

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
КАТЕДРА НЕВРОЛОГИЯ**

Ръководител Катедра: чл. кор. проф. д-р Лъчезар Трайков, дмн

Д-Р АСЯ ЙОРДАНОВА АСЕНОВА

**МИАСТЕНИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ
- КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ,
ЕВОЛЮЦИЯ И ПРОГНОЗА**

**АВТОРЕФЕРАТ
НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНАТА И НАУЧНА
СТЕПЕН „ДОКТОР“**

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ
ПРОФ. Д-Р ВЕНЕТА БОЖИНОВА, ДМ**

СОФИЯ, 2018

Дисертационният труд е написан на 150 машинописни страници и включва 59 таблици и 16 фигури.

Библиографският списък включва 346 литературни източника, 18 от които на кирилица, 328 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден на 10 юли 2018 г. и насочен за публична защита пред научно жури в състав:

Вътрешни членове на Научното жури:

- проф. д-р Венета Сашова Божинова - Чамова, д.м. - научен ръководител на докторанта, Катедра по неврология на МФ, УМБАЛНП „Св. Наум” ЕАД;
- проф. д-р Юлия Йорданова Петрова, д.м.н. - Катедра по неврология на МФ, УМБАЛ „Александровска” ЕАД;

Външни членове на Научното жури:

- проф. д-р Параскева Костова Стаменова, д.м.н. - пенсионер повече от 5 години;
- проф. д-р Иван Атанасов Петров, д.м.н. - МВР болница София.
- проф. д-р Стефка Тодорова Янчева, д.м.н. - пенсионер повече от 5 години

Публичната защита ще се състои на 31 октомври 2018 г. от 14,00 часа в Аудиторията на УМБАЛНП “Св. Наум” ЕАД.

Забележка: Номерата на таблиците и графиките в автореферата не съответстват на тези в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ	5
ВЪВЕДЕНИЕ	7
1. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	8
2. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ	9
2.1. <i>Клиничен контингент</i>	<i>9</i>
2.2. <i>Методи на изследване</i>	<i>9</i>
3. РЕЗУЛТАТИ	11
3.1. <i>Ювенилна миастения гравис</i>	<i>11</i>
3.2. <i>Болни с КМС</i>	<i>31</i>
ОБСЪЖДАНЕ:.....	36
ИЗВОДИ	45
ПРИНОСИ	47
ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	48
SUMMARY	50

ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

АТ –	Антитела
АХЕ –	Ацетилхолинестеразен медикамент
ГМГ –	Генерализирана миастения гравис
ЕМГ -	Електромиография
КМС –	Конгенитален миастенен синдром
КС –	Кортикостероиди
КТ –	Компютърна томография
МГ-	Миастения гравис
НМГ-	Неонатална миастения гравис
ОМГ –	Очна миастения гравис
ПФ -	Плазмафереза
СМАП –	Сумарен моторен акционен потенциал
СООМ –	Скала за обективна оценка на миастенията
ТХ –	Тимусна хиперплазия
ЮМГ –	Ювенилна миастения гравис
AChR –	Ацетилхолинови рецептори
AD-CMS –	Автозомно-доминантен конгенитален миастенен синдром
AR-CMS –	Автозомно-рецесивен конгенитален миастенен синдром
CDG –	Вродени заболявания на гликолизата
CHAT -	ген за холин ацетилтрансфераза
CHRNE –	Холинрецепторен ген
СК –	серумна креатининкиназа
COLQ –	ген, кодиращ колагенната субединица на опашката на ацетилхолинестеразата
DOK7 –	ген, кодиращ протеин Dok-7
FADS –	Синдром на фетална акинезия с деформации
GFPT1-	Глутамин-фруктозо-6 фосфат трансaminaза 1
IgG4 –	Имуноглобулин 4
HSV –	Херпес симплекс вирус
LRp4 –	ниско плътностен рецепторно зависим протеин 4
MuSK –	Мускулно-скелетна тирозин киназа
MMF -	Mycophenolate mofetil
RAPSN –	рапсин ген
RNS -	Репетитивната нервна стимулация
SFEMG (Single fiber electromyography) -	електромиография на единично мускулно влакно
SCCMS –	синдром на бавните канали
Titin-ab –	Асоциирани с титин антитела

ВЪВЕДЕНИЕ

Миастенията е заболяване, при което е нарушено предаването в нервно-мускулния синапс и се характеризира с болестна уморемост на напречно-набраздената мускулатура.

В зависимост от етиологията и патогенетичния механизъм на заболяването, в детска възраст се наблюдават конгенитален миастенен синдром, неонатална миастения и ювенилна миастения гравис.

Според това кои мускулни групи се засягат, миастенията се подразделя на две форми – очна, при която се засягат само очедвигателните мускули и генерализирана миастения с въвличане на булбарната и проксималната мускулатура

Чистата ОМГ с птоза и външна офталмоплегия е честа при децата и особено в препубертетна възраст. Прогресия на очната миастения към генерализирана форма при децата не е така честа, както при възрастните. Установяването на антитела в серума на болните срещу определени рецептори е най-често използваният диагностичен маркер при болни с миастения гравис. Серонегативни са по-често пациентите в препубертетна възраст, както и тези с очна форма на заболяването. Според повечето литературни източници не се установява наличие на правилна корелация между титъра на антителата към AChR и тежестта на клиничната картина на заболяването.

КМС са генетично и фенотипно хетерогенна група от редки наследствени заболявания, засягащи нервно-мускулното предаване. Първите симптоми на заболяването се изявяват обикновено скоро след раждането, най-често в първите 2 години от живота, като офталмоплегията с птоза на клепачите е най-ранна и честа проява при всички пациенти, докато булбарната и генерализираната мускулна слабост могат да се проявят в различна степен при отделните пациенти. Рецесивните мутации причиняват тежък дефицит на AChR и са най-честата причина за КМС.

В българската литература съществуват оскъдни литературни данни за разпределение на миастенията в детската възраст по вид, възрастово начало, провокиращи фактори, еволюция. Недостатъчно изследвани са данните за корелацията между тежестта на клиничната картина при формите на ювенила миастения гравис и титъра на антителата срещу ацетилхолиновия рецептори, както и тяхното проследяване във времето. Не са дефинирани добре факторите, определящи прогнозата на заболяването.

Проучванията на генотипа при вродената миастения в България са главно при роми, при българи няма достатъчно проучвания.

Основна цел на настоящото изследване е да се проучи заболяването миастения в детска възраст и да се състави кратка епидемиологична и клинична характеристика на заболяването в тази възраст- разпределение по вид, възрастово начало, еволюция и прогноза. Това е обусловено от липсата на достатъчно проучвания за прогностичните фактори и еволюцията при миастения гравис в детска възраст.

1. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел: Да се изследва заболяването миастения в детска възраст и да се състави кратка епидемиологична и клинична характеристика на заболяването - разпределение по вид, възрастово начало, еволюция, прогноза.

Задачи на проучването:

За постигането на определената цел са поставени следните **задачи:**

1. Да се разпределят в подгрупи децата с миастения гравис в зависимост от формата на заболяването, възрастово начало и тежестта на клиничната картина.
2. Да се установи корелация между наличието на анти AchR антитела при диагностициране на миастения гравис в детска възраст, техния титър от една страна и формата (очна, генерализирана) и тежестта на заболяването от друга страна.
3. На всички пациенти да се проведе ЕМГ изследване с цел установяване на декремент при нискочестотна стимулация на определени мускулни групи и да се потърси връзка между формата, тежестта на заболяването и наличието на ЕМГ промени.
4. Да се проведе изобразящо изследване на гръден кош при болните за установяване на тимусна патология; да се открие корелация между наличието на тимусната патология и тежестта на заболяването.
5. Да се потърси връзка между необходимостта от лечение с кортикостероиди КС и формата, както и тежестта на заболяването.
6. Да се определи корелацията между титъра на anti-AChR и необходимостта от провеждане на тимектомия, както и връзката между времето на провеждане на тимектомия от началото на заболяването и тежестта на заболяването след интервенцията.
7. Да се определят болните, които са преминали от ОМГ в ГМГ. Да се потърси корелация между възрастово начало на заболяването, наличие на антитела, както и на тимусна хиперплазия, при пациентите с преход от ОМГ в ГМГ.
8. Да се определи генотипа при пациентите с конгенитална миастения с цел доказване на точния генен дефект.
9. При децата с КМС да се разделят в подгрупи в зависимост от дебюта на болестта от раждането и клиничните симптоми. Да се определи ефекта от лечение с Пиридостигмин върху различните симптоми.

2. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

2.1. Клиничен контингент

Изследвани са общо 71 пациента с миастения, диагностицирани и лекувани в Клиника по нервни болести за деца при УМБАЛНП“Св. Наум“ за периода 1998-2014 год. Пациентите са разделени в две групи според етиологията и патогенезата на заболяването – ювенилна миастения гравис (ЮМГ) и конгенитален миастенен синдром (КМС):

- **43 пациента** с ювенилна миастения гравис. Пациентите са разделени според засегнатите мускули на две групи - очна миастения гравис (ОМГ) и генерализирана миастения гравис (ГМГ).
- **28 пациента** с конгенитален миастенен синдром. Едно от децата е само с очедвигателни нарушения, а останалите 27 имат установена слабост на булбарната мускулатура и генерализирана мускулна слабост. При четирима от пациентите е налице родствена връзка – двама са еднородни близнаци, а другите двама са брат и сестра.

2.2. Методи на изследване

1. Документален метод

Изследването е структурирано като ретроспективно-проспективно проучване. Ретроспективно са анализирани и обобщени данните за пациентите, лекувани в периода 1998-2006 год. Използвани документи като основен източник на информация за история на заболяването и епикриза на пациента.

За пациентите лекувани след 2006 год. са използвани следните методи

2. Клинични методи

- *Анамнеза* - Обръща се внимание на възрастовото начало на заболяването; уточняване на кои мускулни групи са засегнати от повишена уморемост и слабост; наличие на денонощни флукуации на симптомите; има ли заболяването провокиращи фактори, коморбидност и данни за фамилозит (от особена важност за КМС); ефект от АХЕ медикаменти, прилагане на кортикостероиди и тимектомия, както и резултати след нея.
- *Неврологичен статус* - с оценка на тежестта на заболяването по класификацията на Ossermann.
- *Невроофтالمологично изследване* – за оценка на очедвигателните нарушения.
- *Електромиографско изследване*. ЕМГ изследването е провеждано с апарат Теса Synergy в кабинет по Неврофизиология в Диагностично-консултативен блок на УМБАЛНП“Св. Наум“. ЕМГ е стандартен диагностичен метод при заболявания на нервно-мускулното предаване. При репетитивната нервна стимулация се измерва декремента на амплитудата на СМАП при подаване на електрични импулси с честота 2, 3, 4, и 5 Хц и се изчислява в проценти съотношението на петия отговор към първия. Всеки декремент над 10% се счита за абнормен. Провеждани са стимулации в областта на китката, на n.medianus, n.ulnaris, изследвани са и n. accessories, m. trapezius и лицевите мускули – m.nasalis или m. orbicularis oculi като се стимулира n.facialis. Изследването се извършва в затоплено помещение, като е желателно да са минали няколко часа след последния прием на антихолинестеразния медикамент (Пиридостигмин).
- *Невроизобразяващо изследване* – компютърна томография на преден

медиастинум. Провеждано е КТ на медиастинум в Отделението по Образна диагностика към УМБАЛНП “Св. Наум”. При някои от болните е осъществено и КТ и МРТ на главен мозък с оглед изключване на други заболявания като пространствозаемащи процеси на мозъчния ствол.

- *Серологични тестове* - изследване за наличие на антитела срещу ацетилхолиновите рецептори (AChR) в серума на всички болни с ЮМГ. Титърът на антителата се определя по радиоирецепторен метод. При този метод ацетилхолиновите рецептори се използват като антиген, който се маркира с ^{125}I - α -bungarotoxin. Автоантителата, намиращи се в серума на пациента се свързват с маркираните рецептори като получените имунни комплекси преципитират с анти-човешки Ig-G. Числото на излъчената радиоактивност на седимента е пропорционално на концентрацията на антителата срещу ацетилхолиновите рецептори. При някои от децата изследването е извършено контролно след тимектомия, с цел проследяване на титъра на антитела постоперативно. При една пациентка са изследвани anti-MuSK антитела.
- *Генетични изследвания*. При пациентите, при което е налице съмнение за конгенитален миастенен синдром, са проведени генетични изследвания в Национална генетична лаборатория, МУ- София; в Клиника по молекулярна биология, Фридрих – Бауер Институт, Мюнхен, Германия. Преди провеждане на генетичното изследване родителите на пациентите са подписали информирано съгласие.
- Катамнестично проследяване на пациентите с оглед еволюция и прогноза според формата на МГ, възрастово начало, наличие на анти-AchR антитела, проведеното лечение.

3. Статистически методи:

Описателна статистика за таблично и графично представяне на резултатите

- средна стойност, стандартно отклонение, честотни таблици, стълбовидни диаграми.

Проверка на статистически хипотези:

- Хи-квадрат тест (Chi-square test) – за оценка на статистическата валидност на връзките между две категорийни променливи (за големи извадки);
- тест на Фишер (Fisher’s exact test) – за оценка на статистическата валидност на връзките между категорийни променливи (за малки извадки);
- Student t-тест – за оценка на хипотези за различие на две независими извадки;
- Тест на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и тест на Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – за проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива;
- Тест на Ман-Уитни (Mann-Witney test) – за сравняване на две независими групи, когато разпределението не е нормално;

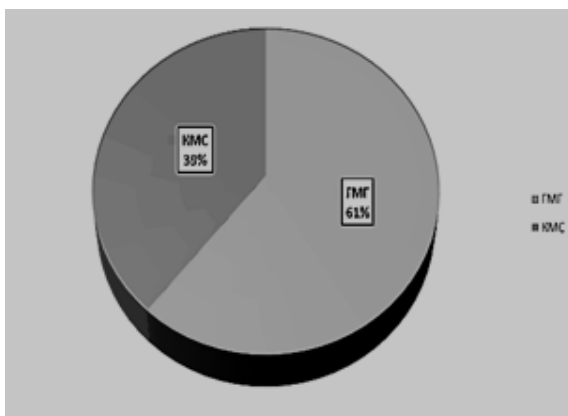
Рангов корелационен коефициент на Спирмън (Spearman’s rho) – при рангови данни или в случаите, когато формата на честотните разпределения на изследваните променливи е различна от формата на нормалното разпределение.

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 даните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 13.0.

3. РЕЗУЛТАТИ

3.1. Ювенилна миастения гравис

За период от 6 години в клиниката са диагностицирани и лекувани 71 пациенти с миастения, от които 43 деца с ЮМГ и 28 деца с КМС (Фиг.1)



Фигура 1. Разпределение на пациентите според вида миастения

3.1.1. Епидемиологични данни

Сред пациентите с ЮМГ 23 (53.5%) са от женски пол, а 20 (46.5%) са от мъжки пол. Средната възраст на изява на първите симптоми при момчетата е $12,7 \pm 3,5$, а при момичетата е $11,9 \pm 11,9$.

Децата с препубертетен дебют на заболяването са 26 (60.4%), а тези с постпубертетен са 17 (39.5%).

Сред изследваните болни с ЮМГ, тези с ОМГ са 16 (37.2%), а тези с ГМГ са 27 (62.8%). От пациентите с ОМГ 14 (87.5%) са проявили първите си симптоми в препубертетна възраст. Децата с дебют на болестта в постпубертетна възраст са 2 (13%).

Таблица 1. Разпределение на болните с МГ по форма и възраст

Форма на МГ	N	%	Възраст			
			Mean	SD	Min	Max
ГМГ	27	62,8	13,5	3,3	6,8	17,6
ОМГ	16	37,2	10,2	3,3	5,3	15,0

От децата с генерализирана форма на МГ 12 (44.4%) са с препубертетна форма на заболяването. Пациентите, при които първите симптоми на ГМГ са се изявили клинично в постпубертетна възраст са 15 (55.5%).

Посредством **Chi-square** – тест се установява статистически значима зависимост между първоначалната възраст на изява на заболяването и развитието на конкретната клинична форма ($p=0.005$) (Табл. 2).

Таблица 2. Приложение на Chi-square test за търсене на корелация между възрастта на началната изява и формата на МГ

препубертет/постпубертет	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	Chi-square	df	p
Препубертет	N	12	14	26	7,791	1	0,005
	%	44,4%	87,5%	60,5%			
Постпубертет	N	15	2	17			
	%	55,6%	12,5%	39,5%			
Общо	N	27	16	43			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Средната възраст на пациентите с ОМГ е 10,2 години, а на тези с ГМГ е 13.5 години. Чрез Independent samples t-test се установява статистически значима разлика в средната възраст на болните с ОМГ и болните с ГМГ (p=0.002).

3.1.2. Клинична характеристика:

Очна форма на миастения гравис

При снемане на анамнеза и неврологичен статус при децата с **очна форма** на МГ при всички 16 (100%) се установява **птоза** на клепачите с денонощно колебание, поради слабост на m.levator palpebrae superior. Най-често се установява **двустранна птоза** на клепачите, но при 7 (44%) от пациентите птозата е **едностранна**. При 2 (12%) от децата клиничната картина се представя **само от птоза** на клепачите, без други отклонения от неврологичния статус. За **диплопия** съобщават 3 от децата..При 14 (88%) от децата се установява **външна офталмоплегия** – като при някои от пациентите ограничението на подвижността е в по-голяма степен в определена посока, обусловено от различното по степен засягане на съответните очедвигателни мускули.

При едно от децата са налице анамнестични данни за **фамилност** – майка с миастения, тимектомирана.

Генерализирана форма на миастения гравис

От изследваните 27 болни с ГМГ 21(77.7%) имат **очедвигателни нарушения** - птоза, диплопия, външна офталмоплегия. При 7 (25.9%) от децата с ГМ болестта е дебютирала със засягане на очедвигателните мускули, а булбарната и проксимална мускулна слабост са се проявили на по-късен етап. Симптомите от страна на булбарната и проксималната мускулатура се изявяват от няколко месеца до 1 година от началото на заболяването.

При пациентите с ГМГ 19/26 (73%) от децата са имали булбарна симптоматика, като при 5 (19%) от тях с тази симптоматика започва заболяването. При 11(40.7%) от децата са били налице гълтателни нарушения - затруднения при преглъщане на твърда и/или течна храна, някои от тях са имали регургитация на течности през носа. Слабост на дъвкательните мускули са имали 2 от децата (8%), с трудно затваряне на долната челюст, а при едното от тях до степен на увисване. С дисфония, описвана от родителите като носов, “размазан“, “фъфлещ“ говор са били 10 (38%) от децата.

При 4 (15%) от децата са установени данни за слабост на лицевата мускулатура, обуславяща т.нар. миопатен фациес.

Респираторни проблеми, дължащи се на слабост на дихателната мускулатура са имали 2 (7%) от децата с развитие на дихателна недостатъчност.

При 22 (85%) от децата се установява слабост на проксималната мускулатура на тялото и крайниците с деноношна ритмика. При 3 (11%) от децата заболяването дебютира с тези симптоми. Някои от децата – 7/26 (27%) съобщават за трудности при сресване, къпане, преобличане, поради слабост на мускулите на горните крайници. При 2 (4%) от децата е установена слабост на шийната мускулатура.

От анализа на данните не се установява статистически значима разлика между двете групи болни по отношение на наличието на едностранна птоза, и офталмоплегия във вертикална посока, но се установява достоверна разлика при болните с ОМГ и тези с ГМГ по отношение на изявата на офталмоплегия в хоризонтална посока ($p=0.001$) и диплопия ($p= 0.002$).

Според **тежестта на клиничната картина** болните с ГМГ се разпределят в групи по модифицираната скала на Osseman по следния начин – 6 (22.2%) са с **2-ра степен**, 16 (59.2%) с **3-та степен** и 5 (18.5%) от пациентите са достигнали до **4-та степен в хода на** хода на заболяването. При 2 от децата симптоматика е прогресирала до **миастенни кризи**. Болните с ОМГ са с първа степен на тежест.

3.1.3. Фактори, предшестващи заболяването:

При 5 (31.3%) от децата с **ОМГ** първите симптоми са се развили след предшестваща **вирусна инфекция** или фебрилно състояние.

С **предшестваща инфекция** преди изявата на заболяването са 6 (22.6%) от децата с **ГМГ**, като 4 от тях по анамнестични данни са лекувани антибиотично. Едно от децата преди поставяне на диагнозата МГ е развило дихателна недостатъчност в хода на преболедуване от пневмония (лекувана антибиотично с пеницилин).

При едно от децата с **ОМГ** се съобщава за преживяна **черепно – мозъчна травма** преди поставяне на диагнозата МГ. **Травма** на главата са претърпели 2(8%) от децата с ГМГ, на които по- късно е поставено диагноза МГ.

При две (7.4%) от децата с ГМГ, симптомите на заболяването са се развили в сравнително кратък период след извършена **операция** (съответно аденектомия, апендектомия).

Коморбидност – при едно 1 от децата с **ОМГ** е поставена диагноза тиреоидит на Хашимото, но е оставено без лечение поради лекостепенно нарушение на функцията на щитовидната жлеза.

Две (7.4%) от децата с **ГМГ** са имали като придружаващо заболяване епилепсия (с генерализирани тонично – клонични гърчове), за което са провеждали лечение с антиконвулсивна терапия.

Едно от децата с диагностицирана миастения гравис е преболедувало от варицела, което не е довело до влошаване на неврологичната симптоматика. Едно от децата е било с диагностицирана бронхиална астма.

Не се намира статистическа разлика между двете групи (с ОМГ и с ГМГ) болни по отношение на наличието на коморбидност (Табл. 3).

Таблица 3. Връзка между наличие на коморбидност и изявата на определена форма на МГ

Коморбидност	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	р
Не	N	23	14	37	1,000
	%	88,5%	87,5%	88,1%	
Да	N	3	2	5	
	%	11,5%	12,5%	11,9%	
Общо	N	26	16	42	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Погрешно диагностирани пациенти: Едно от децата е било с поставена диагноза конюнктивит и е лекувано с капки за очи (Тобрадекс). Едно момиче е лекувано с Ципралекс, поради съмнение за психогенна обусловеност на оплакванията

3.1.4. Резултати от ЕМГ изследване:

ЕМГ изследване при пациентите с ОМГ:

При децата с **очна форма** 6 от общо 16 (37.5%) имат положителна миастенна реакция при репетитивна нервна стимулация при диагностициране на заболяването. Те представляват 43% от общо 14-те деца с ОМГ с препубертетно начало на заболяването. Трябва да се отбележи, че 5(83%) от тези 6 деца имат декремент само при стимулация на n. facialis, m. orbicularis oculi, но нямат декремент при стимулация на по-дистално разположени нерви. Децата с препубертетно начало на заболяването, при които не се установява нарушение на нервно-мускулното предаване по миастенен тип са 8 (57%). Двете деца (100%) с ОМГ, при които е поставена диагнозата в постпубертетна възраст нямат нарушение в нервно-мускулното предаване от миастенен тип.

ЕМГ изследването при децата с ГМГ:

При 20 (76.9%) от общо 27 деца с ГМГ се установява наличие на положителен декремент при репетитивна нервна стимулация при 3 и 5 Hz, проведена изходно при диагностицирането им, а само при 6 (23.12%) от децата не се открива нарушение по типа на миастенна реакция. При всичките деца с положителна миастенна реакция се установява декремент (с вариации от 11 % до 81% при различните пациенти) при стимулация на n. facialis - m. nasalis и m. orbicularis oculi. При 12 от децата е установен (+) декремент при стимулация на n. accessorius, m. trapezius, като процентните стойности на декремента се движат между 17% и 53% при различните пациенти. При 5 от децата е бил наличен декремент при стимулация на n. ulnaris, m. abd.dig.minimi с различни стойности - от 11% до 19%, а при 3 от децата и при стимулация на n. medianus, m. abd.poll.brev. При някои от пациентите при стимулация на по-дистални нерви, не се установява декрементен отговор, а се намира само при стимулация на проксимален нерв (n. facialis и n. axillaris).

Установява се статистически значима разлика при болните с ОМГ и тези с ГМГ по отношение на наличието на декремент при стимулиране на n. facialis (m. nasalis и m. orbic. oculi) ($p= 0.014$) (Табл. 4). При болните с ГМГ преобладава по-големият брой на пациентите с положителен декрементен отговор при стимулация на n. facialis – 22 (84.6%), докато при пациентите с ОМГ само 7(43.8%) имат миастенна реакция при стимулация на n. facialis.

Таблица 4. Корелация между наличието на положителен декрементен отговор при стим. на n. facialis (m. nasalis и m. orbic. oculi) и изявата на съответната клинична форма на МГ

ЕМГ - декремент при стим. на n. facialis (m. nasalis и m. orbic. oculi)	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	р
Не	N	4	9	13	0,014
	%	15,4%	56,3%	31,0%	
Да	N	22	7	29	
	%	84,6%	43,8%	69,0%	
Общо	N	26	16	42	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Не установяваме обаче статистически достоверна разлика по отношение на наличието на положителна миастенна реакция при стимулирането на n. ulnaris, m. abd. dig. minimi и при стимулирането на n. medianus m. abd. poll. brev. при двете форми на МГ

От анализа на данните намираме статистически значима разлика между двете форми на МГ и наличието на миастенна реакция при стимулирането на n. accessories, m. trapezius ($p=0.007$) (Табл. 5).

Таблица 5. Корелация между наличието на положителен декрементен отговор при стимулиране на n. accessorius, m. trapezius и изявата на съответната клинична форма на МГ

ЕМГ - с декремент при стим. на n. аксесориус м. трапециус	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	р
Не	N	14	15	29	0.007
	%	53,8%	93,8%	69,0%	
Да	N	12	1	13	
	%	46,2%	6,3%	31,0%	
Общо	N	26	16	42	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Установява се също така статистически достоверна разлика между двете форми на МГ и липсата на декремент при ЕМГ изследване ($p=0.011$). От табл. 6 се вижда, че сред пациентите с ОМГ преобладават тези без наличие на декрементен отговор при RNS – 10 (62.5%), а при пациентите с ГМГ този брой е по-малък – 6 (23.1%).

Таблица 6. Корелация между липсата на декрементен отговор при RNS и изявата на определена форма на МГ

Без декремент при ЕМГ	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	Chi-square	df	p
Не	N	20	6	26	6,528	1	0,011
	%	76,9%	37,5%	61,9%			
Да	N	6	10	16			
	%	23,1%	62,5%	38,1%			
Общо	N	26	16	42			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

При децата с **2-ра степен по Osseman с ГМГ** (N=6) половината -3 (50%) са имали положителна миастенна реакция, а останалата половина са били без миастенна реакция. При децата с **3 –та степен по скалата на Osseman** (N=16) преобладават тези с положителен декрементен отговор - 13 (81.2%) спрямо тези без патологични изменения при ЕМГ изследването – 3 (18.7%). При децата с **4-та степен по Osseman (N=5)** всички са имали патологичен отговор при репетитивна нервна стимулация.

В групата на пациентите с ГМГ се установява висока степен на корелация между тежестта на МГ според скалата на Osseman и наличието на положителна миастенна реакция (p=0.001) (Табл. 7).

Таблица 7. Връзка между тежестта на клиничната картина и липсата на положителен декрементен отговор при RNS

Тежест според скалата на Osseman	Статистика	Без декремент при ЕМГ		Общо	p
		Не	Да		
2	N	3	6	9	<0.0011
	%	15,0%	100,0%	34,6%	
3	N	12	0	12	
	%	60,0%	0,0%	46,2%	
4	N	5	0	5	
	%	25,0%	0,0%	19,2%	
Общо	N	20	6	26	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

От анализа на данните се открива корелация между степента на тежест по модифицираната скала на Osseman и наличието на декрементен отговор при стимулация на n. facialis, m. nasalis et m. orbicularis oculi (p=0.008), при стимулация на n. ulnaris, m. abd. digiti minimi (p=0.013) и при стимулиране на n. accessories, m. trapezius (p=0.008) (Табл. 8, 9 и 10).

Таблица 8. Връзка между степен на тежест в групата на ГМГ и наличието на декремент при стимулиране на n. facialis, m. nasalis et m. orbicularis oculi. Fisher's exact test

Тежест според скалата на Osseman	Статистика	ЕМГ - декремент при стим. на n. facialis(m. nasalis и m. orbic. oculi)		Общо	p
		Не	Да		
2	N	4	5	9	0,008
	%	100,0%	22,7%	34,6%	
3	N	0	12	12	
	%	0,0%	54,5%	46,2%	
4	N	0	5	5	
	%	0,0%	22,7%	19,2%	
Общо	N	4	22	26	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица 9. Връзка между степен на тежест в групата на ГМГ и наличието на декремент при стимулиране на n. ulnaris, m. abd.digiti minimi

Тежест според скалата на Osseman	Статистика	ЕМГ-декремент при стим. на n.ulnaris . m. abd. dig. minimi		Общо	p
		Не	Да		
2	N	9	0	9	0,013
	%	45,0%	0,0%	34,6%	
3	N	9	3	12	
	%	45,0%	50,0%	46,2%	
4	N	2	3	5	
	%	10,0%	50,0%	19,2%	
Общо	N	20	6	26	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица 10. Връзка между степен на тежест в групата на ГМГ и наличието на декремент при стимулиране на n. accessories, m. trapezius

Тежест според скалата на Osseman	Статистика	ЕМГ - с декремент при стим. на н. аксесориус м. трапециус		Общо	p
		Не	Да		
2	N	8	1	9	0,008
	%	57,1%	8,3%	34,6%	
3	N	5	7	12	
	%	35,7%	58,3%	46,2%	
4	N	1	4	5	
	%	7,1%	33,3%	19,2%	
Общо	N	14	12	26	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

При анализиране на данните не откриваме корелация между степента на тежест на клиничната картина в групата на пациентите с ГМГ и наличието на декрементен отговор при стимулиране на n. medianus, m.abd. poll. brev.

При пациентите с булбарна симптоматика, се отчита значим процент на болните с положителен декрементен отговор при стимулиране на n. facialis – 18(62.8%). Стимулирането на n.facialis при пациентите, при които липсва

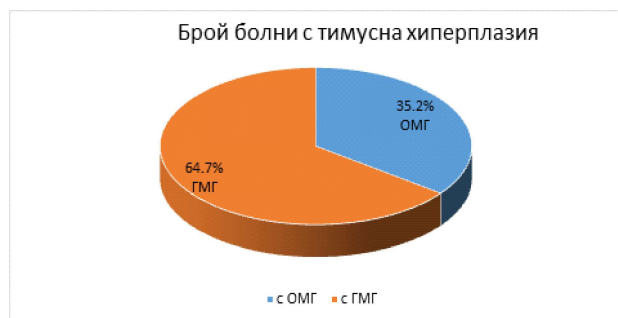
засягане на булбарната мускулатура, довежда до положителна миастенна реакция при 11 (37.9%) от тях. Установява се наличие на корелация между изявата на булбарна симптоматика и наличие на декрементен отговор при стимулация на n. facialis ($p=0.001$) (Табл. 11).

Таблица 11. Сравнителен анализ на наличието на декрементен отговор при стимулиране на n.facialis при засягане на булбарната мускулатура чрез приложение на Chi-square tes

булбарна м-ра	Статистика	ЕМГ - декремент при стим. на n. facialis(m. nasalis и m. orbic. oculi)		Общо	Chi-square	df	p
		Не	Да				
Не	N	13	11	24	14,12	1	<0,001
	%	100,0%	37,9%	57,1%			
Да	N	0	18	18			
	%	0,0%	62,1%	42,9%			
Общо	N	13	29	42			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

3.1.5. Резултати от изследване на КТ на медиастиnum

При провеждане на **КТ на медиастиnum**, 17 (39.5%) от всичките 43 деца са имали тимусна хиперплазия. От тях 6 (35.2%) от децата са с **ОМГ**, а 11 (64.7%) са с **ГМГ** (Фиг. 2).



Фигура 2. Разпределение на болните с ТХ според клиничната форма

При 5 (83%) от 6 - те деца с ОМГ заболяването е дебютирало в препубертетна възраст, а при едно (17%) от децата заболяването е диагностицирано в постпубертетна възраст. От децата с ГМГ (N=11), при които се установява тимусна патология при КТ на преден медиастиnum - 6 (54.5%) са в предпубертетна възраст, а 5(45.4%) са в постпубертетна възраст. Става видно, че от общо 12 деца с ЮМГ в предпубертетна възраст, половината – 6 (50%) имат тимусна хиперплазия. При децата с постпубертетно начало на заболяването преобладават тези без тимусна патология – 11(73.3%) от общо 15 деца, спрямо 4 (26.6%) с тимусна хиперплазия. Това би могло да се обясни и с физиологично по-големите размери на тимуса в по-ранна детска възраст.

На **табл. 12** се посочва разпределението на пациентните по форма на заболяването в зависимост от наличието на тимусна хиперплазия.

Чрез проведения анализ с прилагане на Chi-Square тест не се установи статистически значима зависимост между наличието на тимусна хиперплазия и изявата на определена клинична форма.

Таблица 12. Връзка между наличието на ТХ и формата на МГ

тимусна хиперплазия при КТ	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	Chi-square	df	p
Не	N	15	10	25	0,095	1	0,758
	%	57,7%	62,5%	59,5%			
Да	N	11	6	17			
	%	42,3%	37,5%	40,5%			
Общо	N	26	16	42			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Болните пациенти с ГМГ с наличие на тимусна патология, се разпределят според тежестта на клиничната картина по следния начин: 1 (9%) дете е с 2-ра степен по скалата на Osserman; 6 (54,5%) са с 3-та степен по скалата на Osserman; а 4 (36.3%) деца са 4-та степен по скалата на Osserman.

3.1.6. Серологични тестове:

При изследване на титъра на anti- AChR-антитела от общо 43 наблюдавани деца, 21 (48.8%) са имали повишени титри, а едно дете е имало завишени титри на anti-Musk антитела, т.е. общо 22 пациента са серо-позитивни, а останалите 21 пациента са били без антитела в серума (48.8%) (Фиг.3).



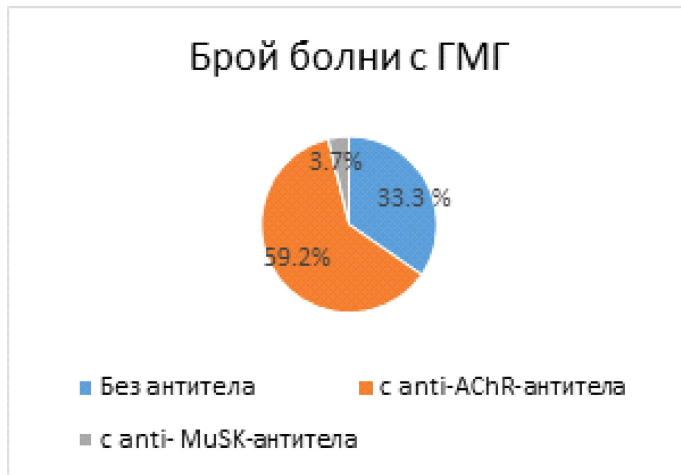
Фигура 3. Разпределение на децата от общата група МГ спрямо наличие на антитела в серума

При децата с **очна форма** на заболяването преобладават серонегативните пациенти 11/16 (68.7%) спрямо тези, при които се установяват завишени титри на anti-AChR – 5/16 (31.3%) (Фиг.4). Всичките болни с **ОМГ** с **високи титри на антителата** са с поставена диагноза в препубертетна възраст и представляват 35.7% от децата в съответната възрастова група (5/14).



Фигура 4. Разпределение на децата с ОМГ според наличието на антитела в серума

Установени високи стойности на anti –AChR антитела имат 16 (59.2%) от децата с **генерализирана форма**, както и едно дете с anti-Musk антитела (общо 17 деца са серо-положителни- 65.4 %), а 9 (33.3%) от децата са без антитела (Фиг.5). Сред тях преобладават децата, при които е поставена диагнозата в **постпубертетна възраст** – 11/17 (64.7%), спрямо 6/17 (35.3%) деца с начало на заболяването в **препубертетна** възраст.



Фигура 5. Разпределение на болните с ГМГ според наличието на антитела

Установява се статистически значима разлика по отношение на наличието на антитела в серума в двете групи болни - ОМГ и ГМГ($p=0.031$), като в групата на пациентите с ГМГ е по-голяма честотата на пациентите със завишени стойности на титъра на anti-AchR-антитела (Табл. 13).

Таблица 13. Корелация между формата на МГ и наличието на антитела в серума на болните

титър в норма	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	Chi-square	df	p
Не	N	17	5	22	4,627	1	0,031
	%	65,4%	31,3%	52,4%			
Да	N	9	11	20			
	%	34,6%	68,8%	47,6%			
Общо	N	26	16	42			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Чрез използване на *Mann-Whitney U-test* е проведен сравнителен анализ на наличието на повишен титър на anti-AChR-Ab между децата в препубертетната и постпубертетна възраст и откриваме статистическа значима разлика между двете групи ($p=0.003$), като при децата в постпубертетна възраст се наблюдава по-често завишен титър на антителата (Табл. 14).

Таблица 14. Сравнителен анализ на титър на anti-AChR_Ab между препубертет и постпубертет

Mann-Whitney U-test

Показател	Препубертет / Постпубертет	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
титър на anti-AchR_ab	Препубертет	25	3,74	0,40	7,86	0,40	30,70	107,0	0,003
	Постпубертет	17	484,20	38,00	1092,36	0,40	4125,00		

Според тежестта на клиничната симптоматика съгласно модифицираната скала на Osserman, пациентите от групата на ГМГ, при които се установяват повишени титри на антителата се подразделят по следния начин: 2-ра степен – 3/6 (50% от децата с 2-ра степен) са с повишени титри на AChR-Ab в серума; 3-та степен – 7/ от 16 деца с трета степен (43.7%) имат antiACHRAb и една пациентка с anti-Musk; 4-та степен – 5/ от 5-те деца (100%) със завишени стойности на AChR-Ab. При 2 от тях симптоматиката е прогресирала до миастенни кризи.

От направения анализ чрез използване на Fisher's exact test, се установи статистически значима зависимост между титъра на антителата и тежестта на заболяването в групата на болните с ГМГ (p=0.027), като пациентите с по-висока степен по скалата на Osserman имат по-често завишен титър на антителата (Табл. 15).

Таблица 15. Връзка между титър на anti-AChR_Ab и степен на тежест на заболяването в групата ГМГ

Fisher's exact test

Тежест според скалата на Osserman	Статистика	титър на anti-AchR_ab		Общо	p
		≤ 0,4	>0,4		
2	N	6	3	9	0,027
	%	54,5%	20,0%	34,6%	
3	N	5	7	12	
	%	45,5%	46,7%	46,2%	
4	N	0	5	5	
	%	0,0%	33,3%	19,2%	
Общо	N	11	15	26	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Проведеният анализ чрез Chi-square test, установи статистически значима връзка между наличието на повишен титър на anti-AChR-Ab и установяването на тимусна хиперплазия при пациентите с МГ (p=0.014).

На табл. 16 се представя връзката между наличие на повишен титър на антителата в серума на болните и наличието на тимусна хиперплазия.

Таблица 16. Връзка между титър на anti-AChR_Ab и тимусна хиперплазия *Chi-square test*

тимусна хиперплазия при КТ	Статистика	титър на anti-AchR ab		Общо	Chi-square	df	p
		≤ 0,4	> 0,4				
Не	N	17	8	25	6,04	1	0,014
	%	77,3%	40,0%	59,5%			
Да	N	5	12	17			
	%	22,7%	60,0%	40,5%			
Общо	N	22	20	42			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

3.1.7. Резултати от приложеното лечение:

Всички деца с МГ са лекувани с **антихолинестеразен медикамент (Пиридостигмин)**.

От 16 -те деца с очна форма на миастения, добър ефект от приложеното лечение с Пиридостигмин са имали 9 (56.2%) от децата. От тях пациентите с препубертетно начало на заболяването са 7/9 (77.7%), а тези с постпубертетно начало са 2/9 (22.2%). По отношение на пола не се установява голяма разлика сред децата, повлияващи се добре от Пиридостигмин момчетата са 5/9 (55.5%), а момичетата 4/9 (44.4%). При 4 (44.4%) от децата при постигната ремисия и при направен опит за намаляване дозата на Пиридостигмин се е наблюдавало възобновяване на симптоматиката преди лечението. При 2 (22.2%) от тях е била постигната стабилна ремисия и в рамките на периода на проучването не са имали нови оплквания. Незадоволителен ефект т.е. персистиране на офталмоплегията и птозата са имали 7 (43.7%) пациента.

При всички деца с ГМГ е провеждано лечение с Пиридостигмин, като при 14 (51.8%) от тях е отчетен много добър ефект от лечението и при тях не се е наложило прилагането на друга терапия. От пациентите постигнали добро клинично повлияване от лечението само с Пиридостигмин 8/14 (57.1%) са 2-ра степен по модифицираната скала на Osserman, 3/14 (21.4%) са 3-та степен и 3/14 (21.4%) са 4-та степен по Osserman.

От направения анализ на данните се установява статистически значима връзка между тежестта на заболяването и наличието на ефект от лечението с Пиридостигмин ($p = 0.045$). (Табл. 17)

Таблица 17. Връзка между ефекта от лечението с Пиридостигмин и тежест на заболяването в групата на ГМГ- *Fisher's exact test*

Тежест според скалата на Osserman	Статистика	Ефект от лечение с калимин		Общо	p
		Не	Да		
2	N	1	8	9	0,045
	%	9,1%	53,3%	34,6%	
3	N	8	4	12	
	%	72,7%	26,7%	46,2%	
4	N	2	3	5	
	%	18,2%	20,0%	19,2%	
Общо	N	11	15	26	

Сред пациентите, показали добър терапевтичен отговор от лечението с Пиридостигмин 6/14 (42.8%) са били със завишени стойности на anti-AchR-Ab в серума, а 4/14 (2%) са с установена тимусна хиперплазия при поставяне на диагнозата.

Съотношението на броя болни с добро повлияване на генерализираната и булбараната симптоматика от лечение с Калимин е представено на табл. 18 и табл. 19.

Таблица 18. Ефект на Пиридостигмин върху генерализираната слабост

Ефект върху генерализ. слабост	Статистика	ГМГ	Общо
Не	N	9	9
	%	36,0%	36,0%
Да	N	16	16
	%	64,0%	64,0%
Общо	N	25	25
	%	100,0%	100,0%

Таблица 19. Ефект на Пиридостигмин върху булбарната симптоматика

Ефект на калимин върху булбарната симптоматика	Статистика	ГМГ	Общо
Не	N	7	7
	%	38,9%	38,9%
Да	N	11	11
	%	61,1%	61,1%
Общо	N	18	18
	%	100,0%	100,0%

При анализиране на данните не се установява статистически значима корелация между формата на МГ и ефекта от лечение с Пиридостигмин (Табл. 20).

Таблица 20. Връзка между формата на МГ и ефекта от лечение с Пиридостигмин

Ефект от лечение с калимин	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	Chi-square	df	p
Не	N	11	7	18	0,008	1	0,927
	%	42,3%	43,8%	42,9%			
Да	N	15	9	24			
	%	57,7%	56,3%	57,1%			
Общо	N	26	16	42			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Също така от анализа на данните не се установява статистически значима разлика при повлияването на очната симптоматика от лечение с Пиридостигмин при пациентите от двете групи болни. Най-трудно се повлиява от лечението с Пиридостигмин птозата на клепачите, а по-лесно се подобрява офталмоплегията (Табл. 21).

Таблица 21. Връзка между формата на МГ ефекта от лечение с Пиридостигмин върху птозата

Ефект на Калимин върху птозата	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	Chi-square	df	p
Не	N	8	7	15	,120 ^a	1	0,729
	%	38,1%	43,8%	40,5%			
Да	N	13	9	22			
	%	61,9%	56,3%	59,5%			
Общо	N	21	16	37			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Лечение с кортикостероиди:

При 5 (31.2%) от децата с ОМГ се е наложило прилагане на **кортикостероидни курсове**. Всички те са били с препубертетно начало на заболяването.

При 12 (44.4%) от децата с ГМГ се е наложило в хода на заболяването прилагане на **кортикостероиден/и курсове**. От тях 5/12(41.6%) от пациентите са били с препубертетно начало на заболяването, а 7/12 (58.3%) са били с постпубертетен дебют на болестта.

От анализа на данните не се установява статистически значима разлика между броя пациенти, лекувани с кортикостероиди в двете групи болни – с ОМГ и ГМГ (Табл. 22).

Таблица 22. Разпределение на болните, лекувани с КС в двете групи болни

лечение с КС	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	Chi-square	df	p
Не	N	15	11	26	,322 ^a	1	0,570
	%	60,0%	68,8%	63,4%			
Да	N	10	5	15			
	%	40,0%	31,3%	36,6%			
Общо	N	25	16	41			

От пациентите с ГМГ, при които са прилагани КС, 1/12 (8.3%) от децата е било оценено с 2-ра степен на тежест на заболяването по модифицираната скала на Osseman, 9/12 (75%) са били с 3-та степен и 2/12 (17%) от децата са оценени като 4-та степен и в определен етап от заболяването си са развили миастенни кризи с дихателна недостатъчност. Не установяваме статистическа корелация между необходимостта от лечение с КС и тежестта на заболяването при пациентите от групата на ГМ (Табл. 23).

Таблица 23. Връзка между лечението с КС и тежест на заболяването в групата на ГМГ *Fisher's exact test*

Тежест според скалата на Osseman	Статистика	лечение с КС		Общо	p
		Не	Да		
2	N	7	1	8	0,267
	%	46,7%	10,0%	32,0%	
3	N	5	7	12	
	%	33,3%	70,0%	48,0%	
4	N	3	2	5	
	%	20,0%	20,0%	20,0%	
Общо	N	15	10	25	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

При 4/5 (80%) от пациентите с ОМГ, които са провеждали лечение с КС, са установени **увеличени титри на anti-AChR-Ab** в серума при диагностиране на заболяването. Титрите на антителата на anti-AChR при пациенти, при които се е наложило по-ранно започване на лечение с КС не се различават съществено от тези, при които лечението е започнало по-късно – съответно 1.4 и 1.5 nmol/l, спрямо 1.0 и 1.6 nmol/l. При 3/5(60%) се е наложило провеждане на повече от един кортикостероиден курс. При момичето, лекувано с КС в рамките на 5-годишен период след това е наблюдавана само птоза на левия клепач с денонощна флукуация на фона на лечение с Пиридостигмин.

От децата с ГМГ, които са лекувани с КС, 9/12 (75%) са били със завишени стойности на anti-AchR-Ab в серума, едно дете е било с установени anti-MuSk антитела, а при 5/12 (42%) е била установена тимусна хиперплазия при поставяне на диагнозата. При анализа на данните, не установяваме статистически достоверна зависимост между титъра на антителата срещу ацетилхолиновите рецептори и наличието на ефект от лечението с КС (p=1.0) (Табл. 24).

Таблица 24. Връзка между титър на anti-AChR_Ab и ефект от лечението с КС *Fisher's exact test*

титър на anti-AchR_ab	Статистика	Ефект от лечението с КС		Общо	p
		Не	Да		
≤ 0,4	N	0	2	2	1,000
	%	0,0%	18,2%	13,3%	
> 0,4	N	4	9	13	
	%	100,0%	81,8%	86,7%	
Общо	N	4	11	15	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Започване на лечение с КС се е наложило при 2-ма от пациентите с ОМГ, около 1 месец след дебюта на заболяването, а при останалите 3-ма до няколко месеца след първоначалните оплаквания.

Установява се статистически значима зависимост между наличието на антитела в серума на болните и времевия период между началото на заболяването и стартирането на терапията с КС (Spearman correlation, $p=0.009$) (Табл. 25).

Таблица 25. Корелация между титър на anti-AchR-Ab и времевия период от началото на заболяването до лечението с КС

Spearman correlation	N	R	p
Начало на заболяването - титър на anti-AchR_ab	42	0,396	0,009

Не се установява статистически значима зависимост между титъра на антителата в серума на болните при двете групи и времевия интервал от диагностицирането на болните до момента на стартиране на лечението с КС (Табл. 26).

Таблица 26. Корелация между титъра на антителата в двете групи болни и времевия интервал от диагностицирането до започване на лечение с КС.

Mann-Whitney U-test

Показател	Форма на МГ	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
титър на anti-AchR_ab	ГМГ	26	319,54	13,50	903,87	0,40	4125,00	116,5	0,010
	ОМГ	16	1,05	0,40	1,22	0,40	4,40		
Време от началото на забол. до леч. с КС	ГМГ	25	0,83	0,00	1,55	0,00	5,00	177,5	0,486
	ОМГ	16	0,34	0,00	0,77	0,00	3,00		

Ефект от лечението с КС.

Добър терапевтичен ефект след провеждане на лечение с КС се отбелязва при 6/12(50%) от пациентите с ГМГ. При 3/12 (25%) от децата се повлиява достатъчно добре проксималната, булбарната и очевигателната симптоматика. При 2/12(17%) от пациентите се съобщава за значително подобрение на очедвигателната и булбарната мускулна сила, но със субективно усещане за проксимална мускулна слабост. От тях 5/6 (83%) са били със завишени титри на anti-AchR-Ab в серума. При едно от децата с ОМГ, лекувано с КС в рамките на 5-годишен период след това е наблюдавана само птоза на левия клепач с денонощна флукутация на фона на лечение с Калимин.

Не установяваме статистическа значима разлика в терапевтичния ефект от КС при пациентите от двете групи болни – ОМГ и ГМГ.

Таблица 27. Ефект от лечение с КС при двете групи болни

Ефект от лечението с КС	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	р
Не	N	3	1	4	1,000
	%	30,0%	20,0%	26,7%	
Да	N	7	4	11	
	%	70,0%	80,0%	73,3%	
Общо	N	10	5	15	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Резултати от тимектомия: Тимектомия е проведена при 4 (25%) от децата с ОМГ - при 3 момчета и едно момиче. Всички пациенти са с препубертето начало на заболяването. При единия от пациентите тимектомията е извършена няколко месеца след началото на заболяването, след проведен един кортикостероиден курс. При втория пациент тимектомията е осъществена 2 год. след дебюта на заболяването и след проведени два КС-курса. При останалите 2-ма пациенти тимектомията е проведена след повече от 2 год. период след диагностицирането им, като при единия от тях е била предшествана от три КС курса. Предоперативно и 4-те деца са имали **завишени титри на анителата** срещу ацетилхолиновите рецептори в серума.

При първото от децата титърът на антителата постоперативно е бил в референтни стойности, като е изследван двукратно – няколко дни след операцията и 1.5 мес. след нея и се установява намаляване на титъра от 0.33 до 0.22 nmol/l. Клинично детето е било с персистиране на птозата и офталмоплегията, което е наложило провеждане на кортикостероиден курс около 1 год. след тимектомията. След това детето е било с компенсирана очедвигателна симптоматика и е продължило терапията с Пиридостигмин в доза, съобразена с телесното тегло. При второто момче постоперативно също е отчетено нормализиране на титъра на антителата, а клинично детето е с непостоянна птоза, за което провежда лечение с антихолинестеразен медикамент. При третото момче постоперативно клинично е без очедвигателни нарушения, но няколко години след тимектомията е приемал Пиридостигмин.

При момичето, при което е осъществена тимектомия клинично е значително подобрено, без симптоматика и е лекувано още няколко години с Пиридостигмин. След спиране на леченето с Пиридостигмин не е отчетено влошаване на симптомите.

Тимектомия е проведено при 7(28%) от децата с ГМГ. От тях 3/7(42.8%) са с препубертетно начало на заболяването, а 4/7 (57.1%) са с постпубертетно начало. От тях с повишени титри на antiAhR-Ab в серума са 6 (85.7%) от децата, едно дете е с antiMusk антитела.

При едното от момчетата тимектомията е проведена 4 месеца след диагностицирането му. Около 1 месец след операцията детето е с отчетено клинично подобрене, но около 1 год. след тимектомията е наблюдавано отново възобновяване на симптомите с очедвигателни нарушения, булбарна симптоматика и генерализирана мускулна слабост, провокирано след инфекция с долно-диспептичен синдром. При проследяване двукратно през няколко месеца на титъра на anti-AChR-Ab в серума, той се задържа повишен

със стойности, сходни на тези преди операцията. Детето се лекува с Пиридостигмин, като се е наложило и провеждане на два кортикостероидни курса постоперативно.

При второто момче с 3-та степен по Osseman, тимектомията е извършена след 6 месеца от дебюта на заболяването. Следоперативно при детето се е наложило провеждане на един кортикостероиден курс. На фона на терапия с Пиридостигмин и КС е установена значително подобрение с дискретна миастенна уморяемост при хранене по анамнестични данни и леко отслабен фарингеални рефлекс. Около 2 години след тимектомията детето е с напълно компенсирани миастенна симптоматика и силно понижен титър на antiAChR-Ab до 8 pmol/l, като изходна стойност предоперативно 154 нмол/л.

При третото дете хирургичната интервенция е направена около 1 год. след изява на първоначалните симптоми. Следоперативно детето е проследено клинично за период от около 2 години и е констатирано почти напълно компенсирани на миастенния синдром с изявяваща се повишена мускулна уморяемост за период от около 1-2 дни седмично. Установено е следоперативно понижаване на титъра на антителата в серума и детето е оставено е на терапия с Калимин.

Останалите две тимектомирани момчета следоперативно са били добре компенсирани клинично и са провеждали терапия с Калимин. При тях не е изследван постоперативно титъра на антителата.

Момчето с anti-Musk антитела в серума е оперирано 7 години след поставяне на диагнозата. Следоперативно детето постъпва неколккратно в клиниката, поради оплаквания от слабост на очедвигателната, булбарната и генерализираната мускулатура. Детето е провело 4 кортикостероидни курса следоперативно.

След направения анализ не намираме статистически значима разлика между броя пациенти с проведена тимектомия в двете групи болни.

Таблица 28. Разпределение на болните с проведена тимектомия според формата на заболяването

Проведена тимектомия	Статистика	ГМГ	ОМГ	Общо	p
Не	N	18	12	30	1,000
	%	72,0%	75,0%	73,2%	
Да	N	7	4	11	
	%	28,0%	25,0%	26,8%	
Общо	N	25	16	41	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

От анализа на данните се вижда, че има статистическа зависимост между наличието на антитела в серума на пациентите и необходимостта от провеждане на тимектомия в групата на ОМГ, докато в групата на ГМГ липсва такава зависимост (Табл. 29).

Таблица 29. Връзка между титър на anti-AchR-Ab и проведена тимектомия
Fisher's exact test

Форма на МГ	титър на anti-AchR_ab	Статистика	Проведена тимектомия		Общо	p
			Не	Да		
ГМГ	≤ 0,4	N	9	1	10	0,174
		%	50,0%	14,3%	40,0%	
	> 0,4	N	9	6	15	
		%	50,0%	85,7%	60,0%	
	Общо	N	18	7	25	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	
ОМГ	≤ 0,4	N	11	0	11	0,003
		%	91,7%	0,0%	68,8%	
	> 0,4	N	1	4	5	
		%	8,3%	100,0%	31,3%	
	Общо	N	12	4	16	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	
Общо	≤ 0,4	N	20	1	21	0,001
		%	66,7%	9,1%	51,2%	
	> 0,4	N	10	10	20	
		%	33,3%	90,9%	48,8%	
	Общо	N	30	11	41	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

Не се установява корелация между титъра на антителата в серума и времеия период от диагностицирането на пациентите до провеждането на тимектомията (Табл. 30).

Таблица 30. Корелация между титър на anti-AchR_ab и времето до началото на тимектомията

Spearman correlation	N	R	p
Време от началото на заболяването до тимектомията - титър на anti-AchR_ab	11	0,033	0,924

3.1.8. Еволюция и прогноза

Деца с ОМГ с преход към генерализирана: При 7 (25.9%) от децата с ГМГ болестта е дебютирала със засягане на очедвигателните мускули, а булбарната и проксимална мускулна слабост са се проявили на по-късен етап. В самото начало на заболяването на тези деца е била поставена диагноза ОМГ, т.е. пациентите с ОМГ са били първоначално 23, но 7 (30.4%) от тях са развили генерализирана форма на МГ на по-късен етап.

Две (28.5%) от децата с преход от ОМГ към ГМГ са диагностицирани в препубертетна възраст, а 5 (71.4%) в постпубертетна възраст. Изходно при поставяне на диагнозата ОМГ в препубертетна възраст са били 16 деца, а в постпубертетна 7 деца, но от 2/16 (12.5%) от тези с препубертетно и 5/7(71.4%) от тези с постпубертетно начало претърпяват преход на заболяването си от ОМГ към ГМГ. Т.е. голям процент от първоначално диагностицираните деца с ОМГ в постпубертетна възраст, до 2 год. от заболяването си преминават в

ГМГ и само малък процент от децата с ОМГ дебютирали в препубертетна възраст развиват ГМГ.

Таблица 31. Разпределение на болните с преход от ОМГ към ГМГ според възрастта Mann-Whitney Test

Преход от ОМГ към ГМГ	N	Начало на заболяването				p
		Mean	SD	Min	Max	
Не	18	7,52	2,80	4,00	14,20	0,003
Да	7	12,80	3,91	7,00	16,70	
Общо	25	9,00	3,90	4,00	16,70	

В групата на пациентите с прогресия от ОМГ към генерализира се установява корелация между прогресията и възрастовия дебют на заболяването ($p=0.003$) (Табл. 31). Сред децата, които са дебютирали заболяването си като ОМГ, 4/7 (57.1%) са развили по-късно ГМГ, определена според тежестта на клиничната картина като 2-ра степен по модифицираната скала на Osseman, две (28.5%) като 3-та степен и едно дете (14.2%) е било с определена 4-та степен. Пациентите, които преминават към ГМГ, развиват по-лека по тежест клинична картина на заболяването.

При 4/7 (57.1%) от децата с преход от ОМГ към ГМГ, се установява при ЕМГ изследване наличие на **миастенна реакция**. При първоначалното диагностициране изходно от 23 деца с поставена ОМГ, 10 от тях имат миастенна реакция, но само 4/10 (40%) преминават към ГМГ.

Само при 2/7 (29%) деца с наблюдаван преход от ОМГ към ГМГ се установява **повишен титър на antiAChR-Ab** в серума.

Лечение – при всичките 7 деца е прилагано само антихолинестеразен медикамент – Пиридостигмин.

При анализиране на данните се вижда, че не се наблюдава статистически значима корелация между прогресията на заболяването от ОМГ към ГМГ и пола на болните, наличието на тимусна хиперплазия и добрия терапевтичен отговор при лечение с Пиридостигмин (Табл. 32).

Таблица 32. Връзка между преход от ОМГ и ГМГ и пола на пациентите, наличието на ТХ и ефекта от лечение с Калимин

Fisher's exact test

Показател	Статистика	Преход от ОМГ към ГМГ		Общо	p	
		Не	Да			
Пол	Мъже	N	7	2	9	1,000
		%	38,9%	28,6%	36,0%	
	Жени	N	11	5	16	
		%	61,1%	71,4%	64,0%	
тимусна хиперплазия при КТ	Не	N	11	7	18	0,133
		%	61,1%	100,0%	72,0%	
	Да	N	7	0	7	
		%	38,9%	0,0%	28,0%	
Ефект от лечение с калимин	Не	N	8	1	9	0,355
		%	44,4%	14,3%	36,0%	
	Да	N	10	6	16	
		%	55,6%	85,7%	64,0%	

3.2. Болни с КМС

3.2.1. Епидемиологични данни

С КМС са общо 28 деца, като от тях момичета са 15 (53.6 %), а момчетата 13 (46.4%) (Табл. 33). Сред тях има двойка брат и сестра, а сред момчетата има двама еднородни близнаци.

Таблица 33. Възрастово-полова структура

Пол	N	%	Възраст			
			Mean	SD	Min	Max
Мъже	13	46,4	9,5	3,6	3,8	17,0
Жени	15	53,6	9,3	3,6	3,4	16,1
Общо	28	100,0	9,4	3,5	3,4	17,0

3.2.2. Клинична картина

От децата с КМС едно (3%) е със засягане само на очедвигателните мускули – очна форма на КМС, а останалите 28 деца имат генерализирана мускулна слабост (97 %). Разпределението на болните с КМС според клиничната картина е представено на Фиг. 6.

При всички деца е налице **птоза и офталмоплегия** - ограничена или почти липсваща подвижност на очните булби. При 10 (35%) от тях офталмоплегията е по-изразена в определена посока (хоризонтална посока – съответно назално или латерално; вертикално – нагоре и надолу), а при 19 (65%) от децата с КМС подвижността на очните булби е еднакво ограничена във всички посоки. При 4/29 (14%) децата са налице анамнестични данни за диплопия, а 2 от тях са били с компенсаторно промяна в позицията на главата поради диплопията.

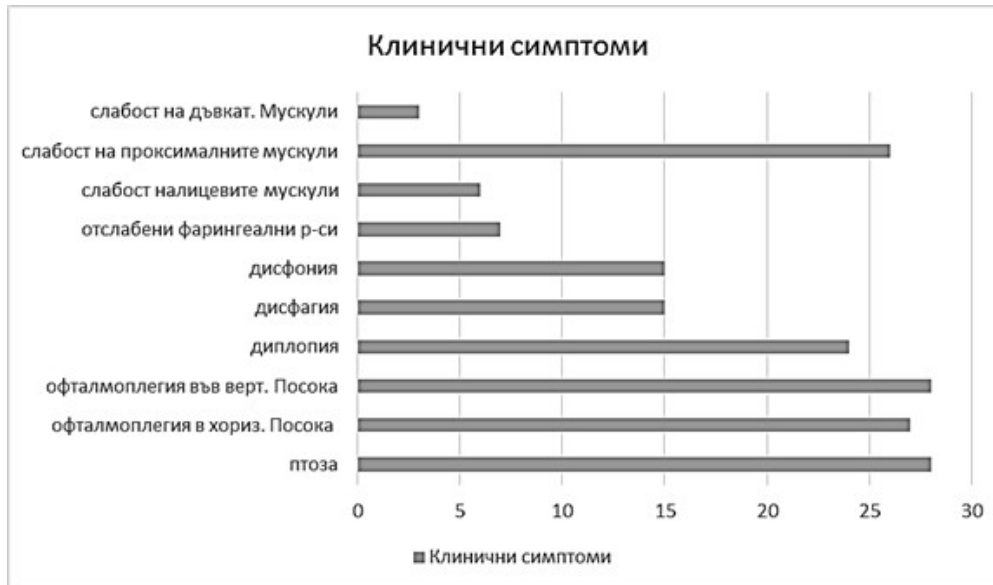
При 19/28 (69%) от децата е налице **булбарна симптоматика**. От тях 11(57.9%) са на възраст 12 год., а 8 (42.1%) са на възраст над 12 год. Всичките от тях съобщават за гълтателни нарушения в някакъв етап от заболяването. Те се наблюдават предимно при прием на твърди храни, но при някои от децата са налице и трудности при пиене на течности, вкл. с регургитация през носа при 3/19(16%) от децата. Едно от децата на 2 год. възраст при хранене е аспирирало чуждо тяло. При 12/19 (63%) от децата при прегледа е констатиран **дисфоничен говор**. При 8/19 (42%) от децата при снемане на неврологичния статус са установени отслабени фарингеални рефлексии и намалена подвижност на увулата.

При 7/28 (25%) от децата е установена **слабост на лицевата мускулатура** с изразен миопатен фациес.

Данни за **генерализирана мускулна слабост на проксималната мускулатура на тялото и крайниците**, изразяваща се в лесна уморяемост при ходене, тичане, изкачване по стълби, клякане и изпрвяване от клекнало положение, се намират при 25/28 (86%) от децата с КМС. От тях 15 (60%) са на възраст до 12 год., а останалите 10 (40%) са на възраст над 12 год. Слабостта и по-лесната уморяемост също имат денонощна флукутация и са най-силно изразени след умора и в следобедните и вечерни часове.

При 5/29 (17%) от децата с КМС е констатирано наличие на миопатен синдром, най-вероятно вторичен – с лумбална хиперлордоза, тенденция за „патешка походка“, изправяне от клекнало положение с опора, изправяне от легнало положение със завъртане на тялото.

При 7/29 (24%) от децата се съобщава за по-чести белодробни инфекции, което би могло да се свърже със засягане на дихателната мускулатура



Фигура 6. Разпределение на болните с КМС според клиничната картина

С **дебют на заболяването още при раждането** са 20/29 (69%) от децата (Табл. 34).

Таблица 34. Разпределение на болните с КМС според дебюта на заболяването

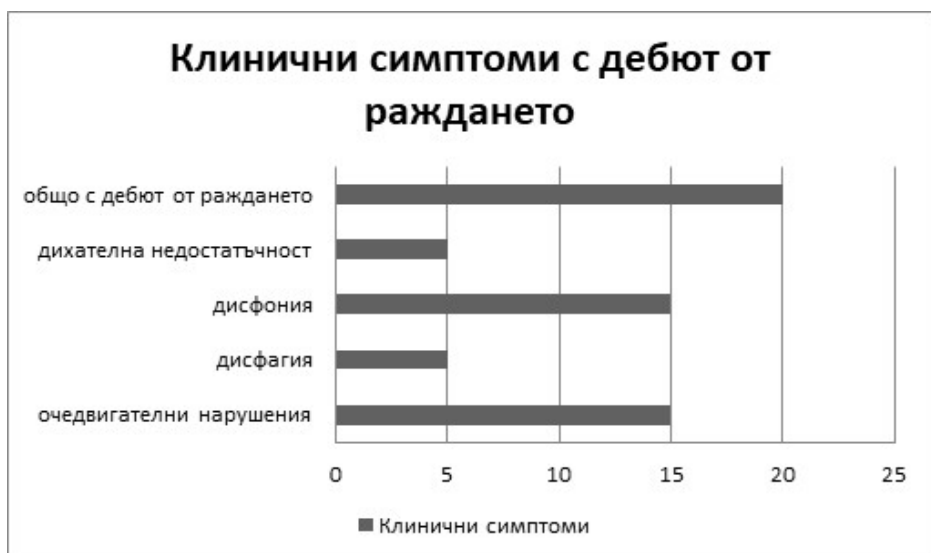
Дебют на забол.при раждането	N	%
Не	6	21,4
Да	22	78,6
Общо	28	100,0

Разпределение на болните с КМС според клиничните симптоми, изявили се при дебюта на заболяването е представено на Фиг. 7.

При 15/20 (75%) от децата са налице анамнестични данни за **очевидгателни нарушения** като птоза на клепачите и офталмоплегия, **датиращи от раждането** им.

С **по-слаб глас** са плачели още от раждането (**дисфония**) 15/20 (75%) от децата. С **гълтателни нарушения** още при раждането, изявили се в „трудно сукане“ и задавяне при хранене са били 5/29 (17%) от децата с КМС. При други 5 (17%) от децата в анамнезата се съобщава за развитие на дихателна недостатъчност при раждането, поради което са отглеждани в кувъз с прилагане на кислородотерапия и апаратна вентилация.

Фигура 7. Разпределение на болните с КМС според клиничните симптоми, изявили се при дебюта на заболяването



При 9 (31%) от децата с КМС заболяването се е проявило клинично на **по-късен етап**, при 2 от децата след предшестваща инфекция. При 5/29 (17%) от децата според анамнестичните данни, клиничните симптоми са започнали няколко **месеца** след раждането с очевидни нарушения и булбарна симптоматика. Едното от тях е консултирано с офталмолог и препоръчано оперативна намеса, поради наличието на птоза. При друго от децата офталмоплегията, гълтателните нарушения и по-лесна уморяемост при ходене са дебютирали **след 2 годишна** възраст. При едно от децата по анамнестични данни заболяването е започнало **след 3 год. възраст** с офталмоплегия, а към 5-год. възраст към оплакванията са се добавили лесна уморяемост при ходене и гълтателни нарушения. При останалите деца анамнестичните данни за дебюта на заболяването са неточни и противоречиви.

При другото момче, което е било с нормално двигателно развитие, на 10 год. възраст в хода на боледуване от инфекция на горни дихателни пътища и лекувано антибиотично, е развило дихателна недостатъчност. Лекувано в интензивно отделение с ИБВ, след консултация с невролог и проведени изследвания, поставена диагноза „миастения“.

3.2.3. Резултати от ЕМГ изследване:

При всички деца е проведена репетитивна нервна стимулация при ниски честоти. Положителен **миастенен отговор** при ЕМГ изследване се установява при 23 (79%) от децата в т.ч. и детето, което е само с очевидни нарушения. При 16 (55 %) от децата липсва декрементен отговор при стимулация на n. ulnaris и n. medianus, но се установява декремент на моторния отговор при стимулация на n. facialis.

Данни за фамилност: Две от тези децата с КМС са брат и сестра, но липсват данни за съществуване на заболяването в други членове на фамилията, както и в предхождащите поколения. При едно от децата се съобщава за **брат** с птоза на клепачите и „неподвижни очи“, екзитирал на 2 год. 6 мес. от пневмония. При друго момче са били налице анамнестични данни за болни роднини - първа братовчедка и втори братовчед (по бащина линия), с установена вродена миастения. При едно от момчетата, сестра на бабата по майчина линия е с доказана вродена миастения, потвърдена с генетично изследване.

3.2.4. Резултати от генетичните изследвания.

При всички деца е проведено **генетично изследване**, като при 26 от децата е установена хомозиготна мутация 1267 delG в екзон 12 на FLP-CHRNE гена, отговорен за α -субединицата на ацетилхолиновия рецептор, което в всъщност е най-честата мутация, разпространена сред ромското население в България.

При 2 от децата, които са еднояйчни близнаци от български етнически произход е верифициран нов генен дефект, различен от горепосочения погоре. Децата са носители на две хетерозиготни мутации - 1259 del 23/ Q 140 X в гена, отговорен за синтеза на α -субединицата на ацетилхолиновия рецептор. Установено е хетерозиготно носителство на делеция на 23 нуклеотид на позиция 1259 (мутация CHRNE 1259 del 23), водеща до смяна на рамката на четене и липса на функционални рецептори. Другата мутация е хетерозиготна замяна на С нуклеотид с Т на позиция 418 (мутация CHRNE Q 140 X), водеща до stop codon и непълно завършване на транслацията и в резултат на това липса на функционален протеин. Тези мутации до този момента не са откривани при пациентите в България от ромски произход. Изследвани са и родителите на децата, които са клинично здрави и липсват данни за фамилност, както по линия на майката, така и по линия на бащата. При директна секвенция на екзон 5 и 11 при майката е установено хетерозиготно носителство на делеция на 23 - и нуклеотид на позиция 1259 (mutation CHRNE 1259 del 23). Бащата е хетерозиготен носител mutation CHRNE Q 140 X

3.2.5. Коморбидност.

Коморбидност при децата с КМС се установява при 17.9%. При едно от момчета е установен вроден нистагъм. Три от децата са имали фебрилни гърчове. Едно момче е провеждало лечение за артериална хипертония.

3.2.6. Резултати от лечение на пациентите с КМС

Всички деца с КМС са лекувани с Пиридостигмин. При 16 (55 %) от децата е отчетено много добро повлияване на симптоматика – подобрене на очедвигателната, булбарната и проксималната мускулна слабост (Табл). При всички 27 деца с генерализирано засягане, Пиридостигминът има добър ефект върху проксималната слабост (Табл. 35).

Таблица 35. Ефект на калимин върху проксималната слабост

Ефект върху прокс. слабост	N	%
добър	27	100,0
Общо	27	100,0

При 13 (48.1%) от децата при лечение с Калимин се отчита успоредно с доброто повлияване на слабостта на проксималната мускулатура и повлияване на булбарната симптоматика (Табл. 36).

Таблица 36. Ефект на Пиридостигмин върху булбарната слабост

Ефект върху булбарната с-м	N	%
добър	13	48,1
Общо	27	100,0

Установяваме, че очедвигателните нарушения при болните с КМС се повияват трудно, като при лечение с Пиридостигмин остава да персиситира птозата при 4/28 (14.3%) от децата, като 14/28 (50%) от децата имат лошо повлияване на движенията на очните ябълки в хоризонтална посока (табл. 37), а при 17/28 (60.7%) персистира след лечение ограничената подвижност на очните ябълки във вертикална посока (Табл. 38).

Таблица 37. Ефект на Пиридостигмин върху офталмоплегията в хоризонтална посока

Ефект върху офталмопегията в хор. посока	N	%
добър	14	50,0
недост.	14	50,0
Общо	28	100,0

Таблица 38. Ефект на Пиридостигмин върху офталмоплегията във вертикална посока

Ефект върху офталмплегията във вертик. посока	N	%
добър	11	39,3
недост.	17	60,7
Общо	28	100,0

Недостатъчен ефект на Пиридостигмин върху птозата се наблюдава при 4/28 (14.3%) от децата (Табл. 39).

Таблица 39. Ефект на Калимин върху птозата

Ефкт върху птозата	N	%
добър	24	85,7
недост	4	14,3
Общо	28	100,0

При 2 от децата е установен недостатъчен ефект от лечението с Пиридостигмин, дължащ се на несъдействие на пациентите и нередовен прием на медикамента.

При нито един от пациентите не наблюдаваме прогресия на заболяването.

ОБСЪЖДАНЕ:

Ювенилна миастения гравис: Според някои изследователи ЮМГ започва между 1 год. и 20 год. възраст (Osserman et al.), а по-голяма част от авторите определят възрастови граници за ЮМГ между 1,5 до 18 год. възраст (Evoli et al., 1998). В нашето изследване са включени болни с ГМГ до 18 год. възраст. Наблюденията по отношение на демографските характеристики на пациентите с МГ в детска възраст са подобни на резултатите на други автори – преобладават децата с дебют на заболяването в препубертетна възраст (60.4%) спрямо тези в постпубертетна възраст (39.5%), което съвпада с данните изнесени от други автори в България и чужбина (Килимов и сътр., 1990, Brett et al., 1997, Evoli, et al., 2010, Neckmann et al., 2012).

Разпределението на пациентите по пол при нашите пациенти е почти по равно, с лек превес на женския пол (53.5%) спрямо мъжкия 46.5%). И в двете групи болни – с препубертетно и постпубертетно начало на заболяването, се наблюдава близки съотношения между мъжкия и женския пол, с известно доминиране на женския пол, което е подобно на съобщените данни от някои автори (Morita et al., 2001), докато при други автори женският пол доминира по брой над мъжкия (Andrews et al., 1994, Chambers et al., 2012, Wong et al., 1992).

В нашето изследване преобладават болните с ГМГ (62.8%) спрямо тези с ОМГ (37.2%), което е съпоставимо с данни от други автори (Килимов и съавт., 1990, Ashraf et al., 2006, Wong et al., 1992).

При пациентите с ОМГ преобладават тези с дебют на заболяването в препубертетна възраст (87.5%), спрямо тези с дебют в постпубертетна възраст (12.5%). Установява се статистически значима зависимост между първоначалната възраст на изява на заболяването и развитието на конкретната форма на миастения гравис ($p=0.005$), което кореспондира със съобщените данни в литературата (Sri –Udomkajorn et al., 2011, Vander et al., 2013). При всички пациенти с ОМГ е налице птоза на клепачите (100%), а 88% са с установена офталмоплегия, което съвпада с данните от други проучвания (Inaloo et al., 2008, Kim et al., 2003, Kraithat et al., 2015) и се различава от съобщенията на някои автори (Yang et al., 2011). Птозата е единствен клиничен симптом при 12% от нашите болни с ОМГ. Тя може да бъде двустранна, но при 44% от нашите пациентите е била едностранна, за разлика от данните, съобщени от Morita M. (2001), които показват силно преобладаване на пациентите с билатерална птоза. Страбизъм е отбелязан при 13% от нашите пациенти, а по литературни данни този процент е значително по-висок (Kim et al., 2003, Ortiz et al., 2008).

Известно е, че около 50% от пациентите с ОМГ развиват генерализирана или булбарна мускулна слабост на по-късен етап от заболяването си, а генерализираните форми в детска възраст съставляват до около 43% от пациентите с миастения гравис в тази възраст (Evoli et al., 2010, Linderer et al., 1997). В нашата група болни, децата с ГМГ са приблизително по равно разпределени според възрастовия дебют на заболяването, като се отбелязва леко доминиране на децата с първоначална изява на симптомите в постпубертетна възраст, (55.5%) спрямо тези в препубертетна възраст (44.4%). При 77% от болни с ГМГ се установяват очедвигателни нарушения като птоза, диплопия, офталмоплегия, което е подобно по честота в проучванията на Vander J. и съавт. (2013), както и на Morita A. и съавт. (2001), според които съотв. 94 % от пациентите са дебютирали с птоза на клепачите, а 61% са имали диплопия. Според други данни очедвигателните нарушения при пациентите с ГМГ се

срещат по-рядко - Yang Zhi. et al. (2011) съобщава, че 40% от наблюдаваната от него популация е с очна симптоматика, а при Chambers M. R. и съавт. (2012) тя е 59%.

От анализа на данните не се установява статистически значима разлика между двете групи болни (ОМГ и ГМГ) по отношение на наличието на едностранна птоза, страбизъм и офталмоплегия във вертикална посока, но се установява статистически достоверна разлика по отношение на изявата на офталмоплегия в хоризонтална посока ($p=0.001$) и диплопия ($p = 0.002$).

При 73% от нашите пациенти с ГМГ е отбелязано наличието на булбарна симптоматика, 15 % са имали слабост на лицевата мускулатура; при 85% от пациентите с ГМГ се съобщава за слабост на проксималната мускулатура на тялото или крайниците, което до известна степен съвпада с данните, изнесени в литературата (Inaloo et al., 2008; Vander et al., 2013). Според автори като Morita M. и съавт. (2001) булбарна симптоматика е била установена при 50% от пациентите, лицева слабост при 55%, а слабост на крайниците е имало при 66.6% от децата. Според други автори слабост на крайниците се наблюдава по-рядко - 13.4% при наблюдението на Sri –Udomkajorn и съавт. (2011), а според Chambers et al. (2012) и съавт само 47% от пациентите имат симптоми на генерализирана мускулна слабост.

При 7% от наблюдаваните от нас пациенти в определен етап от заболяването са били диагностицирани симптоми на дихателна недостатъчност, подобно на описаните случаи от J. Vander et al. (2013), а други автори отбелязват значително по-висок брой на тези пациенти – до 32% при случаите наблюдавани от Inaloo S . et al. (2008) и Sri –Udomkajorn et al. (2011).

В изследваната група от нашите болни с ГМГ преобладават болните с 3-та степен по скалата на Osserman (59.2%), следвани от болните с 2-ра степен - 22.2%, а най-малко са пациентите с 4-та степен (18.5%). Две от децата с ГМГ са имали миастенни кризи.

При 31.3% от изследваните болни с ОМГ се установява като провокиращ фактор преди изява на заболяването наличието на **вирусна инфекция** или друго фебрилно състояние, а при децата с ГМГ този процент е по-малък 22.6 %. Като провокиращи за заболяването се съобщават и при двете форми предшестващи травми и операции, без да се установява статистическа значима зависимост между тези фактори и развитието на определена форма на миастения гравис – съответно очна или генерализирана.

По литературни данни при децата МГ често се асоциира със заболявания като автоимунна тиреоидна болест, ювенилен дерматомиозит или ревматоиден артрит (Linderer et al., 1997, Tsao et al., 2000). При един от нашите пациенти с ОМГ е отбелязано наличие на придружаващо заболяване тиреоидит на Хашимото, а друго дете е било с диагностицирана бронхиална астма. При 2 (7.4%) от децата с ГМГ е известна изявата на генерализирани тонично-клонични гърчове, за което са провеждали терапия с противоепилептични медикаменти. Някои автори също съобщават за коморбидност на миастения гравис с епилепсия при деца с МГ - Rodrigez M. и съавт. (1983) установяват при 2 % от наблюдаваните деца епилептични пристъпи, а при Vadurska et al. (1991) броят на децата с МГ и епилепсия достига 7% .

Едно от децата с диагностицирана миастения гравис е преболедувало от варицела, което не е довело до влошаване на неврологичната симптоматика. Постинфекциозна миастения гравис при деца по време на/ или последваща

инфекция с варицела-зостер вирус е описана и от български автори (Белопитова и съавт., 1990). Предполага се наличие на молекулярна мимикрия на AChR α -субединицата и специфичен домен на Varicella Zoster вируса, с вероятна изява на кръстосана реактивност (Saha et al., 2007).

При един от нашите пациенти са съобщени данни за фамиленост – майката е била с поставена диагноза миастения гравис. При пациентите проследявани от Heckmann et al. (2012) 4% от децата с ЮМГ са били с фамиленост.

Погрешно дигностицирани болни: Една от пациентките с МГ е лекувано с антидепресант (Ципралекс), поради съмнение за психогенна обусловеност на оплакванията. В литературата е описан от Килимов и съавт. (1990) случай на рязка декомпенсация на състоянието при момиче след приложение на реланиум, чиито оплаквания били дълго недооценявани и лекувани като невротични.

Тимусна патология:

В нашето изследване от болните с МГ 39.5% имат тимусна хиперплазия, което до голяма степен се доближава до данните, изнесени от Zhou et al. (2006), които за 10 год. период на проследяване установяват ТХ при 42 % от децата. Съобщените данни от други автори показват по-голям процент на децата с тимусна патология – при Килимов и съавт.(1990) са 80% от пациентите, в проучването на Inaloo et al. (2008). са 62 % от децата, а проследените от Heckman et al. (2012), са били 67% от случаите с тимусна хиперплазия и 2% с тимом. При други автори се отбелязва по-малък дял на пациентите с тимусна патология - в изследването на Morita et al. (2011), 22% са били с ТП, а в проучване Yang ZX et al. (2011) 5.9% са с ТХ и 1.48% с тимом.

При пациентите с ОМГ 37.5% имат ТХ, а в групата на пациентите с ГМГ броят им е 42.3%. Чрез проведения анализ с прилагане на Chi-Square тест не се установи статистически значима зависимост между наличието на тимусна хиперплазия и клиничната формата на МГ ($p=0.758$). При 83% от децата с установена тимусна хиперплазия от групата на тези с ОМГ, заболяването е дебютирало в препубертетна възраст. В групата на децата с ГМГ, които имат ТХ също е по-голям броят на децата, диагностицирани в препубертетна възраст - 54.5% спрямо тези в постпубертетна възраст 45.4%. Това би могло да бъде обяснено и с факта, че в по-ранна детска възраст тимусната жлеза е с по-големи размери, след което следва физиологична инволюция на жлезата.

От болните с 2-ра степен по скалата на Osserman 9% са с установена ТХ, от тези с 3-та степен – 54.5%, а при децата с 4-та степен – 36.3% са с тимусна хиперплазия.

Наличието на **антитела в серума на болните** срещу определени структури на ацетилхолиновите рецептори е най-често използваният диагностичен маркер при болни с миастения гравис, въпреки че има и фалшиво-негативни резултати особено при деца само с очна симптоматика.

В нашата група болни от общо 43 деца, 48.8 % имат повишен титър на **антителата срещу ацетилхолиновите рецептори** (anti- AChR), едно дете е имало завишени титри на anti-Musk антитела т.е. общо 22 (51.2%) пациента са серо-позитивни, а останалите 48.8% са серо-негативни. Получените резултати подкрепят данните от други изследвания - Snead et al. (1980) установяват при 53% от наблюдаваните деца наличие на антитела в серума; Zhou et al. (2006) отбелязват при 35 % от децата наличие на антитела срещу AChR, като не е наблюдавана ясна корелация между титъра на антителата в серума и тежестта на клиничната картина. Други автори съобщават за по-голям дял на „серопозитивните“ деца – 60% при болните,

изследвани от Kostera-Pruszczuk A. et al.. (2009); 63 % при пациентите на Afifi A. et al. (1993) без ясна корелация между тежестта на заболяването и нивото на антителата.

При нашите пациенти в групата на ОМГ преобладават серонегативните пациенти 68.7% спрямо тези, които имат завишени титри на anti-AChR– 31.3%. В групата на децата с ГМГ високи стойности на anti –AChR антитела имат 59.2%, една пациентка има anti-Musk антитела т.е.общо 62.9 % от пациентите са серо-положителни - 62.9 %, а 33.3% нямат антитела в серума. Установяваме статистически значима разлика по отношение на наличието на антитела в серума в двете групи болни - ОМГ и ГМГ ($p=0.031$). Това е в потвърждение на съобщените данни от други автори - на Anlar et al. (2006) установяват при 41 % от децата с ОМГ и при 72 % от тези с ГМГ наличие на антитела срещу AChR. От анализа на Heckman et al. (2012) 62% от децата с очна форма и 81% от децата с ГМГ са били серопозитивни за AChR-антитела. В проучване си Vander et al. (2011). също установява по-голяма честота на серопозитивни деца в групата на тези с ГМГ, спрямо тези в групата на ОМГ.

В изследването на Andrews et al. (1993). серонегативни са по-често пациентите с дебют на заболяването в препубертетна възраст - 44%, всравнение с тези с постпубертетно начало на болестта - 18%. В нашето изследване всичките болни с ОМГ с високи титри на антителата са с поставена диагноза в препубертетна възраст и представляват 35.7% от децата в съотв. възрастова група (5/14). В групата на серопозитивните пациенти с ГМГ преобладават децата, при които е поставена диагнозата в постпубертетна възраст – 64.7% спрямо 35.3% от децата с начало на заболяването в препубертетна възраст. От направения анализ чрез използване на Fisher's exact test, се установи статистически значима зависимост между титъра на антителата и тежестта на заболяването в групата на болните с ГМГ($p=0.027$), което се различава с данните, изнесени в литературата (Morita et al., 2001, Zhou et al., 2006).

Пациентите с доказни AChR-антитела в серума имат висока честота на тимусна хиперплазия (Lauriola et al., 2005). Това се потвърждава и при нашата група болни. Проведеният анализ чрез Chi-square test, установи статистически значима връзка между наличието на повишен титъра на anti-AChR-антитела и установяването на тимусна хиперплазия при пациентите с МГ($p=0.014$).

Момичето с установени в серума антитела срещу MuSK рецептори има клинична картина, подобна на тази при пациентите с anti-AChR – антитела.

ЕМГ изследвания: Репетитивната нервна стимулация (RNS) е най-често прилагания електрофизиологичен тест за заболявания на нервно-мускулното предаване При 74% от общо 27 деца с ГМГ се установи наличие на положителен декремент при репетитивна нервна стимулация при 3 и 5 Hz, проведена изходно при диагностицирането им.

При децата с ОМГ миастенна реакция се установява при 6 (37.5%), а при пациентите с ГМГ положителен декрементен отговор се установява при 20 (76.9 %) от тях. Това съвпада до голям степен с данните, публикувани в литературата, според които тестът RNS е положителен при около 75% от болните с ГМГ и при 50% от пациентите с ОМГ (Oh et al., 1992, Sanders et al., 1979).

В групата на децата с ГМГ се установява висока степен на връзка между тежестта на МГ според скалата на Osserman и наличието на положителна миастенна реакция ($p=0.001$). Най-добре това се демонстрира при изследване на зависимостта между тежестта на МГ и стимулирането на определени нерви.

При стимулация на n. facialis, n. accessories и n. ulnaris, се установява корелация между степента на тежест на МГ и наличието на положителен декрементен отговор ($p=0.008$ и $p=0.013$).

Morita et al. (2011). съобщават за установена корелация между чувствителността на изследването и клиничната форма и тежестта на заболяването, като тя е по-ниска при очните форми, нараства при генерализираните форми и е най-висока при пациентите с по-висока степен на тежест на заболяването. В нашата група болни при стимулиране на n. facialis, m. nasalis и получаването на положителен декрементен отговор, се установява статистически значима разлика между пациентите с ОМГ - 43.8% и пациентите от групата на ГМГ - 84.6% ($p=0.014$). Подобна разлика между двете групи болни се установява и при провеждане на стимулирането върху n. accessories, m. trapezius ($p=0.007$). Не се установява статистически значима разлика между пациентите от двете групи, при стимулиране на n. medianus и n. ulnaris. Това определя важната роля на стимулирането на проксималните нерви при изследване на пациентите с МГ.

При пациентите с булбарна симптоматика, се отчита значим процент на болните с положителен декрементен отговор при стимулиране на n. facialis – 18 (62.8%).

Лечение

Лечение: Всички пациенти в настоящето изследване са започнали лечението си първоначално със симптоматичния антихолинестеразен медикамент Пиридостигмин, дозиран според телесното тегло.

От 16 -те деца с очна форма на миастения, добър ефект от приложеното лечение с Пиридостигмин са имал 56.2% от децата. От тях пациентите с препубертетно начало на заболяването са 7/9 (77.7%), а тези с постпубертетно начало са 2/9 (22.2%). При 2/9 (22.2%) се постигна стабилна ремисия и в рамките на периода на проучването не са имали нови оплаквания, а при 44.4% от децата при постигната ремисия и при направен опит за намаляване дозата на Пиридостигмин, се наблюдава възобновяване на изходната симптоматика, което се различава от данните в проучването на Morita et al. (2011), при което от всички пациенти лекувани с Пиридостигмин, 12.5% са имали пълна ремисия след 1 до 3 месеца от лечението, 18.7% са се подобрили, и 56.2% от децата са се влошили

От пациентите постигнали добро клинично повлияване от лечението само с Пиридостигмин, 57.1% са 2-ра степен по модифицираната скала на Osserman, 21.4% са 3-та степен и 21.4% са 4-та степен по Osserman. От направения анализ на данните се установява статистически значима връзка между тежестта на заболяването и ефекта от лечението с Пиридостигмин ($p=0.045$). Не се наблюдава статистически съществена разлика между терапевтичния ефект на Калимин върху птозата, диплопията и офталмоплегията при пациентите от двете групи болни – ОМГ и ГМГ.

Кортикостероиди се прилагат като първо средство на избор при пациенти, при които ефектът от самостоятелното приложение на антихолинестеразни средства е незадоволителен. При 31.2% от децата с очна форма и при 44.4% от децата с ГМГ, наблюдавани от нас, се е наложило прилагане на кортикостероиден/и курсове. От анализа на данните не се установява статистически значима разлика между броя пациенти, лекувани с кортикостероиди в двете групи болни.

От пациентите с ГМГ, при които са прилагани КС, 8.3% от децата са с 2-ра степен на тежест на заболяването по модифицираната скала на Osserman, 75%

са с 3-та степен и 17% са оценени като 4-та степен. В нашето изследване не установяваме корелация между необходимостта от лечение с КС и тежестта на заболяването при пациентите от групата на ГМГ.

При 80% от пациентите с ОМГ и при 75% от тези с ГМГ, при които се е наложило провеждане на кортикостероиден/и курсове, установяваме **увеличени титри на anti-AChR-антитела** в серума при диагностициране на заболяването, а едно от тях е с anti-MuSK антитела. При 42% от децата, лекувани с КС, сме намерили наличие ТХ при изобразяващо изследване на гръдния кош. При анализа на данните, не установяваме статистически достоверна зависимост между титъра на антителата срещу АChR и наличието на ефект от лечението с КС.

Резултатите от нашето наблюдение показват статистически значима зависимост между титъра на антителата срещу АChR и продължителността на времевия интервал между дебюта на заболяването и стартиране на лечението с КС (Spearman correlation, $p=0.009$).

Добър терапевтичен ефект от проведеното лечение с КС установяваме при 50% от пациентите, което корелира с изнесените данни в литературата (Heskmann et al., 2012). При 25% от пациентите се повлиява добре проксималната, булбарната и очевигателната симптоматика. При 17% от пациентите се съобщава за значително подобрение на очевигателната и булбарната мускулна сила, но със субективно усещане за проксимална мускулна слабост. Не установяваме статистическа значима разлика в терапевтичния ефект от КС при пациентите от двете форми – ОМГ и ГМГ ($p<0.570$).

Тимектомия:

На 25% от нашите пациенти с ОМГ е приложен хирургично лечение, като при всичките заболяването е дебютирало в препубертетна възраст. При децата с ГМГ тимектомия е проведена при 28% от тях. Според направените изчисления не намираме статистически значима разлика между броя пациенти с проведена тимектомия в двете групи болни. Предоперативно и 4-те деца (100%) с ОМГ са имали **завишени титри на антителата** срещу ацетилхолиновите рецептори в серума. При децата с ГМГ, подложени на тимектомия, установяваме завишен титър на anti-AChR антитела при 85.7% от тях, а при едно от децата откриваме наличие на antiMuSK антитела.

От анализа на данните се вижда, че има статистическа зависимост между наличието на антитела в серума на пациентите и необходимостта от провеждане на тимектомия в групата на ОМГ, докато в групата на ГМГ такава зависимост не се установява.

Според някои автори тимектомията повлиява благоприятно в по-голяма степен АChR - позитивни пациенти (Gronseth et al., 2000,), а не е препоръчителна при MuSK-позитивни пациенти, тъй като не са налице сигурни доказателства за ползата от интервенцията, което се потвърждава и в нашето изследване. Нашата пациентка с anti-Musk антитела в серума следоперативно е с персистиращи оплаквания от слабост на очевигателната, булбарната и генерализираната мускулатура, изискващи приложение на 4-кортикостероидни курса за проследявания период.

В съобщението на Morita et al. (2011) 50% от тимектомираните пациенти в детска възраст са имали подобрение след интервенцията, 25 % са имали влошаване, но по-леко всравнение с периода преди тимектомията. При нашите тимектомирани пациенти с ОМГ, 75% имат клинично подобрение на очевигателната симптоматика, продължавайки да приемат антихолинестеразен

медикамент. При 50% от децата сме изследвали постоперативно титъра на антителата срещу ацетилхолиновия рецептор и установяваме понижаване на неговата стойност. Според някои автори преоперативната продължителност на заболяването повече от 12 месеца и постоперативното лечение с КС, са лош прогностичен фактор за постигане на стабилна клинична ремисия (Chen et al., 1993), което не се потвърждава при наблюдаваните от нас тимектомирани болни с ОМГ.

Общо 57% от тимектомираните пациенти с ГМГ претърпяват постоперативно клинична ремисия, което кореспондира с данните в литературата, съобщени от различни автори (Inaloo et al., 2008, Mohamed et al., 2003).

Дългосрочно проследяване и прогноза при пациентите с ЮМГ:

Прогресия на очната към генерализирана форма на миастения гравис при децата не е така честа, както при възрастните (Anlar et al., 2006). При 25.9% от нашите пациенти с ГМГ, заболяването МГ е дебютирало със засягане само на очедвигателните мускули и съответно са били диагностицирани като пациенти с ОМГ. При тези деца булбарната и проксимална мускулатура са засегнати на по-късен етап (до 2 год. от диагностицирането), когато е поставена диагноза ГМГ. Това означава, че пациентите с ОМГ изходно са били повече, но при 30.4% от тях заболяването прогресира до генерализирана форма. Този процент е близък до съобщения от Нескман et al. (2012), които установяват, че 23% от болните в детска възраст с частична или пълна офталмоплегия развиват генерализирана форма на болестта. Други автори съобщават значително по-нисък процент на болните пациенти с ОМГ, при които заболяването прогресира до генерализирана форма (Ortiz et al., 2008, Verma et al., 1996, Ashraf et al., 2006), а според други автори Avari et al. (2015) броят болни с очна симптоматика, при които миастенната симптоматика генерализирана е значително по-голям (Avari et al., 2015, Shinomiya et al., 2004).

При наблюдаваните от нас болни с преход от ОМГ към ГМГ, 28.5% от децата са диагностицирани в препубертетна възраст, а 71.4% в постпубертетна възраст. Изнесените данни от други автори също показват, че прогресията на МГ от очна към генерализирана форма е по-честа при децата с постпубертетно начало на заболяването (Yun et al. (2014). От наблюденията над нашите пациенти с преход от ОМГ към ГМГ, установяваме, че по-голяма част от тях развиват по-лека по тежест клинична картина според скалата на Osserman – 57.1 % развиват втора степен, 28.5% трета степен и само 14.2% са оценени като четвърта степен на по-късен етап.

При 57.1% от пациентите с преход от ОМГ към ГМГ се установява при RNS наличие на **декрементен отговор**. Данните от литературата потвърждават факта, че наличието на декрементен отговор при RNS е лош прогностичен фактор за прогресия на заболяването към ГМГ (Vander et al., 2013).

Само при 29% деца с наблюдаван преход от ОМГ към ГМГ, установяваме наличие на **повишен титър на antiAChR-антитела** в серума.

При анализиране на данните се вижда, че не се наблюдава статистически значима корелация между прогресията на заболяването от ОМГ към ГМГ и пола на болните, наличието на тимусна хиперплазия и добрия терапевтичен отговор при лечение с Пиридостигмин.

Конгенитален миастенен синдром:

В зависимост от локализацията на дефектния протеин в невро-мускулния синапс, Harper и Engel различават няколко форми на конгениталните миастенни

синдроми - пресинаптични, синаптични, асоциирани с базалната ламина и постсинаптични форми (Harper et al., 1998)

В нашето изследване с КМС са общо 28 деца, като от тях момичета са 53.6 %, а момчетата 46.4%. Сред тях има двойка брат и сестра, а сред момчетата има двама еднояйчни близнаци. От тях 1 (3%) от децата е със засягане само на очедвигателните мускули – очна форма на КМС, а останалите 27 деца имат генерализирана мускулна слабост (97 %).

По литературни данни офталмоплегията с птоза на клепачите е най-ранна и честа проява при всички пациенти, докато булбарната и генерализираната мускулна слабост могат да се проявят в различна степен при отделните пациенти (Mullaney et al., 2000). В нашето проучване този факт се потвърждава – 100% от пациентите имат очедвигателни нарушения, последвани от генерализирана мускулна слабост на проксималната мускулатура на тялото и крайниците при 89% от пациентите, булбарна симптоматика е налице при 69% от болните, а 25% от пациентите имат слабост на лицевата мускулатура с миопатен фациес. Пациентите с булбарна симптоматика са 57.9% и са на възраст до 12 год., а 42.1% са на възраст над 12 год. При пациентите, при които се наблюдава генерализирана слабост на проксималната мускулатура преобладават тези на възраст до 12 год.- 60%, спрямо тези на възраст над 12 години - 40%. Това потвърждава тенденцията, описана от Гергелчева и съавт, булбарната и проксималната слабост да намаляват с възрастта на пациентите (Гергелчева и съавт., 2007). При 24% от пациентите, наблюдавани от нас, се установяват данни за по-чести белодробни инфекции, което би могло да се обясни със засягането на дихателната мускулатура, което съвпада с данните изнесени от Гергелчева и съавт (Гергелчева и съавт., 2007).

При 17% от децата с КМС е констатирано наличие на миопатен синдром, най-вероятно вторичен. В литературата също са описани случаи на „пояс-крайник“ миастения (Guerguelcheva et al., 2012, Hantai et al., 2004). Трябва да се отбележи, че при нашите пациенти тази слабост на проксималната мускулатура до голяма степен е свързана с миастенната уморяемост и се компенсира след лечение с Пиридостигмин в адекватна дозировка.

При конгениталните миастенни синдроми (КМС), първите симптоми се изясняват, обикновено скоро след раждането, най-често в първите 2 години от живота. По-рядко началото на заболяването е във втората или третата декада от живота (Burke et al., 2004; Croxen et al., 1997). В нашето проучване с дебют на заболяването още при раждането са 69% от децата, като при 75% от децата при раждането са установени анамнестични данни за очедвигателни нарушения и дисфония, а при 17% са били налице гълтателни нарушения. При други 17% от децата в анамнезата се съобщава за развитие на дихателна недостатъчност при раждането. Според литературни данни дихателна недостатъчност с внезапна апнея и цианоза са чести находки при новородени с КМС, а изясната на стридор в ранна детска възраст може да бъде важна индикация за определени подтипове на КМС (Kinali et al., 2008).

Резултати от проведени изследвания:

В нашето изследване при всички деца е проведена репетитивна нервна стимулация при ниски честоти и е установен положителен **миастенен отговор** при 79% от децата в т.ч. и детето, което е само с очедвигателни нарушения. При 55% от децата липсва миастенна реакция при стимулация на n. ulnaris и n. medianus, но се установява декремент на моторния отговор при стимулация на n. facialis. Това би могло да се използва при определяне на последователността

на стимулиране на нервите при ЕМГ изследване на деца с КМС, като се започне от стимулиране на n. facialis.

Генетично изследване: При всички деца е проведено **генетично изследване**, като при 26 от децата е установена хомозиготна мутация 1267 delG в екзон 12 на CHRNE гена, отговорен за α - субединицата на ацетилхолиновия рецептор. Тази мутация се унаследява рецесивно и е най-честата причина за изява на КМС (Търнев и съавт., 2005, Christodoulou et al., 1997). Те е най- често установената като причина за конгенитален миастенен синдром у фамилни и спорадични случаи от ромския етнос в Юго-Източна Европа (Abicht et al., 2012, Karcagi et al., 2001, Middleton et al., 1998, Morar et al., 2004). Croxen и сътр. идентифицират същата мутация при 5 несвързани пациенти от различни географски райони като Пакистан, Индия, Египет и Гърция (Croxen et al., 2002b).

Описаните в България от Търнев и съавт. 71 български роми от 37 несвързани фамилии са носители на същата генна мутация и не показват разлика в клиничното протичане в сравнение със съобщените преди това случаи, както и с пациентите, наблюдавани от нас (Търнев и съавт., 2005).

При 2 от децата от нашето проучване, които са еднояйчни близнаци от български етнически произход, е верифициран нов генен дефект. Децата са носители на две хетерозиготни мутации, унаследени от майката и бащата. Едната мутация е CHRNE 1259 del 23, водеща до смяна на рамката на четене и липса на функционални рецептори, а другата е CHRNE Q 140 X, водеща до stop codon и непълно завършване на транслацията и в резултат на това липса на функционален протеин. Тези мутации до този момента не са откривани при пациентите в България от ромски произход. При тези пациенти липсват данни за фамилност.

Лечение на КМС

Всички деца, наблюдавани от нас са лекувани с антихолинестеразен медикамент - Пиридостигмин. При 55% от тях сме установили много добър терапевтичен отговор - подобрение на очедвигателната, булбарната и проксималната мускулна слабост. При всички 27 деца с генерализирано засягане, Пиридостигминът има добър ефект върху проксималната слабост. При 48.1% от децата при лечение с Пиридостигмин се отчита успоредно с доброто повлияване на слабостта на проксималната мускулатура и повлияване на булбарната симптоматика.

Установяваме, че очедвигателните нарушения при болните с КМС се повлияват трудно от лечение с Пиридостигмин, като офталмоплегията остава да персистира - 50% от децата имат трудно повлияване на офталмоплегията в хоризонтална посока, а при 60.7% от децата, въпреки лечението персистира офталмоплегията във вертикална посока. Недостатъчен ефект на Пиридостигмин върху птозата се наблюдава при 14.3% от децата.

При нито едно от децата не е наблюдавана прогресия на заболяването.

ИЗВОДИ:

1. Установява се статистически значима разлика по отношение на възрастовия дебют на заболяването в групата на болните с ОМГ и ГМГ - при пациентите с ОМГ преобладават тези с дебют на заболяването в препубертетна възраст, а при пациентите с ГМГ заболяването повечето са изявили първите симптоми в постпубертетна възраст.
2. В групата на пациентите с ГМГ се установява висока степен на корелация между тежестта на клиничната картина според скалата на Osserman и наличието на положителна миастенна реакция. При болните с ГМГ се установява по-често наличие на положителен декрементен отговор при стимулация на n. facialis (m. nasalis и m. orbic. oculi) и n. accessories, m. trapezius, за разлика от пациентите с ОМГ.
3. Не се наблюдава статистически значима разлика между пациентите с ОМГ и ГМГ по отношение на наличието на ТХ.
4. В групата на пациентите с ГМГ е по-голяма честотата на пациентите със завишени стойности на титъра на anti-AchR-антитела. При децата в постпубертетна възраст се наблюдава по-често завишен титър на антителата, спрямо тези в препубертетна. Пациентите с по-висока степен по скалата на Osserman имат по-често завишен титър на антителата. Пациентите с ТХ имат по-често повишен титър на anti-AChR-Ab.
5. Наличието на добър терапевтичен отговор от лечението с Калимин зависи от тежестта на заболяването.
6. Не се установява статистически значима разлика между броя пациенти, които са лекувани с кортикостероиди в двете групи болни – с ОМГ и ГМГ, както и ефекта от лечението с КС при пациентите в тези групи. Не се наблюдава статистическа зависимост между титъра на anti-AChR-Ab и наличието на ефект от лечението с КС. Времевият период от дебюта на заболяването до стартирането на терапията с КС зависи от наличието на anti-AChR-Ab, но не и от абсолютната стойност на титъра.
7. В групата на пациентите с ОМГ се наблюдава корелация между наличието на anti-AChR-ab и необходимостта от провеждане на тимектомия, а в групата на ГМГ липсва такава зависимост. Няма корелация между титъра на антителата в серума на болните и времевият период от диагностицирането на заболяването до провеждането на тимектомията.
8. Голям процент от първоначално диагностицираните деца с ОМГ в постпубертетна възраст, до 2 год. от заболяването си преминават в ГМГ, за разлика от пациентите с ОМГ, дебютирали в препубертетна възраст. Пациентите с ОМГ, при които симптоматиката генерализира, развиват по-лека по тежест клинична картина на заболяването. Прогресията на заболяването от ОМГ към ГМГ не зависи от пола на болните, наличието на тимусна хиперплазия и добрия терапевтичен отговор при лечение с Калимин.
9. При КМС заболяването дебютира след раждането или скоро след това с очевидни нарушения, булбарна симптоматика и генерализирана мускулна слабост. Заболяването не прогресира във времето.
10. Най-често се установява хомозиготна мутация 1267 delG в екзон 12 на RFLP-CHRNAE гена, при всички пациенти от ромски произход. При двама братя с български етнически произход се установяват две нови мутации,

които не са съобщавани до сега в литературата - CHRNE 1259 del 23 и CHRNE Q 140 X .

11. Лечението с Калимин при пациентите с КМС подобрява в най-голяма степен проксималната мускулна слабост, следвана от булбарната слабост и в най-малка степен повлиява очедвигателните нарушения.

ПРИНОСИ

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧНИ

1. За първи път в България е проведено комплексно изследване на пациентите с миастения в детска възраст като е направен анализ на разпределението на пациентите според пола, етиологията на заболяването, възрастовото начало, клиничното протичане и еволюцията на заболяването.
2. Описани са пациенти с миопатен синдром при ЮМГ, корелиращ с високите стойности на - AChR-Ab в серума.
3. Описани са две нови мутации, отговорни за изявата на КМС при пациенти от български произход.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИ:

1. Изследвана е корелацията между тежестта на клиничната картина, наличието на ТХ и установяването на anti-AChR-Ab в серума на пациентите с ЮМГ.
2. Потвърдена е ролята на ЕМГ изследването при поставянето на диагнозата миастения в детска възраст.
3. Анализирани са терапевтичните подходи при пациентите с ЮМГ, както и ролята на антителата в серума като маркер за оценка на ефекта от терапията след тимектомия.

ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПУБЛИКАЦИИ В СПИСАНИЯ

1. **Асенова, А.** Миастения в детска възраст- клинични форми. Педиатрия 2010; 50 (1) 11-15.
2. **Асенова, А., П.Димова, В.Божинова** и съавт. Конгенитален миастенен синдром при еднотайчни близнаци с две мутации в епсилон-субединицата на гена на ацетилхолиновия рецептор. Педиатрия 2010; 50 (1) 33-36.
3. **Асенова, А., В.Божинова, Г. Кирилов.** Антитела срещу ацетилхолиновия рецептор при деца с миастения гравис като маркер за оценка на тежестта на заболяването и ефекта от терапията. Педиатрия 2010; 50 (2) 30-32.
4. **Асенова, А., В. Божинова, А. Шокова.** Представяне на две деца с ювенилна миастения гравис и миопатен синдром. Педиатрия 2017; 57 (3): 19-22.
5. **Асенова, А., В. Божинова, А. Шокова.** Миопатен синдром при пациенти с миастения гравис в детска възраст. Двигателни нарушения 2017; 14 (1): 31-38.
6. **Асенова А., В. Божинова, И. Александрова.** Ювенилна миастения гравис – патогенеза, епидемиология и клинично протичане (I Част). Българска неврология, 2018, 19 (1): 11-15.
7. **Asenova A., V. Bojinova.** Juvenile myasthenia gravis – clinical course and serologic tests. Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences. Under review.

НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ

1. **Assenova A.** Myasthenia and myasthenic syndromes in childhood - clinical peculiarities and prognosis. . In: Third Eastern European March prognosis. . In: Third Eastern European Conference on Rare Disease and Orphan Drugs. „Rare diseases- prevention, diagnosis, treatment. 1-2 March 2008, Plovdiv, Bulgaria. Proceedings, Poster №33, p. 37-38.
2. **Dimova P., V. Mihaylova, V. Bojinova, A. Assenova, A. Jordanova, J. S. Müller, A. Abicht, H. Lochmüller.** Congenital myasthenic syndrome in two siblings with two mutations in epsilon subunit gene of the acetylcholine receptor. In: Third Eastern European Conference on Rare Disease and Orphan Drugs. „Rare diseases- prevention, diagnosis, treatment. 1-2 March 2008, Plovdiv, Bulgaria. Proceedings, Poster №15, p.29.
3. **Асенова А., В.Божинова.** Характеристика на миастенията в детската възраст. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието. София, 26-28 октомври 2006. Програма и резюмета, с.35-36.
4. **Асенова А, В. Божинова.** Клинични форми на миастенията в детската възраст Юбилеен конгрес по неврология с международно участие, 7-9 юни 2007, София, НДК. Програма и резюмета, с. 131.
5. **Асенова, А., В. Божинова.** Антителата срещу ацетилхолиновия рецептор при деца с миастения гравис като маркер за оценка на тежестта на заболяването и ефекта от терапията. Национален конгрес по неврология с международно участие, 14-16 май 2009, НДК, София. Програма и резюмета, с. 93.

6. **Асенова А., В. Божинова, Н. Топалов.** Ювенилна миастения гравис – клинични форми, диагностициране и серологични изследвания. Национален конгрес по неврология с международно участие, 17-20 май 2018, Златни пясъци, „Интернационал“. Програма и резюмета, с. 53.
7. **Асенова А., В. Божинова, А. Шокова.** Миопатен синдром при пациенти с миастения гравис в детска възраст. Национален конгрес по неврология с международно участие, 17-20 май 2018, Златни пясъци, „Интернационал“. Програма и резюмета, с. 53-54.

УЧАСТИЯ В ПРОЕКТИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

1. Конкурс „Млад изследовател -2008. Проект № 6-Д/2008. Тема на проекта: Антителата срещу ацетилхолиновия рецептор при деца с миастения гравис като маркер за оценка на тежестта на заболяването и ефекта от терапията.

SUMMARY

Pediatric myasthenia is a heterogeneous group of acquired and genetic conditions of the neuromuscular junction. These rare and underrecognized disorders are classified broadly into 3 categories: juvenile myasthenia gravis (JMG), congenital myasthenic syndromes (CMS), and transient neonatal myasthenia gravis.

The aim of the the present study is to analyze the clinical features, diagnostic methods, the therapeutic approaches to patients with myasthenia in children, evolution and progmosis.

Materials and methods: We have studied 43 children with JMG (16 with ocular and 27 patients with generalized myasthenia gravis) and 28 children with congenital myasthenic syndrome. They all patients underwent neurological examination, and repetitive nerve stimulation. The patents with JMG underwent serological tests and neuroimaging examination of the thorax, and all patients with CMS underwent genetic tests.

Results: The children with prepubertal onset from the JMG are 26 (60.4 %), and these with post-pubertal onset are 17 (39.5 %). The patient with ocular form of myasthenia gravis (OMG) are 16 (37.2 %), and these with generalized myasthenia gravis (GMG) are 27 (62.8 %). Positive acetylcholine receptor titers were found in 5 (31.30%) of 16 ocular patients and in 17 (65.4%) of 27 generalized cases. All the seropositive patients with OMG were diagnosed in their prepubertal age. Among the seropositive patients with GMG predominated the children with onset of the disease in post-pubertal age. In 6 (35.2 %) of the children with OMG and in 11 (64.7 %) from the children with GMG was detected thymic hyperplasia. Nerve conduction studies were performed in all patients, being positive at 6/ 16 (37.5 %) from the children with OMG and at 20/27 (76.9 %) from the children with GMG.

In the group of the patients with GMG was established a high grade of correlation between the severity of MG according the Osserman classification scale and the presence of positive myasthenic reaction. Of patients started on pyridostigmine, improvement was noted in 9 (56.2 %) of 16 ocular cases and in 14:(51.8 %) of 27 generalized cases. In 5 (31.2 %) from the children with OMG and in 12 (44.4 %) from the children with GMG, were added corticosteroids. Thymectomy was performed in 4: (25 %) from the children with OMG and in 7 (25.9 %) from the children of GMG. Three (75%) from patients with OMG and five (71 %) from patients with GMG had complete recovery after thymectomy. In one from the patient with GMG was observed worsening of the symptoms after the surgery, and the girl patient, who was positive with anti-MuSK antibodies, had no improvement after thymectomy.

Of the patients with CMS one child is with ocular form and 27 children have bulbar and generalized muscle fatigability. The most common homozygous mutation 1267 delG in the exon 12 of the CHRNE gene was found in all 26 roma patients. In the two brothers of bulgarian ethnic origin, have been identified two new mutaions, which have not been reported in the literature - CHRNE 1259 del 23 and CHRNE Q 140 X. All children with CMS underwent therapy with Pyridostigmine. Treatment with Pyridostigmine improves in maximal degree proximal muscle weakness, folowed by the bulbar weakness and ocular disturbances.

Conclusion: Elevated values of the antibodies against the acetylcholine receptors were determined more frequently in patients with the generalized type of the JMG and in patients with onset of the disease in postpubertal age. A good therapeutic response after thymectomy was observed in the patients with high titer of the anti-AChR-Ab, but in the patients with anti-MuSK antibodies the thymectomy is not advisable method for therapy. Genetic verification is very important for the exact diagnosis in the congenital myasthenic syndrome.

БЕЛЕЖКИ