



# Міастенія Гравіс

Волошкіна Анастасія **ЗМ1**

# Міастенія Гравіс (хвороба Ерба–Гольдфлама)

- аутоімунне захворювання, яке клінічно проявляється у вигляді слабкості та патологічної м'язової стомлюваності, що зумовлені утворенням аутоантитіл та різноманітних антигенних мішеней периферичного нейром'язового апарату.

# Історія

- Клінічна картина важкої міастенії вперше була описана **Th. Willis** ще у **1672** р.
- Назва її - **“Myasthenia gravis”** (“слабкість до домовинної дошки”) – запропонована **F. Golly** у **1895** р., а гіпотеза про аутоімунну природу захворювання висунута у **1960** р. **D. Simpson.**
- У **1970** р. вперше була продемонстрована ефективність лікування преднізолоном.

# Епідеміологія

Хворіють здебільшого жінки – співвідношення жінок та чоловіків **3:1**. Початок хвороби припадає переважно **(60%)** на вік від **15** до **40** років: середній вік початку хвороби у жінок – **26** років, у чоловіків – **31** рік. В інших вікових групах (молодше **15** років та старше **40** років) хвороба спостерігається приблизно з однаковою частотою – **20%**.

# Етіологія

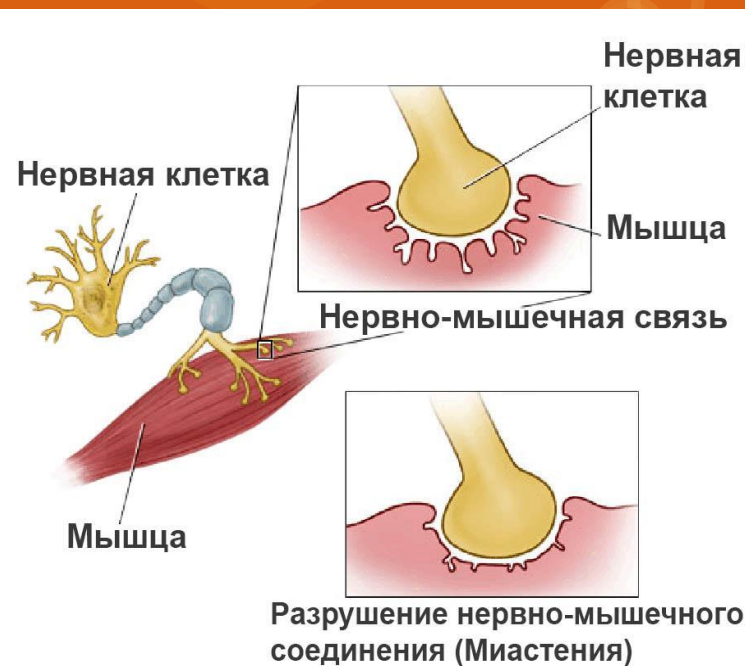
- В етіології захворювання значну роль відіграє патологія тимуса – у понад **70%** пацієнтів виявляється лімфофолікулярна гіперплазія або тимома. Також розглядається можливість **HLA-**асоційованих імунних механізмів (**HLA-DR 3, HLA- B5, HLA-B8**).

# Патофізіологія

- зменшення числа холінергічних рецепторів кінцевої пластинки;
- недостатня чутливість холінергічних рецепторів до АХ;
- порушення синтезу АХ в результаті дефекту активності ферменту;
- дефіцит ацетилхолінестерази;
- вроджена недостатність вторинних синаптичних щілин;
- дефіцит АХ рецепторів;
- аномалії кінетики АХ рецепторів (тобто аномалії взаємодії молекули АХ та рецептора)



Рисунок 2. Н-холинергический синапс.  
П – пузырьки с медиатором, М – митохондрии,  
АХ – ацетилхолин, АХЭ – ацетилхолинэстераза,  
СМ – складки постсинаптической мембраны

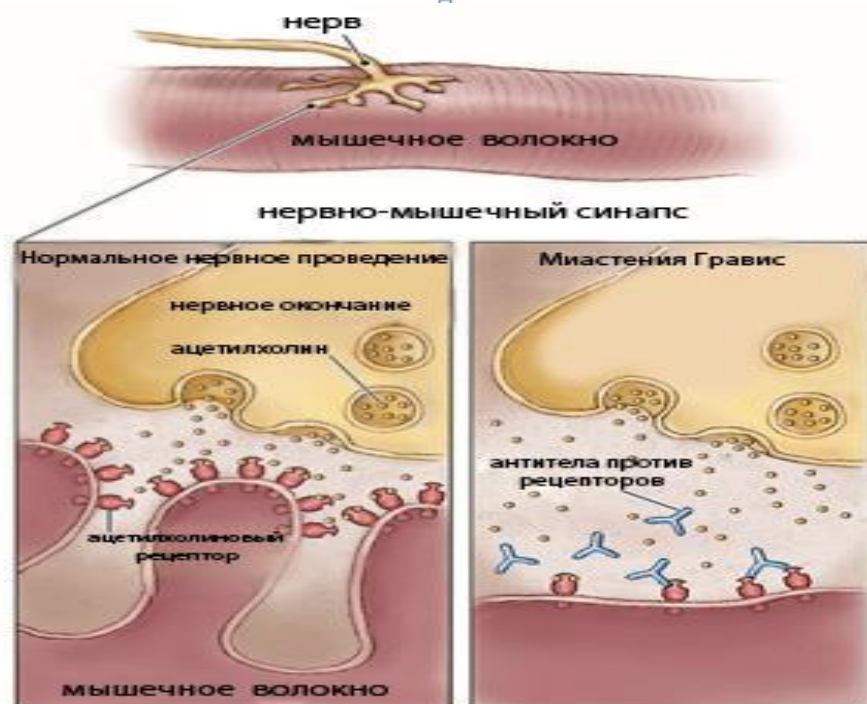
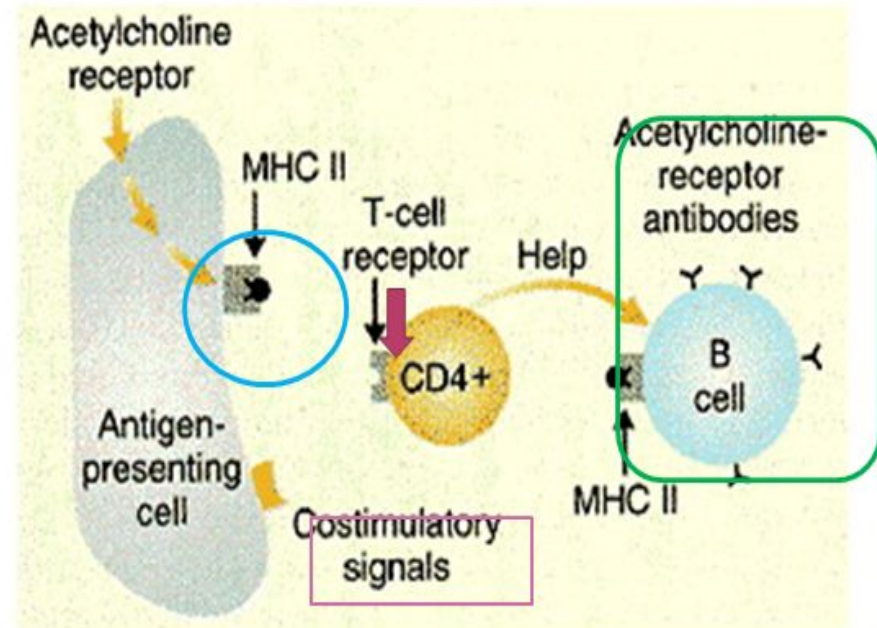


# Імунопатогенез

Провідну роль у цих механізмах відіграють аутоімунні механізми. Це доведено тим, що у **90 %** хворих з генералізованою формою міастенії і у **70 %** хворих з окулярною формою знаходять циркулюючі антитіла до білка АХ-рецепторів. Ці антитіла:

□а) блокують рецептори;

□б) викликають деградацію рецепторів.



# Доказом імунологічного генезу міастенії є



- Полісистемність захворювання (часто страждає сполучна
- тканина, щитоподібна залоза).
- Часте поєднання з колагенозом (СЧВ, хвороба Шегрена, поліміозит).
- Можливість спровокувати захворювання на тваринах,
- шляхом введення їм імуноглобулінів хворого.
- Можливість передачі від матері до плода під час вагітності.
- Позитивний результат від лікування кортикостероїдами.
- Запуск аутоалергічного процесу виникає в результаті:
  - ❖ а) генетичної схильності до порушень імунної системи;
  - ❖ б) внаслідок вірусного ураження тимуса, що призводить
  - ❖ до продукції Т-лімфоцитів із зміненими мембранними
  - ❖ структурами.



# Антитіла до **AChR**.

- Доведено, що у хворих з генералізованою формою МГ в **80-90%** випадків виявляються антитіла до нікотинчутливих ацетилхолінових рецепторів. Підтвердженням того, що антитіла блокують нервово-м'язову передачу, служить факт, що однотипні антитіла виявляють у хворих МГ і у тварин з експериментальною аутоіммуною МГ.
- Нещодавно було встановлено, що існує декілька типів ауто-**AChR** антитіл. Одні мають здатність прискорювати деградацію **AChR**, інші - блокувати їх. Це пояснює властивістю антитіл зв'язувати різні поверхні **AChR**. Проте переважна кількість антитіл у хворих МГ осідає на постсинаптичній мембрані, а не на самих **AChR**.

# Антитіло-негативна МГ.

- У **3-10%** хворих МГ не виявляються антитіла до **AChR**. Проте доказом ролі антитіл в цих випадках також можна введенням сироватки хворих експериментальним тваринам, індукуючи у них МГ. Показана роль ауто- **AChR** антитіл в індукції м'язової деградації у хворих з МГ. Таким чином, антитіло-негативна МГ насправді являється антитіло-індукованим аутоімунним захворюванням.

# Механізм дії антитіл проти AChR.

Встановлено, що ці антитіла зменшують кількість **AChR** за допомогою трьох різних механізмів:

- ❑ прискоренням ендоцитозу і деградації **AChR**;
- ❑ функціональною блокадою сайтів для зв'язування ацетилхоліну на самих рецепторах;
- ❑ комплементзалежним пошкодженням **AChR** .

# Роль тимуса в розвитку МГ.

- Встановлено, що тимічні порушення чітко асоціюються з МГ, але природа цих зв'язків не визначена.
- У гермінативних центрах гіперплазованих тимусів хворих МГ виявляються формування епітеліальними клітинами тимуса комплексів з експресією в них імуногенного  $\alpha$ -ланцюга **AChR** призводить до виникнення тимогенної міастенії.
- Описаний ряд ультраструктурних змін у вилочковій залозі хворих МГ, що характеризують виражену запальну реакцію з підвищеним вмістом нейтрофілів і макрофагів, гіперплазією епітеліальних клітин тимуса і формуванням нових гермінативних центрів, що не спостерігається в тимусах здорових осіб .

# Сироваткові імуноглобуліни і імунні комплекси при МГ.

- **Склад сироваткових імуноглобулінів в крові різних хворих неоднаковий. У частини пацієнтів виявляють гіпогаммаглобулінемію, тобто, можливо, в генезі МГ лежить імунодефіцит. Проте у більшості хворих зміст імуноглобулінів знаходиться в нормі або трохи підвищений, але всі антитіла, викликаючі МГ, зазвичай поліклональні. Описані випадки і моноклональної гаммапатії при МГ. Середній рівень **IgG** у деяких хворих МГ злегка підвищений, рівень **IgM** в сироватці крові найчастіше знижений, у окремих хворих значно. Понижений у хворих МГ і рівень **IgA**, особливо при тимомогенних формах. Це може служити непрямим свідченням недостатності функції тимуса при МГ.**

# Класифікація

На сьогодні чинною міжнародною класифікацією міастенії є класифікація **Osserman'a (Osserman K.E., 1958)**, затверджена на II симпозиумі з міастенії в **1959** році. Згідно з цією класифікацією виділяють такі форми:

**I.** Очна міастенія.

**II.** Генералізована міастенія.

**IIa.** Легка генералізована міастенія з очними симптомами.

**IIb.** Середньотяжка генералізована міастенія з легкими бульбарними симптомами.

**III.** Гостра тяжка міастенія з бульбарними симптомами.

**IV.** Міастенія з клінічними проявами груп I, IIa або IIb.

**V.** Ремісія з/без дефекту.

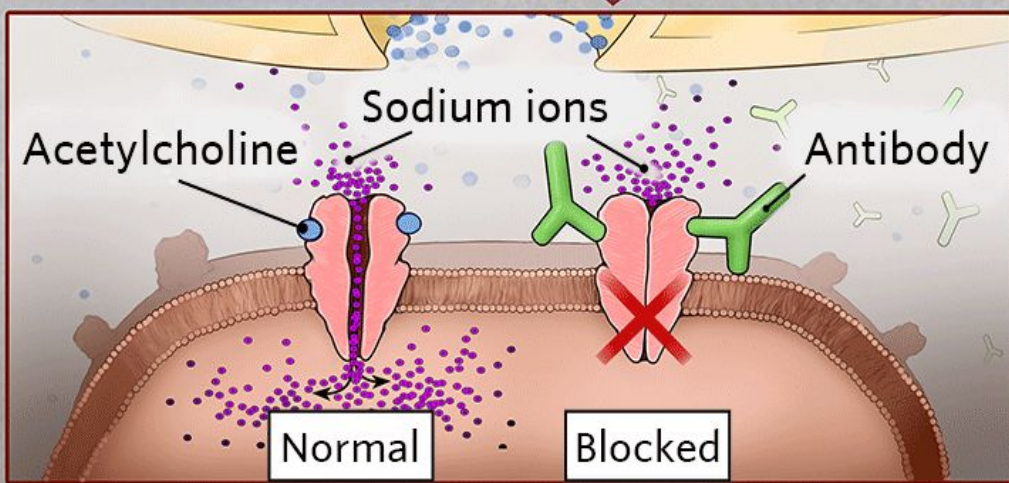
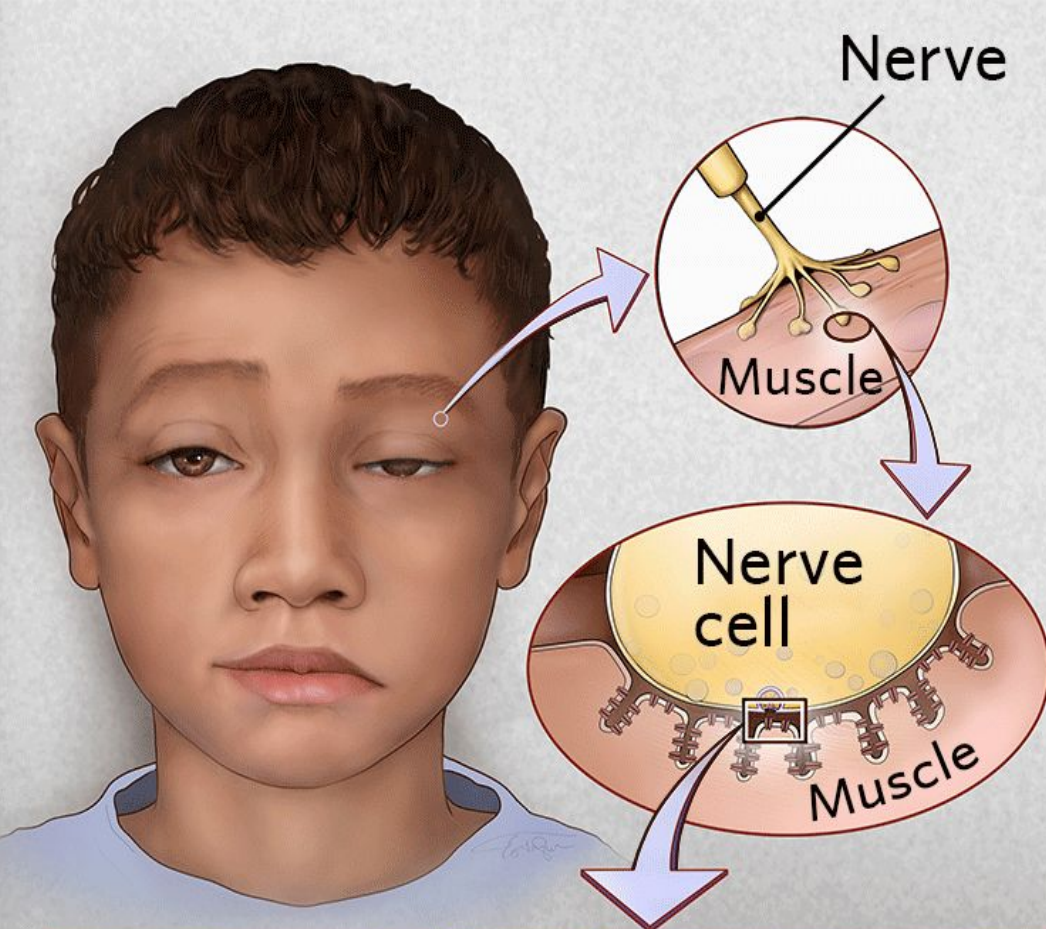
# Очна форма.

Найбільш часто зустрічається триада:

- ❖ ПТОЗ;
- ❖ диплопія;
- ❖ обмеження рухів очних яблук.

## Характерні особливості:

- асиметричність ураження;
- динамічність симптомів (у ранкові години хворому краще, ввечері ПТОЗ і двоїння наростають).





# Генералізована міастенія

- ❖ часто дебютує з очних симптомів;
- ❖ типовим є ураження проксимальних м'язів плечового поясу та шиї;
- ❖ можливе порушення ковтання та слабкість жувальних м'язів з частими поперхуваннями;
- ❖ невиразна мова через парез лицьових, бульбарних та жувальних м'язів;
- ❖ афонія при залученні ларингеальних м'язів;
- ❖ в подальшому – розвинення атрофії уражених м'язів (найбільше – плечового поясу та шиї).

# Міастенія дитячого віку

□ Неонатальна - у дітей, що народились у матерів, хворих на міастенію у результаті переходу антитіл через плаценту.

Клініка – гіпотонія м'язів, слабкий крик, слабка ссання, поверхневе і часте дихання, с-м “млявої дитини”. Терапевтичний ефект настає від антихолінестеразних препаратів. Явища минають через **4-6** тижнів.

□ Вроджена - діти народжені у здорових матерів.

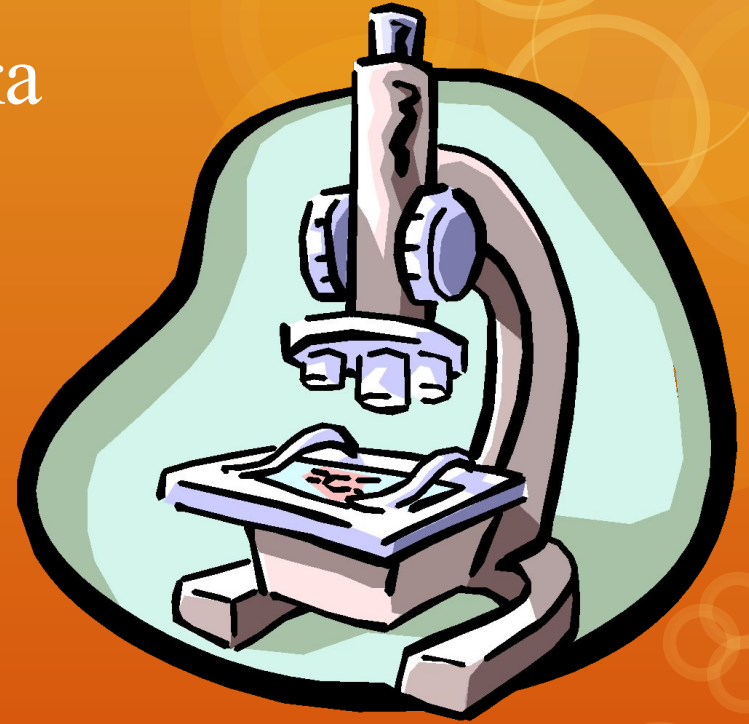
Клініка – така ж сама. Лікування малоефективне (антихолінестеразні препарати, плазмаферез і хірургічне лікування).

□ Рання дитяча міастенія - розвивається в **1-2** річному віці, перебіг – м'який. В основному у вигляді очної форми.

□ Ювенільна. Найчастіша. Перші симптоми з'являються у **11-16** років, в основному у дівчаток. Генералізована форма переважає.

# Діагностика

- Фармакологічна
- Електрофізіологічна
- Імунологічна
- Радіологічні методи діагностики – рентгенографія, комп'ютерна (КТ) та магнітно - резонансна томографія (МРТ) грудної клітки.

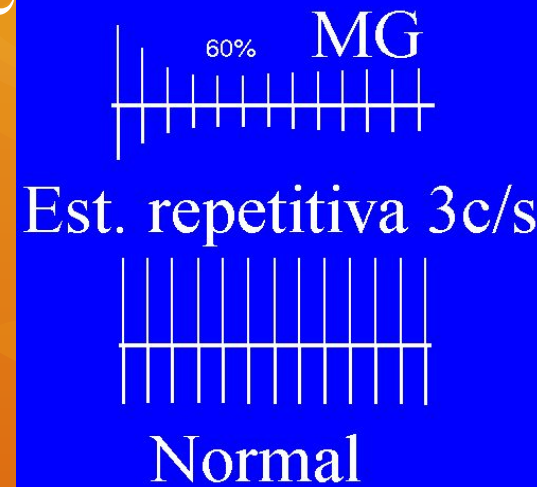


# Фармакологічна діагностика

- **Прозеринова проба.** Прозерин в дозі **1,5-3** мл **0,05 %** вводять п/ш. Можна разом з атропіном (**1**мг), щоб не було побічних ефектів. Прозерин може дати побічну дію (брадикардія, бронхоспазм, артеріальна гіпотензія). При введенні прозерину може виникати гіперсалівація, слъозотеча, фасцикуляції, діарея, кишкова колька, нудота, нетримання сечі і калу.
- Через **20-40** хвилин – регрес усіх симптомів. А через **2-3** годин – все повертається на свої місця. При очній формі проба малоінформативна.

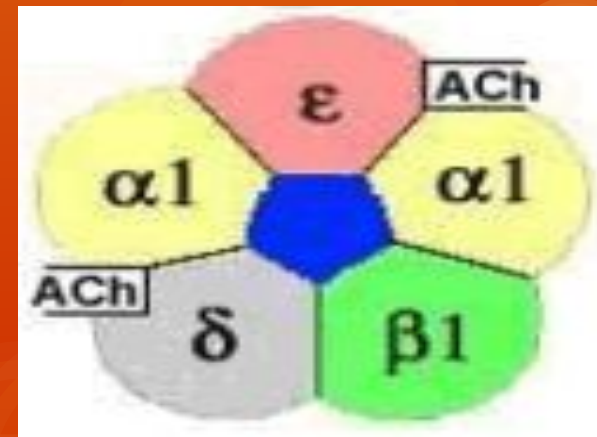
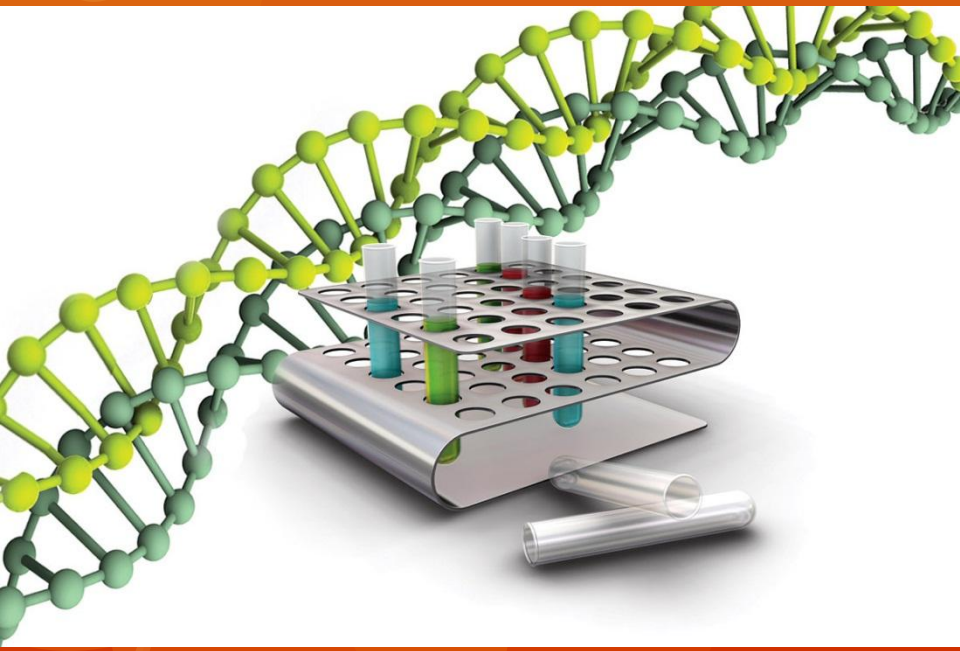
# Електрофізіологічна діагностика

- ЕМГ – міастенічна реакція, міастенічне виснаження (яке полягає у прогресуючому зниженні амплітуди М-відповіді більше, ніж на **10-15 %**). Проба **(+)** у **85 %** хворих скелетною формою і у **10 %** з очною формою.



# Імунологічна діагностика

- Виявлення антитіл до ацетилхолінових рецепторів, що високоспецифічні для МГ. Титри антитіл до АХР слабо корелюють із тяжкістю МГ. Пацієнти з низькими титрами або з серонегативною МГ можуть мати дуже тяжкий перебіг хвороби. Однак у конкретного хворого на фоні успішної імунотерапії поряд з клінічним покращенням може відмічатися зниження титрів антитіл до АХР.



# Диференційна діагностика

- неврастенія
- міастенічний синдром Ламберта-Ітона
- ботулізм
- полінейропатія
- м'язові дистрофії
- запальні міопатії
- інсульт у в/б басейні
- пухлина стовбура головного мозку

# Лікування

Терапія МГ складається з чотирьох базових напрямів:

- компенсуюча симптоматична терапія (антихолінестеразні препарати);
- хронічна імуномодуюча терапія (кортикостероїди та інші імуносупресивні препарати);
- швидке імуномодуюче лікування (плазмаферез та внутрішньовенне введення імуноглобуліну);
- хірургічне лікування (тимектомія).



# Антихолінестеразні препарати:

- калімін **30** мг тричі за день, поступово можна дозу збільшувати до **60-120** мг (приймати під час їжі). Ефект настає через **10-30** хвилин, досягає максимуму через **2** години і триває ще **2** години. Побічні дії: нудота, болі в животі, діарея. В загальному дія каліміну може тривати до **6-8** годин. Діє в основному на краніальні м'язи (а тому показаний при очній і бульбарній формах)
- прозерин по **0,5-1,5** мг п/ш (його дія нетривала – **2-3** години)
- оксазил - по **5** мг **per os**. Дія триває **4-8** годин на скелетні м'язи.

# Кортикостероїди

Призначають при недостатній ефективності антихолінестеразних препаратів. Гормони ефективні у **70-90 %** хворих. Доза: починати слід з **15-20** мг/добу, поступово збільшуючи дозу на **5** мг кожні **2-3** дні, досягаючи дози **50-60** мг/добу. Після стабілізації стану дозу можна зменшувати на **10** мг кожного місяця до **20-30** мг, а потім темп зниження дози зменшують (**2,5-5** мг кожних **1-2** місяці). Підтримуюча доза **5-20** мг через день приймається протягом багатьох років, навіть, якщо хвороба протікає асимптомно протягом **1-2** років. Інша схема (схема великих доз): одразу дати в дозі **1-1,5** мг/кг ваги до досягнення ефекту (через день), а потім зменшувати поступово по  $\frac{1}{2}$  табл. до підтримуючої дози. Побічні дії: депресія, остеопороз, реактивація туберкульозу, шлунково-кишкова кровотеча.

# Імуносупресори

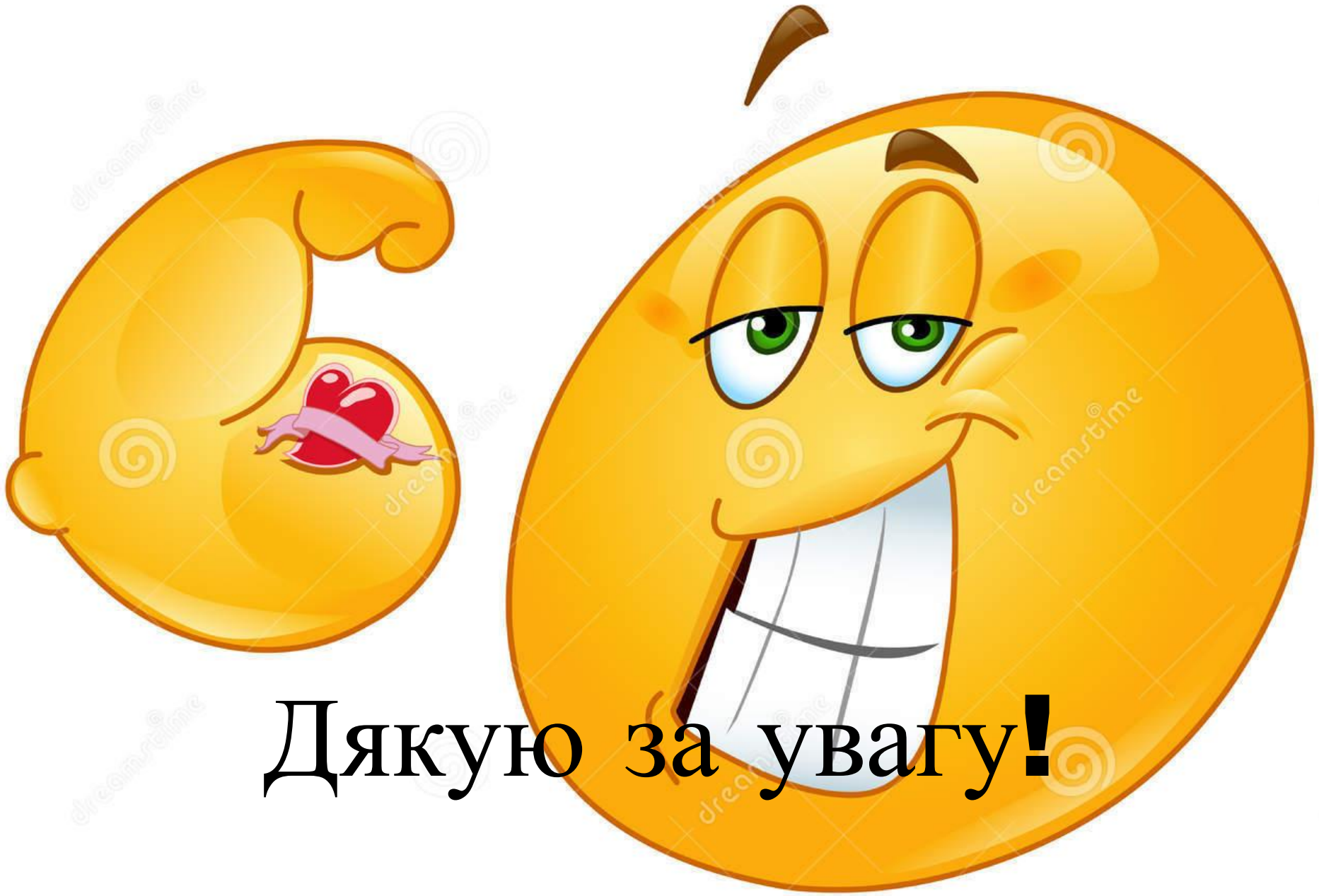
Азатиопрін призначають при генералізованій та бульбарній формах, коли хворі не переносять кортикостероїдів. Доза: від **50** мг/добу до **150-200** мг/добу. Клінічно ефект настає через **1,5-3** міс від початку призначення і досягає максимуму до **1** року. На фоні прийому препарату вдається знизити дозу прозерину та преднізолону.

При різкому погіршенні стану, розвитку ускладнень, таких як міастенічний криз, необхідності передопераційної підготовки хворих перед тимектомією та для переходу до хронічної імуномодулюючої терапії використовують методи швидкого імуномодулюючого лікування – плазмаферез та введення внутрішньовенного імуноглобуліну. Курс плазмаферезу складається з **5** процедур (від **3–5** л плазми) протягом **7–14** днів. Рідко можливі ускладнення у вигляді кровотечі, гіпотензії, серцевої аритмії, крампи (болючих м'язових спазмів), токсичної реакції цитрату, інфекції чи тромбозу в місці розміщення катетера. Покращення стану хворого може настати протягом кількох годин.

Введення внутрішньовенного імуноглобуліну ефективно приблизно у **70–75%** пацієнтів з МГ, його доза на курс становить **2** г/кг. Курс, як правило, триває **2–5** днів, ефект з'являється на **4-й** день та зберігається протягом **50–100** днів після закінчення курсу. Побічні ефекти – головний біль, озноб, запаморочення, затримка рідини; інші рідкі ускладнення – асептичний менінгіт, гостра ниркова недостатність, тромботичні ускладнення (інсульт, інфаркт міокарда, тромбоемболія легеневої артерії) та анафілаксія.

# Тимектомія

Показаннями до хірургічного лікування є наявність тимоми, ураження процесом краніобульбарних м'язів, а також прогресуючий перебіг МГ. Ефективність тимектомії на сьогодні становить **50–80%**. Протипоказаннями до операції є тяжкі соматичні захворювання, гостра фаза МГ з бульбарними та дихальними розладами або міастенічний криз. Тимектомію недоцільно проводити у хворих віком **>60** років, при локальній очній формі та при стабільному перебігу існуючої тривало МГ.



Дякую за увагу!

