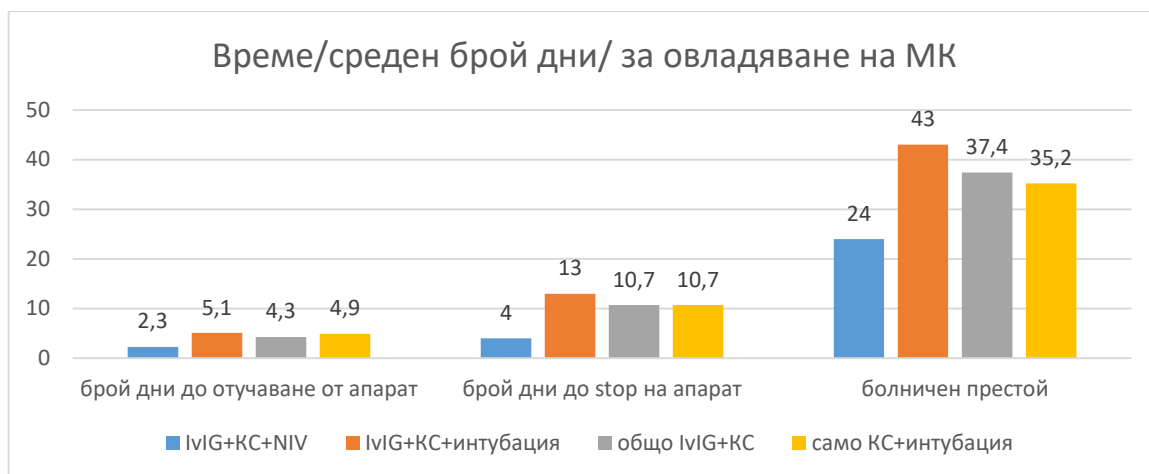
На *Таблица 38* са представени данните от сравнителен анализ на 20 случая на МК, разделени по равен брой в зависимост от употребата на КС самостоятелно или в комбинация с IvIG. Проследиха се броят дни на хоспитализация, броят дни до старт на отучаване от апарат, както и броят дни до овладяване на кризата, дефинирано като възможност за самостоятелно дишане без апарат, кислородотерапия или аспирация. Общо за двете групи средният боличен престой е 35 дни, началото на отучаване от апарат е на петия ден, а началото на самостоятелно дишане на 12-13 ден от кризата, като липсва статистически значима разлика в двете групи ($p>0,05$).

Таблица 38. Приложение на Mann-Whitney test за търсене на зависимост между критерии за възстановяване от МК при 20 случая на МК (брой дни хоспитализация, брой дни до старт на отучаване от апарат, брой дни до овладяване на кризата/ без апарат, кислородолечение или аспирация/) и вида на приложената терапия (КС или КС+IvIG).

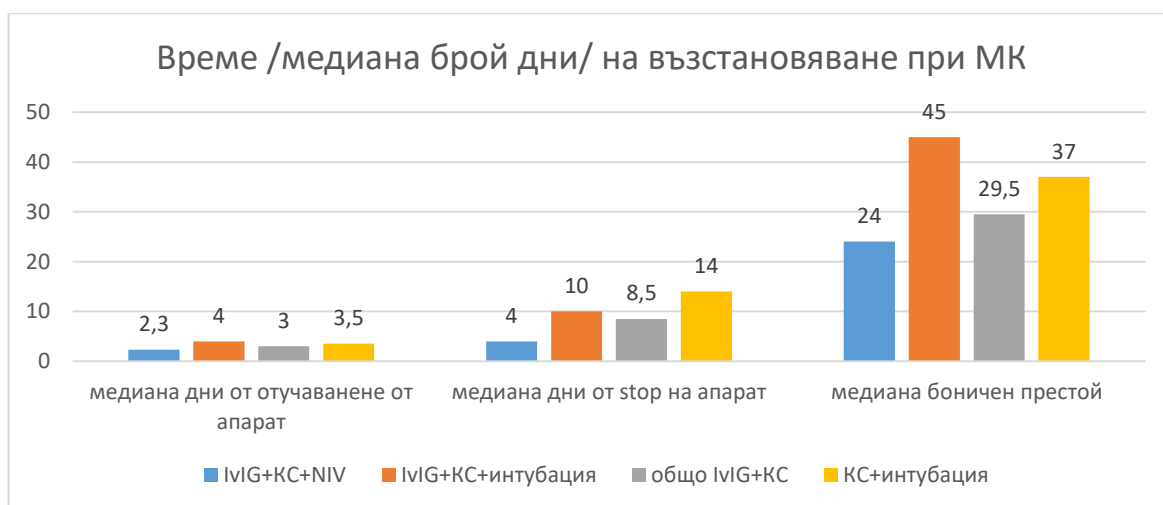
Показател	лечение на МК/влошаването	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
брой дни хоспитализация	КС + IvIG	10	37,40	29,50	17,595	20	70	0,88
	КС	10	35,20	37,00	12,630	17	56	
брой дни до старт на отучаване от апарат	КС + IvIG	10	4,30	3,00	3,830	2	13	0,203
	КС	10	4,90	3,50	3,247	2	10	
брой дни до овладяване на кризата/ без апарат, O ₂ или аспирация/	КС+ IvIG	10	10,70	8,50	6,803	7	29	0,921
	КС	10	14,30	14,00	6,717	4	28	

Графика 15 и *Графика 16* изобразяват посоченото в *Таблица 38* сравнение във времето за възстановяване от МК. В допълнение са предоставени и данни от диференцирано разглеждане на групата, лекувана с комбинация IvIG + КС според приложената апаратна вентилация. При трима от тази група е проведена NIV, а 7 от 10 случая са били интубирани.

Графиката 15 отразява среден брой дни, докато Графика 16 ползва стийностите на медианата, т.е отчита и честотното разпределение.



Графика 15. Среден брой дни до овладяване на МК според брой дни хоспитализация, брой дни до старт на отучаване от апарат, брой дни до овладяване на кризата/ без апарат, O₂ или аспирация с разделно разглеждане на групата NIV+IvIG и IvIG+ интубация.



Графика 16. Брой дни до овладяване на МК с използване на стойността на медианата според брой дни хоспитализация, брой дни до старт на отучаване от апарат, брой дни до овладяване на кризата/ без апарат, O2 или аспирация/ с разделно разглеждане на групата NIV+IvIG и IvIG+ интубация.

От анализа не се установява приоритет на ефекта от лечението с КС или IvIG, но за групата на комбинирано лечение има тенденция за по-добро повлияване ($p=0,203$). Най-дълъг болничен престой (45-45 дни) има за интубираните болни, независимо от провежданото лечение.

4.9. Изход от лечението

В изследваната група от 97 души, след проведеното лечение, 86 са имали подобрене в състоянието, 7 са били без промяна и 3 са починали, като смъртните случаи са от подгрупата на пациентите с МК. Като дял смъртността за цялата групата е 3,1% (*Таблица 39*). Пациентите без промяна в състоянието са от групата без МК.

Таблица 39. Разпределение според изхода от лечението.

Изход от лечението	N	%
подобрен на перорална терапия	86	88,5
подобрен с канюла	1	1,1
починал	3	3,1
без промяна	7	7,3
Общо	97	100,0

На *Таблица 40* е посочен изхода от лечението разделно за групата без МК (71 случая) и с МК (26 случая) със значимост на връзката от провежданото лечение ($p=0,006$), т.е. приложението на терапия води до подобрене при по-значителната част от случаите.

Таблица 40. Изход от лечението разпределение на случаите в групи с и без проявена МК.

Изход от лечението	мк (Не)		мк (Да)		p
	N	%	N	%	
подобрен на перорална терапия	63	90	22	84,6	0,006
подобрен с канюла	0	0,0	1	3,8	
починал	0	0,0	3	11,5	
без промяна	7	10,0	0	0,0	
Общо	70	100,0	26	100,0	

На *Таблица 41* е посочен изхода от лечението при проследените пациенти с МК, разпределени в групи в зависимост от приложението на IvIG. Комбинираното лечение с КС и IvIG показва видима тенденция за подобър изход, без да се достига статистическа значимост.

Таблица 41. Изход от МК в зависимост от приложението на IvIG.

изход от лечение	КС + IvIG		КС	
	N	%	N	%
подобрен на перорална терапия	11	91,6	11	78,5
подобрен с канюла	0	0	1	7,14
починал	1	8,3	2	14,3
Общо	12	100	14	100

4.10. Проследяване

За 15 от проучваните 21 пациента с проявена една или повече МК бе проведена телефонна анкета с оглед проследяване на състоянието им 5 години след регистрираното събитие. Пациентите бяха разпределени в групи според еволюцията на заболяването (*Таблица 42*). Отчита се тенденция за по-тежко протичане на посткризисния период при по-голям дял от пациентите – 26% с влошавания, 13% с повторна изява на криза и 20% починали. Стабилизиране на симптомите се наблюдава при 40%.

Таблица 42. Разпределение на 15 пациента с МК в зависимост от клиничното състояние и преживяемостта.

	Брой болни	%
Стабилно състояние	6	40
Променливо с леко до умерено влошаване	4	26,6
Тежко влошаване с развитие на МК	2	13,4
Починали	3	20
Общо	15	100%

4. ОБСЪЖДАНЕ

Епидемиологични данни въз основа на официалните статистически данни за Република България.

До момента няма изнесени в литературата данни за заболяемостта и разпространението на МГ в българската популация. В опит за установяване на тези демографски величини потърсихме данни от националните структури, ангажирани с тяхното проследяване. Наличната информация от Националния център по обществено здраве и анализи предостъпя данни за броя на хоспитализираните болни и смъртността по МКБ G70 (*Таблица 10, Графика 1*). Тази група включва главно МГ, но и други токсични и вродени миастенни синдроми, последните от които се срещат значително по-рядко в клиничната практика. Видна е тенденцията за увеличаване на броя на хоспитализациите в последните години за МКБ G70.0. Изчислено в промили хоспитализираните са 3,6 на 100 000 души за 2005г. и 5,5 на 100 000 души за 2014г в съотношение жени:мъже е 2:1. Общата смъртност отчетена общо за тази МКБ за 2014г е 0,09 ‰, също, два пъти повече за сметка на женския пол. По данни от НЗОК, също предоставени за целите на настояща работа, съдим за половото и възрастово разпределение на хоспитализираните пациенти конкретно по клинична пътека за G70.0 за последните 10 години и още по-конкретно за пациентите с МК. Според тези данни броят на хоспитализираните случаи с МГ във възрастта над 18г. е два пъти по-голям при жените, а проявилите МК от женски пол са три пъти повече от мъжете. В тази възрастова група общият дял на МК е 10,4% за всички години. За последната отчетна 2015г. делът на случаите с МК е 11,9%. Прави впечатление равномерното полово разпределение на случаите с МГ във възрастта под 18г. и значително по-ниската честота на МК при тях – 4,4%, също с равенство между половете (*Таблица 11*).

Ръстът в хоспитализациите конкретно за МГ е от 249 случая през 2006 на 359 за 2015г, докато за пациентите с МК е удвоен от 18 случая за 2006 на 42 за 2015г (*Графика 2*). Изчислено в промили за 2015г. честотата на база на хоспитализациите за България за МГ е **4,9** души на 100 000 население. Честотата на хоспитализираните с МК за 2015г. е **0,59** души на 100 000 население. Данните от литературата са с големи вариации в зависимост от географския фактор и обхвата на наблюденията, но средно разпространението е 5-7 на 100 000 души население (7,28). Увеличаването на хоспитализациите в последните години се наблюдава не само у нас и

вероятно се дължи на подобряване на познанията за заболяването и достъпността на диагностичните методи (28). Смъртността за страната от МГ възлиза на 0,096‰ и е в горнограничните стойности на докладвания в литературата диапазон до момента. За сравнение в Гърция смъртността от AchR-МГ е 0,043‰. Като цяло литературните данни в световен план предстои да бъдат обогатявани с по-точни и мащабни статистики (28).

В световната литература МГ се приема за рядко автоимунно заболяване. В различните региони на света има различни норми за характеризиране на едно заболяване като рядко. Според действащото в Европа определение за редки заболявания се приемат тези с разпространение < 5 на 10 000 души население. За сравнение в САЩ критерият е честота < 1 на 200 000 души население. Честотата на хоспитализациите е функция на заболяемостта и болестността на дадена нозологична единица и е метод за определяне на честотата на заболяванията в популациите. Според изложените данни за България МГ следва да се приема за рядко заболяване и за нашата страна.

Епидемиология на анализиранията групата от 97 случая на МГ.

От описаните 97 случаи на МГ делът на тези с МК е 26,8% (*Графика 3*), като се явява по-висок в сравнение с данните от националната статистика - 11,2%. Докладите от други чуждестранни центрове за лечение на МГ също отчитат по високи дялове за МК (61,130). Това се дължи на концентрацията на пациенти с по-тежка форма на МГ в специализираните центрове за лечение на заболяването, чиито данни са използвани като източник и в настоящата разработка.

От *Таблица 12*, *Графика 4* е видно преобладаването на женския пол, като за пациентите без МК делът им е близо 60%, а при тези с МК той нараства до 2/3 (*Таблица 12*). Тежката форма на МГ с развитие на МК е по-честа за женския пол в обследваната група. Данните от нашето проучване са съпоставими с литературните (136). От резултата на предходния анализ допуснахме, че женския пол би могъл да бъде рисков фактор за развитие на МК. От проведената проверка чрез Chi-Square – test (*Таблица 13*), това не се потвърди със статистическа достоверност ($p=0,37$), но се отчита посочената тенденция.

В изследваната група пациенти общо за МГ и МК се отчита тенденция началото на заболяването при мъжкия пол да е средно 10 години по-късно спрямо женския. Началната средна възраст на изява на миастенните симптоми е 42 години при жените и 52 години при мъжете (*Таблица 14*), като нивото на значимост за тази статистическа зависимост е сигнификантно ($p = 0,022$).

Същевременно прави впечатление и по-ниската честота на заболяването в детска възраст, видно от горепосочените данни за хоспитализираните с МГ под 18г., възлизащи едва на 4,4, % от всички хоспитализирани (*Таблица 11*). За съжаление не разполагаме с по-подробна възрастово-честотната характеристика, но може да се предположи че за изява на заболяването имат роля възрастово обусловени и ендогенни фактори, както и фактори на средата вероятно с кумулативен характер. Предполага се и значителна роля на нарушения имунологичен статус (32, 94). За по-честото и ранно засягане на женския пол вероятно участие имат и хормонални фактори, което е повод за допълнителни анализи.

При диференцираното разглеждане на посочената зависимост пол – начална възраст на изява на заболяването (*Таблица 15*) за групата с МК статистически значимата връзка се губи ($p=0,141$), докато по-ранното засягане в годините на женския пол е още по-подчертано за групата с по-лека клиника на МГ ($p=0,001$). Все пак и при групата с МК жените развиват по-рано мистенни симптоми - средно около 40 годишна възраст, а при мъжете тя е средно около 56 години. В разпределението по пол в подгрупите с и без МК (*Графика б*) се забелязва, че при мъжете по-ранното начало на МГ (под 40 години) е с тенденция за по-тежко протичане и изява на кризи, докато при жените - обратно - начало на симптоматиката след 40 години е свързано по-често с развитие на МК. Следователно с напредване на възрастта на начална изява на заболяването се оформя тенденция то да протича по-тежко при жените и по-леко при мъжете. Данните от литературата също намират подобно диференцирано разпределение в началната възраст на болестна изява, но посочват полово равенство в склонността за по-злокачествено протичане в групата с късно начало на болестта (31).

Поради разпространеното в литературата наблюдение за пик на заболеваемостта от МГ при жениите в пета декада и в шеста, седма и осма декада за мъжете (17), потърсихме наличие на тенденции в нашата

обследвана група. В общото за всички случаи разпределение (случаите с и без МК заедно) се наблюдават пикови стойности за 2-ра, 3-та, 5-та и 7-ма декада. По-ясно отчеливи са пиковете на заболяемостта за мъжкия пол съответно във 2-ра и 6-та декада, а при жените във 3-та декада (*Графика 7.1*). Разгледани само за случаите с МК заболяемостта общо за двата пола е с пик във 2-ра и 6-та декада, като при мъжете той е във 2-ра декада, а при жените в 6-та (*Графика 7.2*). Очевидно наблюдаваните от нас тенденции не корелират с тези, наблюдавани в други анализи, вероятно поради неголемия брой случаи, включвани в тях. В друго българско проучване на 33 случая с МГ също не се откриват посочените тенденции, като се подчертава значителния процент на случаите на МГ с късно начало – 39% след 60 години с доминиране на женския пол (139).

В обобщение на анализираният от нас данни заболяемостта за изследваните случаи е с два пика – първи с максимум 2-ра и 3-та декада и доминиране на женския пол и втори пик с максимум 5-та до 7-ма декада с равномерно разпределение на половете, отчитайки абсолютния брой. За пациентите проявили МК също има два пика с максимум втора декада с преобладаване на мъжете и в 6-та декада с преобладаване на жените. Интересът от подобно разпределение е с оглед търсене на клиничко-фенотипни корелации с цел терапевтична оптимизация, но все още има недостиг на натрупване на данни от мащабни изследвания с добър дизайн.

Епидемиологични данни и рискови фактори за МК

Предвид големия диапазон на възрастта на изява на заболяването бе потърсена връзка на началната миастенна симптоматика и развитието на МК, като пациентите бяха групирани според възрастта на изява на симптомите - съответно под и над 40 години (*Таблица 16*). Такава зависимост не се откри ($p=0,996$), т.е. развитие на МК може да настъпи независимо от възрастта на началото на симптомите. Разпределението на случаите в двете възрастови групи е почти равномерно с лек превес на тези над 40 г. (57,7%). Според нашето изследване липсва връзка между възрастта и развитието на МК ($p=0,762$).

Най-често МК в нашата изследвана група са се развили през втората година от началото на заболяването. По литературни данни това се наблюдава при 1/3 от случаите, докато за друга 1/3 развитието на МК е още в първата година от изява на симптомите (41,44). От проведен анализ на

давността на МГ в години и склоността за развитие на МК чрез приложение на Mann-Whitney Test не бе открита корелационна зависимост между двата фактора ($p=0,539$) (*Таблица 18*). Резултатът е в подкрепа на наблюдаваната тенденция за по-ранна в хода на болестта тежка клинична изява с последваща имунологична стабилизация, най-вероятно поради провежданата терапия.

От изследваните 97 пациенти 85 са с известна диагноза МГ при постъпването и са имали влошаване в състоянието, а останалите 12 са били диагностицирани за първи път, което оформя дял от 12,4% на новооткритите случаи (*Таблица 19*). Отнесени към националните статистически данни резултатите сочат, че новите случаи на МГ годишно в България възлизат на 0,6 на 100 000 или 43 души на година развиват заболяването. Данните са сравними с осреднените данни от литературата – 0,53 на 100 000 (28). Близко $\frac{1}{4}$ от изследваните пациенти с влошаване на състоянието са развили МК (24,9%). При двама от новооткритите случаи първоначалната изява е била с МК. Единадесет от 23-мата пациенти имат множествени - две или повече МК.

МК като първа изява се среща в 7,2 % от изследваната група (*Графика 8*), което е по-малко в сравнение с обявената честота в някои други проучвания (108).

Липсва статистическа зависимост между наличието на МК като първоначалната изява на заболяването с възрастта на пациентите (*Таблица 20*) и с пола (*Таблица 21*). МК може да бъде първа проява на МГ във всяка възраст, независимо от пола.

От разпределение по месец на хоспитализацията (*Графика 9а* и *9б*) прави впечатление нарастващия им брой от м.април до м. юли включително с максимум м. юни. Тенденцията е в сила както общо за групата, така и конкретно за случаите с МК.

От проведен анализ на причините за влошаване на състоянието (*Таблица 30*) е видно, че най-често липсва или не е открит конкретен провокиращ фактор за влошаване на заболяването. В този контекст допускаме сезонна зависимост за влошаването и обсъждаме хипотеза за температурния ефект върху заболяването. Вероятно участие за оформения пик на влошаванията общо в цялата група и конкретно за групата с МК би могло да има сезонното затопляне на времето по нашите географски

ширини и свързаното с него зачестяване на вирусните инфекции, пренасяни по въздушно-капков път. Известно е влиянието на нервно-мускулното предаване от околната температура и температурата на тялото. Наличието на фебрилитет и излагането на горещина предизвикват умора, както при МГ, така и при други хронични заболявания, като влошават нервно мускулното предаване, поради повишаване на активността на ацетилхолинестеразата и скъсяване на времето за действие на ацетилхолиновите молекули с рецептора. Друг пример за този феномен е подобреното функциониране при охлаждане на засегнатия от миастения мускул с клинично прилагания ice pack test, описан по-горе (126). Пациентите с МГ трябва да избягват излагането на горещина и къпането в топли минерални басейни (особено актуални за нашата територия) поради риск от влошаване в състоянието, както и посещаване на места с концентрация на хора поради риск от пренасяне на вирусни инфекции.

Обсъждане на данните от серологичните тестове

От общо 50 серологично изследвани пациенти при 39 (78%) се откриват анти-AChR антитела, при 6 (12%) - анти-MuSK, а при останалите 5 (10%) няма открити антитела. (*Графика 10 и Графика 11*) Данните от литературата за процентно разпределение е съпоставима с тези от проучваната от нас група (66). За сега у нас не се изследват антитела срещу LP4. Разгледано само за групата с МК изследването на антителата е било осъществено при 12 болни с преобладаване на случаите с наличие на анти-AchR антитела - 10 души (83,3%). Анти-MuSK антитела бяха открити при един болен (8,3%) и при един не се откриват антитела (8,3%) (*Графика 12*). В обобщение за изследваната група включително и за случаите с МК доминира анти-AChR антитяло рецепторната форма на МГ в около 80%. В останалите проценти равномерно се разпределят случаите с анти-MuSK антитела и серонегативните случаи.

Обсъждане на рискови фактори за влошаване на МГ и МК.

Особеното внимание към рисковите фактори за влошаване и развитие на миастенна криза бе продиктувано от клинично мотивираното им търсене при всеки един конкретен случай.

В проучваната от нас група от 97 случая при 22 от тях се открива съпътстващо друго автоимунно заболяване (*Таблица 22 и Таблица 23*). Най-

честа е патологията на щитовидната жлеза (15 случая), следвана от ревматоиден артрит (4 случая). По един от пациентите са имали съответно миозит, болест на Крон и болест на Рейно. При пациентите с МК 6 от 20 са със съпътстващо автоимунно заболяване - тиреоидит с изключение на един случай с болест на Крон. За един от случаите на МК допускаме наличие на автоимунен лимбичен енцефалит поради съпътстваща изява на когнитивни и поведенчески нарушения, както и епилептични прояви. Поради липса на потвърждаващи серологични тестове той не бе включен в групата. Процентът на пациентите с комбинирана автоимунна изява е сравнително еднакъв за двете проучвани от нас подгрупи – без МК – 23% и с провена МК – 25%. По данни на едно съвременно проучване в западна Дания върху 432 пациента с МГ и съпътстващите автоимунни заболявания са между 9 - 14% от обща дял с преобладаване на посочените и от нас нозологични единици (32). Те отчитат по-труден контрол на миастенните симптоми при тези пациенти и допускат по-силно нарушен имуен статус, което постави въпроса и в рамките на нашето проучване дали наличието на друго автоимунно заболяване увеличава риска от развитие на МК. Според проверката чрез метода Chi-Square (*Таблица 23*) такава зависимост не се открива ($p=0,818$) или съвместното наличие на МГ и друга автоимунно заболяване не повишава риска от МК. Въпреки това, вероятността за по-тежко протичане на МГ и по-труден контрол на симптомите при тези пациенти е голяма.

Относно съпътстващи други хронични заболявания пациентите се делят в две равностойни групи – 48 имат, а 46 нямат друго съпътстващо хронично заболяване (*Таблица 24*). Водеща по честота е артериалната хипертония при 39 от случаите, а диабет и бронхиална астма са втори по честота (*Таблица 16*). В осем от блните има съпътстващо алергично заболяване - 4 с бронхиална астма и 4 с други алергични прояви- алергичен сезонен ринит, кожна алергия. От проведения анализ чрез приложение на Chi-Square – test (*Таблица 25*) е видно, че въпреки по-голямата честота на съпътстващи хронични заболявания за пациенти с МК – 61,5 % спрямо 47,1% в група без МК рискът за развитие на криза не е увеличен ($p = 0,209$). Наличието на артериална хипертония, което се среща при 43% от изследваните (*Таблица 26*) също не променя риска за развитие на МК ($p = 0,731$) (*Таблица 27*). Търсенето на АХ като рисков фактор за МК бе мотивирано от свързаната с нея политерапия и периоди на катехоламинов дисбаланс, особено при хипертонична криза, постулирани в литературата (36).

Доминирането на артериалната хипертония като съпътстващо заболяване при пациенти с МГ налага стриктно проследяване на тези пациенти по отношение на контрола на кръвното налягане, като рисков фактор за съдови инциденти. От съществено значение за генезата на АХ при пациенти с МГ е не само еднородната предиспозиция, но и често налагащата се при тях терапия с КС и други имunosупресори, влияещи върху контрола на кръвното налягане. Въпреки увеличаващата се компетентност на специалистите и общо практикуващите лекари по отношение на контраиндицираните медикаменти при МГ е необходим и редовен скрининг при всеки пациент на използваните от него лекарства за контрол на кръвното налягане или друга сърдечна патология.

Захарният диабет, по подобие на артериалната хипертония също налага регулярен скрининг, особено при по-възрастни пациенти с фамилен анамнез, подложени на КС терапия. При вече поставена диагноза диабет и нужда от овладяване на влошената миастенна симптоматика се препоръчва избягване на употреба на КС за сметка на други средства за имунотерапия (имunosупресори, ПФ, IvIG) или приложението им в минимални дози при редовен контрол на кръвната захар и своевременно коригиране на терапията. Преценката и контролът на съдовите рискови фактори, включително липиден профил и необходимост от антикоагулация, са важна част от проследяването на пациентите с МГ поради възможния кумулативен риск. Очедвидителните, булбарни и двигателни нарушения от съдов произход, както и съдовата деменция са предпоставки за допълнително влошаване на нередко компрометираното качество на живот при пациентите с МГ. В проследяваната от нас група от 26 случая на МК, 3-те летални изхода по време на лечението бяха на пациенти със съдови рискови фактори, белези на мозъчно-съдова болест и исхемична болест на сърцето (*Таблица 39*). Смъртността при МК често се свързва със съпътстващи соматични усложнения, което се потвърждава и от нашето проучване (12).

Проследяване на пациентите се налага и по отношение на други странични ефекти от провежданото продължително имunosупресивно лечение (най-често за България с КС и азатиоприн). Това налага скрининг за минералкортикоидната надбъбречна активност със заместване при нужда с калиеви препарати, профилактика на остеопороза с калций и витамин Д, проследяване на бъбречна, чернодробна и кръвотворна функция, както и проследяване на визуса и вътреочното налягане.

В резултат от наблюдаваната тенденция към афективни, предимно тревожно-депресивни разстройства у пациенти с МГ, потърсихме зависимост между тяхната честота и развитието на МК. Анализът на данните (*Таблица 28*) показва изключително висока ниво на значимост на връзката между развитието на МК и наличието или анамнезата за депресивно състояние ($p = 0,001$). Регресивният корелационен анализ (*Таблица 29*) посочва 7 пъти по-висок риск за развитие на МК при съпътстваща анамнеза за депресивно състояние (OR 7,181; CI95% 2,25-22,830; $p=0,001$). В един съвременен анализ се посочва повишена честота на афективните разстройства при пациенти с МГ, като депресия е докладвана за 26% от тях. Авторите допускат по-голям процент за по-тежките форми на заболяването, но проучването е лимитирано до случаи без МК (145).

Логичната връзка между тежкия характер на заболяването при тези пациенти и декомпенсацията в адаптивните механизми спрямо острото и/или хронично повишено ниво на стрес, което го съпътства се подкрепя и от известната роля на повишения кортизол в генезата на депресията (64). Ето някои елементи пораждащи повишен стресов фон:

- нужда от постоянен програмиран прием на медикаменти
- често наличие на оплаквания въпреки провежданата терапия
- дискомфорт от странични ефекти на терапията
- страх от влошаване на състоянието
- ограничение на социалното функциониране (работа, транспорт, продължително натоварване, контакти) понякога до степен на изолация

Допълнителен фактор е наличието на дълготрайна кортикостероидна терапия при всички пациенти с депресия, сам по себе си рисков фактор за развитието ѝ (134).

По отношение на първичната генеза на депресията при тези пациенти, не може да се пренебрегне и вероятна предиспозиция, характерна за заболяването. Наличието на тежка диагноза е концепцията за поява на депресия като реактивно състояние, но същевременно заболяването може да е само повод за разкриване на латентна депресия или да е повод за повторното и влошаване (45). Дозата на оралния КС, непромененият статус, въпреки провежданата терапия, както и тежестта на заболяването показват корелация с наличието на депресивно състояние (134).

Въз основа на тези данни считаме, че при пациенти с МГ и особено с по-тежки форми на заболяването е нужно насочено търсене за признаци на депресия за навременното и третиране. Най-често съобщавания от пациента симптом, общ и за двете заболявания – *умората* трябва да бъде добре анализиран от лекуващия лекар и да не се възприема като възможен резултат единствено на автоимунното заболяване. В противен случай е възможно достигане до тежки последици включително суицидни, както при един от докладваните случаи в настоящото изследване - 32 годишен пациент със 7 годишна анамнеза за МГ, при който се наблюдаваха многократни влошавания на състоянието с 2 МК, депресивно-соматизационно разстройство и суицид - 5 години след проследяваните МК. Допълнителен утежняващ фактор при пациента беше развитието на глаукома с атрофия на зрителните нерви в резултат най-вероятно на продължителната кортикостероидната терапия.

По отношение на провокиращия фактор за влошаване на състоянието в групата от 97 пациента в нашето изследване за по-голямата част от тях (68 %) той остава неустановен (*Таблица 30*). С най-голям процент при установените случаи провокиращ фактор е съпътстваща инфекция (12 случая), следвана от силно емоционално изживяване (6 случая) и влошаване на друго съпътстващо заболяване (7 случая). С по-малък дял са преживяна операция, бременност и промяна в терапията съответно 3, 2 и 1 случая. За 26-те МК водещият установен провокиращ фактор е инфекция - в 30 % (8 случая), следвани от стрес в 11% (3 случая) и влошаване на друго заболяване (2 случая). И в тази група доминиращ е неустановеният фактор за влошаване - в 38% (10 случая), но в значително по малък процент спрямо групата без МК. За случаите без МК инфекцията заема значително по-малък дял - 5,6%, докато неустановени причини за влошаване, свързани най-вероятно с хода на болестта или субективен скрининг се отчитат в изключително висок процент - близо 80% от изследваните (*Таблица 30, Графика 13*).

Поради възможните независимо протичащи процеси на нервнотъканна дегенерация се препоръчва и търсене на белези за засягане на висшите корови функции. Интересът към това се подсилва и от оформилите се напоследък хипотези за централно засягане на нервната система с компрометиране на холинергичната медиация и хипокампалната активност при пациенти с МГ (102). Тези хипотези бяха основани след доказване на наличие на антитела за МГ в ликвора на пациентите в пропорционален на

серумния титър, белег за преминаването им през кръвно-ликворната бариера. Допълнителен аргумент за провеждане на невро-психологичен скрининг е и прибавения риск от съдова дисфункция и психични афективни нарушения, предизвикани от продължителната употреба най-вече на КС – ефекти, добре познати от историята на тяхното приложение. Скринингът за когнитивен дефицит при пациенти с МГ, както и методите за неговото повлияване предоставят поле за бъдещи проучвания и анализи. Известни са някои общи механизми на действие на терапевтичните средства при двете състояния свързани с потискане на активността на ензима ацетилхолинестераза.

Патология на тимуса и МК

Наличието на тимусна патология е важен елемент в имунологичния статус при МГ и според данните на няколко проучвания предполага по-тежко засягане, определяйки по-труден медикаментозен контрол и по-честа изява на МК (31,77,128). Известният позитивен ефект на тимектомията върху симптоматичния контрол на заболяването ни даде основание да разгледаме и тези аспекти при проследяваните пациенти. В изследваната група болни 38,2 % са с установена тимусна патология (*Таблица 31*), като най-често откривана е тимусната хиперплазия в над 65 % от случаите (при 23 пациента от 89 души) (*Таблица 22*). Случаите с МК имат по-гляма честота на тимусна патология (43,5%) спрямо тези без установена такава (37,3%), което е в подкрепа на твърдението за по-злокачествено протичане на МГ при болните с тази патология. Доминиращата тимусна патология при случаите в нашата група на пациенти без МК е тимусна хиперплазия (75% от случаите), следвана от тимом (20,8%). При пациентите с МК това съотношение е равномерно разпределено по 50% за всеки вид. Процентното разпределение на пациентите, развили МК в групите с и без тимусна патология е сравнително близко – съответно 29,4% и 23,6%, но отново с превес за първата група.

При 18 от 23 болни е проведена тимектомия. В нашето проучване тимектомията се явява фактор с изключително висока корелация с развитието на криза видимо от проведените анализи (*Таблица 34 и Таблица 35*). Установи се 4 пъти по-висок риск от развитие на МК след провеждане на тимектомия с $OR=4,297$ с $p=0,001$. Този анализ, отчитайки и провокиращата роля за влошаване на симптомите от самата оперативна

интервенция поставя въпросите за имунологичната стабилност в пред- и следоперативния период и вероятната необходимост от предоперативно интензифициране на имуномодулиращата терапия, въпреки първоначалната липса на тежка клиника. Възможни методи са дългосрочен КС курс в ниски дози и включване на ПФ и IvIG.

Поради изнесените в литературата данни за тенденция МК да се отключват рано в хода на заболяването и препоръките за ранна тимектомия съпоставихме времето на провеждането на тимектомия и при нашите пациенти с МК и времето до изява на кризата (*Таблица 33*). Установи се, че най-много пациенти са развили МК в рамките на една година след тимектомия, а средния период е две години и половина.

Резултатите от нашите анализи подкрепят литературните данни за по-тежка изява на заболяването в асоциация с тумор на тимусната жлеза, която се проявява рано в хода на заболяването (31,77,128). Повишената честота на МК в през првите 2,5 години след тимектомия са вероятно резултат на провокиращата роля на хирургичната интервенция и все още неизявената на този етап имуномодулираща роля на тимектомията. Това налага оптимизиране на медикаментозната периперативна имунологична модулация и по-специално в постоперативния период с продължително приложение на иуноактивни средства.

Електрофизиологични тестове – диагноза.

Между тежестта на МГ и наличието на миастенна реакция при анализаиране на групата от 95 пациента се отчете значително ниво на връзка ($p=0,004$) (*Таблица 36*). Зависимостта е най-демонстративна за очната форма на МГ и при МК. При най-леката форма на миастения – очната в 38% липсва миастенна реакция (8 случая от 15), докато при МК липсва едва в 4,8 % от изследваните (1 случай от 23). Данните от нашето наблюдение са в подкрепа на литературните и потвърждават значимостта на RNS като диагностичен метод (21). RNS показва до 100 % специфичност и над 95% чувствителност, с което се явява водещ метод в диагнозата на МК.

Репетитивната нервна стимулация е и бърз диагностичен метод - предимство в условията на спешност. Наблюденията за по-изразени отклонения в електрофизиологичните изследвания при пациенти с по- тежка клиника ни дадоха повод за търсене на евентуална цифрова характеристика на тежестта на декремента в зависимост от наличието на МК (*Таблица 37*).

Внимание бе обърнато на два показателя от електрофизиологичното изследване. Първият от тях и с най-голяма популярност на употреба е амплитудата на М-отговора, функция на броя и синхронността в активирането на отделните двигателни единици на мускулното влакно. Вторият показател е площта под кривата на М-отговора и отразява абсолютния брой на активираните двигателни единици, независимо от времето на активация. Сnižението ѝ говори за отпадане на част от моторните единици в конкретния отговор, независимо от възможно съхранения все още минимален брой за достигане на адекватна амплитуда на М-отговора. Последният показател е с по-малка популярност в диагностиката, но според литературните данни също може да характеризира нарушение на нервно-мускулното предаване и дори да повиши чувствителността на метода (27,90). При проследените пациенти е отчетен декремент в амплитудата и площта под кривата при изследване на m. Nasalis, M. Trapezius m. Abductor digiti minimi, като е взета предвид разликата между 1-ви и 4-ти отговор при нискочестотна репетитивна стимулация.

Допусканата зависимост се потвърждава единствено за декремент на амплитудата от abd. digiti minimi ($p=0,039$ и $median=5,00$) и е близък до статистически значима връзка за декремент на амплитудата от m. Nasalis ($p=0,051$ и $median=25,00$). За m. Abductor digiti minimi средната стойност на декремент е 20,69%, а максималното отклонение е достигнало - 96%. Само при един от случаите то е назначимо - 5%. При m. Nasalis средната стойност на декремент е - 20,25%. Въпреки сигнификантния декремент в площта на М-отговора в изследваната група, достигаща често до над -50% той не се явява статистически значим показател за тежест и развитие на МК. От *Таблица 37*, все пак, се забелязва и допусканата тенденция, че в случаите с МК, стойността на декремент както на амплитудата, така и в площта под кривата е по-значителна спрямо болните без МК. В обобщение стойности на декремент на амплитудата над 20 % биха могли да се отнасят с по-голяма вероятност към по-тежка клинична картина на заболяването.

Този резултат би могъл да послужи при определяне на последователността и обхвата на електрофизиологичното изследване, което в условията на спешност може да бъде лимитирано както времево и пространствено, така и технически (напр. брум от включен близко разположен апарат). В идеалния случай изследването би трябвало да се проведе в лицеви, проксимални и дистални мускули на крайниците и то в

клинично най-тежко засегнатите (5). С цел оптимизиране на диагностичния процес в условията на спешност, препоръчваме изследването да се започне с m. Abductor digiti minimi, след което m. Nasalis и m. Trapezius.

Лечение на МК - статистически данни за страната.

Лечебният подход в България за овладяването на МК демонстрира тенденция за осъвременяване и за все по-активна употреба на IvIG (*Графика 14*). За последната отчетна година – 2015 общо хоспитализираните с МК в страната са били 43, като при 33 от тях е проведена имунотерапия с IvIG, а при 10 самостоятелно с КС. В сравнение до 2011 година терапевтичният подход е доминиран от приложение на КС. За съжаление не разполагаме с подробни данни от продължителността на престоя и за смъртността в групите.

Обсъждане на резултати от лечение в изследваната група.

Сравнителният анализ на двата подхода при лечение на МК не показват статистически значимо доминиране на ефективността на комбинираното (КС и IvIG) над самостоятелното лечение с КС за нито един от посочените критерии (*Таблица 38*). Причина за този резултат, би могла да се търси в малкия брой болни в изследваната група, нееднаквото време на включване на IvIG в хода на терапията, както и употребата на по-ниска доза от максималната при някои от случаите. Въпреки това, в сравнителния анализ е видно, че подобрението при пациентите с приложен Имуновенин (най-често използвания за България продукт) настъпва няколко дни по-рано, съдейки по времето за овладяване на кризата съответно 10,7 дни за тези пациенти и 14,3 дни за пациентите на самостоятелно КС лечение. Разглеждайки медианата на този показател, също отчитаща времето на апаратна вентилация, разликата е още по-демонстративна - 8,50 дни за групата с Имуновенин и 14,0 дни за тази на самостоятелна КС терапия. Продължителността на хоспитализацията също е по-кратка за комбинираната имунотерапия - с медиана 29,5 дни срещу 37 за КС терапия, разлика от близо 8 дни. По отношение на началото на интермитентно подпомагане на дишането няма различия между сравняваните групи - 3,0 и 3,5 съответно с и без имуновенин. Въпреки липсата на статистическа значимост при сравняване на двата подхода клиничният ефект от приложението на IvIG по отношение на скъсяване на времето за овладяване на дихателните нарушения е голям.

При графичното представяне на данните (*Графика 15* и *Графика 16*) е посочен допълнителен анализ спрямо употребата на NIV. При трима от пациентите с комбинирано лечение от КС и IvIG се проведе неинвазивна вентилация с лицева маска. Техният среден болничен престой е 24 дни, в сравнение с останалите 7, които бяха интубирани и трахеостомирани. Средният болничен престой за последните е 43 дни. Всички от случаите на КС лечение бяха третираны по метода на оротрахеална интубация и трахеостомия.

Вероятна причина за разликата в продължителността на болничния престой при пациентите, третирани с неинвазивна вентилация (24 дни) и тези подложени на интубация и трахеостомия (43 дни) е по-лекото засягане на булбарната мускулатура при пациентите на NIV - един от факторите, определящи и изборът на този метод. Интубация и трахеостомия се препоръчва при по-тежко засягане на булбарната мускулатура т.е. при допълнително утежнена клинична картина. Този метод дава възможност за по-добър трахео-бронхиален тоалет, за разлика от NIV където аспирацията е възможна само до нивото на фаринкса.

Необходимо е да се отбележи, че през последните години има тенденцията за възможно по-ранно включване на IvIG в лечението и провеждането на нов анализ би бил от голям интерес.

От интерес би бил и анализ на пациенти от българската популация, третирани с ПФ, метод за лечение на МК, набиращ голямо приложение в последните години и у нас.

Обсъждане на изхода от лечението

От разделното представяне на данните за изхода на проведената терапия (*Таблица 40*) се вижда естествената положителна зависимост ($p=0,006$) от тежестта на заболяването като той е по-благоприятен за пациентите с по-лека форма. Смъртни случаи се регистрират само в групата с МК като смъртността в нея е 11,5%. Резултатите са съпоставими с литературните данни, което би могло да говори за оптималност и адекватност на терапията при МК у нас. При един от пациентите в групата с МК рискът за повторно влошаване с развитие на ДН е оценен като висок и пациентът е оставен с постоянна трахеостомна канюла.

В сравнителен анализ в групата с МК между случаите, лекувани само с КС и тези на комбинирана терапия КС+IvIG не се отчита статистически значима разлика в изхода от лечението ($p=0,152$), като все пак се съществува

тенденция за по-добро повлияване от приложението на IvIG (*Таблица 41*). В групата случаи с КС+IvIG подобрение е настъпило в 91,6 % с един смъртен случай и без нужда от постоянна трахеостомия. В групата пациенти на самостоятелна КС терапия има по-голям дял на съпътстващи хронични заболявания, което би могло да обясни резултатите с наличие на повече усложнения и два смъртни случая.

Пет-годишно проследяване

Проследихме състоянието и преживяемостта на 15 от пациентите, при които беше регистрирана МК (*Таблица 42*). При 6 от болните състоянието е определено като стабилно с липса на миастенни оплаквания и с липса или прием на минимални дози пиридостигмин (до 3 пъти по 60 мг дневно). При други 4 състоянието е било променливо с леки до умерени влошавания и необходимост от имуномодулиращо лечение, най-често с КС и имуран, а при 2-ма се е достигнало до развитие на МК. Трима от 15-те проследени пациенти са починали. Единият от починалите е бил с тежко протичащи чести влошавания, с развитие на усложнения от лечението с КС като слепота вследствие на глаукома и полиневропатия. Този пациент е мъж с ранна изява на болестта, с проведена в първите години тимектомия и данни за тимусна хиперплазия, при който се наблюдава често влошаване и на съпътстващия тревожно-депресивен синдром, завършил със суицид. Другите двама починали са жени, при едната от които заболяването е започнало в късна възраст и е имало благоприятен посткризисен период, но с развитие на стриктура на трахеята, като проява на късно усложнение от проведената трахеостомия. Смъртта при нея е настъпила вследствие на сърдеченоритъмно нарушение.

При един от преживелите случаи - жена с ранно начало на болестта, тимектомирана с данни за тимусна хиперплазия се наблюдава персистиране на умерено тежка булбарна симптоматика, кортикозависимост и усложнения от лечението с генерализирана микоза и депресивен синдром.

Четирима от пациентите са в стабилно състояние и в работоспособна възраст съобщават за работна ангажираност, но все пак с редуцирано натоварване.

В обобщение близо 2/3 от проследените проявяват стабилизиране на състоянието и необходимост от минимална медикаментозна терапия, а 13,4% биха могли да се причислят към групата на т.н. рефрактерна

миастения с недостатъчен ефект на медикаментозния контрол и равитие на тежки влошавания. Смъртността в изследваната група е значителна и възлиза на 20% за 5 годишен период, но не е пряк резултат на заболяването МГ. По литературни данни в ерата на съвременните методи на лечение продължителността на живот на пациентите с МГ е изравнена с останалите индивиди, но качеството на живот може да бъде понижено (99).

6. АЛГОРИТЪМ НА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ МИСТЕННА КРИЗА.

Въз основа на наличните до момента данни в литературата за диагностика и терапия на МК предлагаме алгоритъм за поведение при подозирана МК. Алгоритъмът е съобразен с общовалидните препоръки за реанимация при дихателна недостатъчност, имунотерапия при автоимунни заболявания, както и с действащия в България консенсус за провеждане на ПФ (7,36, 53, 72, 73, 84).

Легенда : RNS-репетитивна нервна стимулация, ДН-дихателна недостатъчност, КС-кортикостероиди, IvIG- интравенозен имуноглобулин, ИБВ-изкуствена белодробна вентилация, АХЕ-антихолинестеразен медикамент, VC-витален капацитет, FVC-Форсиран витален капацитет, КГА- кръвно-газов анализ, PaCO₂- парциално налягане на въглероден диоксид, P₁max-максимално инспираторно налягане, P_Emax-максимално експираторно налягане,

Съмнение за Миастенна криза



Трансфер в Интензивно отделение

Съмнение за Миастения гравис

прилагане на диагностични методи

- RNS
- Ice pack test
- Приложение на антихолинестеразни средства
- Търсене на антитела
- Тимусна патология

Сигурна Миастения гравис

Изключване на друга причина за влошаване на дихателната функция и търсене на провокиращ фактор

- Сърдечна патология
- БТЕ
- Инфекция
- Диселектролитемия

1. Аспирация
2. Подаване на O₂
3. Венозен път
4. Монитор-ЕКГ, АН, Пулсоксиметрия
5. Рентген на бял дроб

Оценка на булбарна и дихателна функция

Лека/умерена ДН

1. Мониториране на дишането-клинично и инструментално: може и на 30 мин. в зависимост от тежестта.
2. Включване на имунотерапия *
3. +/- интермитентна ...

Изразена ДН

1. Симптоми на респираторен дистрес и изразена мускулна слабост
2. Single breath count <20/min
3. Спиromетрия: FVC<20 ml/kg, P_{lmax}>-30cmH₂O, P_Emax<40cmH₂O
4. Влошени КГА и сатурация(късни белези)-спешна интубация.

Включване на ИБВ

Избор на ИБВ

NIV

При липса на хиперкапния! (Pa CO₂>50ml/kg) и При липса на тежки булбарни прояви и хиперсекреция

Интубация +/- трахеостомия

Stop на AXE до подобрене

Режими на вентилация: IPPV, CMV, SIMV с обем 10ml/kg и честота 8-12/min

Или 7-8ml/kg и честота 14-16/min

Оценка на булбарната и дихателна функция с оглед Stop на ИБВ

Добра сила на шийната мускулатура и откашляне, малко секрети
Толериране на дишане на Т-парче с O₂ >4 часа
Спиromетрия: Стабилен витален капацитет >10ml/kg за 4 часа, VC ≥15 mL/kg, P_{lmax} ≤-20

Stop на ИБВ

Титриране на имунотерапията

***Имунотерапия при МК**
IvIG- 0,4g/kg/ден за 3-5 последователни дни или Плазмафереза-1-1,5l плазмен обем до 225ml/kg всеки или през ден или Имуноадсорбция

+
КС във високи дози 1-2mg/kg и низходящо титриране при интубиран болен или при болен с изолирана дихателна слабост и NIV
КС в ниски дози – 20 mg/ден във възходяща схема на приложение при неинтубирани болни с лека/умерена ДН

7. ИЗВОДИ.

1. Миастния гравис е рядко заболяване сред българската популация.
2. Половото съотношение на болелите във възрастовата група под 18 години е 1:1, докато за възрастта над 18 години то е в полза на жените в съотношение 2:1.
3. Заболяемостта в проучваната група има два пика – по-млада възраст с доминиране на женския пол и по-късна с равномерно полово разпределение.
4. Възрастта, полът и давността на МГ не са рискови фактори за развитие на МК.
5. МК може да бъде първа проява на МГ, като по-често това се наблюдава при женския пол.
6. С напредване на възрастта на начална изява на заболяването тенденцията е то да протича по-тежко при жените и по-леко при мъжете.
7. В изследваните от нас случаи също, както по литературни данни, доминира AchR-МГ. Наличието на анти-MuSK антитела не променя честотата на МК, т.е. не води до по-честа поява на кризи.
8. Съвместното наличие на МГ и друго аутоимунно заболяване или на друго хронично заболяване (захарен диабет, артериална хипертония) не повишава риска от МК, но налага по-стриктен контрол по време на лечението на МК.
9. Наличието на депресия показва строга зависимост с развитието на МК с вероятно взаимно потенциране на двете състояния.
10. Съпътстваща инфекция, силно емоционално изживяване и влошаване на друго заболяване са водещите провокиращи фактори за влошаване и МК, но при голям процент от случаите провокиращият фактор остава неизяснен.
11. Тимектомията се явява фактор във висока корелация с развитие на МК, особено в първите две години след провеждането ѝ и поставя въпроса за по-продължителна имуномодулация.
12. Степента на декремента на амплитудата при RNS от м.назалис и м. абдуктор дигити миними е в статистическа зависимост с наличието на МК и в тези случаи средната стойност надвишава 20%.
13. Самостоятелно приложение на КС или комбинацията от КС и IvIG при лечение на МК нямат статистически значима разлика във времето за подобрение, но се отчита тенденция за по-благоприятно

протичане и по-бързо овладяване на дихателните нарушения в групата с IvIG, каквито са и данните в литературата.

8. ПРИНОСИ

Научно-теоретични:

1. Направен е подробен и изчерпателен анализ на данните за възрастово-половото разпределение и честотата на болните с МГ и МК в България.
2. В българската литература за първи път се анализира кохорта от 97 пациенти с МГ, 26 от които с МК с оглед търсене на фенотипно-клинични корелации, рискови фактори за оптимизиране на диагностично-терапевтичното поведение.
3. За първи път в специализираната литература се оповестяват данни за наличие на статистически значима зависимост между депресията и развитието на МК.
4. Анализира се терапевтичният подход при МК в България в контекста на приложение на нови имуноактивни средства чрез провеждане на сравнителен анализ.

Научно-приложни:

1. Потвърдена е водещата диагностичната стойност на метода RNS включително и в малко популярната му част, свързана с промените в площта под кривата на М-отговора.
2. Предложен е алгоритъм за поведение при подозирана МК, обединяващ неврологичните и реанимационни компоненти в съответните им диагностични и терапевтични аспекти.
3. Препоръчва се активен скрининг и своевременно третиране на депресивните състояния при пациенти с МГ с оглед понижаване на риска от влошаване и развитие на МК.

9. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

2008

- *В. Денева*, М. Миланова, Е. Ваврек. Пациент с миастения гравис и нарушение в очните движения, имитиращо инернуклеарна офталмопареза- клиничен случай. Двигателни нарушения, 2008, 5, 2, 28-32.
- Ваврек, Е., Спасова, С., Алексиев, Ф., Д., *Денева, В.*, Миланова, М. Нарушения по време на сън при пациенти с миастения гравис и други нервно-мускулни заболявания. Двигателни нарушения, 2008, 5, 2, 22-8.

2009

- *Денева, В.*, Миланова, М. Миастенни кризи- диагностика, мониторинг и с съвременни терапевтични подходи. Българска неврология, 2009, 9, 7-13.
- Ваврек, Е., Спасова, С., Алексиев, Ф., Атанасова, Д., *Денева, В.*, Миланова, М. Респираторни нарушения по време на сън при пациенти с миастения гравис. Българска неврология, 2009, 9, 1, 24-7.

2010

- *Денева, В.*, Миланова, М. Musk - миастения гравис- съвременни клинични, диагностични и терапевтични аспекти. Българска неврология, 2010, 10, 3, 90-94.
- *Денева, В.*, Миланова, М., Ваврек, Е. Миастения гравис и бременност. Клинични случаи. Българска неврология, 2010, 10, 3, 133-7.

2016

- *Deneva, V.*, Milanova, M., Stamenova, P., Isakov, S. Depression and other risk factors for myasthenic crisis – a clinical study in Bulgarian patients. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences, одобрена за печат на 26.11.2016.

SUMMARY

The Myasthenic crisis is the most severe clinical manifestation of autoimmune myasthenia gravis. It requires prompt recognition and start of respiration support as well as instauration of specific immunotherapy. The following study aims at describing a cohort of 97 Bulgarian patients with autoimmune Myasthenia, 26 of which presenting with a crisis. We announce the frequencies of Myasthenia gravis (4,9 ‰) and Myasthenic crisis (0,59‰) registered in Bulgaria, based on official statistics on hospitalizations. Researching additional risk factors which provoke crisis, we discovered strong correlation with depression ($p=0,001$). Comparing two treatment protocols on Myasthenic crisis – application of corticosteroids versus combined treatment with IvIG, we discovered no significant difference in the outcome, except for earlier initial improvement in the group with IvIG. In conclusion we propose an algorithm for behavior in the event that a Myasthenic crisis is suspected.