

**Ю. О.
МАТВІЄНКО Т. І.
НЕГРИЧ**

**МІАСТЕНІЯ
Підручник
для студентів медичного факультету вищих
навчальних закладів другого (магістерського)
рівня вищої освіти, лікарів інтернів-
неврологів, неврологів, лікарів сімейної
медицини**

Київ – 2021

Автори: Ю.О. Матвієнко, Т.І. Негрич

Рецензенти:

В.А. Гриб — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології та нейро-хірургії Івано-Франківського національного медичного університету
Кальбус О.І. — доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри неврології Дніпропетровської медичної академії

Матвієнко Ю.О., Негрич Т.І.

Міастенія: підручник. (видавництво), 2020. 92 с.

Міастенія — хронічне аутоімунне нервово-м'язове захворювання, що клінічно проявляється у вигляді слабкості і патологічної м'язової стомлюваності, зумовлене утворенням аутоантитіл до різних антигенних мішеней периферичного нейро-м'язового апарату. Перебіг хвороби супроводжується вираженою лабільністю клінічної картини, нерідко з порушенням вітальних функцій, в зв'язку з цим виникає необхідність динамічного спостереження і індивідуально підбраного лікування неврологом при встановленні достовірного діагнозу. За останній час відбулося докорінна зміна підходів до лікування і прогнозу міастенії, заснована на розумінні патогенетичних механізмів даної патології. Реалізація комплексного мультидисциплінарного підходу в лікуванні цих хворих дозволяє істотно знизити летальність, продовжити життя пацієнтів і поліпшити його якість. Знання суті захворювання, основних ланок його патогенезу, спектра сучасних терапевтичних агентів і алгоритмів їх застосування дозволяють поліпшити якість надання медичної допомоги пацієнтам з міастенією. У підручнику подана інформація по міастенії та міастенічному синдрому, зокрема, їх патогенезу, клінічній картині, алгоритмах діагностики, стратегіям лікування.

Він розрахований для студентів медичного факультету вищих навчальних закладів другого (магістерського) рівня вищої освіти, лікарів інтернів-неврологів, неврологів, лікарів сімейної медицини щодо вивчення питань організації якісної та дієвої допомоги хворим із міастенією та укладений у відповідності до навчальної програми до дисципліни «Неврологія» підготовки фахівців у вищих навчальних закладах МОЗ України (27.04.2017 р., протокол №27), навчальної програми циклу спеціалізації (інтернатури) з фаху «Неврологія» (15.02.2018 р., протокол №1), програми навчальної дисципліни «Неврологія» підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 «Охорони здоров'я» (06.09.2018 р., протокол №1).

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АКТГ — аденокортикотропний гормон
БАС — боковий аміотрофічний склероз
ВВІГ — внутрішньовенне введення імунізацій
ВМС — вроджені міастенічні синдроми
ГКС — глюкокортикостероїди
ДКРЛ — дрібноклітинний рак легень
ДО — дихальний об'єм
ІА — імуноадсорбція
ІАП — імуноадсорбційний плазмаферез
ІЛ — інтерлейкін
МАТ — міастенія, асоційована з тимомом
МОВ — мінімальний обсяг вдиху
МП — мінімальні прояви (захворювання)
МПП — міастенія з пізнім початком
МРП — міастенія з раннім початком
МСЛІ — міастенічний синдром Ламберта-Ітона
НАР — нікотинергічний ацетилхоліновий рецептор
НП-МСЛІ — непухлинний варіант міастенічного синдрому Ламберта-Ітона
ОВ-НМГ — одноволоконна нейроміографія
ПЗКК — потенціал-залежні кальцієві канали
ПФ — плазмаферез
ПФП — подвійно фільтраційний плазмаферез
СГБ — синдром Гієна-Барре
СМПД — складний м'язовий потенціал
Дії ССН — серійна стимуляція нерва
ШВЛ — штучна вентиляція легень
ФНП- α — фактор некрозу пухлин
 α AchR — ацетилхоліновий рецептор
AChR⁺ — серопозитивний щодо ацетилхоліну AChR⁻ — серонегативний
рецепторів ацетилхоліну AZA — азатиоприн
СРР — циклофосфамід
CSA — циклоспорин А
DELTA-P — Голландсько-англійська асоціація Ламберта-Ітона із пухлиною (Delta-association prediction score) DHFR — дигідротетрагідроптерінредуктаза
FDA — Управління продовольства і медикаментів
ITAM — тирозинвімістні активаційні послідовності рецепторів Tyrosine-based-Activation-Motif
Lck — Src-кіназа
LRP4 — ліпопротеїн-пов'язаний рецептор
LRP4⁺ — серопозитивний щодо ліпопротеїну рецептор
4 MGFA — Міастенічна асоціація США (Myasthenia Gravis Foundation of America) MMF — мікофенолату мофетил
MTX — метотрексат
MusK — м'язово-специфічна кіназа

MuSK* — серопозитивний щодо м'язово-специфічної кінази
 MuSK — серонегативний щодо м'язово-специфічної кінази
 RPTN22 — протеїнтирозинфосфатаза нерцепторного типу 22
 QMGs — Кількісний бал міастенії (Quantitative Myasthenia Gravis Score)
 RyR — ріанодиновий рецептор
 TCM — такролімус
 TCR — Т-клітинний рецептор
 Th — Т-хелпери
 TRMT — тіопуринметилтрансфераза
 TNFAIP3 — ген предиспозиції ФНП- α -індукованого білка 3
 T_{reg} — регуляторні Т-клітини
 3,4-DAP — 3,4-діамінопіридин

1. ВСТУП

Міастенія (*myasthenia gravis*) — хронічне аутоімунне нервово-м'язове захворювання, що клінічно проявляється у вигляді слабкості і патологічної м'язової стомлюваності, зумовленої утворенням аутоантитіл до різних антигенних мішеней периферичного нейро-м'язового апарату. Перебіг хвороби супроводжується вираженою лабільністю клінічної картини, нерідко з порушенням життєвих функцій, в зв'язку з чим виникає необхідність динамічного спостереження і індивідуально підібраного лікування неврологом при встановленні достовірного діагнозу. Пацієнт повинен бути поінформований про еволюцію захворювання, в тому числі про можливі варіанти і непередбачувані моменти, всі методи лікування, можливості його ефективності і ускладнень. За останні 20-30 років відбулося докорінне зміна підходів до лікування і прогнозу міастенії, заснована на розумінні патогенетичних механізмів даної патології. Реалізація комплексного мультидисциплінарного підходу в лікуванні цих хворих дозволяє істотно знизити летальність, продовжити життя пацієнтів і поліпшити його якість, тоді як ще 50 років тому середня тривалість при міастенії становила 4-7 років. Знання суті захворювання, основних ланок його патогенезу, спектра сучасних терапевтичних агентів і алгоритмів їх застосування дозволяють поліпшити якість надання медичної допомоги пацієнтам з міастенією.

N.B.

АУТОІМУННІ НЕРВОВО-М'ЯЗОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ

- Набута аутоімунна міастенія
- Міастенічний синдром Ламберта-Ітона
- Нейроміотонія (синдром Ісаака)

2. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Нині частота міастенії становить 20 випадків на 100 000 населення. Вважають, що кількість хворих, у яких це захворювання не виявлено, в 2-3 рази вища. Співвідношення чоловіків і жінок — 1:3. У літньому віці співвідношення вирівнюється, чоловіки хворіють так само часто, як і жінки. Дебют захворювання у жінок частіше відбувається у фертильному віці (середній вік захворювання — 31,7 року з двома піками захворюваності — в 20-29 років і понад 50 років), у чоловіків — 30-40 років, при тому розвиток міастенії може статися в будь-який момент від перших днів життя (міастенія новонароджених) до похилого віку, 75% хворих на міастенію хворіють у віці 15-30 років (20% — понад 60 років). Дитяча міастенія становить 10-24% від усіх пацієнтів. У 10% випадків захворювання поєднується з аутоімунним гіпотиреозом, у 80% випадків — з гіперплазією тимуса, в 15% — з тимома (з них у 30% — із злоякісною), також розлад може супроводжуватися тиреотоксикозом, ревматоїдним артритом, системним

збільшенням тривалості життя хворих на міастенію, що приводить до поліпшення діагностичної патології становить 60%. Коливаннями визначається більшою мірою якістю життя, ніж відмінностями.

3. ПАТОГЕНЕЗ

Активні дослідження аутоімунних захворювань останніх років. Увагу вчених привертають як сучасні ендогенні і екзогенні чинники, так і нові білкові (наприклад, сурвівіну) та рецепторні (наприклад, холінергетичні) рецептори, змін будови іонних каналів.

Останнім часом вивчається роль цитотоксичних Т-лімфоцитів, важливий для поділу клітин, апоптозу і регуляції адаптивних імунних реакцій. У літературі описано CD8+ та дозрівання В-клітин. У літературі описано діагностичного та прогностичного маркери: гіпертензії, розсіяному склерозі, запальних захворюваннях, низькі вчених, компоненти системи комплементу, передачі, яке клінічно проявляється активності системи комплементу в патології.

В історії вивчення патогенезу міастенії описано антигенні структури, що може сприяти розвитку захворювання і бути джерелом імунізації. Дослідження концентрації сироваткових антитіл впливає на розвиток міастенії. Далі розглянемо патогенезу.

Графічне зображення механізмів міастенії

3.1. Антитіла

Метод визначення маркерних антитіл до рецепторів захворювань. У літературі описано патогенезу, підкреслює різноманіття механізмів патогенезу клінічних проявах.

N.B.

АНТИТІЛА ДО АНТИГЕНІВ НЕРВОВО-М'ЯЗОВОГО АПАРАТУ

- ацетилхолінових рецепторів (AChR)
- м'язово-специфічної тирозинкінази
- ліпопротеїн-пов'язаного рецепторного комплексу
- факторів, локалізованих в синапті
- колагену, що локалізується у позасинапсальній мембрані

АНТИТІЛА ДО АНТИГЕНІВ СКЕЛЕТНО-М'ЯЗОВОГО АПАРАТУ

- ріанодинових рецепторів (RyR)
- титіну

Визначення титру антитіл до структур ацетилхолінових рецепторів входить до низки критеріїв діагностики серопозитивної міастенії. Перевищення референтних величин, за даними літератури, визначається у 80-85% хворих, серед яких переважають пацієнти з генералізованою формою.

Епідеміологічний аналіз пацієнтів виявив бімодальний розподіл підвищення титру антитіл до ацетилхолінових рецепторів — серопозитивні пацієнти переважали серед жінок віком 20-40 років і чоловіків похилого віку (60-80 років).

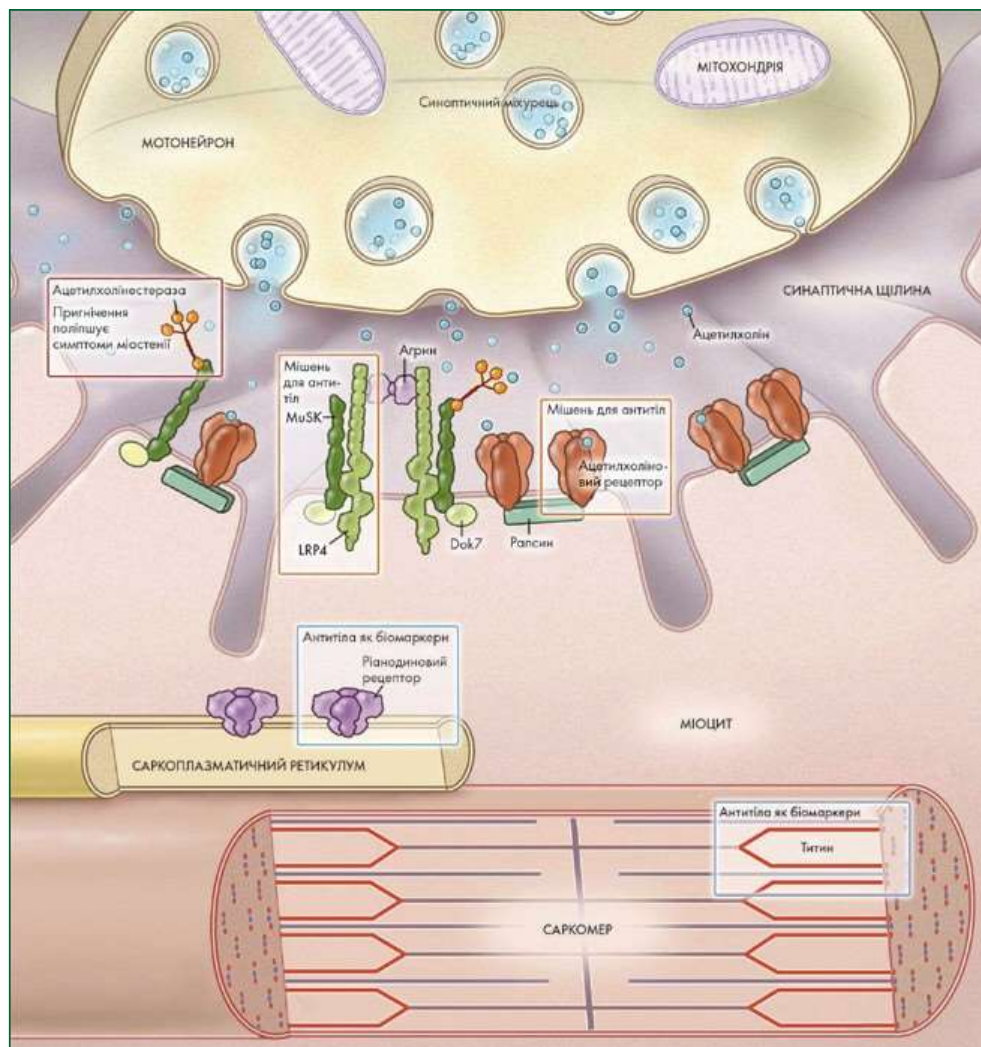


Рисунок 1. Нейро-м'язовий синапс і ключові елементи патогенезу міастенії. Нейро-м'язова передача включає пресинаптичне вивільнення ацетилхоліну, який зв'язується з ацетилхоліновими рецепторами постсинаптичної мембрани. Ці рецептори взаємодіють із кількома білками згаданої мембрани, зокрема Dok7 і рапсином. Їх мутантні форми важливі для розвитку вроджених варіантів міастенії. Антитіла до ацетилхолінових рецепторів, м'язово-специфічної кінрази (MuSK) і ліпопротеїн-пов'язаного рецепторного білка 4 (LRP4) спричиняють м'язову слабкість у таких хворих. Антитіла до внутрішньом'язових білка титину та ріанодинових рецепторів є релевантними біомаркерами в певних підгрупах пацієнтів з міастенією. Ацетилхолін розпадається під дію ацетилхолінестерази, а пригнічення останньої спричиняє симптоматичне поліпшення у хворих

Джерело — *N Engl J Med* 2016; 375:2570-2581.

Крім субодиноць нікотинного рецепторів та мускаринових рецепторів, а також м'язові структури (титин, ріанодин) є цільовими для антитіл. Приблизно в 70% випадків серонегативних миастенічних рецепторів (MuSK), тяжкого перебігу хвороби, коли ураження захворювання слабо реагують на імуносупресивної терапії.

Антитіла до ліпопротеїн-пов'язаного рецепторного білка 4 (LRP4) у випадках у подвійних серонегативних миастенічних рецепторів у крові в таких пацієнтів не визначаються. Переважають пацієнти жіночої статі. Клінічна картина обмежується лише очними симптомами, відповідь на інгібітори ацетилхолінестерази.

Ще одним компонентом постсинаптичної мембрани є клітинного матриксу, який використовується для постфункціонального диференціювання м'язових клітин з утворенням тетрамерного комплексу ацетилхолінових рецепторів, що забезпечує подальші сигнальні шляхи.

На думку F. Romi та інших, найбільш перспективним є вивчення антитіл до компонентів постсинаптичної мембрани (антитіла до екстрацелюлярного матриксу та антитіла до титину і ріанодинного рецептора). Антитіла до титину і ріанодинного рецептора пов'язані з тимомою. Серед інших білків м'язів, особливо до титину

Антитіла до структур калієвих каналів також виявлені в Японії. Наявність цих антитіл пов'язана з міастенічними кризами, тимомою та порушеннями електрокардіограми, виявленням нейромускулярної блокади в європейській популяції зазначені м'язові слабкість у міастенії, переважно очною формою.

У частини пацієнтів, які належали до групи з наявністю антитіл до кортактину, клітинного матриксу, зміну сигналізації тирозинкінази. Виявлені порушення різних клітинних процесах, які забезпечують внутрішньоклітинних частинок. Кортактин знижує активність Src-кінази. Фосфорилування специфічних сигнальних білків в SH2-домені. Слід також зазначити, що кортактин є важливим фактором плоскоклітинній карциномі голови та шийки матки.

Визначення сироваткових антитіл до постсинаптичної мембрани є важливим інструментом діагностики серологічних маркерів можна використовувати для захворювання.

3.2. Цитокіни

Цитокіни відіграють важливу роль у патогенезі міастенії. Інтенсивність перебігу запальних змін у м'язах та середники вони беруть участь у диференціації та активності

формуванні механізмів міжклітинної взаємодії, що лежать в основі імунної відповіді. Основна їх біологічна активність — регуляція імунної відповіді на всіх етапах її розвитку.

Загалом слід зазначити, що вся ця велика група ендогенних регуляторів бере участь у розподілі й диференціюванні клітин-попередників функціонально активних імунокомпетентних клітин,

зміні експресії антигенів і різних маркерів, хемотаксисі, перемиканні синтезу імуноглобулінів, індукції цитотоксичності в макрофагів, проліферації антиген-чутливих лімфоцитів, диференціюванні В-клітин у продуценти імуноглобулінів, перемиканні синтезу імуноглобулінів з одного ізотипу на інший, забезпеченні дозрівання попередників цитотоксичних Т-клітин до зрілих ефektorів, індукції цитотоксичності у макрофагів, формуванні вогнища запалення.

Цитокіни при цьому відіграють координуючу роль у патогенезі аутоімунних захворювань, беручи участь у взаємодіях В-лімфоцитів і Т-хелперів (Th). Так, цитокін може впливати на рецептори клітини, яка його синтезує, прилегли клітини, а також клітини віддалених органів. У 2015 р. Yilmaz і співавт. на експериментальній моделі аутоімунної міастенії засвідчили, що зменшення кількості цитокінів корелює зі зниженням рівня антитіл до ацетилхолінових рецепторів.

Вчені виявили зв'язок між підвищенням рівня ФНП- α (фактор некрозу пухлини α), інтерлейкіну 17A і 21 (ІЛ-17A та ІЛ-21) і тяжкістю захворювання при MuSK-позитивній міастенії. ФНП- α пригнічує активність Т-регуляторних клітин, які знижують автореактивність імунокомпетентних клітин, при цьому зниження рівня ФНП- α приводить до відновлення функції цих клітин.

Здатність ІЛ-10, який синтезується регуляторними Т-клітинами 1 типу, стримувати активацію ефektorних імунних клітин під час аутоімунних відповідей підкреслює їх суттєву роль у підтримці імунної толерантності. Інтерлейкін-27 (ІЛ-27), член сімейства гетеродимерних цитокінів, був ідентифікований як важливий цитокін, що пригнічує ефektor Th17 і сприяє утворенню клітин Th1.

Клітини типу Th17 беруть участь у розвитку аутоімунітету. Т-клітини, що продукують ІЛ-17 і ІЛ-10, функціонують у режимі пригнічення запальних реакцій. ІЛ-17 присутній в місцях запалення тканин при аутоімунних захворюваннях. Також Т-хелперами синтезується ІЛ-23, який бере участь у механізмах порушення автотолерантності в центральній нервовій системі.

Дослідники на експериментальній моделі міастенії засвідчили, що ІЛ-12 — вирішальний цитокін для диференціації Th1-клітин, що беруть участь у розвитку міастенії, а ІЛ-10, який є потужним фактором диференціювання В-клітин, також сприяє розвитку цього захворювання. Навпаки, ІЛ-4 має антагоністичні ефекти, перешкоджаючи розвитку симптомів міастенії. Збільшення рівня ІЛ-10 у пацієнтів з генералізованою формою значуще вище, ніж у пацієнтів із локальною формою згаданої патології.

У низці робіт засвідчено, що в пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію, збільшується кількість клітин пам'яті. При стимуляції CD40 у пацієнтів з міастенією було отримано значно нижчі рівні ІЛ-10 і ІЛ-6, ніж у групі контролю. При стимуляції CD40 і В-клітинних рецепторів на додаток до змін з боку цих цитокінів також зменшувалося утворення ФНП- α .

Праці Akiyuki Uzawa і співавт. (2016 р.) засвідчили, що в сироватці крові в серопозитивних пацієнтів відбувається збільшення вмісту ІЛ-15, ІЛ-19, ІЛ-20, ІЛ-28A, ІЛ-35, які індують проліферацію ліганда, судинного ендотеліального фактору росту. Зміна цитокінового профілю у хворих вказує на роль цих молекул у розвитку міастенії.

Можливо, виявлення змін цитокінового профілю у хворих на міастенію може служити важливим прогностичним фактором у діагностиці, а також використовуватися в розробці препаратів з новим механізмом дії.

3.3. Імуноцити

Захисна функція імунної системи забезпечується за рахунок здатності розпізнавати практично повний спектр збудників, наявності імунологічної пам'яті, спрямованої на генерацію швидкої відповіді, імунологічної толерантності, що дозволяє уникнути пошкодження власних структур. Відомо, що основною причиною виділення в організмі великої кількості аутоантитіл є позитивний відбір автореактивних Т-клітин та вибіркова втрата регуляторних Т-клітин. Саме тому ще одним напрямом у дослідженні особливостей

патогенезу міастенії є вивчення механізмів беручи участь у формуванні імунної відповіді, Т-клітини є однією з клітин лімфоцити також здатні розпізнавати патогени (презентуючих) у комплексі з власними

Існує кілька типів Т-клітин. Їх популяції розрізняються як за мембранними маркерами, так і за способом розпізнавання антигену і виконуваними функціями. На поверхні Т-клітин функціонує рецепторний комплекс із унікальною структурою, що зумовлює функціонування цих клітин. Крім основного рецепторного комплексу, на поверхні експресується низка допоміжних білкових комплексів — корецепторів. CD4, CD8, CD3, CD28 — найбільш значущі з них. Функціонально важливі корецептори CD4 і CD8 пов'язані з тирозинкіназною системою і коstimулюючою молекулою.

Частина Т-клітин функціонує як цитотоксичні клітини, знижуючи надмірно інтенсивну імунну відповідь і автоагресію і виконуючи роль регуляторних Т-клітин (T_{reg}). В бар'єрних тканинах вони взаємодіють з епітеліоцитами, стимулюючи їх виживання та функціональну активність, сприяючи відновленню епітелію при його пошкодженні.

Природні регуляторні Т-клітини запобігають реакції інших Т-лімфоцитів на власні антигени організму, обмежуючи всі форми імунної відповіді. Саме ці клітини гарантують пригнічення активності аутореактивних клітин, які уникли негативної селекції при розвитку. Також у процесі диференціювання регуляторних клітин на їх поверхні експресуються інші функціонально значущі мембранні молекули. Вчені також виявили зниження супресивної активності лімфоцитів при наявності дефекту в структурі T_{reg} .

Клітини T_{reg} є субпопуляцією Т-клітин, які пригнічують активацію інших імуніцитів і тим самим

підтримують гомеостаз імунної системи. Вплив T_{reg} на патогенез аутоімунних захворювань, зокрема міастенії, вивчає низка дослідників з різних країн. Вчені припускають, що функціональний дефіцит клітин T_{reg} може призвести до нездатності пригнітити аутореактивні Т-клітини. Вплив на останні, за деякими даними, є перспективним напрямом у терапії аутоімунних розладів. На думку низки дослідників, саме регуляторні Т-лімфоцити є найцікавішими у вивченні патогенезу міастенії.

Крім Т-клітин, В-клітини також беруть участь у розвитку міастенії шляхом продукування аутоантитіл. Вивчення клітинних механізмів аутоімунного захворювання є перспективним напрямом для таргетної терапії. Дослідження порушення функції регуляторних Т-клітин, які пов'язані з тяжкістю захворювання, викликають найбільший інтерес. Активно розробляються підходи щодо поліпшення, навіть корекції функції Т-лімфоцитів, що можна використати в лікуванні міастенії та інших споріднених захворювань.

3.4. Рецептори і ферменти

Результатом всіх взаємодій, що відбуваються на клітинному рівні, є хімічні перетворення. Раніше вивчення каскаду сигнальних шляхів з технічних причин було недоступним, вченим залишалося тільки припускати про можливу роль тих чи інших біологічних речовин. Зовнішні фактори, що впливають на рецептори клітинної мембрани, призводять до конформаційних змін їх структури, тим самим спричиняючи активацію ферментативних систем, що відіграють роль вторинних посередників у реалізації конкретного сигналу.

Ще одним напрямом у вивченні патогенезу міастенії та інших аутоімунних захворювань є дослідження каскаду сигнальних шляхів, що забезпечують функціонування імунних клітин. На різних етапах передачі сигналу її здійснюють молекули-ферменти (головним чином протеїнкінази, що активують білки на кожній черговій стадії передачі сигналу), а також адапторні та ГТФ-зв'язуючі білки.

Найперспективнішими у вивченні патогенезу міастенії є сигнальні шляхи, пов'язані з Т-рецептором, зумовлені взаємодією основного рецептора лімфоцитів із молекулами коферментів, а також Toll-подібні рецепторні шляхи. Кінцевим продуктом є транскрипційні фактори, які призводять до зміни активності генів, як наслідок посилення або пригнічення секреторної функції клітин імунної системи.

Т-клітинний рецептор (TCR) зумовлює функціональну активність кожного Т-лімфоцита, це найважливіша структура на мембрані останнього. Він дозволяє розпізнавати тільки фрагменти антигену, пов'язані з молекулами гістосумісності. Кожна Т-клітина має свій

При антигенній стимуляції відбувається його дефосфорилування за участю фосфатази CD45, що приводить до активації рецептора. Активована Src-кіназа (Lck) фосфорилує ITAM (Immune-receptor-Tyrosine-based-Activation-Motif — тирозинвмістні активаційні послідовності амінокислот в імунорецепторах), пов'язані зі згаданим рецептором, що приводить до підвищення активності іншої кінази — Zap70, яка починає фосфорилувати адапторні білки: LAT (Linker for Activation of T cells) і SLP-76, BLNK і SLP-65.

Адапторні білки, зв'язуючись з ферментами (тирозинкіназами) Тес-сімейства, підвищують активність одного з найважливіших ключових ферментів — протеїнфосфоліпази Су, яка перетворює фосфатидилінозитдифосфат на клітинній мембрані на фосфатидилінозиттрифосфат і діацилгліцерин. Ці молекули приводять до активації шляхів, що відповідають за функцію факторів транскрипції NF-κB, NFAT і AP-1, ініціюючи транскрипцію генів, що відповідають за процеси диференціювання, проліферації й ефекторної активності Т-клітин.

В генерації сигналів, які передаються від поліпептидних ланцюгів комплексу TCR-CD3, найважливішою є наявність у цитоплазматичній частині комплексу активаційної послідовності ITAM, яка пов'язана з ZAP-70 — ключовим фактором у передачі сигналу від TCR при його зв'язуванні з лігандом.

Крім CD45, ще одним ключовим регулятором каскаду активації транскрипційних факторів, що впливають на функціонування імункомпетентних клітин, є протеїнтирозинфосфатаза нерцепторного типу 22 (RTPN22) — регулятор імунного гомеостазу, який пригнічує передачу сигналів Т-клітинного рецептора і селективного промотування інтерферонів типу I, а після активації рецепторів впливає на активність ZAP-70 за допомогою Lck-кінази.

Слід також зазначити, що Т-клітинний рецептор за рахунок зв'язку з іншими молекулами, ко-рецепторами, може передавати як сильні, так і слабкі сигнали, необхідні для підтримки виживання клітин на периферії і створення механізмів авто толерантності.

Таким чином, патології в структурі цього комплексу можуть призвести до дисфункції Т-клітин і розвитку аутоімунних захворювань, наприклад, цукрового діабету, системного червоного вовчака та системної склеродермії. Оскільки більшість аутоімунних захворювань вважаються специфічними до антигену, то патологія в структурі Т-клітинного рецептора або порушення його функціональної активності відіграють вирішальну роль у патогенезі згаданих розладів.

Кожен рецепторний комплекс має зв'язки з внутрішньоклітинною системою ферментів, найбільш важливими є тирозинкінази і фосфатази. Функція тирозинкіназ полягає в субстратному фосфорилуванні по залишку тирозину білків-мішеней для активації останніх. Найбільш доведено роль RTPN22 і CD45 у розвитку низки аутоімунних захворювань, є окремі відомості про їх значення в патогенезі міастенії.

Основну роль у переведенні рецепторних кіназ у робочий стан виконує молекула CD45, яка володіє активністю тирозинфосфатази (подвійної). Дефіцит CD45 призводить до розвитку проявів тяжкого комбінованого імунodefіциту. CD45 виконує роль генетичного модифікатора при аутоімунних, інфекційних і онкологічних захворюваннях. Її експресія обмежується всіма ядрами гемопоетичних клітин, в цілому, рівні експресії зростають з дозріванням клітин. Існує кілька ізоформ, функціональна активність яких впливає на функціонування Т-клітин.

У деяких роботах засвідчено зниження експресії CD45 у пацієнтів з системним червоним вовчаком порівняно з групою контролю. Однак відомості про можливу участь CD45 у патогенезі міастенії суперечливі.

Ще одним ферментом, що відіграє роль потужного інгібітору активації Т-клітинної сигналізації за рахунок процесів дефосфорилування, є RTPN22. Він пригнічує функцію Lck і Fyn та активує Lyn-ферментативний шлях.

У низці досліджень засвідчено зв'язок RTPN22 з розвитком цукрового діабету 1 типу, ревматоїдного артриту і системного червоного вовчака, а також його роль у підвищенні

ризиків виникнення ювенільного ідіопатичного генералізованого витіліго та інших аутоімунних захворювань

3.5. Гени

За сучасними даними, механізми порушення толерантності до аутоантігенів пов'язують зі змінами експресії аутоантігенів, викликаними впливом пошкоджуючих факторів, а також генетичними особливостями. Багато генетичних чинників впливають на схильність і вік початку захворювання. Відомо, що відсутність імунної відповіді на власні антигени є наслідком формування імунологічної толерантності на певному етапі індивідуального розвитку. Існують як активні, так і пасивні механізми формування ауто толерантності. Пасивні механізми — ігнорування аутоантігенів імунною системою, зумовлене їх низькою концентрацією або ізоляцією від неї. Активні механізми включають елімінацію аутоспецифічних клонів, корекцію генів ауторецепторів, індукцію анергії аутоспецифічних клонів, пригнічення імунної відповіді регуляторними клітинами. Нині ведеться пошук нових генів-кандидатів, які беруть участь у патогенезі захворювання.

Більше тридцяти років тому ідентифіковано гени HLA-системи (головного комплексу гісто- сумісності (MHC)), які пов'язують із підвищеним ризиком розвитку міастенії. Під час досліджень, проведених в останнє десятиліття, виділено такі гени, як ген RPN22, TNFAIP3 — ген взаємодіючих білків 1 (TNIP1), ген цитотоксичного Т-лімфоцит-асоційованого білка 4 (CTLA4), а також низка інших генів.

У хворих на міастенію дитячого віку також виявлено взаємозв'язок із зазначеними генами. Цей факт може стати аргументом на користь теорії єдиних генетичних механізмів формування порушень нервово-м'язової передачі.

Вважається, що зв'язок міастенії з низкою інших аутоімунних захворювань останнім часом стає більш очевидним, у багатьох пацієнтів часто наявний обтяжений особистий або сімейний анамнез щодо інших розладів, найчастіше згадується про зв'язок міастенії з аутоімунним тиреоїдитом, ревматоїдним артритом, цукровим діабетом 1 типу.

За даними різних авторів, у хворих молодого віку найчастіше міастенія асоційована з генами RPN22 (ген, що кодує тирозинфосфатазу, його дефект призводить до підвищення аутореактивності), HLA і TNFAIP3. Ключовими генами, які беруть участь у розвитку міастенії, є IRF5 (ген регуляторного фактору інтерферону-5), TNFAIP3 (ген предиспозиції ФНП- α -індукованого білка 3, також відомий як A20) і ген інтерлейкіну-10 (IL10); гени TNFSRF11 і CTLA4 через їх регулюючі функції мають зв'язок з міастенією в осіб похилого віку. Тому доцільно вивчення в патогенезі цього захворювання генів, що належать не лише до HLA-системи.

Нині залишається ще багато питань, що стосуються особливостей патогенезу міастенії. Дослідники продовжують пошуки нових мішеней, що дозволяють удосконалити діагностику та розробити нові напрями терапії. Так, крім виділених ще в 1970–1980-х рр. антитіл до ацетилхолінових рецепторів, визначено інші антитіла (до мускаринових рецепторів, RyR, титину, LRP4 та ін.). Описано відмінності клінічних проявів міастенії в пацієнтів із різними серологічними маркерами.

З розвитком біотехнологічних методів дослідники змогли ідентифікувати підтип лімфоцитів, що беруть участь у розвитку міастенії. Стало доступно виділення окремих популяцій цих клітин у крові пацієнтів, вивчення їх функції *in vitro*. Розвиток генетичних технологій, розшифровка генома людини дозволили вивчати роль генів, що стосуються не тільки HLA-системи, в патогенезі міастенії. Однак, незважаючи на активне вивчення різних механізмів розвитку хвороби, ще залишається багато невирішених проблем. Досягнуті успіхи є передумовою для пошуку нових терапевтичних мішеней. З кожним роком зростає кількість досліджень, спрямованих на зіставлення клінічних проявів залежно від серологічних і генетичних особливостей пацієнтів.

4. КЛАСИФІКАЦІЇ

Таблиця 1. Міжнародна класифікація міастенії Ossetman (1958 р.)

Група	Форма
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 дефектом або без нього

Таблиця 2. Кількісна шкала міастенії Besinger and Toyka (1983 р.)

Показник	Тяжкість (вираженість) симптому, бали			
	0 (норма)	1 (незначна)	2 (помірна)	3 (тяжка)
Генералізовані симптоми				
М'язи кінцівок і тулуба				
Витягування руки під кутом 90° стоячи, с	>180	60–180	10–60	<10
Утримання ноги під кутом 45° лежачи, с	>45	30–45	5–30	<5
Утримання піднятої голови лежачи на спині під кутом 45°, с	>90	30–90	5–30	<5
Життєва ємність легенів, л				
Чоловіки	>3,5	2,5–3,5	1,5–2,5	<1,5
Жінки	>2,5	1,8–2,5	1,2–1,8	<1,2
Лицьові та фарингеальні м'язи				
Жування/ковтання	Нормальне	Стомлюваність при нормальному процесі їди	Поперхування	Відвисання щелепи, шлунковий
Міміка	Нормальна	Легка слабкість при змиканні	Неповне змикання	Амімія
Очні симптоми				
Диплопія (після секунд)	>60	10–60	0–10	Спонтанна
Таблиця 4. Кількісна класифікація міастенії, розроблена Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) (2009 р.)				
Оцінка. Кількість балів, нарахованих за допомогою тестів за шкалою за всіма пунктами, ділиться на кількість пунктів. При повторних дослідженнях, якщо зміни показників порівняно з попереднім дослідженням $\pm 0,3$, — стан незмінний, якщо від 0,3 до 1, — зміни значущі.				

Таблиця 3. Шкала кількісної оцінки тяжкості клінічних проявів міастенії QMGs (Quantitative Myasthenia Gravis Score) (Barohn R.J., 1998 р.)

Показник	Тяжкість симптомів			
	0 (відсутні)	1 (помірна)	2 (середня)	3 (тяжка)
Диплопія при погляді вбік (вліво або вправо),	61	11–60	1–10	Спонтанно

Показник	0 (відсутні)
	Птоз (погляд вгору), с
М'язи обличчя, закривання повіки	Нормальні
Ковтання 1/2 чашки води	Нормальні
Розмова після рахунку вголос від 1 до 50 (по-чоток)	Дизартрія сутня при в діапазоні
Витягування правої руки (під кутом 90° в положенні сидячи),	240
Витягування лівої руки (під кутом 90° в положенні сидячи),	240
Життєва ємність легень, % від	>80
Динамометрія справа, кг (чоловіки / жінки)	>45 / >30
Динамометрія зліва, кг (чоловіки / жінки)	>35 / >25
Підйом голови (на 45° в положенні лежачи на спині), с	120
Витягування правої ноги (на 45° градусів у положенні лежачи на спині), с	100
Витягування лівої ноги (на 45° градусів у положенні лежачи на спині),	100

Клас	
I	Будь-яка форма слабості очних м'язів та слабості в інших анатомічних
II	Слабкість очних м'язів будь-якої форми
IIa	Переважає залучення м'язів тулуба
IIb	Переважає залучення бульбарних м'язів
III	Слабкість очних м'язів будь-якої форми
IIIa	Переважає залучення м'язів тулуба
IIIb	Переважає залучення бульбарних м'язів

Клас	Опис
IV	Слабкість очних м'язів будь-якого ступеня, виражена слабкість інших груп м'язів
IVa	Переважає залучення м'язів тулуба або кінцівок
IVb	Переважає залучення бульбарних і/або дихальних м'язів
V	Для підтримки дихання необхідна інтубація

5. КЛІНІЧНА КАРТИНА

Для міастенії типовий хронічний перебіг із періодичними загостреннями і ремісіями та можливим розвитком тяжких станів, які називаються кризами (табл. 5).

Таблиця 5. Типи перебігу міастенії (Sanders et al. Neurology July 26, 2016; 87(4))

1. Класичний перебіг міастенії	2. Інші варіанти перебігу міастенії
Прогресуючий — прямолінійне погіршення з кризами <ul style="list-style-type: none"> • міастенічний • холінергічний • змішаний 	<ul style="list-style-type: none"> • Мінімальний статус проявів міастенії • Рецидивуюча міастенія • Передкриз • Рефрактерна міастенія

Головний клінічний симптом — слабкість і патологічна м'язова стомлюваність, котрі посилюються на тлі фізичних навантажень і зменшуються після відпочинку або прийому антихолінергічних препаратів.

Клінічна картина міастенії гетерогенна і може включати окопорові, бульбарні порушення, слабкість жувальних, екстраокулярних, мимічних, дихальних м'язів, м'язів шиї, тулуба і кінцівок. Поширеність патологічного процесу по різних групах м'язів може бути досить варіабельною: від одностороннього птозу до залучення практично всіх скелетних м'язів. Поширеність симптомів міастенії із залученням різних м'язів наведено в табл. 6.

Таблиця 6. Розподіл симптомів міастенії в різних групах м'язів (у %, за даними різних дослідників)

Симптоми	Кузин М.И., 1951	Harvey A., 1951	Успенский А.В., 1951	Osserman K., 1958	Grob D., 1960	Oosterhius H., 1960
Птоз	62	43	78	67	25	—
Інші окопорові	73	35	78	43	25	40
Бульбарні розлади	78	12	69	27	10	17
Слабкість м'язів кінцівок	82	9	82	25	10	17
Слабкість м'язів шиї	54	—	41	—	—	—
Слабкість м'язів тулуба	78	—	56	15	40	14

Захворювання частіше розпочинається з очних симптомів (птозу, диплопії). Особливістю є динамічність симптомів: вранці птоз може бути меншим, ніж увечері, двоїння в очах коливається за вираженістю. Потім часто додається слабкість проксимальних відділів м'язів кінцівок (важко піднятися по сходах, встати зі стільця, підняти руки вгору). При цьому на фоні фізичного навантаження слабкість чітко наростає в усіх групах м'язів (після проби з 10 присіданнями слабкість збільшується не тільки в м'язах ніг, а й рук, посилюється птоз тощо). Можуть додаватися бульбарні порушення (при тривалій розмові або під час прийому їжі голос набуває гугнявого відтінку, з'являється дизартрія,

рушення можуть стати більш вираженими (з'являється

N.B. ДЕЯКІ ЧЕРВНІ ПРАПОРЦІ, ВАЖЛИВІ ЕВОЛЮЦІЇ МІАСТЕНІЇ

- Птоз (асиметричний), диплопія (білатеральна / вертикальна / горизонтальна)
- Мінливість появи симптомів
- Мінливість залучення м'язів, захоплення
- При відсутності генералізації впродовж
- Аутоімунні захворювання у пацієнтів

Птоз у хворих на міастенію характерний з іншого боку в різні періоди частіше посилюється при фіксації погляду.

Окопорові порушення асиметричні IV, VI пар черепно-мозкових нервів. Характерні яблуки у крайніх відведеннях при міастенії посилюються при зоровому навантаженні в половині дня, більш виражена при погляді вгору.

Слабкість жувальних м'язів призводить до відвисання нижньої щелепи, хворі при жуванні працюють рукою. Мимічна слабкість більш виражена при погляді вгору.

Слабкість м'язів щелепи посилюється при повторному навантаженні при наддуванні щік, усмішці, при жуванні.

Слабкість м'язів щелепи призводить до слабості круглого м'яза рота. Бульбарні порушення (поперхування, потрапляння їжі в носову порожнину, охриплість голосу і дуже рідко — парези гортани).

Порушення голосу розлади можуть сягати крайнього ступеня, але трапляються також і дуже легкі порушення, тільки при тривалому читанні вголос.

Слабкість м'язів щелепи призводить до порушення тахометричного тесту, загальнофізичному навантаженні (їжі).

Слабкість м'язів кінцівок може бути зовнішньою званою тулубно-кінцівковою формою, а також іншої локалізації. Типовими для міастенії є переважаючі розгиначів (поперхування, потрапляння їжі в носову порожнину, охриплість голосу і дуже рідко — парези гортани).

Слабкість м'язів кінцівок призводить до порушення тахометричного тесту, загальнофізичному навантаженні (їжі).

Слабкість м'язів кінцівок призводить до порушення тахометричного тесту, загальнофізичному навантаженні (їжі).

Слабкість м'язів кінцівок призводить до порушення тахометричного тесту, загальнофізичному навантаженні (їжі).

Слабкість м'язів кінцівок призводить до порушення тахометричного тесту, загальнофізичному навантаженні (їжі).

N.B. ОСОБЛИВОСТІ М'ЯЗОВОЇ СЛАБОСТІ ПРИ МІАСТЕНІЇ

- флуктуації протягом дня
- після виконання роботи, при відпочинку
- під впливом тепла, інфекції, стресу
- очна слабкість (флуктуючий птоз, диплопія, розмиття зору при погляді в бік на 20–30 секунд), через 2 роки у 50% осіб — генералізована слабкість
- у 60% пацієнтів наявна слабкість жувальних м'язів
- бульбарні симптоми з безболісною дисфагією та дизартрією можуть бути початковим проявом у 15% пацієнтів (відсутність слабості очних м'язів може бути неправильно діагностовано як боковий аміотрофічний склероз)

Дихальні розлади при міастенії пов'язані з кількома причинами: ослабленням міжреберної мускулатури, діафрагми, рідше — через западання надгортаника внаслідок ослаблення м'язів гортані. Респіраторні порушення у хворих на міастенію характеризуються утрудненням вдиху, послабленням кашльового поштовху, скупченням густої, в'язкої слини, яку неможливо сплюнути і, як правило, неможливо проковтнути. Раптові порушення життєвих функцій (так звані кризи) спостерігають у 10–15% пацієнтів.

Особливості різних підгруп міастенії, класифікованих за антигенним статусом, графічно представлені на рис. 2.

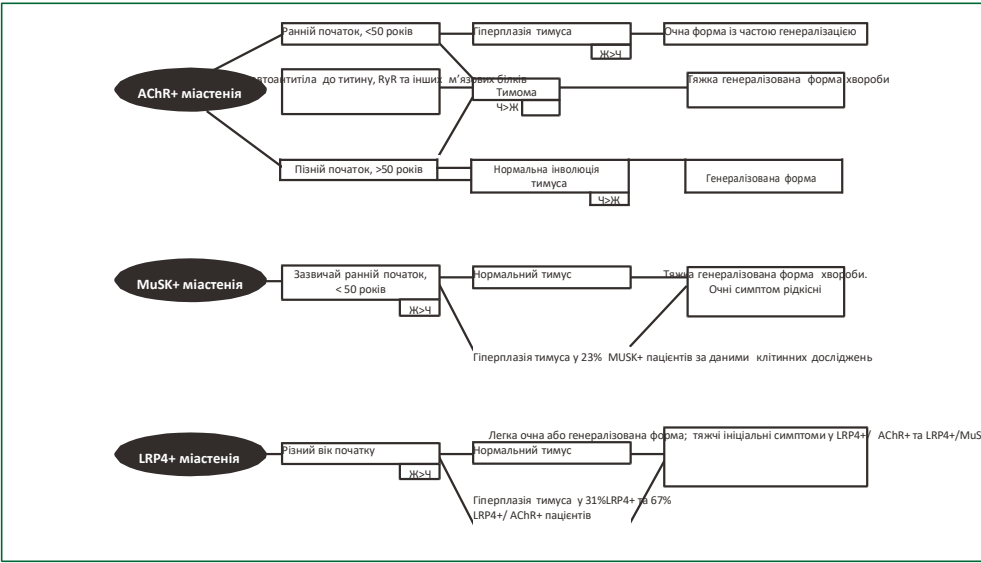


Табл. 7. Атипові варіанти перебігу management of myasthenia gravis, 2016

Варіант перебігу	Характеристика
Мінімальний статус проявів міастенії	Пацієнт не демонструє клінічних проявів деяких м'язів.
Рецидивуюча міастенія	Ознаками ремісії є слабкість м'язів при ретельно симптоматично лікуванні.
Передкриз	Швидке клінічне погіршення може призвести до кризи.
Рефрактерна міастенія	Перебіг захворювання приймає характер хронічного пригнічення ефекту кортикостероїдів (відповідно до клінічних проявів або побічних ефектів) і підтверджений патологічними дослідженнями.

У табл. 8 представлено клінічні характеристики міастенії (I.M.-M.P., de Baets M., 2016)

Табл. 8. Клінічні групи міастенії

Підгрупа міастенії	Клінічні характеристики
Міастенія з раннім початком	<ul style="list-style-type: none"> • вік початку хвороби < 50 років • співвідношення Ж:Ч — 3:1 • генетична асоціація з HLA-A3, B7, DRw3
Міастенія з пізнім початком	<ul style="list-style-type: none"> • вік початку хвороби > 50 років • співвідношення Ж:Ч — 1:1.5 • генетична асоціація з HLA-A3, B7, DRw3
Міастенія, асоційована з тимоною (10–15%)	Паранеопластична міастенія; наявні антитіла до елементів посмушкового апарату м'язів: тітину, р'язковий білок, діафрагмального р'язка.
Очна форма міастенії	Обмежена м'язова слабкість, низькі титри антитіл до АСНР.
Міастенія, серопозитивна щодо м'язово-специфічної кіннази	Клінічно важкий перебіг внаслідок залучення бульбарних і дихальних м'язів, співвідношення Ж:Ч — до 9:1, генетична асоціація з HLA-DQB1*06:02.

Рисунок 2. Клінічні риси різних підгруп міастенії, класифіковані за антигенним статусом. AChR — ацетилхоліновий рецептор; LRP4 — ліпопротеїн-пов'язаний рецепторний білок 4; MuSK — м'язово-специфічна кінназа; RyR — р'язодиновий рецептор.

Джерело — Mantegazza R, Cavalcante P. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Curr Opin Rheumatol. 2019 Nov;31(6):623-633.

З 2016 року виділяють наступні атипові форми перебігу міастенії, ґрунтуючись на вираженості клінічної картини та еволюції симптомів (табл. 7).

Підгрупа міастенії	Клінічні характеристики	Антигени	Патологічні зміни в тимусі	Підклас(и) залучених IgG
Міастенія, серопозитивна щодо ліпопротеїн-пов'язаного рецепторного білка 4	Клінічно легкий фенотип, співвідношення Ж:Ч— 2.5:1	LRP4	Варіабельні (норма, тимома, лімфофолікулярна гіперплазія тимуса)	IgG1, IgG2
Міастенія, серопозитивна щодо агрину	Генералізована слабкість, часто наявні додаткові антитіла до AchR, MuSK або LRP4, асоційовані із вираженою слабкістю	Агрин	Тимома відсутня (мало досліджень)	Немає точних даних
Скороминуча неонатальна міастенія	Легкі симптоми, починаються при народженні, ремісія в інтервалі днів-місяців	AchR, MuSK		IgG матері
Міастенія плода	Сповільнена рухливість плода, вроджений артрит, грипоподібний стан, ризик смерті плода	γ під-одиночка AchR плода		IgG матері

AchR — ацетилхоліновий рецептор, LRP4 — ліпопротеїн-пов'язаний рецепторний білок 4, MuSK — м'язово-специфічна кіназа.

6. ДІАГНОСТИКА

Про міастенію свідчать:

- виражені коливання симптоматики протягом доби;
- наростання ознак хвороби на фоні фізичного навантаження (наприклад, посилення дисфагії під час їди, а дисфонії — під час розмови [феномен патологічної стомлюваності]) і генералізації м'язової слабості (наприклад, повторні стискання і розтискання кистей викликають слабкість не тільки м'язів передпліч, а й наростання птозу = феномен Walker);
- зменшення вираженості слабості після відпочинку;
- вибірковість залучення м'язів (згиначі шиї часто слабші, ніж розгиначі, а на руках слабкість більш виражена в розгиначах передпліччя), що дозволяє відрізнити міастенію від астенії або істерії;
- збереження сухожильних рефлексів, відсутність порушень чутливості, тазових розладів і аміотрофій. Для об'єктивізації феномену патологічної м'язової стомлюваності використовують спеціальні проби. Необхідно попросити хворого:
 - швидко відкривати і закривати рот (у здорової людини — до 100 рухів за 30 секунд);
 - лежачи на спині, підняти голову і протягом 1 хвилини дивитися на свій живіт;
 - постояти з витягнутими руками 3 хвилини;
 - зробити 15–20 глибоких присідань;
 - патогномонічним є вищезгаданий феномен Walker: повторні стискання і розтискання кистей викликають слабкість не тільки м'язів передпліч, а й наростання птозу.

Чутливість м'язів і призвести до хибнонегативного результату.

6.1. Фармакологічна діагностика

Вона включає пробу з введенням неостигміну метилсульфат (при масі тіла — 2,5 мл 0,05% розчину) або піридодину (при масі тіла — 60–80 кг — 20 мг; 80–100 кг — 30 мг) після введення препарату. При повній м'язовій силі пробу вважають позитивною, а при слабкості — негативною. На Заході з цією метою використовують короткотривалі дії (10–30 хв) едрофоній.

- Діагностично простим фізикальним тестом є проба із льодом (холодова проба): 5 хвилин кладуть пакет льоду на м'язи. Останнє зумовлено впливом холоду на ацетилхолінергетичну передачу. Чутливість становить, відповідно,

6.2. Електрофізіологічна діагностика

Один з основних критеріїв діагностики міастенії — порушення нервово-м'язової передачі, яке виявляють за допомогою електроміографії. Електроміографічне дослідження нервово-м'язової передачі (декремент-тест) роблять усім пацієнтам із підозрою на цю хворобу: оцінюють амплітуду негативної фази М-відповіді (сумарного потенціалу дії, що виникає в м'язі при електричному подразненні його рухового нерва), величину декременту — зменшення амплітуди п'ятої М-відповіді щодо першої (у відсотках) при низькочастотній (3 імпульси/с) непрямій супрамаксимальній стимуляції дельтоподібного м'яза і величину постактиваційного полегшення — збільшення амплітуди першої М-відповіді після максимального довільного зусилля протягом 30 с щодо першої М-відповіді контрольної серії при стимуляції м'яза частотою 3 імпульси/с (у відсотках). Дослідження свідчить про зниження (декремент) амплітуди М-відповіді більш ніж на 10%.

Також вивчають величину декременту (або інкременту) амплітуди М-відповіді при стимуляції м'яза частотою 50 імпульсів/с у процентах по відношенню 150-ї М-відповіді до 1-ї («тетанічна стимуляція»), досліджують зміну амплітуди М-відповіді ступеня декременту при стимуляції частотою 3 імпульси/с відразу після закінчення «тетанічної серії» або після максимального довільного зусилля (протягом 10 с) щодо вихідних даних (посттетанічне або постактиваційне полегшення). Можливе виконання проби з введенням антихолінестеразних препаратів і подальшим нейроміографічним дослідженням.

Характерні зміни при нейроміографії на фоні міастенії наведено на рис. 3.

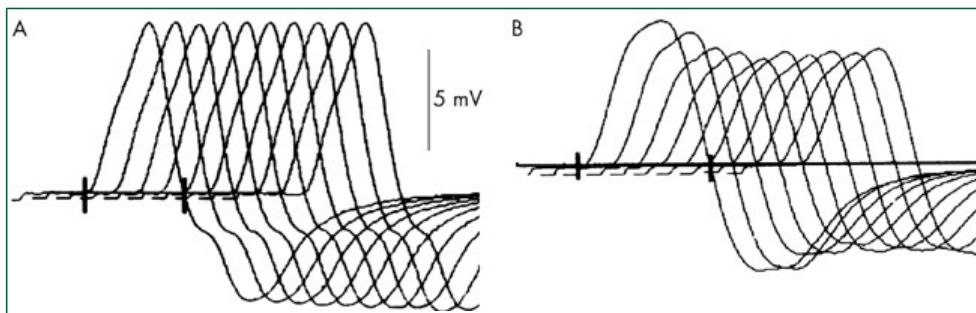


Рисунок 3. Серійна стимуляція нерва в пацієнта з легкою формою генералізованої міастенії. (А) Запис із м'яза, що відводить мізинець, при 3 Гц супрамаксимальній стимуляції ліктьового нерва. (В) Запис із трапецієподібного м'яза при 3 Гц супрамаксимальній стимуляції спінального корінця додаткового нерва. На рис. В видно виражену декрементну відповідь.

Джерело — Mills KR. Specialised electromyography and nerve conduction studies.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Jun;76 Suppl 2(Suppl 2):ii36-40.

Таблиця 9. Алгоритм діагностичних обстежень при підозрі на міастенію Асоціації бри- танських неврологів (2015-2018 рр.)

1. Антитіла до ацетилхолінових рецепторів (ACh-R) сироватки: дослідження першого ряду для не ургентних пацієнтів
2. Функція щитоподібної залози: у всіх пацієнтів
3. Антитіла до м'язово-специфічної кінази (MuSK): у всіх хворих з негативними результатами тесту на AchR
4. Нейрофізіологічні дослідження: можуть допомогти встановити діагноз у серо-негативних пацієнтів із підозрою на міастенію. Їх має проводити нейрофізіолог із достатнім досвідом роботи із цим захворюванням. Ініціальним обстеженням є <i>серійна стимуляція нерва</i> (repetitive nerve stimulation, RNS); при негативних результатах розглядають можливість <i>одноволоконної нейроміо-графії</i> (single-fiber electromyography, SFEMG). Обстеження проводять
5. МРТ головного мозку: пацієнти з негативними результатами серологічних і нейрофізіологічних обстежень та симптомами, сумірними із очною формою міастенії, можуть мати структурне ураження головного мозку.
6. Візуалізація тимуса: всім пацієнтам із підозрою на міастенію незалежно від клінічної форми (очна/генералізована) та серології (серопозитивна/серонегативна) слід проводити візуалізацію тимуса. Що конкретно застосовувати (КТ чи МРТ), вирішується на місці.
7. Консультація фахівця з міастенії: якщо результати обстежень негативні, або підозра на міастенію залишається, або при підозрі на синдром вродженої міастенії.
8. Едрофонісвий / тензілоновий тест: (таблетований піридостигмін, в/м неостигмін, в/в едрофоній), при сумнівах у результатах хворого скеровують до спеціаліста з міастенії.

N.B.**ЩО НЕОБХІДНО ЗАЗНАЧИТИ ПРИ ВСТАНОВЛЕННІ ДІАГНОЗУ МІАСТЕНІЇ**

- Серопозитивний / серонегативний по AchR / MuSK
- Тимомма / відсутність тимомми
- Очна / генералізована форма
- Вроджена: (може нагадувати серонегативну аутоімунну міастенію)
- Можливий діагноз міастенії, але результати обстежень негативні: розглядають м'язове захворювання або скеровують до експерта по міастенії

Приклади формулювання діагнозу міастенії представлено в табл. 10.

Таблиця 10. Приклади формулювання діагнозу міастенії

1	Міастенія, генералізована форма з бульбарними порушеннями, вперше виявлена, V ступінь тяжкості за MGFA. Помірний проксимальний тетрапарез до 2 балів у ногах, двосторонній про- зопарез, бульбарний синдром, симптом «звисаючої голови». Змішаний
2	Міастенія, генералізована форма з бульбарними порушеннями, 1-3B ступінь тяжкості за MGFA, неповна компенсація на фоні прийому антихолінестеразних препаратів і цитостатиків. Легкі окорухові порушення, бульбарний синдром, помірно виражений парез мимічної та жувальної мускулатури. Верхній парапарез до 3,5 бала в
3	Міастенія, генералізована форма, 0-4B ступінь тяжкості за MGFA. Медикаментозна компенсація на фоні прийому антихолінестеразних препаратів, кортикостероїдів і
4	Міастенія, генералізована форма з бульбарними порушеннями, IIIB ступінь тяжкості за MGFA, неповна компенсація на фоні введення антихолінестеразних препаратів. Тетрапарез до 3 балів у проксимальних відділах, парез у м'язах шиї до 4 балів, помірно виражені бульбарні, окорухові порушення, легкий парез мимічної та жувальної мускулатури. Помірно виражені дихальні порушення. Стан після тимектомії від (дата)

7. **ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА**

Диференціальна діагностика міастенії

1. При порушенні функцій зовнішніх м'язів очей, офтальмоплегією, окулофармальною міопатією, спіно- та оливковим синдромом Фішера, синдромом прогресуючої над'ядерної офтальмоплегії, синдромом стійким характером обмежених «лялькових очей». Виявляють титри антитіл до рецепторів ацетилхоліну в сироватці крові. Міастенічний синдром спостерігають при розсіяному склерозі, симптоми, вираженість патологічних змін черепних нервів, зниження черевної реакція до спеки і холоду, флюктування демієлінізації на МРТ, зміни на очних

N.B.**ДЕЯКІ ПАТОЛОГІЧНІ СТАНИ, ЯКІ МОЖУТЬ ІМАТИ ПОДОЗРУ НА МІАСТЕНІЮ**

- нейрогенна офтальмоплегія
- очна міопатія (симетрична; при прогресуванні)
- орбітальний міозит (біль)
- диссинергія м'яза, що піднімає повік
- міастенічний синдром Ламберта-Ітона

2. При порушенні функцій бульбарних м'язів, миопатіях, енцефалітах, для яких відсутність динамічності порушень і рідко значні труднощі виникають при диференціальній діагностиці з міастенією, трофічного склерозу (БАС), при якому міастенія, а й порушення нервово-м'язової передачі не вимагають застосування цих препаратів. У таких випадках при диференціальній діагностиці використовують міографії, що виявляє при БАСі ознаки слабкості характерних потенціалів фасцикуляції.
3. При переважно скелетній слабкості, синдромом Гійєна-Барре (СГБ), токсичним ураженням нервово-м'язової передачі, міопатією, дифтерійною, медикаментозною міопатією, міопатією Ламберта-Ітона (МСЛІ). Дихальні порушення, для якого характерна арефлексія, перебіг захворювання, дачі й реакції на введення антихолінестеразних препаратів, кінцівки у хворих на міастенію дихальні порушення, міопатії. Міопатичний процес характером розподілу рухових нервових ураження екстраокулярних і супроводжується зниженням або відсутністю м'язових атрофій.

Клінічні симптоми, що нагадують міастенію, нервово-м'язової передачі, зокрема, міопатії, екстраокулярні, бульбарні й дихальні порушення, ядро ботулізму. Характерні для МСЛІ ботулізмі виявляють порівняно рідко

від введення антихолінестеразних препаратів при МСЛІ мінімальний, а при ботулізмі відсутній. Порушення нервово-м'язової передачі в таких пацієнтів характеризуються зниженням початкової амплітуди

М-відповіді та її істотним збільшенням у процесі високочастотної стимуляції (інкремент) або після максимального довільного зусилля.

Загалом слід підкреслити, що головна відмінність міастенії від інших патологій нервової системи — динамічність симптомів і позитивна реакція на введення антихолінестеразних препаратів. За твердженням відомого американського невролога Р. П. Лайсека, «будь-якого хворого з флюктуючою слабкістю м'язів, особливо якщо вона пов'язана з ураженням м'язів, що іннервуються черепними нервами, і не супроводжується порушенням чутливості й рефлексів, слід розглядати як потенційного хворого на міастенію доти, доки діагноз міастенії не буде спростований усіма іншими дослідженнями». Загальний список станів, з котрими проводять диференційну діагностику міастенії, представлено в табл. 11.

Таблиця 11. Патологічні процеси, з котрими проводять розрізнення міастенії

Гострий інфаркт міокарда
Церебральний інсульт
Тромбоз базилярної артерії, тромбоз кавернозного синуса
Застійна серцева недостатність
Тромбоемболія легеневої артерії у осіб старшого віку
Вроджений міастенічний синдром, МСЛІ
БАС, Гліома стовбура головного мозку, розсіяний склероз, СГБ, синдром Міллера-Фішера
Синдром Толоса-Ханта
Ботулізм, кліщовий енцефаліт, дифтерія
Поліоміозит, дерматоміозит
Дифузний токсичний зоб, тироїдна офтальмопатія
Нейросаркоїдоз, хронічна мієлогенна лейкемія
Синдром Кернса-Сейра (рідкісна вроджена хвороба з порушенням метаболізму певних ферментів, яка характеризується прогресуючою зовнішньою офтальмоплегією, пігментним ретинітом та виникненням у віці до 20 років; загальні додаткові особливості включають глухоту, атаксію та серцеву блокаду)
Тетродотоксинова токсичність (сильна небілкова отрута природного походження, нейропаралітичної дії (велика кількість тетродотоксину міститься в рибах із роду <i>Tetraodontiformes</i>), органофосфатна токсичність, ciguatera (харчова хвороба, викликана споживанням деяких рифових риб, м'якоть яких забруднена токсинами)

8. ЛІКУВАННЯ

Нижче представлено інформацію про механізми, докази, показання і релевантні побічні ефекти різних терапевтичних підходів при міастенії.

8.1.Симптоматичне лікування

8.1.1. Антихолінестеразні препарати

При міастенії ліками першого вибору є антихолінестеразні агенти, найчастіше з них призначають піридостигмін бромід. Інші представники цього класу, наприклад неостигмін, застосовуються рідко внаслідок гіршого фармакодинамічного профілю і переносимості. В 1-річному обсерваційному дослідженні 14 пацієнтів із названим розладом порівнювали піридостигмін і неостигмін і дійшли висновку, що перший з них асоціювався з ліпшою терапевтичною ефективністю і нижчим рівнем побічних ефектів. Аналогічних висновків щодо цих ліків було досягнуто в іншому дослідженні (69 дібраних хворих). Не існує рандомізованих контрольованих досліджень щодо ролі антихолінестеразних медикаментів при міастенії, але чітка терапевтична реакція на них робить неетичним і невиправданим

позбавлення таких пацієнтів із плацебо

Піридостигмін найефективніший на ранніх стадіях захворювання, з часом донього розвивається толерантність, що потребує нарощування доз. Більшість хворих не досягають адекватного контролю над симптомами лише з допомогою цих препаратів і згодом потребуватимуть імуносупресивних агентів. Слід також зазначити, що деякі MuSK+ особи можуть бути просто нечутливими до інгібіторів ацетилхолінестерази. Згідно з результатами одного клінічного дослідження, 71% MuSK+ осіб не відгукнулися на застосування антихолінестерзних середників, порівняно з 18% з групи серонегативних пацієнтів та хворих, позитивних щодо антитіл до нікотинергічних ацетилхолінових рецепторів (НАР). Загалом піридостигмін переноситься добре. До побічних ефектів цього класу ліків належать нудота, блювання, спазми в животі, поноси, пітливість, посилена сльозотеча і виділення харкотиння, брадикардія, атріовентрикулярні блокади. Для полегшення мускаринергічних шлунково-кишкових ускладнень, спричинених піридостигміном, застосовуються холінолітики, наприклад пропантелін бромід. Антихолінестерзні агенти також можуть викликати нікотинергічні побічні ефекти — спазми скелетної мускулатури і фасцикуляції, котрі, проте, не потребують оптимізації доз. Високі дози піридостигміну можуть бути відповідальними за десенсибілізацію НАР і парадоксальне посилення слабості, що лежать в основі холінергічного кризу. Якщо ризик останнього досить високий, антихолінестерзні медикаменти тимчасово відмінюють і пацієнта спостерігають в динаміці.

Дозування антихолінестерзних препаратів при міастенії на прикладі піридостигміну броміду — одинична доза перорально: 30–60 мг на 3-4 прийоми, максимальна добова доза — 360 мг/добу. Деталі застосування препаратів цього класу представлено у додатку 2 «Британські директиви щодо лікування міастенії (2015–2018 рр.)».

8.2. Короткотермінова імуносупресія

8.2.1. Кортикостероїди

Вважають, що кортикостероїди діють на імунну систему шляхом пригнічення активації Т-лімфоцитів і порушення функції моноцитів та макрофагів. Адренокортикотропний гормон (АКТГ) вперше описаний у 1935 році як агент, що сприятливо діє при міастенії. Про «виражене поліпшення» повідомляють у висновках дослідження 100 хворих із тяжкою рефрактерною формою хвороби, котрим призначали цей середник. У 4 великих ретроспективних дослідженнях генералізованої міастенії із різною тривалістю дослідження та дозами тестованих глюкокортикоїдів 74% пацієнтів із 422 залучених осіб досягали чіткого поліпшення м'язової сили або ремісії. За результатами проспективного дослідження 600 хворих на міастенію (151 особа із генералізованою формою, 449 — із очною), котрих лікували помірними дозами кортикостероїдів із подальшим переходом на підтримуючі, загальне поліпшення виявили у 95% випадків.

Рандомізоване, подвійно сліпе дослідження преднізолону на протиплацебо у 13 пацієнтів із генералізованою формою захворювання не засвідчило достовірного зростання м'язової сили після 6 місяців лікування. В іншому дослідженні з аналогічним дизайном у 19 хворих, котрим призначали метилпреднізолон внутрішньовенно на протиплацебо, виявлено достовірне короткотермінове поліпшення від стероїдотерапії через 2 тижні. За висновками відкритого рандомізованого дослідження, в якому порівнювали високі дози метилпреднізолону внутрішньовенно і низькі дози преднізолону перорально в 39 осіб із ювенільною формою міастенії, не повідомляли про достовірну різницю в показниках поліпшення між двома групами.

Кортикостероїди корисні для короткотермінової імуносупресії при цьому захворюванні. Препаратом першого ряду зазвичай є таблетований преднізолон. Ці ліки є проміжним заходом на фоні висхідного титрування інших імуносупресорів у процесі очікування початку терапевтичної дії останніх. Тимчасове погіршення симптомів міастенії спостерігали при ініціації стероїдотерапії з великих доз. Такий феномен зазвичай виникає через 4–10 днів після початку вживання гормонів і може підвищувати ймовірність міастенічного кризу. Для уникнення цих проблем стероїди в цій популяції починають призначати за альтернативним

або плазмаферезом. Потенційні побічні ефекти тривалої стероїдотерапії потребують поступового зменшення дози до мінімально ефективної, котру приймають раз на два дні, разом з тим немає чітких доказів щодо часового розрахунку ініціації такого зниження, його швидкості та безпеки і загалом — як довго хворі з міастенією мають приймати кортикостероїди.

Тривале застосування останніх асоціюється з численними побічними ефектами — кушингоїдним синдромом, гіпертензією, діабетом, остеопорозом, інфекціями, психічними розладами, безсонням, лейкоцитозом. Водночас із призначенням цих ліків доцільно паралельно використовувати кальцієвімісні середники, вітамін D і бісфосфонати для профілактики остеопорозу. У деяких пацієнтів необхідна диференціальна діагностика між стероїд-індукованою міопатією і міастенічною слабкістю.

Дозування кортикостероїдів, зокрема, преднізолону при міастенії — 60-80 мг/добу, максимальна доза 100 мг/добу, прийом вранці після їжі через день. Приймають препарат протягом 3-6 місяців, стежачи за ефектом. Після досягнення максимальної ефективної дози її слід поступово зменшувати. Низька доза гормонів тривало є ефективною у багатьох пацієнтів. Стосовно стероїдної пульс-терапії метилпреднізолоном, котра застосовується при міастенії в деяких країнах (Японія), то тут стандартом є доза 500–1000 мг/добу в/в протягом 1–3 днів: ініціальне скороминуче погіршення, особливо з боку бульбарних м'язів, може вимагати моніторингу в умовах відділення інтенсивної терапії. Деталі і стратегії стероїдотерапії в таких пацієнтів представлено у додатку 3 цього посібника — у Німецьких директивах щодо лікування міастенії від 2016 р.

8.3. Довготермінова імуносупресія

Н.В.

ГОЛОВНІ ОЗНАКИ ІМУНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ МІАСТЕНІЇ

- Основна терапія, що впливає на патогенез хвороби
- Повинна мати мінімальну кількість побічних ефектів
- Дуже тривала / позитивна (за відсутності ремісій)

Азатиоприн діє через свій метаболіт 6-меркаптопурин, пригнічуючи синтез ДНК і клітинну проліферацію. Здійснено кілька обсерваційних досліджень цього препарату при міастенії. В серії хворих із 26 осіб, попередньо резистентних до АКТГ і глюкокортикоїдів, 78% із них засвідчили покращення на прийомі азатиоприну. В іншому дослідженні 91% із 78 пацієнтів з міастенією сприятливо відреагували на цей препарат як монотерапію або в комбінації з кортикостероїдами, тимектомією чи ними обома. В ще одному дослідженні виявлено, що 83% із 18 досліджуваних осіб сприятливо відгукнулися на призначення азатиоприну протягом 6 місяців і довше. В практиці його часто комбінують із гормонами. Застосування ранньої «високодозової» імуносупресії за допомогою азатиоприну і преднізолону сприяло тому, що близько 50% хворих із міастенією досягали ремісії через 2 роки порівняно з рівнем ремісій у групі «низькодозової» імуносупресії (лише 16%).

Рандомізоване несліпе дослідження азатиоприну плюс преднізолон на протипагу самому лише преднізолону в 41 пацієнта із генералізованою формою хвороби засвідчило менш виражене клінічне погіршення за 60 місяців у групі комбінованого лікування порівняно зі стероїдною монотерапією, хоча не виявлено міжгрупової різниці у параметрах сили м'язів. Подальше рандомізоване, подвійно сліпе дослідження азатиоприну і преднізолону на протипагу преднізолону і плацебо у 34 осіб із генералізованою міастенією не продемонструвало достовірних різниць між обома групами за об'єктивними та суб'єктивними показниками. В цьому ж дослідженні усереднена доза гормонального середника достовірно не відрізнялася у двох групах через 12 місяців від початку лікування, але її суттєво зменшили на 36 місяць терапії у групі «азатиоприн + преднізолон» на протипагу «преднізолон + плацебо», тому на цій підставі можна думати про стероїд-зберігаючий вплив цитостатика. У багатьох країнах азатиоприн є препаратом першого ряду серед імуносупресорів і його признача-

ють у поєднанні із глюкокортикоїдами можливою. Поширеними побічними ефектами є блювання, шкірний висип, панцитопенія, довготерміновим ускладненням застосування є необхідність оцінити через труднощі диференціації

побічних ефектів медикаменту і вікового зростання фонової ймовірності раку. В хворих із недостатністю тіопурин-S-метилтрансферази при одночасному вживанні азатиоприну можуть розвиватися виражене пригнічення активності кісткового мозку, тому перед ініціацією лікування слід перевіряти активність цього фермента для ідентифікації пацієнтів групи ризику.

Лікування препаратом починають із дози 2–3 мг/кг/добу, котру можна знизити у процесі лікування при клінічно стабільній ремісії приблизно до 2.5 мг/кг/добу і навіть нижче — до 1 мг/кг/добу.

8.3.2. Циклоспорин

Ефекти циклоспорину опосередковуються через кальциневринове пригнічення утворення інтерлейкіну-2 Т-лімфоцитів. Є 3 неконтрольовані дослідження цього середника при тяжкій міастенії. У першому з них рекрутовані пацієнти попередньо були нечутливими до антихолінергетичних ліків або до комбінації тимектомії з глюкокортикоїдами або азатиоприном. 80% із 10 залучених осіб продемонстрували виражене поліпшення після 12 місяців лікування. В другому дослідженні із семи хворих, котрі не відгукнулися на тимектомію, кортикостероїди, азатиоприн або їх комбінації, 79% осіб відчули чітке поліпшення свого стану через 2 роки. Третє дослідження включало 52 пацієнтів, резистентних до тимектомії, гормонотерапії і азатиоприну; з них 85% засвідчили достовірне поліпшення в середньому через 30 місяців після ініціації прийому препарату.

В рандомізованому, подвійно сліпому дослідженні монотерапії циклоспорином на протипагу плацебо у 20 пацієнтів із генералізованою міастенією виявили достовірне поліпшення сили м'язів в основній групі порівняно із плацебо через 6 і 12 місяців терапії. Інше рандомізоване, подвійно сліпе дослідження циклоспорину плюс преднізолон на протипагу преднізолону плюс плацебо в 39 осіб з генералізованою формою захворювання засвідчило, що через 6 місяців у групі циклоспорину наявне вираженіше зростання сили м'язів порівняно із плацебо-когортою. Цікаво, що не виявлено серйозних міжгрупових різниць у процентних змінах добової дози кортикостероїдів через півроку лікування — якщо тестований цитостатик ефективний, то він мав би реалізовувати стероїд-зберігаючий вплив.

Хоча циклоспорин, без сумніву, ефективний при міастенії, його застосування обмежене потенційними асоційованими ускладненнями — нефротоксичністю, гіпертензією і підвищеним ризиком виникнення злоякісних пухлин. До інших поширених побічних ефектів належать грипоподібні прояви, гіперплазія ясен, гіпертрихоз, міальгія і тремор.

Порівнюючи із деякими клінічними дослідженнями, де монотерапія циклоспорином застосовувалася на рівні 6 мг/кг/добу на 2 прийоми, зараз при комбінуванні із стероїдами його призначають в нижчих дозах — спочатку 3–4 мг/кг/добу, а далі 2–2.5 мг/кг/добу на 2 прийоми.

8.3.3. Циклофосфамід

Циклофосфамід — ДНК-алкілюючий агент і неспецифічний інгібітор клітинного циклу. Згідно з висновками одного дослідження, повідомляють про досягнення стабільної ремісії у 42 хворих із міастенією, котрі приймали медикамент протягом 2–37 місяців. З цих пацієнтів 33 одночасно одержували глюкокортикоїди, а п'ятьом виконано тимектомію. В другому рандомізованому, подвійно сліпому дослідженні внутрішньовенної пульс-терапії циклофосфамідом плюс преднізолон на протипагу преднізолону плюс плацебо у 27 осіб із тяжкою генералізованою формою хвороби виявлено достовірне поліпшення сили м'язів у групі циклофосфаміду через 12, але не 6 місяців. У цій же основній групі застосували нижчі дози глюкокортикоїдів через 6 і 12 місяців від початку лікування. Хоч існують чіткі докази на користь клінічної ефективності цього препарату при міастенії, його призначають відносно рідко через високий ризик побічних ефектів — запальних і фібротичних уражень сечового міхура, пригнічення кісткового мозку, активації опортуністичних інфекцій, безпліддя і підвищеного ризику розвитку злоякісних пухлин. Інші ускладнення внаслідок призначення медикаменту — нудота, блювання, алопеція, болі в животі, понос.

Наявні два режими використання цього препарату:

1. Пульс-терапія: доза 500 мг/м² препарату месна (меркаптопурин) ґрунтована на результатах проспе-

2. Імуно- або мієлоаблативна терапія: доза 50 мг/кг/добу протягом 4 послідовних днів, після чого йде застосування гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора або ауто- чи аллогенна трансплантація стовбурових клітин (схема ґрунтована на результатах кількох клінічних випадків).

8.3.4. Метотрексат

Метотрексат — антагоніст фолату, котрий пригнічує синтез пуринів і піримідинів *de novo*. Немає опублікованих результатів досліджень доброї якості щодо його призначення при міастенії. Проте цей агент часто застосовують як препарат другого ряду в хворих, які не переносять або не реагують на азатиоприн з таких причин: (1) дані, екстрапольовані з інших автоімунних розладів, дають підстави думати про те, що згаданий середник може бути ефективний і у хворих із міастенією; (2) його призначення підтримується в експертних директивах; (3) багато лікарів мають свій позитивний досвід роботи з цим медикаментом. Нині проводяться клінічні дослідження щодо оцінки ефективності метотрексату при міастенії.

Побічні ефекти препарату зазвичай легкі — алопеція, мукозит, диспепсія, помірне зростання печінкових ферментів у крові. Серед рідкісних серйозних ускладнень — гепатотоксичність, пригнічення гемопоезу, пневмоніт.

Дозування метотрексату — 7.5–15 мг раз на тиждень, максимальна доза 25 мг раз на тиждень в поєднанні з фолієвою кислотою (5 мг/добу).

8.3.5. Мікофенолат мофетил

Мікофенолат мофетил у процесі перетворення на свій активний метаболіт — мікофенолово кислоту пригнічує проліферацію Т-лімфоцитів шляхом блокування синтезу пуринів.

Опубліковано результати кількох відкритих досліджень цього середника при міастенії. В одному з них 68% із 22 хворих, котрі в минулому були резистентними до азатиоприну чи його комбінації з глюкокортикоїдами, на монотерапії мікофенолат мофетилом тривалістю 2–18 місяців демонстрували відчутне клінічне поліпшення. В іншому дослідженні 67% із 12 пацієнтів з міастенією, резистентних до кортикостероїдів, азатиоприну, циклоспорину або тимектомії, демонстрували поліпшення стану після лікування тривалістю в середньому 11 місяців.

Ретроспективний аналіз застосування медикаменту в 85 хворих осіб, з яких 48-м виконано тимектомію, а 66 приймали різні комбінації гормонів, азатиоприну, циклоспорину і метотрексату, засвідчив поліпшення в 73% пацієнтів. У ще одному дослідженні вивчали вплив мікофенолат мофетилу як монотерапії або в комбінації з кортикостероїдами. У групі монотерапії (36 хворих) приблизно 75% осіб досягли бажаних терапевтичних цілей після 25 місяців лікування, у групі поліпрагмазії (66 осіб) подібний показник (75%) був досягнутий через 2 роки терапії.

Рандомізоване, подвійно сліпе, 36-тижневе дослідження цього препарату в поєднанні з глюкокортикоїдами на противагу останнім у поєднанні з плацебо у 176 хворих на міастенію не засвічило ефективності мікофенолат мофетилу. Аналогічні результати одержано в 12-тижневому дослідженні з аналогічним дизайном у 80 пацієнтів з верифікованим діагнозом.

Результати згаданих рандомізованих контрольованих досліджень вважаються обмеженими через їх короткотривалість і вищі від очікуваних переваги від доз преднізолону в плацебо-групах. Оскільки мікофенолат мофетил зазвичай добре переноситься і має відносно добрий профіль безпеки, його вважають медикаментом третього ряду при міастенії. Побічні ефекти переважно слабко виражені — біль голови, нудота, діарея, до серйозних належать інфекції, пригнічення кровотворення і гепатотоксичність. Дуже рідко трапляється прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія.

Дозування препарату — 0.5–3 г/добу на 2 прийоми (переважно — 1 г двічі на добу).

8.3.6. Ритуксимаб

Ритуксимаб — химерне моноклональне антитіло, спрямоване проти поверхневого маркера CD20 В-лімфоцитів. В одній серії з 6 пацієнтів із рефрактерною міастенією (4 MuSK+

особи, 2 AChR+ особи) його призначення в лікуванні і клінічне поліпшення в генералізованому формою захворювання середників, приймали ритуксимаб, дослідженні 10 фармакорезистентних

генералізованою міастенією (3 MuSK+ особи, 7 AChR+ осіб) застосування згаданого агента спричинило поліпшення в 60% випадків (включаючи MuSK+) і дало змогу знизити дози імуносупресорів. У ретроспективному дослідженні низьких доз ритуксимабу при резистентних формах захворювання виявили клінічне поліпшення в 14 осіб (3 MuSK+, 11 AChR+).

Є попередні докази, що цей препарат корисний при міастенії, але його слід використовувати у тяжких рефрактерних випадках, нечутливих до інших методів лікування. Нині агент тестують у кількох клінічних дослідженнях. Суттєвим недоліком залишається висока ціна. Поширеними постінфузійними ускладненнями через його призначення є лихоманка, озноб, нудота, блювання, гіперемія і бронхоспазм. До тяжких побічних ефектів належать нейтропенія, інфекції та підвищений ризик прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії. **Також слід враховувати вторинні гіпоглобулінемії, що виникають при використанні Ритуксимаба (пряма дія на CD20 В-лімфоцити, значне зниження продукції імуноглобулінів), що потребує контролю рівня IgG в сироватці крові та замісної терапії внутрішньовенними імуноглобулінами (при рівні IgG в сироватці крові менш 4,0 г/л).**

Дозування препарату — 1000 мг в/в на 1 і 15 день кожні 6–9 місяців.

8.3.7. Такролімус

Такролімус пригнічує утворення Т-лімфоцитів і синтез інтерлейкіну-2 через кальциневринопосередкований механізм. У 16-тижневому відкритому дослідженні 19 пацієнтів із генералізованою міастенією, котрих лікували низькими дозами цього агента і в яких в анамнезі була тимектомія, 37% продемонстрували клінічне поліпшення. Друге відкрите дослідження низьких доз такролімусу, в яке залучили 17 стероїд-залежних осіб після тимектомії, засвідчило поліпшення стану в 71% випадків. У відкритому дослідженні препарату при тяжкій міастенії у 79-ти хворих, яким було виконано тимектомію і які приймали преднізолон і циклоспорин, 87% з них досягли фармакологічної ремісії через 2,5 року лікування.

У великому (212 осіб) дослідженні вивчали невеликі дози медикаменту. Досліджувані пацієнти були або після тимектомії на циклоспорині й преднізолоні, або після тимектомії на такролімусі, або мали вік понад 60 років із генералізованою міастенією без тимомі, котрим тимектомія була протипоказана. Дослідження (середня тривалість 49,3 місяця) засвідчило зростання м'язової сили на 23% через 1 місяць після ініціації специфічної терапії і на 29% під кінець. За результатами невеликого (10 хворих) дослідження стероїд-залежної генералізованої форми міастенії, лікованої такролімусом протягом середнього періоду 3,1 року, виявлено клінічне поліпшення в 50% осіб. В іншому дослідженні з подібним дизайном поліпшення не відзначили.

Є лише одне рандомізоване, несліпе, плацебо-неконтрольоване дослідження комбінації такроліму і глюкокортикоїдів з плазмаферезом і без нього на противагу поєднанню кортикостероїдів і плазмаферезу в 34 пацієнтів з генералізованим варіантом хвороби. Призначення цього препарату асоціювалося зі зниженням необхідності різних методів імуносупресії.

Агент відносно безпечний і трактується як медикамент третього ряду. Його поширеними побічними ефектами є незначне підвищення креатиніну сироватки крові, гіпертензія, біль голови, гіперглікемія, тремор, парестезії, лімфопенія і нейтрофілія. Такролім може бути пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку злоякісних пухлин.

Дозування препарату — 0.1–0.2 мг/кг/добу на 2 прийоми.

8.4. Короткотермінова імуномодуляція

8.4.1. Людський імуноглобулін

Механізм дії людського імуноглобуліну при внутрішньовенному введенні при міастенії

випадків, зокрема при генералізованих формах. Засвідчено, що за ефективністю він сумірний із плазмаферезом при передопераційній тимектомії.

Загалом проведено 5 клінічних досліджень, у яких порівнювали внутрішньовенні інфузії людського імуноглобуліну із плацебо та іншими підходами при міастенії. У першому з них (15 осіб із легко помірними стадіями захворювання) не виявлено достовірної міжгрупової різниці через 6 тижнів. Також не відзначено різниці між добовими дозами 1,2 г/кг і 2 г/кг. У другому дослідженні 51 хворого із екзацербациєю генералізованої міастенії імуноглобулін достовірно поліпшував м'язову силу в осіб із найтяжчими формами захворювання.

Порівняння між введенням людського імуноглобуліну і плазмаферезом здійснювали у 2-х дослідженнях. У першому з них (87 пацієнтів) не виявлено достовірної різниці між групами в параметрах м'язової сили на 15-й день лікування. Аналогічно висновки другого дослідження з перехресним дизайном (12 осіб з помірно тяжкою формою у стабільній фазі) засвідчили відсутність міжгрупових різниць після 1-го і 4-го тижня терапії. У кохрейнівському огляді повідомляють про висновки неопублікованого рандомізованого контрольованого дослідження внутрішньовенного введення людського імуноглобуліну на протипагу пероральному метилпреднізолону в 33 хворих із екзацербациєю захворювання, котре не засвідчило якоїсь суттєвої різниці між обома підходами. Порівняльне дослідження різних доз імуноглобуліну (1 і 2 г/кг) в 173 пацієнтів з генералізованою міастенією теж не вказало на достовірні різниці.

Є докази, що людський імуноглобулін ефективний при загостренні генералізованої форми захворювання, щодо хронічних форм ці докази менш очевидні. Зазвичай введення цього середника резервують для оптимізації м'язової сили перед оперативним втручанням. Його поширеними побічними ефектами є біль голови, нудота, лихоманка й алергічні реакції. В осіб із недостатністю IgA (частота 1:1000 у цілому в популяції) можуть виникати тяжкі анафілактичні реакції, **тому перед початком терапії людськими внутрішньовенними імуноглобулінами необхідно визначити рівень IgA.** Індукована інфузією гіперволемія пов'язана з ризиком кардіоміопатії, в пацієнтів із ренальними захворюваннями в анамнезі може розвинути ниркова недостатність. Висока швидкість вливання препарату асоціюється з тромботичними ускладненнями — інфарктом міокарда й інсультом, разом з тим останні клінічно менш виражені порівняно із плазмаферезом. **Слід притримуватись швидкості введення препарату згідно інструкції, а також розглядати в індивідуальному порядку використання в терапії супроводу антикоагулянтів.**

Основні показання до імуноглобуліну поза межами лікування міастенічного кризу:

1. рефрактерна міастенія — тривало (місяці-роки)
2. лікування передкризів — однократне или повторне
3. лікування рецидивів — однократне или повторне
4. стероїд-зберігаюча терапія

Ефективність імуноглобуліну нижча при легких формах захворювання та очній формі.

Зростає інтерес до препаратів імуноглобуліну для терапії рецидивів середньої тяжкості, тому що це безпечне лікування. При необхідності застосовувати їх зручніше для підшкірного введення на дому. Перше проспективне дослідження такого підходу закінчене в 2017 році, інші дослідження — продовжуються.

8.4.2. Плазмаферез

Вважають, що при міастенії плазмаферез діє шляхом усунення з кровоплину циркулюючих антитіл, цитокінів, імунних комплексів та інших запальних медіаторів. Доведено, що в таких пацієнтів застосування цього терапевтичного методу спричиняє зниження концентрації антитіл до NAP і MuSK. Уперше його застосували ще в 1970-х роках. Більшість відкритих досліджень, у котрі залучали 20 і більше хворих на міастенію, які вже йшли на імуносупресивних та імуномодулюючих агентах, засвідчила переваги такого підходу. В одному метааналізі (охоплено 166 хворих із генералізованою формою з 5 досліджень) 78% осіб констатували явне клінічне

поліпшення. Три відносно великі рандомізовані дослідження засвідчили поліпшення у 96% залучених осіб. В інших дослідженнях застосування протипагу людському імуноглобуліну в комбінації з вентиляторної підтримки через 2 тижні

1 місяць від початку лікування ліпші у групі плазмаферезу. В нерандомізованому дослідженні різних режимів плазмаферезу при генералізованій міастенії не виявлено жодної різниці. Доведено, що цей терапевтичний метод перед тимектомією поліпшує післяопераційний прогноз у таких пацієнтів.

Проведено одне рандомізоване контрольоване дослідження плазмаферезу на протигагу монотерапії преднізолоном у 14 хворих із генералізованою формою захворювання, котре не засвідчило жодних переваг першого через 1 місяць від початку лікування. Два подальші рандомізовані контрольовані дослідження, в яких порівнювали щоденний і альтернуючий режими плазмаферезу при міастенії, не засвідчили достовірної різниці.

Цей лікувальний підхід широко використовують при гострих тяжких екзацераціях хвороби для досягнення тимчасового поліпшення або як метод оптимізації стану пацієнта перед операцією. Вибір між ним або інфузією людського імуноглобуліну ґрунтується на оцінці лікарем спроможності хворого переносити конкретне втручання. Оскільки застосування імуноглобуліну пов'язане з меншими технічними труднощами й асоціюється із нижнім рівнем ускладнень, то за практично однакової терапевтичної ефективності зазвичай віддають перевагу йому. Більшість проблем при плазмаферезі стосуються технічних моментів, пов'язаних із судинним доступом, — інфекції, тромбозу, пневмотораксу, повітряної емболії. Інтенсивний забір і реінфузія плазми призводять до гіпотензії, рідинного переобтяження і застійної серцевої недостатності. Цитрат, котрий при плазмаферезі вводять для антикоагуляції, інколи спричиняє порушення кислотно-лужної рівноваги і гіпокальціємію. Плазмаферез був пов'язаний із підвищеним рівнем смертності (RR: 2,21, 95% CI: 1,77–2,78), серцевих ускладнень (RR: 2,13, 95% CI: 1,81–2,5), системних інфекцій (RR: 2,23, 95% CI: 1,92–2,6), тромботичних ускладнень (RR: 1,13, 95% CI: 1,09–1,59).

8.5. Довготермінова імунотерапія

8.5.1. Тимектомія

Механізм, з допомогою якого тимектомія потенційно сприятливо впливає на пацієнтів з генералізованою міастенією без тимоми, залишається не зовсім зрозумілим, але, ймовірно, він стосується переривання утворення антитіл до НАР В-клітинами. Хоча цю операцію виконували ще з середини 20 століття, сучасна ретельна доказова оцінка її ефективності свідчить, що вона лише

«може» підвищувати ймовірність ремісії при захворюванні без тимоми. Нині проводять дослідження, чи спричинить додавання цієї операції до монотерапії преднізолоном у AChR+ пацієнтів зниження загальної дози гормону протягом 3 років.

Більшість ретроспективних досліджень вказує на ліпшу терапевтичну реакцію на тимектомію, якщо її проводити на ранній стадії генералізованої міастенії, — саме тому її рекомендують в інтервалі 3 років від встановлення діагнозу. Не існує консенсусу щодо того, який має бути вік хворих без тимоми, котрим необхідно виконувати операцію, проте більшість експертів обмежує його верхню межу 60–65 роками, оскільки в осіб похилого віку тимус зазвичай піддається атрофії. Обстоюють різні хірургічні підходи, проте лише процедура із якнайповнішим видаленням тканини тимуса є бажаною. Тимектомію не рекомендують у MuSK+ хворих, оскільки ретроспективні дослідження не підтверджують наявності патологічних змін у тимусі в цій когорті. Чи відчують полегшення серцевогативні пацієнти із міастенією від такого втручання, залишається предметом дискусій.

Тимектомія завжди показана у хворих із тимоною (10% пацієнтів). Видалення її не завжди приводить до ремісії, хоча, очевидно, перебіг захворювання на фоні пухлини вилочкової залози гірший порівняно з її відсутністю. В певних агресивних випадках можуть бути потрібнішими локальна променева терапія та хіміотерапія. Необхідний довготерміновий післяопераційний моніторинг з допомогою КТ або МРТ грудної клітки з приводу можливого рецидиву.

8.6. Лікування AChR- міастенії (включаючи MuSK+ варіанти)

N.B.
РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦІЙ ПО ЛІКУВАННЮ AChR- МІАСТЕНІЇ (ВКЛЮЧАЮЧИ MuSK+ ВАРІАНТИ)

- Немає доказів, що тимектомія ефективна при MuSK+ міастенії.
- Антихолінестеразні агенти ефективні в меншій кількості пацієнтів із MuSK+ міастенією порівняно із AChR+ формою, при тому в перших інколи немає терапевтичної реакції або розвивається загострення симптомів на фоні лікування. Тому ці препарати слід починати застосовувати обережно і з невеликих доз
- Пацієнти із MuSK+ міастенією мають дисфагію і кризи частіше порівняно із AChR+ формою; спочатку таких пацієнтів лікують комбінацією стероїдів та імуносупресорів, при погіршенні симптомів застосовують плазмаферез або людський імуноглобулін
- У подвійно серонегативних пацієнтів (MuSK– та AChR–) при тимомі слід застосовувати тимектомію, при відсутності тимоми — плазмаферез (із терапевтичною та діагностичною метою)

Приблизно 15% пацієнтів із міастенією загалом серонегативні щодо антитіл до AChR, деякі з них є MuSK+. Пацієнтів, які серонегативні щодо обох типів антитіл (MuSK– та AChR–), означають як «подвійно серонегативні». Однак вираженість захворювання не однакова в усіх таких пацієнтів; деякі дослідники вважають, що вони мають антиацетилхолінові (кластеризовані) або анти-MuSK антитіла на рівні, нижчому від межі виявлення. Існують повідомлення про нові патогенні авто-антитіла, наприклад, антитіла до Lrp4 у подвійно серонегативних осіб, але нині немає даних щодо якихось особливостей конкретного клінічного представлення в цій когорті. Подвійно серонегативний статус також іноді може ускладнити діагностику самої міастенії.

У MuSK+ хворих дуже рідко спостерігається супутня тимома, і в більшості досліджень скептично ставляться до ефективності тимектомії. Патоморфологічне обстеження видалених тимусів у цій групі дало в основному нормальні результати. Тимектомія таким пацієнтам зазвичай не рекомендується.

У MuSK+ пацієнтів спостерігають погану реакцію на антихолінестеразні препарати порівняно з AChR+ пацієнтами. Приблизно 50% пацієнтів із першої групи демонстрували позитивний результат при виконанні едрофонієвого тесту, що набагато нижче порівняно з другою когортою. Дещо велика кількість MuSK+ пацієнтів також виявляла холінергічні побічні реакції під час здійснення названого тесту, включаючи загострення симптомів, посилення секреції слини та розвиток гастроентерологічних ускладнень. Ці факти свідчать про те, що антихолінестеразні засоби слід застосовувати в таких пацієнтів, починаючи з малих доз та з великим застереженням.

Нині в більшості MuSK+ пацієнтів лікування починають із стероїдів із подальшим додаванням імуносупресорів (при потребі). Загострення симптомів лікують комбінованими підходами — пульс-терапією стероїдами, плазмаферезом і людським імуноглобуліном. У таких хворих спостерігається вища частота дисфагії та кризів порівняно з AChR+ особами, і, як правило, перші потребують більш раннього агресивного лікування. Зменшити дози стероїдів після ремісії зазвичай проблематично через ризик рецидиву, а імуносупресори також менш ефективні, ніж при наявності антиацетилхолінових антитіл. У літературі повідомляли про ефективність лікування ритуксимабом при резистентних MuSK+ формах.

У терапевтичних планах щодо подвійно серонегативних пацієнтів із очною формою слід враховувати той факт, що причинним фактором захворювання збудником можуть бути антитіла до ацетилхолінових рецепторів у кількостях, що нижчі за межу виявлення. Також у

Отже, нині в терапевтичному арсеналі відбувається еволюція та клінічну вираженість симптомів різних форм захворювання їх використовують для алгоритмізації. Якщо взяти до уваги еволюцію терапії хворих на міастенію має такі

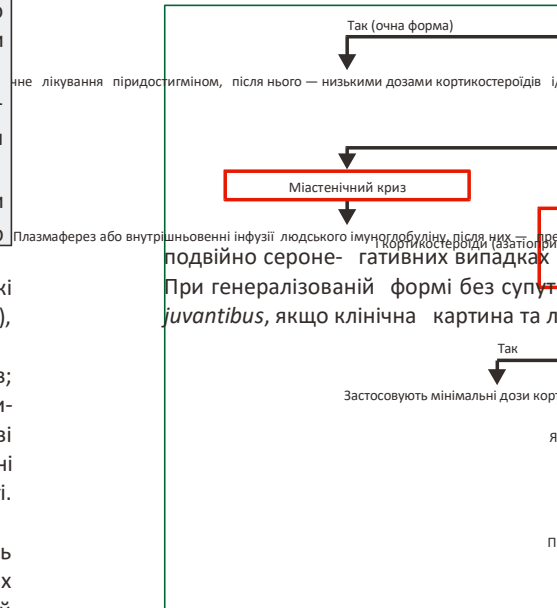


Рисунок 7. Терапевтичний алгоритм лікування міастенічного кризу

Німецьким неврологічним товариством запропонований перспективний етапний терапевтичний режим при міастенії, наведений в табл. 12.

Таблиця 12. Лікувальні стратегії при міастенії (Німецьке неврологічне товариство, 2016).

Показання	1 ряд	
Хворобомодифікуюче лікування	Базисна терапія	Р Ц (г
	Ескалаційна терапія	К ± Т
Криз	Плазмаферез Імуноадсорбція Людський імуноглобулін Метилпреднізолон	

Показання	1 ряд	2 ряд
	* Розгляньте вікові обмеження для тимектомії при міастенії без тимоми, тимектомія обов'язкова при міастенії з тимомою.	
	** Імуносупресивні препарати подано в алфавітному порядку, для конкретного пацієнта рішення щодо вибору медикаменту приймають індивідуально.	
	*** На підставі патофізіологічних даних можливі для використання моноклональні антитіла — алектумаб, даклізумаб, екулізумаб.	
	**** Доведено, що інгібітори протеасом, наприклад бортезоміб, знищують плазматичні клітини та зменшують секрецію патогенних антитіл.	

Є дуже багато білих плям у наших знаннях про механізми описаного розладу, що позначається й на якості терапії. Більшість доказів щодо напрямів останньої походить з індивідуального клінічного досвіду, обсерваційних досліджень і висновків експертів. Режими лікування різняться в лікарів навіть однієї й тієї ж країни. Більше того, організація рандомізованих контрольованих досліджень при міастенії досить проблемна через рідкісність цього стану, що дуже ускладнює рекрутування хворих. Крім того, фенотипічна варіабельність між AChR+, MuSK+ і серонегативними пацієнтами плюс флюктуючий характер розладу є ускладнювальними чинниками в оцінці реакції на лікування. Також існує необхідність у ретельному і безпристрасному порівнянні сучасних і перспективних шляхів терапії міастенії. Варто зазначити, що, беручи до уваги останні результати експериментальних досліджень, багатофакторний підхід до лікування цієї хвороби, котрий залучатиме антиген-специфічну імунотерапію і безпосередню імуномодуляцію, ймовірно, дасть найліпші результати.

9. НЕВІДКЛАДНІ СТАНИ ПРИ МІАСТЕНІЇ

В певні періоди перебігу такого автоімунного нейроім'язового захворювання, як міастенія, можуть виникати раптові порушення вітальних функцій, звані «кризами». Ці стани спостерігаються в 10–15% хворих. Розрізняють міастенічний і холінергічний кризи. Наявні діагностичні труднощі їх диференціації зумовлені тією обставиною, що найчастіше вони розвиваються паралельно у вигляді змішаного кризу. Незважаючи на схожість клінічної картини цих кризів, патогенетичні механізми їх розвитку різні і, відповідно, лікування таких станів вимагає різних підходів.

9.1. Клінічна картина міастенічного кризу

Міастенічний криз — це раптово виниклий критичний стан у хворих на міастенію, який свідчить не тільки про кількісну, а й про якісну зміну характеру патологічного процесу. Патогенез кризу пов'язаний не тільки зі зменшенням щільності холінергетичних постсинаптичної мембрани внаслідок їх комплемент-опосередкованого руйнування, а й зі зміною функціонального стану резидентних рецепторів та іонних каналів.

N.B. ЯВНИЙ МІАСТЕНІЧНИЙ КРИЗ (нове визначення, 2016 р.) Діагностика базується на клінічних даних. Це серйозне, небезпечне для життя, швидке погіршення міастенії у вигляді наростання м'язової слабкості, дихальної і/або бульбарної недостатності, що вимагає інтубації або неінвазивної вентиляції легень

Тяжкі генералізовані міастенічні кризи проявляються різним ступенем пригнічення свідомості, вираженими бульбарними порушеннями, наростаючою дихальною недостатністю,

Спочатку дихання стає частим, повільним, рідким, переривчастим. Надалі рідкість змінюється ціанозом. З'являються задишки, занепокоєння, потім повна зупинка дихання.

Порушення серцево-судинної діяльності характеризується зниженням пульсу до 150–180 за хвилину і підвищенням артеріального тиску. Пульс знижується, пульс стає спочатку нагнітаним, потім слабким. Посилюються вегетативні симптоми: потністість, важкі, часті скарлатинні плями, тяжкості втрати свідомості супроводжуються збудженнями. При тяжких генералізованих міастенічних кризах енцефалопатії з появою непостійних судорог, сухожильних рефлексів, поява пірамідна симптоматика зберігається.

9.2. Клінічна картина холінергічного кризу

Холінергічний криз — це стан надлишковою активацією нікотинних рецепторів передозування антихолінергічними препаратами генералізованої слабкості м'язів, формуючи основні рухові і вегетативні розлади. Це пов'язано з блокадою постсинаптичної мембрани і десенситизацією постсинаптичної мембрани.

Холінергічні кризи трапляються досить рідко. У всіх випадках виникають симптоми холіноміметиків. Протягом доби асиметрична слабкість і стомлюваність, пацієнт не може виконувати антихолінергічних препаратів, з'являються симптоми чергової ін'єкції або ентеральної терапії (зазвичай через 30–40 хвилин), рідко розлади. Складність диференціальної діагностики усіх його випадках наявна генералізована слабкість, порушеннями, котрі спостерігаються. Наявність різних холінергічних проявів в анамнезі. Діагноз холінергічного кризу встановлюється за допомогою фізіологічних тестів (без попередньої провокації фізіологічними дозами антихолінергічних препаратів).

Диференціальна діагностика між міастенічним і холінергічним кризом

Таблиця 13. Диференціальна діагностика між міастенічним і холінергічним кризом

Міастенічний криз	Загальні симптоми, обох типів кризів
Мідріаз	М'язова слабкість
Птоз	Задуха
Тахікардія	Гіпергідроз
Блідість шкіри	Позиви до сечовипускання, дефекації
	Тривога
	Сплутаність та затьмарення

різкою слаб- кістю скелетних м'язів. Розлади дихання неухильно прогресують протягом годин,
іноді — хвилин.

9.3. Лікування кризів при міастенії

Згідно з сучасними уявленнями, патофізіологічні механізми розвитку кризів при міастенії пов'язані з різними варіантами зміни щільності та функціонального стану холінорецепторів на- слідок їх аутоімунного ураження. Відповідно до цього лікування кризів має бути спрямоване на компенсацію порушень нервово-м'язової передачі й корекцію імунних розладів.

9.3.1. Штучна вентиляція легенів (ШВЛ)

Розвиток кризів передбачає як перший захід необхідність забезпечення адекватного дихання за допомогою примусової ШВЛ. У кожному конкретному випадку питання про переведення пацієнта на ШВЛ вирішується на підставі даних клінічної картини (порушення ритму і глибини дихання, ціаноз, збудження, втрата свідомості, участь у диханні допоміжної мускулатури, зміна величини зіниць, відсутність реакції на введення антихолінергічних препаратів та ін.), а також об'єктивних показників, що відображають газовий склад крові, насичення гемоглобіну киснем, кислотно-лужний стан (КОС) та ін. (частота дихання — понад 40 за 1 хв, ЖЄЛ менше 15 мл/кг, P_{aO_2} нижче 60 мм рт. ст., P_{aCO_2} вище 60 мм рт. ст., рН близько 7,2, Hb_{O_2} нижче 70–80%).

Однією з проблем є адаптація хворого до респіратору, тому що невідповідність дихальних циклів пацієнта і респіратору може призвести до погіршення його стану. Рекомендуються певні дії для синхронізації самостійного дихання хворого і дихальних циклів респіратору або пригнічення дихання пацієнта в разі неможливості синхронізації: 1) на тлі помірної гіпервентиляції при 120–150% індивідуально добирають параметри вентиляції: мінімальний обсяг вдику (МОВ), дихальний об'єм (ДО), частоту дихання, оптимальних співвідношень тривалості вдиху і видиху, швидкості вдування газової суміші, тиску на вдиху і видиху. Синхронізація вважається досягнутою, якщо дихальні цикли пацієнта і апарата повністю збігаються;

2) медикаментозне пригнічення активності дихального центру шляхом внутрішньовенного введення наркотичних анальгетиків (морфіну та ін.), а також застосування натрію оксибутирату (40–50 мг/кг), який розслаблює поперечно-смугасту мускулатуру.

Проведення ШВЛ вимагає ретельного контролю роботи респіраторів, особливого догляду за хворими, своєчасного вжиття заходів щодо профілактики можливих ускладнень. Основними вимогами при проведенні ШВЛ є:

- 1) забезпечення прохідності дихальних шляхів (контроль положення інтубаційної трубки, своєчасна аспірація вмісту трахеобронхіального дерева, інгаляція муколітичних, антибактеріальних препаратів, вібраційний масаж грудної клітки);
- 2) періодичний контроль ДО, пікових тисків вдиху і видиху, МОВ, газового складу крові. Особливого значення набуває моніторний контроль із застосуванням пристроїв, що сигналізують про відхилення від заданих параметрів;
- 3) регулярна реєстрація основних показників функції кровообігу (артеріальний тиск, центральний венозний тиск, серцевий викид, загальний периферичний опір);
- 4) систематичний контроль рівномірності вентиляції легень (аускультация, рентгенографія), при необхідності — «роздування» легень вручну;
- 5) регулярна реєстрація температури тіла, контроль діурезу та балансу рідин;
- 6) при тривалій ШВЛ — раціональне парентеральне або зондове харчування, контроль діяльності кишечника, профілактика інфекції сечових шляхів, пролежнів;
- 7) профілактика ускладнень, пов'язаних із тривалим перебуванням інтубаційної або трахеостомічної трубки в дихальних шляхах (ларингіти, трахеобронхіти, пролежні, ерозійні кровотечі);
- 8) своєчасне переведення пацієнта на самостійне дихання при ретельній оцінці основних

9.3.2. Плазмаферез

Найбільш ефективним лікувальним заходом при розвитку міастенічних і холінергічних кризів є виконання обмінного плазмаферезу. Метод плазмаферезу ґрунтується на заборі крові з літкової або однієї з центральних вен з подальшим її центрифугуванням, відділенням формених елементів і заміною плазми або на донорську, або на штучну плазму. Ця процедура приводить до швидкого — іноді протягом кількох годин — поліпшення стану хворих. Можливе повторне вилучення плазми протягом кількох днів або через день.

Обстеження хворого повинно включати:

- 1) оцінку стану життєво важливих функцій;
- 2) повний клінічний аналіз крові (в тому числі тромбоцитів і гематокриту);
- 3) визначення групи крові і резус-фактору;
- 4) реакцію Вассермана, ВІЛ-носіїство, австралійський антиген;
- 5) загальний білок, білкові фракції;
- 6) основні показники згортання периферичної та венозної крові;
- 7) клінічний аналіз сечі.

Премедикація призначається за показаннями і включає анальгетики, антигістамінні препарати.

Залежно від показань застосовують плазмаферез центрифужний (ручний або апаратний),

фільтраційний (апаратний), плазмаферез у поєднанні з плазмасорбцією.

Маніпуляції виконуються в операційній або реанімаційній палаті, обладнаній і оснащених відповідно до вимог ведення хворих, що перебувають у критичному стані, в якій наявна лікувальна апаратура, відповідні медикаменти й інфузійні середники, є можливість проведення серцево-легеневої реанімації.

При дискретному плазмаферезі забір крові й поділ плазми виконуються окремо, для чого кров забирається в великий мішок «Гемакон 500/300» і після негайного центрифугування в центрифугі 15 хв ручним плазмаекстрактором плазма переводиться в малий мішок «гемакону». Частина клітинної маси, що залишилася у великому мішку, ресуспендується в фізіологічному кровозаміннику й повторно вливається хворому. Після реінфузії клітинної суспензії виконуються повторні забір крові в новий «Гемакон 500/300» і центрифужна обробка нової дози крові з відділенням плазми й реінфузією еритроцитів. Загальна доза вилученої плазми у хворого цим методом становить 500–1500 мл. Кратність і частота операцій визначаються особливостями стану хворого.

Апаратний плазмаферез виконують на фракціонаторі крові безперервної дії з системою одноразових магістралей. Підготовка і виконання екстракорпоральної маніпуляції здійснюються відповідно щодо інструкції до певного типу апаратів.

При тяжких міастенічних/холінергічних кризах у хворих з вираженими бульбарними порушеннями та іншими розладами ефективно застосовувати плазмообмін. Високий обсяг плазмаексфузії при плазмообміні повинен бути компенсований під час маніпуляції (або негайно після її закінчення) інфузійною терапією, програма якої може включати не тільки кристаліди, колоїди, а й нативну донорську плазму, розчини альбуміну. Як альтернатива інтенсивному плазмаферезу і плазмообміну при лікуванні міастенії використовується кріопреципітація. Для її застосування розроблено концепцію «плазмообміну на аутоплазму». Суть її полягає в використанні для плазмообміну специфічно обробленої (кріосорбція, кріопреципітація) автоплазми хворого, отриманої під час попередньої маніпуляції. При цьому підвищується селективність екстракорпорального втручання, і велика частина плазмових компонентів повертається хворому.

У випадках порушення білкового обміну і дефіциту інфузійних середовищ, що містять донорські білки, в екстракорпоральний контур для плазмаферезу включається сорбційна

Ефективність безперервного плазмаферезу, незважаючи на великі можливості щодо обсягу заміної плазми, істотно не відрізняється від переривчастого. Тривалість поліпшення стану хворих після виконання обмінного плазмаферезу коливається від 2 тижнів до 2–3 місяців. Протипоказанням для застосування плазмаферезу є наявність пневмонії або інших запальних процесів.

9.3.3. Особливості симптоматичного лікування міастенічного кризу антихолінергічними препаратами

Після того, як хворий протягом 24 годин перебував на ШВЛ, на наступну добу рекомендовано зробити хворому пробу з антихолінергічним агентом з урахуванням початку дії препарату і відключити від апарата ШВЛ (не екстубуючи!). Потім слід оцінити ефективність самостійного дихання. Якщо протягом 1,5–2 годин пацієнт дихає самостійно, процедуру використання непрямих холіноміметиків необхідно повторити 3–4 рази протягом доби.

Якщо результат позитивний, хворого екстубують. Якщо функція дихання залишається недостатньою й ефект від введення антихолінергічних ліків нетривалий, то хворого підключають до апарата ШВЛ. До наступної доби неостигмін та його аналоги не вводять! Вищеописані дії слід повторити наступної доби. Якщо протягом 3–4 діб позитивного ефекту (самостійне дихання) не спостерігається, хворому необхідно накласти трахеостому для виключення пролежнів трахеї. У міру відновлення життєво важливих функцій дихання і ковтання пацієнта відключають від апарата ШВЛ і призначають плановий прийом інгібіторів холінергічних ферментів.

9.3.4. Особливості симптоматичного лікування холінергічного кризу

Перш за все слід припинити введення антихолінергічних препаратів і призначити 0,5–1 мл 0,1% розчину атропіну в/в у фізіологічному розчині натрію хлориду повторно, з проміжками 1–1,5 год, до появи розширення зіниць і сухості в роті. Вводять також реактиватори холінергічних ферментів — 1 мл 15% розчину дипіроксиму п/ш і в/м. Поряд з атропіном можна використовувати й інші холінолітики (наприклад амізил).

10. МІАСТЕНІЯ І ВАГІТНІСТЬ

Питання про ведення вагітності у пацієнок з міастенією вивчений мало. На сучасному етапі встановлено, що це не є захворювання, при якому вагітність і пологи неможливі. Однак в гестаційний період внаслідок ендокринної перебудови, підвищеного навантаження на організм жінки, психоемоційних змін міастенія набуває непередбачуваного перебігу, причому спрогнозувати останній виходячи з даних його тривалості і стану жінки до вагітності не є можливим. За даними одних результатів досліджень, при вагітності ризик розвитку ускладнень мінімальний, а тяжкість перебігу захворювання може зменшитися. Інші спостереження показують, що вагітність є критичний фактор, що сприяє прогресуванню міастенії. Основними ускладненнями міастенії в процесі пологів є слабкість м'язів черевного преса, слабкість пологової діяльності, передчасні пологи, допологове вилиття навколоплідних вод, що призводить до тривалого безводного періоду, хоріоамніоніту, ураження сітківки плоду, внутрішньошлункових крововиливів, респіраторного дистрес-синдрому, який у свою чергу в 50-70% випадків призводить до загибелі плоду. Частіше, ніж у здорових жінок, виникають гіпотонічні кровотечі в ранньому післяпологовому періоді, що небезпечно в сенсі розвитку геморагічного шоку, а при хвилеподібній втраті крові породіллею — поступовим і непомітним погіршенням стану жінки внаслідок активації компенсаторно-приспосувальних реакцій.

Під час вагітності у 31% хворих поліпшення і приблизно в 40% під фіксується погіршення. Антихолінергічний час пологів їх можна вводити внаслідок проникнення через плаценту мінімальними дозами, хоча їх тривалість приблизно така, як у абсолютно нормальній, може відзначитися

м'язів червоного преса, що може викликати проблеми в другому періоді пологів. Антитіла до ацетил- холінових рецепторів проходять через плаценту, внаслідок чого зростає перинатальна смертність, кількість ускладнень і випадків антенатальної міастенії у плода. У новонароджених може знадобитися застосування антихолінестеразних засобів протягом кількох тижнів до зниження титру антитіл. Погіршення перебігу міастенії можуть викликати багато ліків. Це антибіотики групи аміноглікозидів, кліндаміцин, міорелаксанти, бета-адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, хінідин, новокаїнамід, триметафан, фенітоїн, діазепам, стрептоміцин, еритроміцин, ампіцилін, дікарб і такі токолітики, як тербуталін і ритодрин. У хворих на міастенію, які страждають на прееклампсію, протипоказане застосування сульфату магнію, оскільки він діє на нервово-м'язову трансмісію. Регіонарна анестезія забезпечує оптимальне знеболювання пологів і не пригнічує дихання, на відміну від наркотичних анальгетиків. Амідні місцеві анестетики — це препарати вибору в таких хворих, оскільки вони мають тривалий період напіввиведення в присутності антихолінестеразних агентів. Регіонарна анестезія може використовуватися і для знеболювання кесаревого розтину, якщо тільки у пацієнтки немає тяжких бульбарних розладів або дихальної недостатності, при якій високий рівень анестезії може значно погіршити дихальні резерви. Тіопентал натрію, кетамін і пропофол можна використовувати у хворих на міастенію без будь-яких побоювань. Хворі на міастенію дуже чутливі до недеполяризуючих м'язових релаксантів. Опубліковані дослідження повідомляють про успішне застосування релаксантів короткої дії, наприклад, атракуріуму і мівакурію. Реакція на сукцинілхолін у таких хворих непередбачувана, оскільки його дія значно подовжується в присутності антихолінестеразних засобів. М'язи, уражені міастенією, більш чутливі до дії деполяризуючих релаксантів, неурражені м'язи мають вищу толерантність. Жінкам з міастенією, яким потрібний наркоз, скоріше за все доведеться проводити тривалу ШВЛ в післяопераційному періоді. Фактори ризику тривалої ШВЛ в цій популяції такі: тривалість захворювання понад 6 років, хронічні захворювання органів дихання, потреба в піридостигміні в дозі понад 750 мг/добу, життєва ємкість легень менше 2,9 літра. Настання вагітності в період стійкої ремісії дає можливість мінімізувати ризик розвитку ускладнень. Відповідно до сучасних спостережень підвищити ймовірність сприятливого перебігу вагітності і пологів дозволяє попередня терапія міастенії — тимектомія або рентгенотерапія тимуса. Необхідно вирішити питання про можливість пролонгації вагітності в першому триместрі спільно з лікарем-неврологом. У разі збереження вагітності слід інформувати пацієнтку, що вона повинна уникати м'язового і психоемоційного перенапруження, здійснювати активну профілактику інфекцій верхніх дихальних і сечових шляхів, так як це може спровокувати розвиток міастенічного кризу. Також у жінок з хворобою Ерба-Гольдфлама частіше розвиваються гестози, при яких не можна призначати калій-вивідні діуретики, які можуть погіршити перебіг міастенії. Тактика розродження залежить від стану пацієнтки. Кращими є пологи через природні родові шляхи, при погіршенні стану проводиться кесарів розтин. Показаннями до переривання вагітності служать: прогресуюче погіршення міастенії, резистентність до терапії антихолінестеразними і імуносупресивними препаратами, декомпенсація, залучення до процесу життєво важливих функцій.

Загальне резюме терапевтичних втручань при міастенії у вагітних виглядає таким чином:

- піридостигмін не викликає мальформацій плода (не долає плацентарний бар'єр);
- преднізолон не асоціюється із зростанням ризику мальформацій плода;
- азатіоприн / циклоспорин, ймовірно, виглядають безпечними при вагітності;
- результати людського імуноглобуліну і плазмаферезу — швидкі, але нестійкі;
- мікофенолат мофетил /метотрексат не є безпечними при вагітності;
- тимектомія в цих хворих має бути відтермінована.

11. МІАСТЕНІЯ У ДІТЕЙ

N.B.

ДИТЯЧІ ФОРМИ МІАСТЕНІЇ

- автоімунна (ювенільна) міастенія
- вроджена (генетична) міастенія
- транзиторна міастенія новонароджених

Відомо, що найчастіше міастенія дебютує в 20–30 років в осіб жіночої статі, проте 10–20% пацієнтів хворіють у віці до 17 років. Серед дівчаток вона трапляється в середньому в 6 разів частіше, ніж серед хлопчиків, що вказує на роль ендокринних зрушень у патогенезі захворювання й підтверджується частою асоціацією міастенії (10–15% хворих) з цукровим діабетом, автоімунним тиреоїдитом. Засвідчено, що гістологічні характеристики вилочкової залози впливають на подальший перебіг міастенії в дітей. Так, у дітей з атрофічними змінами в тимусі відзначається важчий перебіг захворювання із швидким наростанням симптомів, відносною резистентністю до антихолінергічних ліків і поганими віддаленими результатами тимектомії. При гіперплазії вилочкової залози спостерігається більш спокійний і м'який перебіг міастенії. У дітей з відносно незмінною гістологічною будовою тимуса переважає міастенія середнього ступеня тяжкості.

Незважаючи на те, що міастенія як самостійна нозологічна форма була докладно описана ще в XIX столітті, тривалий час дебют захворювання в дитячому віці вважався рідкісним. У клінічній класифікації Ossegerman окремо розглядаються міастенія новонароджених, вроджена і ювенільна міастенія. Міастенія новонароджених, вперше описана F.L. Stricroot і співавт. в 1942 р., є транзиторним станом і спостерігається у 12–20% дітей, народжених від матерів з міастенією. Засвідчено, що цей скороминущий стан пов'язаний з трансплацентарним перенесенням антиацетилхолінових антитіл від матері до дитини. Неонатальна міастенія частіше проявляється наступного дня після пологів загальною гіпотонією, слабким криком, утрудненими диханням, смоктанням, ковтанням, розвитком птозу, амімії, окорухових порушень, зниженням рефлексорного фону. Описана симптоматика може зберігатися 5–47 днів, у середньому 8 днів.

Зокрема, в Швеції в 1992 р. в університетському госпіталі м. Упсала було обстежено 31 дитину, які народжені від матерів з міастенією. В 11 з них виявлено симптоми неонатальної міастенії з наявністю в крові антитіл до ацетилхолінових рецепторів. У Норвегії проаналізовано перебіг вагітності, пологів і неонатального періоду в 127 випадках (79 пацієнток з міастенією) за період 1967–2000 рр. Всі пацієнтки протягом вагітності приймали тільки один антихолінергічний препарат — піридостигмін. Неонатальна міастенія була діагностована в 4% новонароджених. Проведене дослідження не виявило значних відмінностей показників перинатальної смертності, середнього гестаційного віку плода на момент пологів або маси дітей при народженні, матері яких страждали на міастенію, порівняно з дітьми, народженими здоровими жінками. Водночас описано випадки асоціації неонатальної міастенії з вродженими вадами розвитку, наприклад, артрогрипозом чи легеневою гіпоплазією.

Неонатальну міастенію лікують антихолінергічними препаратами, які досить ефективні. Поліпшення клінічного стану супроводжується зниженням титру антиацетилхолінових антитіл у крові новонародженого. Через 2–6 тижнів така дитина, як правило, не потребує медикаментозної терапії, прогноз сприятливий.

Вроджену міастенію вперше описав у 1949 р. P.M. Levin у 2 новонароджених в перші дні життя. Матері цих пацієнтів не мали міастенії. У дітей відзначалося виражене симетричне

ураження зовнішніх м'язів ока з залученням в патологічний процес міастенії, ці симптоми можуть зберегтися в дорослому віці. У крові таких

пацієнтів антитіла до ацетилхолінових рецепторів не визначаються. За класифікацією Osseman ця форма вродженої міастенії називається доброякісною з офтальмопарезом, або офтальмоплегією. Виділяється і друга форма вродженої міастенії — сімейна дитяча. Її описав у 1949 р. Р.М. Levin, пізніше, в 1960 р., М. Greer і М. Schotland. В цьому випадку міастенію можна виявити у братів і сестер, тоді як мати пацієнтів її не має.

Ця форма вирізняється тяжкістю перебігу з вираженими порушеннями ковтання і дихання, наявністю птозу без окорухових розладів; спонтанні ремісії не характерні, симптоматика зберігається роками. Протягом останнього десятиліття завдяки успіхам молекулярної генетики виділено групу вроджених міастенічних синдромів (ВМС), які необхідно диференціювати з вродженою міастенією. Згідно з сучасними уявленнями, ВМС — спадкові захворювання, зумовлені порушенням нервово-м'язової передачі. В основі цієї патології лежить генетичний дефект білків, експресованих у нервово-м'язових синапсах. ВМС поділяються за місцем первинного дефекту на пресинаптичні, синаптичні і постсинаптичні. Засвідчено, що в 3/4 хворих з ВМС виявляють постсинаптичні порушення, у 16% — недостатність ацетилхолінестерази кінцевої пластинки, у 8% — пресинаптичні порушення. Найчастіше постсинаптичні порушення пов'язані з мутаціями генів субодиниць ацетилхолінестерази, найбільше їх припадає на частку ϵ -субодиниці, значно менше — на α -, β - і δ -субодиниці. Ці мутації призводять до зниження або відсутності експресії ацетилхолінестерази на постсинаптичній мембрані.

У пацієнтки віком 41 рік з ВМС, пов'язаним з гомозиготною точковою мутацією в промоторно-му регіоні гена ϵ -субодиниці, клінічна картина була подібна до генералізованої форми міастенії. Автори відзначають, що водночас у хворої були такі особливості захворювання: сімейний анамнез (батьки — троюрідні брат і сестра, сестра пацієнтки з дитинства має аналогічне захворювання), дебют у ранньому дитячому віці, відсутність ремісій в анамнезі; наявність симетричного птозу, рівномірного обмеження обсягу рухів очних яблук в усі сторони, відсутність диплопії і синдрому патологічної м'язової втомлюваності; при електроміографії виявлялися рівномірний декремент у всіх м'язах, відсутність виражених феноменів постактиваційного полегшення і виснаження та наявність поліфазних потенціалів. Імунологічне дослідження не виявило антиацетилхолінових антитіл, молекулярно-генетичний аналіз ϵ -субодиниці підтвердив діагноз ВМС.

Порушення функції ацетилхолінових рецепторів може бути пов'язане і з недостатністю рапсину — білка, асоційованого з цими рецепторами. Дослідники обстежили 37 пацієнтів з вродженою холінергічною недостатністю. Мутації в гені ϵ -субодиниці виявлено у 18 пацієнтів з вродженим птозом, офтальмоплегією, бульбарним синдромом і генералізованою м'язовою слабкістю. У 19 хворих виявлено мутації в гені рапсину, які проявлялися у вигляді двох фенотипів: 1) дебют у ранньому дитинстві, поєднання міастенічної симптоматики з артрогрипозом, тяжкий перебіг; 2) дебют у підлітковому віці або в дорослих у вигляді втомлюваності при ходьбі.

Крім того, описані ВМС, пов'язані з порушенням ресинтезу і мобілізації ацетилхоліну, дефіцитом ацетилхолінестерази, повільним або прискореним закриттям іонних каналів. При дефіциті ацетилхолінестерази дебют хвороби виявляється при народженні або в молодшому віці. Виникає слабкість у проксимальних відділах м'язів кінцівок за відсутності птозу, офтальмопарезу, зниження амплітуди при нейроміографії, у відповідь на призначення антихолінестеразних препаратів відбувається погіршення стану.

З віком розвивається генералізована м'язова слабкість, дихальна недостатність, тривалість життя рідко перевищує 40 років. У пацієнтів з ВМС антитіла до ацетилхолінових рецепторів зазвичай не виявляють. Такі хворі, виключаючи осіб з ацетилхолінестеразною недостатністю і повільним закриттям іонних каналів, відповідають сприятливо на непрямі

Ювенільна міастенія діагностується в період з перших років життя до 16 років. Це рідка форма хвороби, середній вік її початку становить 10 років. Дебютний до захворювання в дорослих: очного

яблука назовні, двоїння. Останній симптом у дітей нерідко важко виявити, тому що вони часто не можуть точно пояснити свої відчуття.

У більшості випадків у дітей з міастенією, на відміну від дорослих, генералізація патологічного процесу виникає протягом першого року хвороби. Поступово розвивається патологічна м'язова стомлюваність у м'язах верхніх і нижніх кінцівок, порушується функція жувальних м'язів, мимічної мускулатури, з'являються розлади ковтання, дихання, хрипкий голос, нечіткість мови. Характерне наростання симптоматики до кінця дня. Патологічна м'язова стомлюваність виникає при тривалій розмові, жуванні, повторних активних рухах: напівпоз змінюється позою, мова стає нечіткою, майже беззвучною, зносимим відтінком, пацієнти відчують труднощі при жуванні, втомлюються при ходьбі. Серед чинників, що провокують дебют міастенії в дітей, слід назвати насамперед респіраторні вірусні інфекції. Нині на їх частку припадає до 90% всіх інфекційних захворювань, які реєструються в дитячому віці.

При ретельному зборі анамнезу часто з'ясовується, що за 2–3 тижні до початку проявів захворювання дитина перенесла гостре респіраторне вірусне захворювання. Зв'язок між міастенією і цією патологією пояснюють подібністю антигенів респіраторних вірусів з

антигенними складом ацетилхолінових рецепторів, явищами молекулярної мімікрії, що сприяють виробленню автоантитіл.

Клінічні спостереження свідчать, що дотепер діагностика міастенії в дітей викликає певні складнощі. При обстеженні 79 дітей з ювенільною міастенією віком від 3 до 15 років з'ясовано, що правильний діагноз у таких хворих був поставлений в терміни від 4 місяців до 3 років. Водночас первинними діагнозами були міозит, ангіна, полірадикулоневрит, бульбарні порушення, офтальмоплегія, глосит, тризм. Крім того, серед підозрюваних діагнозів у хворих на міастенію були пухлина задньої черепної ямки, набряк Квінке, мітохондріальна офтальмоплегія, міопатія, істерія. Тому варто докладніше зупинитися на питаннях сучасної діагностики міастенії в практиці педіатра.

Сучасний підхід до клініко-лабораторної діагностики міастенії в дітей нині включає такі позиції:

- 1) ретельний збір анамнезу, в тому числі сімейного, відомості про автоімунні захворювання у членів сім'ї;
- 2) поглиблений неврологічний огляд пацієнта з проведенням міастенічних проб;
- 3) нейроміографія стандартних м'язових груп;
- 4) візуалізація органів грудної клітки та середостіння за допомогою КТ або МРТ;
- 5) визначення рівня антитіл до ацетилхолінових рецепторів, ріанодину, титину;
- 6) імунологічне обстеження з визначенням титрів антитіл до гладкої мускулатури, мітохондрій, серцевого м'яза.

Клінічна діагностика ґрунтується на ретельному зборі анамнезу, виявленні специфічних особливостей захворювання, зокрема, патологічної втомлюваності м'язів. При підозрі на міастенію виконують пробу з неостигміном (прозерину). У дорослих і підлітків зазвичай застосовують прозерин внутрішньом'язово в дозі 2 мл 0,05% розчину. У дітей віком 2–5 років використовують 0,75–1 мл 0,05% розчину прозерину, віком 6–9 років — 1–1,5 мл 0,05% розчину прозерину. Її результати оцінюють так: різко позитивна — повне зникнення всіх міастенічних симптомів; позитивна — зникнення більшості з них; слабо позитивна — всі патологічні симптоми зберігаються, але знижується їх вираженість; сумнівна — вираженість міастенічних симптомів не змінюється зовсім або дуже незначно.

При нейроміографії у дітей, хворих на міастенію, на відміну від здорових, відбувається швидке зниження амплітуди, як правило, без істотної зміни частоти проходження потенціалів. Швидкість падіння амплітуди зазвичай пропорційна до ступеня клінічного ураження м'яза. Характерне зростання вихідної амплітуди й уповільнення розвитку втоми після введення оптимальної дози антихолінергічних препаратів.

Як уже зазначено, у 90% хворих виявляються антитіла до ацетилхоліноасоційованою з тим-омою, вони наявні в сироватці крові. Антитіла трапляються в

50% випадків. Разом з тим при міастенії титри антиацетилхолінових антитіл надзвичайно варіабельні й нерідко не корелюють зі ступенем тяжкості захворювання. Незважаючи на те, цей метод діагностики широко застосовують. Доброю прогностичною ознакою є зменшення титру антитіл на 50% на фоні терапії. Крім антитіл до ацетилхолінових рецепторів, визначають широкий спектр антитіл до м'язових білків — актину, міозину, α -актиніну, титину (конектину), рапсину, ріанодину, м'язової специфічної кінази (MuSK). Найбільш діагностично значущими є антитіла до титину та MuSK для підтвердження діагнозу при серонегативній міастенії або міастенії, асоційованій з паранеопластичним процесом. У 95% пацієнтів-дітей з тимомою в сироватці визначаються антитіла до поперечно-смугастої мускулатури, в тому числі до титину.

Міастенію в дітей слід диференціювати з такими неврологічними захворюваннями, як різні форми міопатії (особливо ті, що супроводжуються птозом і слабкістю екстраокулярних м'язів), прогресуючим бульбарним паралічем дитячого віку (хвороба Фаціо-Лонде). Крім того, проводиться диференціальна діагностика з гострими порушеннями мозкового кровообігу в вертебробазиллярному басейні, пухлинами стовбура мозку, стовбуровим енцефалітом, СГБ, дифтерією, ботулізмом. Міастенічний синдром може також розвиватися при захворюваннях ендокринної системи — хворобі Кушинга, Аддісона, захворюваннях щитоподібної залози. Крім того, прийом деяких медикаментів іноді провокує розвиток або погіршує перебіг міастенії. До них належать антибіотики (аміноглікозиди, ампіцилін, ципрофлоксацин, еритроміцин, канаміцин), кардіологічні препарати (прокаїнамід, пропранолол, верапаміл), α -інтерферон і деякі інші.

Клінічний досвід свідчить, що першими з хворими дітьми, які страждають на міастенію, зазвичай зустрічаються педіатри та офтальмологи. Тому скарги пацієнтів на періодичне опущення однієї або обох повік, двоїння в очах, труднощі при ковтанні, підвищену стомлюваність при ходьбі, особливо наростаючі ближче до кінця дня, повинні викликати настороженість щодо цього захворювання. Під кінець хотілося б підкреслити, що рання діагностика міастенії в дітей можлива тільки при співпраці педіатра, офтальмолога і невролога.

Лікування міастенії в педіатричній популяції розділяють на консервативне й оперативне. Огляд актуальних терапевтичних можливостей представлено в табл. 14.

Таблиця 14. Лікування міастенії в дітей

Напрямок лікування	Рівень доказовості
Антихолінергічні препарати	Сила рекомендацій — 1; достовірність доказів — В
Кортикостероїди	Сила рекомендацій — 2; достовірність доказів — В

Напрямок лікування	Рівень доказовості	Коментар
Консервативне лікування		
Інші види тривалого імунотерапії	Сила рекомендацій — 1; достовірність доказів — В	Азатиоприн можна застосовувати в комбінації зі стероїдами або як монотерапію. Початкова доза — 50 мг/добу і до 100–200 мг/добу разом із підтримуючою дозою преднізолону. Циклоспорин можна призначати при непереносимості азатиоприну. Циклофосфамід застосовується при дуже тяжкому перебігу хвороби. Пульс-терапія високими дозами метилпреднізолону застосовується в дітей з
Плазмаферез і/чи людський імуноглобулін	Сила рекомендацій — 1; достовірність доказів — В	Плазмаферез застосовується для лікування міастенічних кризів, а також для пре- і післяопераційної підтримки. Ефект від внутрішньовенного застосування імуноглобулінів спостерігається через 3–4 дні й
Оперативне лікування		
Тимектомія	Сила рекомендацій — 2; достовірність доказів — С	Застосовується як основний метод тривалого лікування, особливо в дітей з високим ризиком розвитку ускладнень лікування антихолінестеразними препаратами, кортикостероїдами або іншими видами імунотерапії. Показаннями для оперативного лікування є злаякісна форма; прогресуюча форма. При локальних формах міастенії до оперативного лікування підходять вибірково. Протипоказання для

Найтяжчий перебіг міастенії спостерігається у дітей з дисембріогенезу (кістково-м'язові дисплазії, аномалії розвитку центральної нервової системи), нейроендокринними порушеннями (дитяче фалло-скропері-аварія), гіперпластичними станами підшлункової залози, незрілістю лімфоїдної системи носоглотки (важкий тонзиліт, фарингіт), бронхообструктивним синдромом та іншою супутньою патологією. У хлопчиків із дебютом захворювання в препубертатному періоді й регресом симптомів міастенії до кінця пубертату, як правило, відзначаються стійкі ремісії.

Вибір правильної тактики лікування дає можливість досягти позитивного ефекту (стійкої повної або часткової ремісії на фоні прийому медикаментів або без них) у 80% дітей, хворих на міастенію. Однак дотепер не існує методів прогнозу перебігу захворювання та специфічних патогенетичних методів лікування міастенії в цій популяційній групі.

12. МІАСТЕНІЧНИЙ СИНДРОМ ЛАМБЕРТА-ІТОНА

У 1953 році Anderson et al. описали 47-річного пацієнта із прогресуючою м'язовою слабкістю і зниженими сухожильними рефlekсами. Після хірургічного видалення виявленого супутнього дрібноклітинного раку легень (ДКРЛ) стан хворого виражено поліпшився. Через кілька років

падків із специфічним електрофізіологічним патерном і дотепер ґрунтується на електрофізіологічних критеріях діагностики захворювання значно поглибилися. Поліпшення обізнаності лікарів про патогенез патогенних антитіл до потенціал-залежних кальцієвих каналів згаданого типу при ДКРЛ забезпечило етіологічне розуміння асоціації МСЛІ і непухлинний варіант (НП-МСЛІ). Валідна Г

МСЛІ належить до рідкісних розладів серед 100-мільйонної частини населення. Проте, наприклад, серед корейців поширеність становить 3,42 випадки на 100 тисяч осіб, що уражено паранеопластичного різновиду. В цій популяції становлять 65% усіх хворих на міастенію першого пікового віку початку хвороби. У чоловіків статевий розподіл МСЛІ близький до нормального (HLA-B8-DR3). Цей гаплотип пов'язаний з високим ризиком захворювання осіб із НП-МСЛІ, проте, порівняно з нормою, у молодим віком початку (як при м'язовій слабкості) відігравати певну роль при МСЛІ асоціації з раком легень. Виявлено зростання ризику аутоімунних захворювань

12.2. Асоціація з пухлиною

50–60% пацієнтів із цим розладом мають асоціацію з карциномою легень із високим ризиком захворювання. Хоча в таких хворих описані й інші види раку, статистично стаття є згадки про зв'язок МСЛІ з раком простати, тимомою і лімфопрліфічним пухлинним поєднанням карциноми простати і дрібноклітинними, а міастеноподібні пухлини простати залишається також найпоширенішим синдромом — іншому паранеопластичному синдрому пацієнтів із тимомою в двох розвинених країнах хіміотерапії. Зв'язок між останнім синдромом незрозумілим — серед 15 осіб, описаних у статті між початком міастеноподібних симптомів

12.3. Діагностика

Діагноз МСЛІ ґрунтується на актуальності клінічних, серологічних досліджень. Клінічна картина захворювання проксимальних

відділів кінцівок, вегетативні прояви і арефлексію. Першими ознаками захворювання є зазвичай слабкість м'язів проксимальних відділів ніг (80% випадків), на цьому фоні швидко розвивається слабкість рук. Згадана слабкість поширюється від проксимальних до дистальних відділів, залучаючи стопи і кисті, і в краніальному напрямі, зрештою сягаючи зони моторної іннервації черепно-мозкових нервів (рис. 8).

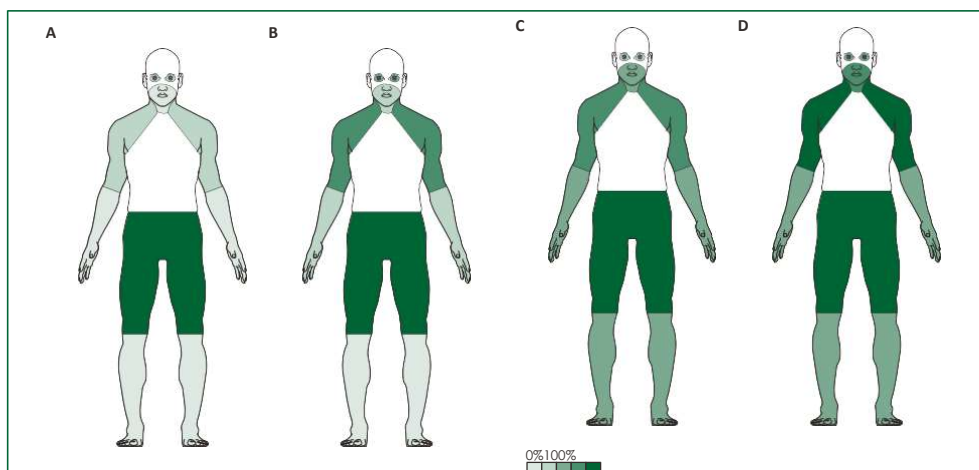


Рисунок 8. Поширення рухових симптомів у пацієнтів із НП-МСЛі і МСЛі, асоційованим із ДКРЛ. Частота симптомів на 3-му місяці (А) і 12-му місяці (В) при НП-МСЛі, а також на 3-му місяці (С) і 12-му місяці (D) при МСЛі, асоційованому із ДКРЛ. Відсотки відображають приблизну

пропорцію хворих, котрі мають рухові симптоми в межах згаданого діапазону часу.

Джерело — Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. Lancet Neurol. 2011 Dec;10(12):1098-107.

Швидкість прогресування набагато більш виражена при МСЛі, асоційованому із ДКРЛ, порівняно з непухлинним різновидом. Частота окорухових симптомів коливається в діапазоні 0–80%, а бульбарних проявів — 5–80%, залежно від розмірів вибірки. Хоча в літературі описано окремі випадки ізольованих окорухових симптомів, майже всі хворі, що мають їх або ізольовану дихальну недостатність, також демонструють при обстеженні генералізовану слабкість. На відміну від міастенії, при МСЛі ізольована зовнішня офтальмоплегія залишається нетиповою.

12.3.1. Вегетативна дисфункція

Вегетативні симптоми є ще одним ключем для діагностики МСЛі, вони досить гетерогенні, але переважно не інвалідизуючі. Частота згаданих проявів сягає 80–96%, хоча в деяких локальних дослідженнях (наприклад японських) повідомляється про нижчі показники (близько 30%). У великих міжнародних когортах частота автономних порушень становила 66% в інтервалі 3-х місяців від початку захворювання і 91% у загальній групі. Найчастіший симптом — сухість у роті (ксеростомія), після нього — еректильна дисфункція в чоловіків і закрепи. Менш частими є ортостатична гіпотензія, ніктурія, сухість в очах (ксерофтальмія) і зміни потовиділення.

12.3.2. Сухожильні рефлекс

У хворих із МСЛі часто знаходять знижені або відсутні сухожильні рефлекс. Специфічною,

хоч і не дуже чутливою ознакою є короткотермінове відновлення цих рефлексів після серійного скорочення м'язів. Він не супроводжується сухожильних рефлексів. Саме тому потрібного відпочинку.

12.3.3. Неправильний діагноз і диференціальна діагностика

МСЛІ часто починається із легкої слабості в проксимальних відділах ніг, тоді як в ініціальній клінічній картині міастенії домінують птоз і диплопія. Клінічний патерн першого стану є менш специфічним і порівняно із міастенією його важче розпізнати. Тому частою є затримка у встановленні остаточного діагнозу МСЛІ, особливо, непухлих форм. Згідно з висновками двох досліджень, така затримка становить у середньому 4 місяці при МСЛІ, асоційованому з ДКРЛ, і 19 місяців при НП-МСЛІ. Причиною цього є неспецифічний початок у більшості пацієнтів — легка симетрична слабкість у проксимальних відділах кінцівок із повільним прогресуванням. В одному спільному англо-голландському дослідженні відсоток хворих, котрим спочатку поставили неправильний діагноз, сягав 58%. Найчастіше МСЛІ плутають із міастенією, особливо при залученні окорухових м'язів. При останній симптоматиці офтальмоплегії виявляються в 90% випадків, тоді як при МСЛІ — лише в 5% хворих. Загалом при міастенії м'язова слабкість поширюється у каудальному напрямі (при параміастенічних станах на фоні паранеоплатичного синдрому — навпаки), також у таких пацієнтів немає вегетативної дисфункції і зниження сухожильних рефлексів.

Проксимальна симетрична м'язова слабкість характерна для міопатій, особливо — міозиту з тільцями включення в осіб похилого віку. Біль і підвищення рівня креатинфосфокінази крові нетипові для МСЛІ, більше — для міозиту. В такому аспекті для підтвердження діагнозу першого стану важливим є наявність вегетативних симптомів. Хворі із стенозом спинномозкового каналу часто мають слабкість м'язів нижніх кінцівок, але дещо іншу часову еволюцію симптомів. Інколи при МСЛІ відзначають труднощі при вставанні з крісла, що може нагадувати ранні стадії хвороби Паркінсона, або «паркінсонізму нижньої половини тіла». Оскільки при описі власних відчуттів пацієнт часто агравує тяжкість стану, порівняно з тим, що виявляють при об'єктивному обстеженні, не слід виключати депресивний або психосоматичний розлад.

У деяких хворих симптоматика розвивається підгостро. В поєднанні із певними змінами при електрофізіологічних дослідженнях лікар може підозрювати нейропатію, СГБ або БАС. Проте пацієнти із МСЛІ не мають сенсорних симптомів або болю і, на відміну від гострої автоімунної полінейропатії, не демонструють зростання вмісту білка в лікворі. Що стосується БАСу, то це захворювання супроводжується набагато вираженішою атрофією, часто — асиметричне і переважно починається з верхніх кінцівок.

12.3.4. Електронейроміографія

Серійна стимуляція нерва (ССН)

належить до електрофізіологічних діагностичних методів вибору при МСЛІ. В таких хворих ініціальна амплітуда складного м'язового потенціалу дії (СМПД) вже низька і навіть знижується при низькій частоті стимулювання (2–5 Гц). При МСЛІ згасання СМПД (декремент) може виявлятися і при низьких частотах — 0,1 Гц. Якщо воно перевищує понад 10%, то вважається патологічним; така ситуація трапляється в 94–98% хворих осіб. Разом з тим це не вважається специфічним проявом, оскільки пацієнти із міастенією також демонструють згадане згасання. Для диференціації між міастенією і МСЛІ здійснюють високочастотну стимуляцію (50 Гц), бажано після фізичного навантаження. Зростання амплітуди СМПД (інкремент) більш ніж на 100% є ненормальним, воно дуже короткотривале і найвище, якщо подразник наноситься відразу після припинення скорочення м'яза. При МСЛІ чутливість такої модифікації ССН становить 84–96%, а специфічність — 100%. Високочастотна стимуляція має подібну чутливість, проте дуже болюча. Поріг зростання СМПД в 60% вважається достовірним, оскільки при цьому підвищується чутливість (до 97%) і специфічність (до 99%), що принципово для розрізнення із міастенією.

ОВ-НМГ може бути дещо чутливішою порівняно із ССН, проте вона вимагає технічного

12.3.5. Антитіла до ПЗКК

Антитіла до ПЗКК типу P/Q відповідальні за клінічні прояви МСЛІ, їх виявляють у 85–90% таких хворих, а при асоціації міастенічного синдрому із ДКРЛ цей показник сягає 100%. Для створення тестової системи ПЗКК типів P/Q та N екстрагуються із мозку ссавців і маркуються з допомогою ω -конотоксину. Імунопреципітація маркованих каналів антитілами в сироватці пацієнтів із МСЛІ генерує чутливу взаємодію, котра є діагностично винятково точною. Антитіла до N та L типів ПЗКК

наявні у 25–40% осіб з МСЛІ, але серед останніх практично завжди наявні антитіла ПЗКК типу P/Q. Недавно розроблено альтернативну діагностичну систему, де використовують отруту павуків

ω -фонетоксин, котрий маркує ПЗКК типів P/Q та N до екстрактів мозочка щурів. Проте знижена чутливість у 84% пацієнтів із клінічно чітким ДКРЛ робить цей метод менш придатним.

Антитіла до ПЗКК типу P/Q є високоспецифічні при згаданому типі раку, водночас їх виявляють в 1–4% хворих на ДКРЛ без неврологічних проблем. Аналогічно ці антитіла також існують у сироватці та лікворі невеликої кількості пацієнтів із підгострою мозочковою атаксією, комбіновану з клінічними проявами МСЛІ або без неї, на фоні асоційованого ДКРЛ.

ПЗКК є комплексним білком, що включає багато підодиноць. Пороутворююча підодиноця α_1 відповідає за біохімічні й електрофізіологічні характеристики даного класу каналів, тому пошук імунодомінантних антигенних сайтів зосереджений саме на ній. Використовуючи твердофазний імуноферментний аналіз і вестерн-блотинг, антитіла до епітопів лінійного пептиду, котрі походять із

специфічних позаклітинних зон, зокрема зони S5-6 доменів II і IV підодиноці α_1 , були виявлені в 50% пацієнтів з МСЛІ і 5% осіб з контрольної групи. Крім того, антитіла, що розпізнавали домен IV, були поширенішими при НП-МСЛІ (37,5%), порівняно із ДКРЛ-асоційованим варіантом (4,6%). Приблизно в 40% хворих із МСЛІ існують антитіла до β -підодиноці, але оскільки вона майже повністю внутріш-

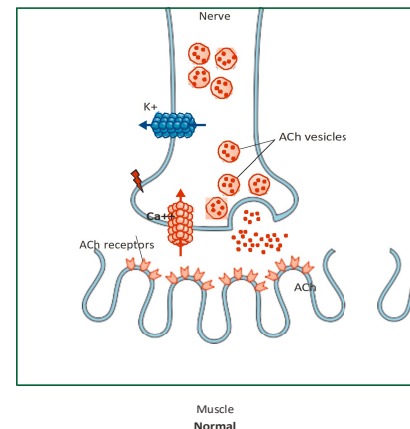
ньоклітинна, то роль цих антитіл вважається вторинною щодо основного хворобливого процесу.

12.4. Патофізіологія

Патогенетична роль антитіл до ПЗКК типу P/Q в таких хворих цілком ймовірна, оскільки цей антиген наявний при ДКРЛ і в нейро-м'язових синапсах. Мішень для автоантитіл — ПЗКК пресинаптичної терміналі нерва згаданих синапсів і поверхня ДКРЛ. Автоімунний чинник залишається принциповим, оскільки описано пасивне передавання захворювання від матері до новонародженого, що мало за наслідок скороминущу слабкість у неонатальному періоді. Пасивна передача людських автоантитіл до мишей також індукує розвиток захворювання. Активна імунізація пептидами спричиняє МСЛІ-подібні симптоми у щурів. Миші з мутаціями гена ПЗКК типу P/Q демонструють деякі електрофізіологічні характеристики МСЛІ. Клінічно останній сумірний із автоімунним розладом, оскільки такі хворі добре відгукуються на імуномодулюючу терапію.

12.4.1. Функціональні дослідження

Автоімунна причина МСЛІ була встановлена в серії експериментальних досліджень щодо пасивного переносу, коли мишам вводили сироватку або IgG від хворих на МСЛІ, після чого в тварин виявляли певні електрофізіологічні та морфологічні зміни, типові для пацієнтів. У мишей виявлено зменшення дискретного вмісту, який представляє кількість везикул ацетилхоліну, що виділяються під дією одного нервового імпульсу, щодо концентрації іонів позаклітинного кальцію — це вказує на функціональний ефект щодо пресинаптичних ПЗКК.



Аналогічно виявляється зниження кількості деяких дослідників, є морфологічною можна думати, що при МСЛІ IgG індукує потік кальцію при деполаризації й при МСЛІ-похідний IgG однаково ефективний, тому можна думати, що останній при обов'язковим. Це збігається з результатом відсутність відкладень комплексу в бі-

Рисунок 9. Патофізіологія МСЛІ та ефекти симптоматичного лікування.

(А) Нормальна деполяризація пресинаптичної нервової терміналі з допомогою іонних каналів спричиняє посилення потоку іонів кальцію і скорочення м'яза. (В) При МСЛІ антитіла до ПЗКК блокують потік кальцію, що приводить до зниження вивільнення везикул з ацетилхоліном

із пресинаптичної мембрани. Внаслідок цього менша кількість медіатора доступна для зв'язування з постсинаптичними ацетилхоліновими рецепторами. (С) Лікування 3,4-діамінопіридином блокує потік іонів калію назовні, пролонгуючи тривалість деполяризації. Внаслідок цього патологічно уражені кальцієві канали залишаються довше відкритими, посилюючи потік кальцію всередину клітини і його внутрішньоклітинну концентрацію, що сприяє злиттю ацетилхолінових везикул із пресинаптичною мембраною і вивільненню нейромедіатору.

ACh — ацетилхолін; 3,4-DAP — 3,4-діамінопіридин; Ca^{++} — іони кальцію; K^+ — іони калію.
Джерело — Tifulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ, Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2011 Dec;10(12):1098-107.

Komai et al. засвідчили, що в 6-ти з 10-ти щурів, активно імунізованих короткими пептидами, похідними з позаклітинної ділянки (домен 3) під-одиниці α_1 ПЗКК, виявляються певні риси МСЛІ, включаючи зниження дискретного вмісту, полегшення високочастотної нервової стимуляції і помірну слабкість.

Засвідчено, що ці канали пов'язуються із β -ламініном, підтримуючи активні зони пресинаптичної мембрани. В мишей із мутаціями, що перешкоджають цим зв'язкам, наявна втрата агрегації згаданих зон, що типово для МСЛІ. Разом з тим не відзначено характерних клінічних і електрофізіологічних змін. Мутації гена *SACNA1A*, який кодує α -підоддиницю ПЗКК типу P/Q, спричиняють геміплегічну мігрень або епізодичну атаксію 2 типу. В обох станах атаксія є елементом клінічного спектра. Це не дивно, оскільки ці канали також експресуються на клітинах Пуркінє в мозочку. Церебелярна дегенерація виявляється в невеликої кількості хворих на МСЛІ, особливо асоційованого з ДКРЛ. У мишей із мутацією *SACNA1A* також виявляють атаксію, помірну слабкість і електрофізіологічні зміни, типові для дисфункції нейро-м'язового синапсу. Патоморфологічне дослідження свідчить про виражене зниження кількості ПЗКК типу P/Q в мозочку у хворих із МСЛІ та паранеопластичною дегенерацією мозочка, порівняно з контролем і пацієнтами з МСЛІ без ураження ЦНС. Залишається невідомим, чому імунна реакція поширюється до головного мозку лише в дуже невеликої кількості цих хворих.

12.4.2. Серонегативні форми МСЛІ та залучення інших антитіл

У 10–15% хворих на МСЛІ не виявляють антитіл до ПЗКК типу P/Q. Nakao et al. вивчали когорту з 17 серонегативних осіб із клінічно чітким захворюванням. Клінічний фенотип був дуже близьким до серопозитивних пацієнтів, разом з тим частота ДКРЛ в цьому випадку становила лише 12% порівняно із 60–70% в серопозитивній групі. Електрофізіологічні прояви були більш-менш аналогічні. Пасивне перенесення сироватки від серонегативних хворих до мишей спричиняло загалом типові електрофізіологічні прояви, які виявлялися при перенесенні сироватки від серопозитивних осіб. Можливо, серонегативні форми МСЛІ можуть спричинятися тими самими антитілами, але при низьких

підпорогових концентраціях, або антитілами до епітопу ПЗКК, який не розпізнається сучасними діагностичними методиками. Існує альтернативна точка зору, що згадані варіанти захворювання ви-кликаються антитілами до зовсім інших молекул, хоча загалом генерують сумірний фенотип розладу. Автоантитіла до інших білків ситуативно описані в пацієнтів із МСЛІ. В декількох дослідженнях повідомляється про виявлення антитіл до синаптоагміну — білка синаптичних везикул, який частково взаємодіє із синаптичною поверхнею при екзоцитозі, причому як у ПЗКК-серопозитивних, так і ПЗКК-серонегативних пацієнтів. Takatori et al. зауважили, що в деяких щурів, активно імунізованих короткими пептидами, похідними від синаптоагміну, виявляються електрофізіологічні зміни,

близькі до тих, що виявляються у пацієнтів із МСЛІ.

Мускаринові холінергічні рецептори m1 (AChRm1) виявляються в нейро-м'язових синапсах, де модулюють холінергічну нейротрансмісію. Застосовуючи вестерн-блотинг, антитіла до них були виявлені в 14 із 20 ПЗКК-позитивних пацієнтів та 5 із 5 ПЗКК-негативних з МСЛІ, а також у 7 із 23 пацієнтів із М.

Антитіла до SOX1 виявлені у 65% осіб із ДКРЛ-асоційованим МСЛІ та 22–23% хворих на ДКРЛ (із анти-Hu-синдромом та без нього), але лише в 5% пацієнтів із НП-МСЛІ. Білок SOX1 є елементом високомобільної групи протеїнів із надродина транскрипційних факторів розвитку; ймовірно, він запобігає диференціації нейрональних клітин-попередників. В нормі він інактивується відразу після народження, але його виявляють у деяких типах пухлинних клітин. Залишається невідомим, чому більше пацієнтів із ДКРЛ-асоційованим МСЛІ мають антитіла до SOX1 порівняно із анти-Hu- синдромом або ізольованим ДКРЛ, хоча це може вказувати на генетичну схильність. Антитіла HuD пов'язані із анти-Hu синдромом і ДКРЛ, вони наявні в 30% осіб із ДКРЛ-асоційованим МСЛІ, але не мають додаткової діагностичної цінності порівняно з антитілами до SOX1.

Немає достатніх доказів щодо патогенності згаданих антитіл, хоча деякі з них можуть бути доречні для виявлення певних типів пухлин. Релевантність антитіл, виявлених з допомогою твердофазного імуноферментного аналізу і вестерн-блотингу, залишається нез'ясованою.

12.5. Прогнозування і скринінг

Скринінг з приводу ДКРЛ дуже важливий, оскільки він впливає на лікування і прогноз хворих на МСЛІ. Пацієнти з варіантом останнього, асоційованим із раком легень, більш ймовірно матимуть обмежену форму онкопроцесу порівняно із ДКРЛ без МСЛІ (65% на противагу 39%), ймовірно, внаслідок раннього виявлення. Клінічні симптоми цього нейро-м'язового розладу майже завжди наявні перед детекцією ДКРЛ, хоча часто вони легкі й неспецифічні. Діагноз останнього передуює розпізнаванню МСЛІ лише в 6% випадків.

У більшості хворих діагноз МСЛІ спонукає лікаря шукати рак легень, оскільки лише деякі пацієнти з презентуючими неврологічними проявами матимуть легеневі симптоми, та й вони зазвичай переважно будуть слабвиражені. При скринінгу ДКРЛ виявляють у 91% пацієнтів через 3 місяці і в 96% через 1 рік після встановлення діагнозу МСЛІ. Усі хворі, в яких ця форма раку виявлялася в

інтервалі більш ніж 2 роки після констатації МСЛІ, зазнавали неякісного скринінгу (рентгенографія органів грудної клітки, КТ низької якості або лише одиничний скринінг). Багато факторів впливають

на ризик виникнення ДКРЛ серед пацієнтів із цим міастеноподібним станом — похилий вік, чоловіча стать, зниження маси тіла, куріння в анамнезі. Швидкий розвиток клінічних симптомів МСЛІ після їх виникнення також переважно характерний для його варіанта, пов'язаного з ДКРЛ. В серологічному аспекті підвищена ШОЕ, змінена лейкограма і наявність антитіл до SOX1 є маркерами онкогенного МСЛІ, а HLA-B8 і HLA-DR3 типові для НП-МСЛІ. Разом з тим наявність антитіл до SOX1 в цих

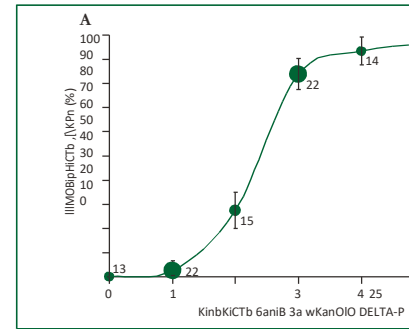
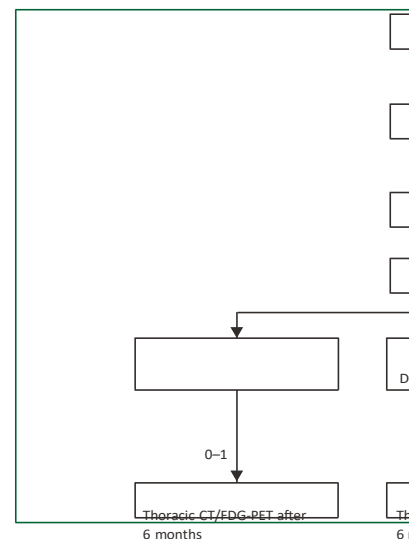


Рисунок 10. Прогностична ймовірність виживання пацієнтів з міастеноподібним станом та раком легень, оцінена за допомогою методу додавання балів. Розміри точок на графіку пропорційні кількості пацієнтів. Джерело — Titulaer MJ, Lang B, et al. Clinical characteristics to therapy

Всіх таких хворих, навіть із низькою ймовірністю виживання, слід проводити скринінг із застосуванням торакальної рентгенографії грудної клітки не частіше ніж раз на рік. При негативних результатах скринінгу його проводять через 3–6 місяців, залежно від



хворих
их

Normal

має специфічність 95%, проте чутливість — лише 65%. Запропонований предиктивний алгоритм для ДКРЛ-асоційованого МСЛІ з урахуванням наявності куріння та HLA-B8 має добру чутливість і специфічність (83% і 86% відповідно), проте він не придатний для контрольного скринінгу. Тому було здійснено мультिवаріантний аналіз когорти голландських пацієнтів (понад 100 осіб), прогностичні показники яких були апробовані й екстрапольовані також на аналогічну групу британських пацієнтів із МСЛІ. Шкала DELTA-P, видозмінена на основі цього дослідження, виявилася простою, чутливою, специфічною і легкою в застосуванні. Ймовірність ДКРЛ при діагностуванні МСЛІ визначити реально, і вона коливається від 0,2–6% (0–1 бал шкали DELTA-P) до 83,9–100% (3–6 балів) (рис. 10).

NT-LEMS

NT

Рисунок 11. Структурна схематика ДКРЛ — дрібноклітинний рак легкого.

Ітона;
ФДГ-ПЕТ — позитронно-емісійна томографія;
НП — непухлинний (варіант МСЛІ);
Lambert-Eaton myasthenic syndrome.

Lancet Neu

12.6. Лікування

Першим вибором для симптоматичного лікування пацієнтів із МСЛІ є 3,4-діамінопіридин. Узагальнений терапевтичний алгоритм при цьому стані згідно з сучасними директивами представлено на рис. 12. В останньому кохрарівському огляді опубліковано результати двох рандомізованих контрольованих досліджень, котрі загалом включали 54 хворих. У всіх них повідомлялося про поліпшення болів м'язової сили, міометричних вимірів кінцівки й амплітуди СМПД після лікування. Загалом 3,4-діамінопіридин переноситься добре, найчастішими побічними ефектами були поколювання навколо рота і парестезії пальців, інколи — диспепсичні феномени. Найпоширенішим серйозним ускладненням від препарату є судомні напади — їх ризик дозозалежний і зростає при досягненні добової дози 100 мг. В літературі описано випадок надшлуночкової тахікардії при ятрогенній інтоксикації медикаментом (доза 360 мг) та інфаркт міокарда з летальним наслідком через кілька тижнів після початку лікування, однак причинно-наслідковий зв'язок тут залишається незрозумілим. Подовження комплексу QT на ЕКГ часто згадують як можливий побічний медикаментозний ефект, хоча за даними одного дослідження воно виявлялося лише в 1 із 27 пацієнтів. Раніше вважалося, що 3,4-діамінопіридин діє шляхом блокування потенціал-залежних калієвих каналів, пролонгуючи потенціал дії на терміналях рухових нервів і час відкриття ПЗКК. Проте останні результати дають підстави думати, що амінопіридини можуть також потенціювати нейро-м'язову передачу, безпосередньо діючи на β-підоддиницю ПЗКК. Гуанідин і піридостигмін також застосовувалися в лікуванні МСЛІ за відсутності 3,4-діамінопіридину. Ці сполуки вивчали в невеликих відкритих, але не клінічних дослідженнях. Деякі хворі відзначають поліпшення від доповнення піридостигміну до 3,4-діамінопіридину. Невелике перехресне дослідження внутрішньовенного застосування піридостигміну не засвідчило додаткових переваг від цього агента.

Якщо 3,4-діамінопіридин задовільно не потрібне. Якщо ж симптоматика не поліпшується, переднізолон і азатіопридин ретроспективному дослідженні, комбінованого лікування, наприклад цисплатин і етопозид. Якщо після застосування преднізолону лікування протипоказане при ДКРЛ-повідомили про достовірне поліпшення людського імуноглобуліну внутрішньовенно пацієнтів з тяжкою м'язовою слабкістю, більшість таких хворих респондує на преднізолоном та азатіоприном як на основну терапію плазмаферезу або додаткових імуносупресивних препаратів.

12.7. Майбутні напрямки

Оптимізація скринінгу при МСЛІ, лікування з обмеженими побічними ефектами, наприклад судомні напади, є доцільною за умов застосування препарату. Можливе поліпшення в подальшому може бути досягнуте при застосуванні комбінованої терапії 3,4-діамінопіридину з піридостигміном. Потрібні великі клінічні дослідження.

Хоча клінічне розпізнавання МСЛІ не має чітких радіологічних підходів. Радіоімуносцинтиграфія ПЗКК, мають добру чутливість (85–90%) для виявлення радіоактивних епітопів, а надійні результати надає лабораторного працівника.

Існує дуже багато запитань щодо патогенезу каналопатії. Слід прояснити типологію серонегативної форми МСЛІ, яка має незрозумілою роль антитіл до ПЗКК у розвитку дегенерацією мозочка.

Хворі з ДКРЛ-асоційованим МСЛІ можуть бути онкохворими без неврологічних дисфункцій ПЗКК. Клінічна значущість таких антитіл до ПЗКК можна сказати про поліпшене виживання, чи представляє більш фундаментальні факторами чи представляє більш фундаментальні факторами чи представляє більш фундаментальні факторами чи представляє більш фундаментальні факторами.

Як і з багатьма іншими аутоімунними захворюваннями, фактори запускають ініціацію МСЛІ. Імунна реакція проти антигенних комплексів, утворення аутоантитіл, а останні перешкоджають спричиняють неврологічний дефект. Механізм реакції не визначений. Чіткі діагностичні критерії стану роблять МСЛІ ідеальним кандидатом для механізмів, так і імунології раку.

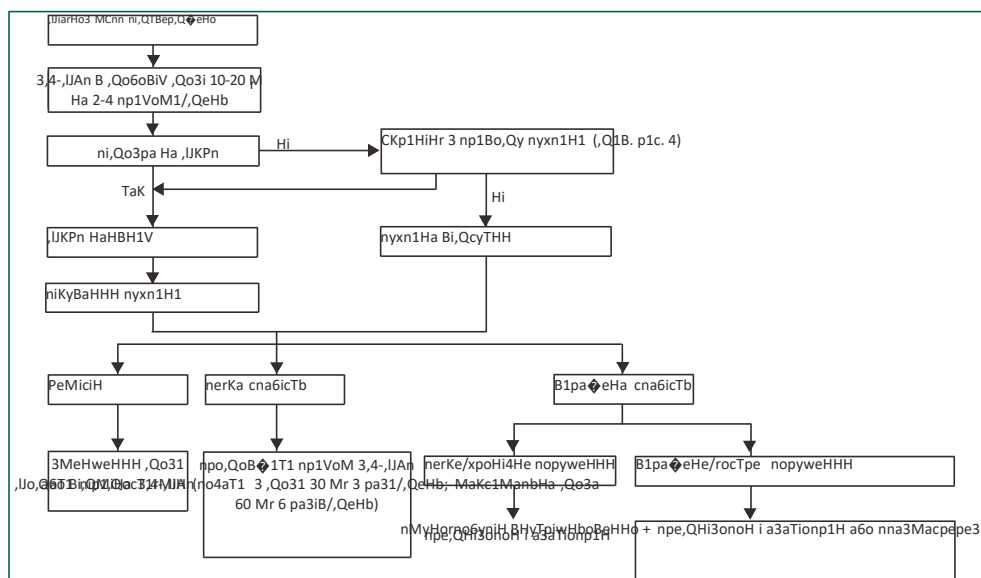


Рисунок 12. Схема лікування МСЛІ. МСЛІ — міастенічний синдром Ламберта-Ітона; 3,4-DAP — 3,4-діамінопіридин; ДКРЛ — дрібноклітинний рак легень. Джерело — Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2011 Dec;10(12):1098-107.

ДОДАТОК 1

**АМЕРИКАНСЬКІ ДИРЕКТИВИ ЩОДО ЛІКУВАННЯ МІАСТЕНІЇ (2016 р.)**

Розроблені міжнародною групою експертів під егідою Міастенічної асоціації США (MGFA) та опубліковані за сприяння Американської академії неврології (скорочений виклад)

1. Вступ

Набута міастенія — розлад нейро-м'язової передачі, що розвивається внаслідок взаємодії автоантитіл із компонентами нейро-м'язового синапса — AChR. Її частота коливається в діапазоні 0,3–2,8 випадку на 100 тис. населення; згідно з оцінками, кількість таких пацієнтів глобально перевищує понад 700 тис. осіб.

Все ширше застосування імуномодулюючих агентів стало важливим фактором, котрий останніми роками поліпшив прогноз міастенії. Різні терапевтичні підходи слід зважувати в контексті індивідуальних чинників пацієнтів.

2. Симптоматичне та імуносупресивне лікування міастенії

1. Піридостигмін має бути елементом ініціального лікування більшості пацієнтів із міастенією. Його дози оптимізуються згідно з вираженістю симптомів. Можливість відміни цього препарату є індикатором того, що в хворого досягнуто терапевтичних цілей і можна поступово зменшувати інтенсивність інших методів лікування. Стероїдна або імуносупресивна терапія має застосовуватися у всіх випадках міастенії, в котрих не досягнуто терапевтичних цілей після адекватного випробування піридостигміну.
2. Монотерапію нестероїдним імуносупресором слід призначати, коли кортикостероїди протипоказані або небажані. Нестероїдний імуносупресорний агент спочатку застосовують з кортикостероїдами, якщо ризик стероїд-індукованих побічних ефектів високий, ґрунтуючись на наявності коморбідних станів. Його додають до глюкокортикоїдів, коли:
 - a. Розвиваються побічні стероїдні ефекти, котрі лікуючий лікар вважає серйозними;
 - b. Реакція на адекватні дози кортикостероїдів невідповідна;
 - c. Дози кортикостероїдів зменшити неможливо через рецидив симптомів.
3. Нестероїдні імуносупресори, котрі можна застосовувати при міастенії, — азатиоприн, циклоспорин, мікофенолат мофетил, метотрексат і такролімус. При виборі конкретного агента необхідно брати до уваги такі чинники:
 - a. Наявні значні варіації щодо вибору конкретного медикаменту цього класу, оскільки в літературі мало інформації про їх порівняння;
 - b. Експертні консенсусні висновки і докази деяких рандомізованих контрольованих досліджень підтримують застосування азатиоприну як препарату першого ряду при міастенії;
 - c. Докази рандомізованих контрольованих досліджень підтримують призначення циклоспорину при міастенії, але потенційні серйозні побічні ефекти та міжмедикаментозні взаємодії обмежують його застосування;
 - d. Хоча доступні рандомізовані контрольовані дослідження не підтримують застосування мікофенолату і такролімусу при міастенії, обидва агенти широко призначаються і включені в деякі національні директиви з лікування міастенії.

4. Хворих з рефрактерною міастенією з статним досвідом лікування цього рефрактерній міастенії можливі такі:
 - a. Постійні внутрішньовенні введ.
 - b. Циклофосфамід;
 - c. Ритуксимаб, докази на користь консенсусу ще не досягнуто.
5. Дозування і тривалість лікування імуносупресорів:
 - a. Якщо у хворого досягнуто цілей, дозу поступово знизити. В багатьох випадках глюкокортикоїдів може сприяти досягненню цієї оптимізацію дози.
 - b. Для нестероїдних імуносупресорів протягом 6 місяців — 2 років досягнути ефекту. Її оптимізацію слід проводити.
 - c. Зниження дози імуносупресорів після повторного її нарощення. Ризик рецидиву з кожного зниження дози; зазвичай прийом імуносупресорів.
 - d. Зазвичай прийом імуносупресорів.
6. Слід проводити моніторинг хворих на міастенію застосування імуносупресорів. При ускладненні ситуації, коли згадані ускладнення, слід звернутися до спеціаліста з труднощі пацієнту.

3. Імуноглобулін внутрішньовенний

1. Імуноглобулін внутрішньовенний короткотермінового лікування (наприклад, недостатність або дисфагія); в тяжкому вираженому бульбарному синдромі, коли іншій шлях лікування недостатньо ефективний, профілактики або мінімізації загострень.
2. Вибір між плазмаферезом та призначенням імуноглобуліну при тяжкій генералізованій формі міастенії ймовірно, однакова.
3. При тяжкій генералізованій формі міастенії ймовірно, однакова.
4. Ефективність імуноглобуліну менш ефективна, ніж плазмаферезу.
5. Плазмаферез може бути ефективнішим, ніж імуноглобулін.
6. Застосування імуноглобуліну як альтернативи рефрактерною формою захворювання призначення імуносупресорів.

4. Загрозливий або розгорнутий мас

Загрозливий або розгорнутий мас — це надзвичайно важка форма міастенії, яка характеризується швидким прогресом симптомів, невідкладного, так і підтримуючого лікування. Хоча холінергічний криз нині є рідкісним, його лікування медикаментів не може бути повністю ефективним. Також ці ліки посилюють слизову секрецію, що може погіршувати функції дихання.

Основою лікування міастенічного кризу є плазмаферез та інфузії імуноглобуліну.

1. Загрозливий криз потребує госпіталізації і ретельного спостереження за дихальними і бульбарними функціями, при прогресуванні — переведення у відділення інтенсивної терапії.

2. Плазмаферез та імуноглобулін використовуються для короткотермінового лікування загрозливого і розгорнутого міастенічного кризу та у хворих з вираженими дихальними та бульбарними розладами. Для досягнення сталого терапевтичного ефекту одночасно також починають застосувати кортикостероїди та інші імуносупресори. (Оскільки глюкокортикоїди можуть спричинити скороминуще погіршення м'язової слабкості, то бажано почекати кілька днів між застосуванням імуноглобулінів чи плазмаферезом та ініціацією стероїдотерапії).
3. Хоча клінічні дослідження свідчать, що імуноглобулін і плазмаферез однаково ефективні при міастенічному кризі, другий з них, згідно з експертними висновками, ефективніший і починає діяти швидше. Вибір між ними залежить від коморбідностей (плазмаферез не застосовують при сепсисі, а імуноглобулін протипоказаний при станах гіперкоагуляції, нирковій недостатності та алергічних реакціях) та інших чинників, включаючи доступність. При прийнятті рішення щодо вибору конкретного методу слід пам'ятати про вищий ризик гемодинамічних ускладнень, а також технічних ускладнень, що стосуються венозного доступу при плазмаферезі (багато ускладнень останнього пов'язані з судинними чинниками і можуть мінімізуватися при застосуванні периферичного доступу на противагу центральному венозному).

5. Тимектомія

1. При міастенії без тимомати тимектомія виконується на вибір з метою потенційного уникнення або мінімізації тривалості й дозування імунотерапії або якщо пацієнти не відгукнулися на ініціальну імунотерапію чи мають непереносимі побічні ефекти від її застосування. Через тривалу затримку в досягненні терапевтичного ефекту від цієї процедури при міастенії вона є вибірковою. Її необхідно виконувати в стабільного хворого, який зможе перенести післяопераційний період, коли післяопераційний біль та механічні фактори можуть обмежувати функцію дихання.
2. Цінність тимектомії в лікуванні міастенічних пацієнтів у препубертатному періоді залишається незрозумілою, але її необхідно розглядати в дітей з генералізованою формою AChR+ міастенії:
 - a. Якщо реакція на піридоциклін та імуносупресивну терапію незадовільна;
 - b. Для уникнення потенційних ускладнень імуносупресивної терапії.

У дітей з підтвердженим діагнозом серонегативної генералізованої міастенії необхідно розглядати можливість вродженого міастенічного синдрому або іншого нейро-м'язового захворювання. Перед розглядом можливості тимектомії в цих пацієнтів потрібна консультація в умовах клінічного центру, що спеціалізується на нейро-м'язових патологіях.
3. За рідкісними винятками, всім хворим із міастенією на фоні тимомати останню слід хірургічно видалити. Тимектомія не завжди спричиняє поліпшення стану таких пацієнтів. Разом з пухлиною необхідно повністю видалити всю тканину тимуса. Подальше лікування тимомати визначається її позицією в гістологічній класифікації і ступенем хірургічного видалення. Не повністю видалені тимомати в післяопераційному періоді вимагають міждисциплінарного підходу (променева терапія, хіміотерапія).
4. У пацієнтів похилого віку з тимоматою або хворих з багатьма коморбідними розладами у відповідних клінічних умовах розглядають можливість застосування паліативної променевої терапії. Дрібні тимомати не потребують лікування, за винятком ситуацій, коли вони збільшуються в розмірах або стають симптомними.
5. Ендоскопічні та роботохірургічні варіанти тимектомії застосовуються все ширше, їх безпечно виконують у клінічних центрах з багатим досвідом. Дані рандомізованих контрольованих порівняльних досліджень недоступні. Результати перехресних порівнянь свідчать, що низькоінвазивні види тимектомії, ймовірно, мають такі самі результати, як і більш агресивні підходи.
6. Тимектомію розглядають у пацієнтів з генералізованою формою міастенії без наявності

антиацетилхолінових антитіл, як терапію, або з метою уникнення Актуальні докази не підтримують аргументу.

6. Ювенільна міастенія

1. Діти з набутою автоімунною очною формою міастенії, порівняно з дорослими, мають більшу ймовірність досягнути спонтанної ремісії. Отже, дітям лише з очними симптомами захворювання спочатку призначають піридостигмін. При його неефективності ініціюється імунотерапія.
2. Діти мають особливий ризик стероїдних побічних ефектів, включаючи сповільнення росту, погану мінералізацію кісток і підвищену чутливість до інфекцій (останнє — також частково внаслідок відтермінування вакцинацій). При необхідності довготермінового застосування кортикостероїдів необхідно призначати мінімальні ефективні дози.
3. При ювенільній міастенії підтримуючі плазмаферез та внутрішньовенне введення імуноглобуліну є альтернативами імуносупресивній терапії.

7. MuSK+ міастенія

1. Багато пацієнтів із MuSK+ міастенією погано реагують на антихолінестеразні препарати, а кон- венційні дози піридостигміну часто спричиняють побічні ефекти.
2. Такі хворі добре відгукуються на кортикостероїди та багато нестероїдних імуносупресорів. Вони переважно приймають преднізолон, незважаючи на одночасне застосування стероїдз- берігаючих агентів.
3. MuSK+ міастенія добре відгукується на плазмаферез, натомість інфузії імуноглобуліну є менш ефективні.
4. Ритуксимаб слід розглядати як ранній терапевтичний вибір у тих хворих, які незадовільно реагують на ініціальну імунотерапію.

8. Міастенія при вагітності

1. При міастенії планувати вагітність необхідно заздалегідь, щоб мати достатньо часу для опти- мізації міастенічного клінічного статусу і зменшення ризиків для плода.
2. Постійна міждисциплінарна комунікація між залученими спеціалістами повинна тривати про- тягом вагітності, під час пологів і в післяпологовому періоді.
3. Якщо міастенія добре контролюється до вагітності, більшість жінок можна заспокоїти щодо перебігу вагітності. Погіршення якщо й виникне, то це станеться в період перших кількох місяців після народження дитини.
4. Піридостигмін перорально є лікуванням першого ряду протягом вагітності. Внутрішньовенне застосування антихолінестеразних препаратів може стимулювати скорочення матки і проти- показане вагітним жінкам.
5. Тимектомію виконують лише після вагітності, оскільки протягом останньої ця операція не засвідчить своїх переваг.
6. Неконтрастна КТ грудної клітки безпечно виконується при вагітності, хоч і не слід забувати про радіаційні ризики для плода. За винятком крайніх показань, її все-таки слід відтермінува- ти до післяпологового періоду.
7. Преднізолон є імуносупресивним агентом вибору при вагітності.
8. Згідно з актуальною інформацією, азатіоприн і циклоспорин є відносно безпечними при вагіт- ності, якщо в цих жінок захворювання задовільно не контролюється глюкокортикоїдами. На- явні сьогодні докази свідчать, що мікофенолат мофетил і метотрексат здійснюють тератогенний вплив і тому при вагітності протипоказані. (За класифікацією FDA ці агенти належали до категорії С (циклоспорин), D (азатіоприн і мікофенолат мофетил) та Х (метотрексат). Нині цю рейтингову систему відмінено, FDA замінила її на резюме щодо ризиків застосування препарату при вагіт- ності і грудного вигодовування разом із допоміжними даними і «релевантною інформацією, ко- рисною для працівників охорони здоров'я у прийнятті рішень з використання медикаментів»).

Незважаючи на досягнутий консенсус, наявні альтернативні думки щодо призначення азатиоприну при вагітності. Цей препарат є нестероїдним імуносупресором вибору при міастенії у вагітних жінок в ЄС, але він пов'язаний із значними ризиками згідно з американськими директивами. Різниця в трактуванні медикаменту ґрунтується на невеликій кількості досліджень на тваринах і одиничних клінічних повідомленнях.

9. Плазмаферез або інфузії імуноглобуліну корисні для досягнення швидкої, хоч і тимчасової терапевтичної реакції при вагітності. Необхідно ретельно обмірковувати аспекти, що стосуються матері та плоду, зважувати ризики цих шляхів лікування на протипагу акушерським вимогам і потенційним перевагам.
10. Спонтанне фізіологічне розродження має бути метою й активно заохочуватися.
11. Сульфат магнію не рекомендують для лікування еклампсії у вагітної жінки з міастенією через блокування ним нейро-м'язових синапсів; адекватним лікуванням залишаються барбітурати або фенітоїн.
12. Всіх дітей, народжених від матерів із міастенією, слід оглядати на предмет скороминущої м'язової слабкості, навіть якщо в матері захворювання добре контрольоване, і мати швидкий доступ до неонатальної реанімаційної підтримки.

9. Дискусія

Ми розробили міжнародні директиви для лікування ювенільної та дорослої форм міастенії, використовуючи останні національні рекомендації та огляди медичної літератури. Після досягнення згоди щодо терапевтичних цілей для досягнення консенсусу було використано процес селекції. Зважаючи на варіабельність практичних патернів і доступність терапевтичних модальностей, ці директиви не є абсолютними, а також не повинні впливати на політику фінансових компенсацій за медичні послуги.

Це гнучкий документ, котрий, очевидно, вимагатиме оновлень, що відобразатимуть еволюцію в лікуванні міастенії. Незважаючи на обмеження консенсусних методів, наші директиви відображають погляди ключових клініцистів, котрі хочуть оптимізувати функціонування та якість життя таких пацієнтів, особливо в тих країнах, де національні рекомендації відсутні. Будь-які майбутні дослідження терапії міастенії, що забезпечать релевантну та актуальну інформацію, буде розглянуто для поліпшення цих директив.



БРИТАНСЬКІ ДИРЕКТИВИ ЩОДО *(скорочений виклад)*

1. Вступ

Ці директиви Асоціації британських неврологів затверджені загальними лікарями та неврологами, висновках експертів. Симптоми захворювання лікує один лікар. До лікування також можуть бути залучені інші лікарі. Директиви пропонують підходи до лікування, водночас їх можна застосовувати досить гнучко.

2. Первинний план лікування

Стаціонарне лікування: при виражених симптомах легень, дихальних симптомах або при важких очних симптомах.
Амбулаторне лікування: очні симптоми.

Очна форма: див. розділ «Лікування очних симптомів».
Генералізована форма: див. розділ «Лікування генералізованої форми міастенії».

3. Лікування очної форми міастенії

3.1. Ініціація лікування

1. Починають лікування піридостигміном з низької дози (наприклад, 30 мг на день) і збільшують дозу до досягнення оптимального ефекту.
2. Якщо пацієнт серопозитивний і він не досяг оптимального ефекту, слід розглянути можливість застосування кортикостероїдів.
3. Якщо симптоми зберігаються, незважаючи на застосування піридостигміну та кортикостероїдів, слід розглянути можливість застосування плазмаферезу або інфузій імуноглобуліну.
4. Якщо симптоми відновлюються після зупинки лікування, слід розглянути можливість застосування кортикостероїдів.

3.2. Протокол нарощення дози піридостигміну

Нарощуйте препарат до мінімальної дози, яка контролює симптоми.
Ініціальна доза — 30 мг (1/2 таблетки) на день.
Далі — 60 мг (1 таблетка) 4 рази на день.
Далі, при потребі, нарощують дозу до досягнення оптимального ефекту.
Далі, при потребі, нарощують дозу до досягнення оптимального ефекту.

контролює симптоми захворювання протягом кількох тижнів, починають приймати преднізолон.

Контроль побічних ефектів: пропантелін або мебеверин при виникненні холінергічних ускладнень.

Відміна препарату:

Якщо хворий іде на монотерапії, то приписують мінімальну ефективну дозу.

Якщо пацієнт стає безсимптомним після початку прийому преднізолону, тоді поступово відмінюють піридогестин з розрахунку 30–60 мг/тиждень до повної відміни або досягнення міні-мальної ефективної дози.

3.3. Протоколініціації лікування преднізолоном амбулаторно при очній формі міастенії

Починають з 5 мг кожен другий день (три прийоми), а далі препарат нарощують з розрахунку 5 мг на тиждень до поліпшення симптомів. Максимальна доза при очній формі міастенії становить 50 мг при прийомі кожен другий день або 0,75 мг/кг кожен другий день.

Клінічна ремісія захворювання на стероїдотерапії означається як відсутність симптомів після відміни піридогестину.

Деякі пацієнти резистентні до кортикостероїдів або реагують на них дуже повільно. Після 3-х місяців лікування нереспондери мають бути скеровані до фахівця з міастенії.

Преднізолон може індукувати або загострювати цукровий діабет. Цей стан необхідно моніторити. Щоденний, а не альтернуючий прийом преднізолону може поліпшити контроль глікемії в пацієнтів, що паралельно приймають протидіабетичні засоби.

3.4. Відміна преднізолону при очній формі міастенії

Преднізолон слід титрувати в напрямі зменшення дози, досягаючи мінімальної ефективної дози, лише після досягнення ремісії (відсутності симптомів захворювання) протягом принаймні 2–3 місяців:

- Знижують дозу на 5 мг кожен другий день протягом календарного місяця до 20 мг/добу.
- Далі знижують на 2,5 мг кожен другий день протягом календарного місяця до 10 мг/добу.
- Після цього знижують з розрахунку 1 мг/місяць. Див. розділ «Підтримуюча доза кортикостероїдів і критерії застосування імуносупресії» щодо цільових доз.
- При рецидиві симптомів необхідно дотримуватися інструкцій щодо лікування загострення міастенії (див. розділ «Оцінка і лікування пацієнта із рецидивом міастенії»).

3.5. Підтримуюча доза кортикостероїдів і критерії застосування імуносупресії

- Добова доза преднізолону 15–20 мг (кожен другий день) є, ймовірно, високою для довготерміновогостосуванняієпоказаннямдляпочаткуімуносупресивноїтерапіїздопомогоюзатиоприну.
- Непереносимі побічні ефекти кортикостероїдів є показанням для запровадження імуносупресивної терапії з метою зниження підтримуючої дози гормонів.

4. Лікування генералізованої форми міастенії

4.1. Початок лікування генералізованої форми

1. Починайте прийом піридогестину згідно з протоколом. Див. розділ «Протокол нарощення дози піридогестину».
2. Якщо пацієнт є AChR+ і віком до 45 років: розглядають можливість тимектомії.
3. Якщо симптоми персистують, незважаючи на прийом піридогестину, то починають приймати преднізолон (загалом дають кожен другий день). Див. розділ «Протокол ініціації лікування преднізолоном амбулаторно при генералізованій міастенії».
4. Якщо розвивається загострення при поступовій відміні преднізолону в дозовому діапазоні 7,5–10 мг/добу (або 15–20 мг кожен другий день) чи більше, починають імуносупресивне лікування. Останнє можна також застосовувати у хворих із стероїд-індукованими побічними ефектами на фоні прийому низьких доз преднізолону. Див. розділи «Пацієнти,

котрі не досягли ремісії на пре

4.2. Протокол нарощення піридостигмінуТитрують до мінімальної ефективної дози:

Ініціальна доза — 30 мг (1/2 таблетки) 4 рази/день протягом 2–4 днів. Далі — 60 мг (1 таблетка) 4 рази/день протягом 5 днів.

Далі, при потребі, нарощують до 90 мг 4 рази/день протягом 1 тижня. Тривалість дії препарату варіює, і деякі пацієнти потребують 5 прийомів/добу. Якщо піридостигмін не контролює симптоми захворювання протягом кількох тижнів, починають приймати преднізолон.

Контроль побічних ефектів: пропантелін або мебеверин при виникненні холінергічних ускладнень. Відміна препарату:

Якщо хворий іде на монотерапії, то приписують мінімальну ефективну дозу.

Якщо пацієнт стає безсимптомним після початку прийому преднізолону, тоді поступово відмінюють піридостигмін з розрахунку 30–60 мг/тиждень до повної відміни або досягнення міні- мальної ефективної дози.

4.3. Протокол ініціації лікування преднізолоном амбулаторно при генералізованій формі міастенії

Починають з 10 мг кожен другий день (три прийоми), а далі препарат нарощують з розрахунку 10 мг на тиждень до поліпшення симптомів. Максимальна доза при генералізованій формі міастенії становить 100 мг при прийомі кожен другий день або 1,5 мг/кг кожен другий день. Для досягнення ремісії можуть бути потрібні багато місяців.

Ремісія міастенії на стероїдотерапії означає як відсутність симптомів після відміни піридостигміну.

При відсутності реакції на лікування або виникненні побічних ефектів при нарощенні глюкокортикоїдів слід одержати експертну оцінку щодо можливості застосування плазмаферезу, внутрішньовенної інфузії імуноглобуліну або імуносупресивної терапії. Особливо це стосується ситуацій, коли

ремісія не настає після 3 місяців стероїдотерапії.

Преднізолон може індукувати або загострювати цукровий діабет, і тому слід проводити моніторинг щодо останнього. Щоденний, а не альтернуючий прийом преднізолону може поліпшити контроль глікемії в пацієнтів, що паралельно приймають протидіабетичні середники.

- Дозу преднізолону слід зменшувати до мінімальної ефективної дози лише принаймні через 2–3 місяці після досягнення ремісії.
- Далі дозу знижують з розрахунку 10 мг/календарний місяць до 40 мг кожен другий день.
- Далі дозу знижують з розрахунку 5 мг/календарний місяць до 20 мг кожен другий день.
- Далі дозу знижують з розрахунку 2,5 мг/календарний місяць до 10 мг кожен другий день.
- При досягненні дози в 10 мг кожен другий день її знижують на 1 мг/місяць, намагаючись досягнути цільової дози 7 або 8 мг.
- При відновленні симптомів слід дотримуватися директив щодо лікування рецидиву міастенії (розділ «Оцінка і лікування пацієнта з рецидивом міастенії»).

4.4. Підтримуюча доза кортикостероїдів і критерії початку імуносупресивного лікування

- Доза кортикостероїдів понад 15–20 мг кожен другий день є, ймовірно, показанням для ініціації імуносупресивної терапії азатиоприном.
- Непереносимість побічних ефектів глюкокортикоїдів є показанням для імуносупресії з метою зменшення підтримуючої дози гормонів.

5. Пацієнти, які не досягнули ремісії при прийомі преднізолону**5.1. Пацієнти, які не досягнули ремісії при нарощенні преднізолону**

- Деякі пацієнти не реагують на рекомендовану вільнену реакцію на стероїди, яка рідко трапляється.

- Найпоширеніша причина відсутності терапевтичної реакції на кортикостероїди — недостатня доза.
- Якщо пацієнт адекватно не реагує на цільові дози після 3 місяців лікування — необхідна консультація експерта з міастенії.

6. Імуносупресія

6.1. Підтримуюча доза кортикостероїдів і критерії ініціації імуносупресивної терапії

- Ми рекомендуємо, щоб імуносупресор призначався лише тоді, коли хворий не досягає ремісії на фоні терапії стероїдами.
- Доза глюкокортикоїдів понад 15–20 мг в альтернуючому режимі, ймовірно, неприйнятна для довготермінового використання.
- Непереносимі побічні ефекти глюкокортикоїдів є показанням для імуносупресивного лікування з метою зниження підтримуючої дози стероїдних гормонів.
- Імуносупресію слід розглядати на ранніх стадіях лікування у пацієнтів із супутнім діабетом, остеопорозом, ішемічною хворобою серця або вираженою слабкістю бульбарних або дихальних м'язів, котрі не відгукуються на кортикостероїди.
- Імуносупресія і вакцинація: в пацієнтів на імуносупресивній терапії вакцини менш ефективні. Живі вакцини абсолютно протипоказані, інактивовані — пов'язані з певними ризиками. Пацієнтам, котрим необхідна імуносупресивна терапія, необхідно змінити графік вакцинацій. Це, зокрема, стосується пневмокока, грипу, *Haemophilus influenzae* і *Varicella zoster*. По можливості лікарі мають планувати вакцинації (з відповідними аналізами крові для оцінки реакції) перед ініціацією імуносупресії.
- Високі дози кортикостероїдів можуть знижувати імунну реакцію на вакцини, тому застосування живих вакцин має відтермінуватися принаймні на 1 місяць після припинення вживання високих доз гормонів.

6.2. Імуносупресивна терапія азатіоприном

- Азатіоприн є імуносупресором першого ряду при міастенії. Оскільки існує асоціація між недостатністю тіопуринметилтрансферази (ТРМТ) і міелосупресивним ефектом азатіоприну, в таких пацієнтів слід вимірювати активність цього ферменту. Недостатність останнього не є протипоказанням для використання цього препарату, лише потребує зменшення дози. Хворі з дуже низькими показниками активності ТРМТ не повинні приймати азатіоприн.
- Дозу препарату наращують протягом 1 місяця до підтримуючої 2,5 мг/кг. Слід проводити щомісячний моніторинг аналізів крові (загальний аналіз, сечовина, електроліти, печінкові проби) при висхідному титруванні. Дозу можна оптимізувати в контексті побічних ефектів або змін аналізів крові.
- Азатіоприн потребує часу для досягнення максимального ефекту. Принциповою метою є досягнення підтримуючої дози преднізолону менше 20 мг кожен другий день після 2 років. Неспроможність досягнути ефективності може бути наслідком неадекватного дозування. Не всі хворі відгукуються на азатіоприн. Кортикостероїди слід відмінити згідно з протоколом, описаним у цих директивах.

- Точаться дискусії, чи є прийнятними внутрішньоматкових протизаплідних засобів. Влітку уникнення цього способу контролю експерта з хвороби. Препарат мого вигодовуванні.
- Симптоми міастенії можуть рецидивувати реакції на азатіоприн або й кортикостероїдів перед рецидивом кожен другий день, тоді стає терапевтичного режиму. Див. розділ «Оцінка і лікування пацієнта з рецидивом».

6.3. Інші імуносупресивні агенти — мікофенолат мофетил, метотрексат, циклоспорин, ритуксимаб

Ці медикаменти відіграють свою роль у лікуванні міастенії, не контролюваної азатиоприном, або якщо пацієнт його не переносить. Неякісний дизайн досліджень і мала статистична вибірка роблять аналіз літератури малокорисним. Більшість хворих на мастенію реагують на піридостигмін, преднізолон і азатиоприн при правильному їх застосуванні. Нереспондери або пацієнти з ускладненнями лікування повинні бути скеровані до експерта з міастенії. При виборі препарату другого ряду слід брати до уваги існування супутнього ниркового захворювання або потенційної вагітності; циклоспорин при останній, імовірно, не шкідливіший ніж азатиоприн. Метотрексат тератогенний у хворих обох статей, а ефективна контрацепція є обов'язковою принаймні протягом 3 місяців після припинення його прийому. Мікофенолат мофетил може викликати вроджені аномалії розвитку, тому жінкам слід використовувати ефективну контрацепцію протягом його прийому і протягом 6 тижнів після відміни цього медикаменту.

7. Оцінка і лікування рецидиву міастенії

Насамперед слід визначити, чи є погіршення стану хворого рецидивом захворювання, побічним ефектом лікування чи якимось іншим станом?

Чи є погіршення стану наслідком інфекційної інфекції (найпоширенішої причини загострення після зниження дози ліків)?

Чи приймав пацієнт ліки, які можуть посилювати слабкість при міастенії (наприклад, антибіотики, бета-адреноблокатори)?

Чи є погіршення наслідком змін режиму лікування, зокрема, відміни глюкокортикоїдів?

- Якщо причина погіршення при міастенії виявлена, її наслідки слід відкоригувати.
- Пацієнтам із погіршенням слід повернутися до протоколу нарощення кортикостероїдів, зокрема підвищення дози преднізолону, доти, доки симптоми не будуть контрольовані — цільової дози 1,5 мг/кг або 100 мг кожен другий день при генералізованій формі міастенії і 0,75 мг/кг або 50 мг кожен другий день при очній.
- Якщо рецидив виник на дозі преднізолону понад 15–20 мг кожен другий день у пацієнта, котрий не приймав азатиоприн, тоді останній слід призначити згідно з протоколом, описаним вище.
- Якщо погіршення симптомів міастенії є результатом відміни стероїдів у пацієнта, котрий паралельно приймає азатиоприн, то воно виникло внаслідок занадто короткої тривалості дії або низької дози азатиоприну. Тоді слід титрувати преднізолон згідно з протоколом до мінімальної ефективної дози, що забезпечить контроль над симптомами. Коли ця доза перевищує 20 мг кожен другий день, необхідний висновок експерта з міастенії.

8. Стаціонарне лікування міастенії

8.1. Загальні принципи

- Пацієнт має перебувати в лікарні з приводу виражених бульбарних симптомів, низької життєвої ємкості легень, респіраторних симптомів або прогресуючого погіршення загального стану.
- Є обов'язковою оцінка мовлення і ковтання логопедом.
- Є обов'язковою регулярна оцінка життєвої ємкості легень.

8.2. Внутрішньовенні інфузії імуноглобуліну при тяжких бульбарних і респіраторних симптомах

- Загальна доза 1–2 г/кг.

- Оптимальне щоденне дозування — 2 днів.
- Якщо симптоми персистують, необхідна консультація експерта щодо продовження лікування.

8.3. Плазмаферез

- Бажаний за наявності специфічних факторів ризику, пов'язаних із введенням імуноглобуліну.

8.4. Преднізолон

- Починають згідно зі стандартним протоколом для пацієнтів із генералізованою формою міастенії. Див. розділ «Протокол ініціації преднізолону для амбулаторних пацієнтів із генералізованою формою міастенії».

9. Лікування міастенії у відділенні інтенсивної терапії

Пацієнти з міастенією можуть потребувати цілодобового нагляду і моніторингу респіраторних функцій в умовах цього відділення.

У пацієнтів із штучною вентиляцією:

- Починають призначення преднізолону з розрахунку 100 мг кожен другий день.
- Негайно починають внутрішньовенне введення імуноглобуліну.
- Уникають неадекватного застосування магnezії внутрішньовенно.
- Намагаються уникати піридостигміну/неостигміну, оскільки вони посилюють секрецію в трахеобронхіальному дереві.

У пацієнтів без штучної вентиляції:

- Починають призначення преднізолону згідно зі стандартним протоколом при генералізованій формі захворювання.
- Негайно починають внутрішньовенне введення імуноглобуліну.
- Намагаються уникати піридостигміну/неостигміну.

10. Міастенія і вагітність

- Пацієнткам з міастенією слід планувати вагітність заздалегідь, щоб мати достатньо часу для стабілізації клінічної картини хвороби, функції щитоподібної залози і режиму фармакотерапії.
- Для ведення вагітності, пологів і неонатального періоду в таких хворих необхідний високий ступінь міждисциплінарної взаємодії.
- Якщо міастенія перебуває під добрим контролем перед початком вагітності, то в більшості випадків вона буде стабільною протягом гестації та після неї.
- Бажаний шлях розродження, який слід заохочувати в пацієнтки, — вагінальний.
- Вагітні жінки з вираженою м'язовою слабкістю потребують ретельної оцінки різними медичними спеціалістами і мають мати швидкий доступ до цих спеціалістів.
- Новонароджені від матерів з міастенією мають підвищений ризик скороминущої м'язової слабкості, котра розвинеться через кілька днів після народження, навіть якщо захворювання матері добре контролюване. Такі діти повинні мати швидкий доступ до неонатальних реанімаційних відділень.
- Артрогрипоз новонароджених є рідкісним, але діагностованим ускладненням міастенії у матері.
- Піридостигмін не долає плацентарний бар'єр, і при його застосуванні протягом вагітності не виявляються мальформації плода. Препарат сумісний із грудним вигодовуванням.
- Не засвідчено, що призначення преднізолону асоціюється із зростанням ризику мальформацій плода.

- Азатиоприн (а також циклоспорин)
- Мікофенолат мофетил і метотрексат не є безпечним при грудному вигодовуванні

11. Особливі застереження

11.1. Тимектомія при тимої

Через ризик періопераційних ускладнень пацієнта скеровують до клініки, де доступні тора- кальні хірурги з достатнім досвідом виконання цієї хірургічної процедури, компетентні шпитальні анестезіологи, неврологи зі значним досвідом лікування пацієнтів із міастенією. У хворих слід досягнути оптимального контролю симптомів міастенії перед тимектомією, навіть якщо для цього необхідно відтермінувати операцію.

11.2. Тимектомія в хворих без тимоми

Тимектомія є раціональним вибором у хворих:

- Які мають вік <45 років.

- У яких позитивний тест на антитіла до AChR.

Чим швидше її виконати, тим вона ефективніша. Тому дискусію щодо тимектомії проводять відразу після встановлення діагнозу.

В пацієнтів необхідно досягнути оптимального контролю міастенічних симптомів перед елективною тимектомією.

Через ризик періопераційних ускладнень пацієнта скеровують до клініки, де доступні тора- кальні хірурги з достатнім досвідом виконання цієї хірургічної процедури, компетентні шпитальні анестезіологи, неврологи зі значним досвідом лікування пацієнтів із міастенією.

Тимектомія може індукувати ремісію, запобігти генералізації очної форми захворювання і знизити необхідність у кортикостероїдах. З косметичної точки зору бажана ендоскопічна тимектомія.

11.3. Критерії застосування імуноглобуліну внутрішньовенно

Внутрішньовенні інфузії імуноглобуліну корисні лише при виражених симптомах в умовах стаціо- нару. Їх не застосовують для підтримуючої терапії. Хворі з міастенією, симптоми яких не контролюються одним курсом імуноглобулінотерапії, потребують консультації експерта з міастенії.

Коментар 2018 року

Основні принципи лікування міастенії давно відомі, разом з тим багато пацієнтів продовжують отримувати неадекватне лікування від загальних лікарів. У терапії цих хворих існує невелика кількість помилок — неадекватне застосування піридостигміну або глюкокортикоїдів, зокрема в аспекті дозування, погане розуміння того, в якому часовому діапазоні слід починати застосовувати імуносупресори.

Ці директиви були підготовлені для реалізації стандартизованого підходу при найбільш поширених сценаріях захворювання лікарями різного профілю (загального та вузького).

Як при очній, так і генералізованій формі міастенії лікар має пам'ятати про можливість тимектомії, а в контексті призначення піридостигміну — контролювати його побічні ефекти. При відсутності ефекту слід титрувати кортикостероїди до досягнення ремісії, а згодом — знижувати гормони до мінімальної ефективної дози. Якщо неможливо підтримати ремісію на достатньо низьких дозах глюкокортикоїдів, то починають імуносупресивну терапію.

Директиви Асоціації британських неврологів рекомендують ініціацію імуносупресії після невдачі з гормонами. Це пояснюється тим, що неможливо передбачити, котрі хворі відгукнуться на низькі дози кортикостероїдів, а котрі потребуватимуть нестероїдних імуносупресорів. Згідно з цими директивами, бажано розглянути імуносупресори на ранній стадії, якщо побічні ефекти стероїдотерапії непереносимі або якщо супутні коморбідні стани (наприклад, діабет, остеопороз) асоційовані з вищим ризиком для пацієнта на тривалій гормонотерапії. Консенсусні рекомендації в цьому аспекті досить прості. Хоча, наприклад, в японських директивах доводять необхідність раннього застосування інгібіторів кальциневрину при агресивній міастенії навіть без верифікації

позитивної реакції на глюкокортикоїди, тому в цьому разі виникає питання, як ідентифікувати пацієнтів для агресивнішого лікування, оскільки нині ми не маємо стратифікаційних біомаркерів.

Всі міжнародні директиви щодо лікування міастенії були оприлюднені перед публікацією результату дослідження тимектомії MGTx, тому порівняння різних оперативних режимів малоцінне. Слід зазначити, що найбільша різниця стосується ведення очної серопозитивної форми міастенії, при якій у британських директивах рекомендують використовувати тимектомію. Оскільки в цій групі хворих у більшості осіб розвинеться генералізована форма в інтервалі 2 років, саме в цьому діапазоні ми рекомендуємо тимектомію, зокрема, торакоскопичний варіант під відеоконтролем (VATS). На нашу думку, докази на користь азатиоприну найвищі, тому цей агент рекомендується як препарат першого ряду серед нестероїдних імуносупресорів, включаючи навіть застосування у вагітних пацієнток. У США, незважаючи на останні розпорядження FDA, препарат не вважається безпечним. В Японії препаратами першого ряду залишаються інгібітори кальциневрину циклоспорин і такролімус, натомість азатиоприн навіть не зареєстрований. Що стосується метотрексату, то його все ширше використовують як в ЄС, так і США.

Цікавим є досвід Японії — в їх рекомендаціях радять застосовувати високі дози метилпреднізолону внутрішньовенно, що є абсолютно нетиповим для американського і європейського досвіду, згідно з яким повільне нарощення стероїдів дає змогу уникнути скороминущого погіршення симптомів міастенії. Такі невідповідності між різними національними директивами потребують подальшого розгляду та ідентифікації підгруп пацієнтів, в яких позитивні аспекти конкретного терапевтичного підходу переважатимуть його ризики.

Директиви Британської асоціації неврологів щодо міастенії відображають досвід Об'єднаного королівства і, очевидно, спрямовані на поліпшення якості лікування цих хворих. Їх порівняння з іншими національними рекомендаціями демонструє певні практичні різниці та невідповідності, для розв'язання яких необхідні подальші клінічні дослідження.

DG

НІМЕЦЬКІ ДИРЕКТИВИ ЩОДО

Клінічні прояви, патогенез і лікування міастенії за рекомендаціями неврологічного товариства (Deutscher Neurologischer Kongress)

1. ВСТУП

Міастенія — автоімунний розлад, який характеризується порушенням передачі нервово-м'язової передачі. Лікування включає коливання в дозі кортикостероїдів та імунотерапевтичних препаратів. Міастенія може виникати як автоімунне захворювання з певними характеристиками або як паранеопластичний синдром пов'язаний з пухлинами вилочкової залози. Механізми аутоімунності в обох випадках пов'язані з порушеннями клітинно-опосередкованої активації та виробленням аутоантитіл із високою афінністю або IgG, що містять антигенні епітопи MuSK, LRP4 та агрином, що беруть участь у постсинаптичній мембранній та структурній передачі нервово-м'язової передачі. Представлено докази клінічних досліджень, розподілені на: (а) симптоматичні методи лікування, що усувають антитіла, та (в) імунотерапевтичні методи лікування.

2. ТЕРАПЕВТИЧНІ СТРАТЕГІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ

Значною мірою, незалежно від конкретних клінічних принципів лікування. Стратегії лікування можуть бути розподілені на м'язову передачу, та (б) імуносупресивні методи лікування таких хворих.

2.1. Симптоматичне лікування

Інгібітори ацетилхолінестерази, такі як піридостигмін, є симптоматичним методом лікування. Лікування за допомогою електрофізіологічних методів, таких як міастенія, ґрунтується на неконтрольованій передачі нервово-м'язової передачі, також на індивідуальному клінічному перебігу. Дослідження щодо клінічної ефективності лікування MuSK+ пацієнти зазвичай реагують на лікування хворі. У цих випадках потрібні високі дози, що призводить до зростання ризику системних побічних ефектів.

Нині для тривалого лікування використовують перорально. Холінергічні побічні ефекти становлять 1-2 мг/добу. Однак під час внутрішньовенного лікування йдеться про бронхоспазм, гіперсекрецію слини та інші побічні ефекти.

часте сечовипускання, гіперсалівацію, пітливість, брадикардію, атріовентрикулярні блокади, міоз (синдром холінергічної інтоксикації). Внутрішньовенне введення піридостигміну броміду (в дозі до 24 мг/добу) завжди вимагає постійного контролю в умовах стаціонарного або інтенсивного лікування. Найчастішими системними побічними ефектами під час цього способу застосування названих ліків є шлунково-кишкові розлади, діарея та абдомінальні спазми (приблизно в 30%), гіперсалівація (приблизно в 6%), пітливість (приблизно в 4%), брадикардія та атріовентрикулярні блокади (приблизно в 1%).

Хлорид амбенію перорально можна застосовувати замість піридоистигміну броміду при непереносимості броміду (шлунково-кишкові побічні ефекти).

2.2. Імуноterapia

Ефективність імуносупресорів при генералізованій формі міастенії загально визнана. Більше того, пацієнти з ізольованою очною формою хвороби демонструють знижену швидкість прогресування до генералізованої форми, коли вони приймають ціліки. Однак у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях було оцінено лише кілька імуносупресивних препаратів, що дають однозначні докази I класу на користь їх застосування в пацієнтів з міастенією. У деяких дослідженнях (хоча методологічно і слабких) позитивні клінічні ефекти певних медикаментів цього класу навіть не можуть бути доведені. І навпаки, клінічних досліджень щодо тривалості та критеріїв припинення імунотерапії мало.

Зазвичай після кількох років стабільної клінічної ремісії можливе довготермінове зменшення дозу імуносупресивних ліків. Різка відміна, особливо в клінічно нестабільній ситуації, може спричинити різке погіршення симптомів міастенії, а також міастенічний криз. В реальності ж більшість таких пацієнтів потребують пожиттєвого імуносупресивного лікування, що сприяє ятрогенним, умовно патогенним інфекціям, лімфомі та іншим тяжким побічними ефектам. Загальною метою симптоматичної та імунотерапії повинна бути повна або майже повна клінічна ремісія.

2.2.1. Базисна імуноterapia

Глюкокортикостероїди та азатиоприн — препарати першого ряду для імуносупресії при міастенії. Інші імуносупресивні засоби можна застосовувати при наявності протипоказань, непереносимості або недостатньому клінічному контролі захворювання під час адекватно застосованої терапії першого ряду. Імуносупресорами другого ряду є циклоспорин А (1 позитивне контрольоване дослідження), метотрексат (1 позитивне контрольоване дослідження), мікофенолат мофетил (два негативні контрольовані дослідження, хоча з дуже коротким періодом спостереження) і такролімус (1 негативне контрольоване дослідження, хоча з дуже коротким періодом спостереження).

2.2.1.1. Глюкокортикостероїди

У ретроспективних дослідженнях засвідчено, що глюкокортикостероїди (ГКС), наприклад преднізолон та метилпреднізолон, поліпшують клінічні симптоми протягом терапевтичного періоду кілька тижнів або місяців (як правило, протягом 4–8 тижнів) приблизно в 70–80% пацієнтів. Через побічні ефекти тривалий режим прийому гормонів перорально зазвичай поєднують із стероїдо-зберігаючими імуносупресивними препаратами — азатиоприном, циклоспорином А, метотрексатом, мікофенолату мофетилом або такролімусом. Протягом перших днів після початку терапії ГКС може спостерігатися тимчасове погіршення симптоматики міастенії, особливо в пацієнтів із вираженим ураженням бульбарних м'язів.

Нині у клінічній практиці застосовуються три різні режими дозування:

1. Початкова доза еквіваленту преднізолону 10–20 мг/добу та нарощення дози на 5 мг/добу на тиждень до досягнення стабільної ремісії (в дозі приблизно 1 мг/день/кг маси тіла). Перевага: запобігання тимчасовому погіршенню симптоматики міастенії протягом перших днів лікування. Недолік: повільне клінічне поліпшення.
2. Починають із дози еквіваленту преднізолону 1–1,5 мг/добу/кг маси тіла в комбінації зі стероїдо-зберігаючим імуносупресором до індукції стабільної клінічної ремісії та подальше зниження дози на 5 мг/добу кожні 4 тижні з метою повного припинення терапії ГКС. Перевага: швидке клінічне поліпшення. Недолік: тимчасове погіршення

симптоматики міастенії протягом

3. Внутрішньовенна пульс-терапия м'язів протягом перших днів поспіль із подальшим перехо-

режим лікування може призвести до тимчасового погіршення симптомів міастенії, потенційно спричинити міастенічний криз через пряму мембранну дію ГКС. Крім того, гостра стероїдна міопатія може в деяких випадках сприяти загальному погіршенню клінічної картини. Цей режим лікування застосовується лише при явних міастенічних кризах і в поєднанні з плазмаферезом (ПФ), імуноадсорбцією (ІА) або внутрішньовенним введенням імуноглобуліну (ВВІГ) в стаціонарних умовах або як елемент інтенсивної терапії.

Частота й вираженість побічних ефектів ГКС корелюють із тривалістю та кумулятивною дозою.

Особливо ризикують пацієнти з іншими супутніми захворюваннями, наприклад цукровим діабетом. Якщо передбачувана тривалість терапії — більше 3 місяців із застосуванням дози, еквівалентної 7,5 мг преднізолону, то пацієнтів слід лікувати кальцієм (1000–1500 мг/добу) та вітаміном D (400–800 МО/добу) для запобігання остеопорозу. Рівень вітаміну D слід визначати до початку такого лікування та контролювати протягом періоду, коли воно триває. У жінок після менопаузи бісфосфонати можна застосовувати для профілактики остеопорозу, спричиненого ГКС. Доказів щодо профілактичного впливу бісфосфонатів проти остеопорозу, спричиненого ГКС, та переломів кісток у чоловіків наразі недостатньо для загальних рекомендацій. Крім того, доцільна гастропротекція з допомогою інгібіторів протонної помпи чи інших ліків. Для зниження побічних ефектів деякі центри переходять від щоденного до альтернуючого режиму перорального прийому ГКС під час тривалої терапії в діапазоні низьких доз. Корисність такого підходу необхідно перевіряти в конкретних пацієнтів, оскільки систематичних даних недостатньо.

2.2.1.2. Азатіоприн

Азатіоприн (AZA) — найчастіше використовуваний імуносупресивний засіб для лікування міастенії. Це пуриновий аналог, який швидко метаболізується до похідних цитотоксичних та імуносупресивних дериватів 6-меркаптопурину та тіоїнозинової кислоти. Ця кислота інгібує синтез пурину й тим самим погіршує активацію та проліферацію і спричиняє апоптоз Т- та В-клітин через відсутність метаболічних шляхів для «порятунку» нуклеотидів. Лікування розпочинають із дози 2–3 мг/добу/кг маси тіла із можливим її зниженням при клінічно стійкій ремісії до приблизно 2,5 мг/добу/кг маси тіла і далі — до 1 мг/добу/кг маси тіла. Ефекту від лікування не можна очікувати раніше, ніж через кілька місяців. Разом з тим доведено стероїд-зберігаючий ефект AZA під час тривалого лікування. Поєднання цього препарату та преднізолону є ефективнішим, оскільки спостерігаються триваліша ремісія та менше побічних ефектів порівняно з монотерапією цими середниками. У 10–20% пацієнтів комбінація AZA та ГКС не приводить до достатньої клінічної стабілізації чи ремісії, що вимагає застосування стероїдів у дозах еквіваленту преднізолону понад 7,5 мг/добу, а в довготерміновій перспективі потребує інших імуносупресивних методів лікування (терапевтична резистентність). Раптова відміна AZA може спричинити повторне виникнення симптомів захворювання аж до розвитку міастенічного кризу навіть у пацієнтів, які перебувають у повній і стабільній клінічній ремісії.

Приблизно у 80% пацієнтів на фоні прийому цього агента можна спостерігати збільшення середнього об'єму еритроцита (MCV), яке є вираженішим та частішим у терапевтичних респондентів порівняно з нереспондерами. Завдяки своєму механізму дії AZA приводить до потенційно зворотної лімфопенії в стаціонарних умовах. Абсолютна кількість лімфоцитів повинна бути в діапазоні 600–1200 клітин/мкл, а загальна кількість лейкоцитів — перевищувати 3500 клітин/мкл.

AZA — промедикамент, який метаболізується глутатіонтрансферазою в активний метаболіт 6-меркаптопурину та 1-метил-4-нітро-5-тіоімідазол. 6-меркаптопурином, своєю чергою, додатково метаболізується ксантиноксидазою або TPMT. Інгібітори ксантиноксидази,

Міастенія. Підручник для студентів медичного факультету лікарів інтернів-неврологів, неврологів, лікарів сімейної медицини. Наприклад алопуринол, пригнічують метаболізм азатіоприну, тому в терапії азатіоприн можна застосовувати дозу 0,5–0,75 мг/добу/кг маси тіла. Замість інгібіторів ксантиноксидази можна застосовувати бензбромарон або пробенецид, для застосування AZA.

У невеликої кількості пацієнтів (до 1%) гострі тяжкі побічні ефекти, такі як нудота та блювання, шлунково-кишкові розлади з діареєю та серцево-судинною декомпенсацією, можуть виникнути як ідіосинкратична гостра реакція; ці ефекти утримують пацієнтів від подальшого прийому AZA. Щоб виключити такі ускладнення, можна рекомендувати разову пероральну дозу 50 мг перед початком тривалого застосування AZA.

При генетично зумовленій низькій активності TPMT AZA призводить до несподівано вираженої сильної мієлосупресії відразу після початку лікування. Тестування на активність або генотип TPMT можна проводити до початку лікування, щоб з'ясувати, що (а) пацієнтів, у яких повністю відсутня активність цього ферменту (частота 1:300), або гомозиготних осіб із чітко вираженим одномолекулярним поліморфізмом TPMT не можна лікувати AZA. Однак цей генотип трапляється дуже рідко (близько 0,5%). Чи пов'язаний він із вищезазначеною ідіосинкратичною реакцією, наразі невідомо. (б) У випадках надзвичайно високої активності TPMT AZA може швидко метаболізуватися, не даючи клінічного ефекту.

Підвищений ризик виникнення злоякісних пухлин під час лікування AZA тривалістю менше 10 років не є очевидним. У пацієнтів із міастенією повідомляють про рідкісні випадки гематологічних злоякісних новотворів та умовно патогенних інфекцій. Крім того, існують дані про підвищену частоту шкірного гіперкератозу та раку шкіри на фоні прийому цього препарату, ймовірно, через підвищену фоточутливість. Пацієнтам, які перебувають на тривалій терапії AZA, рекомендують регулярні консультації дерматолога. При виникненні генералізованих бородавок або множинної базаліоми дозування медикаменту необхідно зменшити або перевести хворого на інший препарат. Повідомляли про кілька випадків гострих фототоксичних реакцій після вживання AZA при міастенії на фоні інтенсивного сонячного опромінення.

2.2.1.3. Циклоспорин А

Циклоспорин А (CSA) довів свою ефективність у пацієнтів з міастенією в одному плацебо-контрольованому клінічному дослідженні з доказами I класу. Препарат зв'язується з цитозольним протеїном циклофіліном у лімфоцитах і тим самим інгібує кальцій-кальмодулін-індуковану активацію кальциневрину після антиген-рецепторної стимуляції, необхідної для активації антиген-специфічних лімфоцитів, диференціації та здійснення ефекторних функцій.

Порівняно з вищезазначеним клінічним дослідженням (монотерапія CSA в дозі 6 мг/добу/кг маси тіла на два одиничні прийоми), нині медикамент застосовують у комбінації з ГКС в нижчій дозі (спочатку 3–4 мг/добу/кг маси тіла, з подальшим зниженням до 2–2,5 мг/добу/кг маси тіла на два одиничні прийоми). Моніторинг лікування слід здійснювати шляхом загального аналізу крові (перший вимір — у кінці 12-годинного інтервалу від останнього прийому). Порівняно з AZA, клінічний ефект CSA виникає швидше — переважно протягом 4–6 тижнів. Однак CSA має набагато ширший спектр побічних ефектів, які виникають залежно від дозування і включають умовно патогенну інфекцію, мієлосупресію, гіперплазію ясен, гастроентерологічні порушення, а також нефротоксичність із гіперкаліємією (що вимагає моніторингу функції нирок під час терапії) та артеріальну гіпертензію. Специфічними побічними ефектами є тремор, біль голови, підвищена схильність до епілептичних нападів і рідко — синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії.

Більше того, CSA демонструє численні взаємодії з іншими лікарськими засобами, що особливо актуально для літніх та мультиморбідних пацієнтів і потребує інтенсивного моніторингу.

2.2.1.4. Метотрексат

Метотрексат (MTX) використовують уже кілька десятиліть для лікування міастенії. Він

конкурентно інгібує дигідрофолатредуктазу, ніж дигідрофолат. DHFR каталізує тетрагідрофолат, що бере участь у синтезі ДНК лімфоцитів. Найбільш помітними побіч-

ефектами препарату є гепатотоксичність, виразковий стоматит, лейкопенія, анемія, інфекції, нудота та блювання, біль у животі, гострий пневмоніт і рідко — легеневий фіброз і ниркова недостатність.

Незважаючи на його тривале використання при міастенії, контрольованих клінічних досліджень донедавна бракувало. В нещодавно проведеному клінічному дослідженні порівнювали МТХ (доза — 17,5 мг/тиждень) у 24 пацієнтів із генералізованою формою міастенії і AZA (2,5 мг/добу/кг маси тіла) щодо його стероїдозберігаючої дії, засвідчено еквівалентний ефект протягом 2-річного періоду лікування.

Таким чином, МТХ у дозі 7,5–25 мг/тиждень у поєднанні з фолієвою кислотою можна розглядати як препарат другого ряду для лікування міастенії. Через менш часту взаємодію з іншими лікарськими засобами йому можна віддавати перевагу, особливо в літніх мультиморбідних пацієнтів.

2.2.1.5. Мікофенолату мофетил

Мікофенолату мофетил (MMF) неконкурентно інгібує інозин-монофосфат-дегідрогеназу (IMPDH), а отже, і синтез пуринових нуклеотидів *de novo*, які особливо необхідні для клітинної проліферації лімфоцитів.

Найбільш помітними побічними ефектами MMF є хронічна діарея, гемолітична анемія та набряки. Повідомляли про кілька випадків прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії на фоні лікування цим препаратом. Більше того, він виявився тератогенним. Отже, лікування MMF слід припинити в разі планової вагітності як мінімум за 4 місяці до зачаття. При незапланованій вагітності його слід негайно відмінити та дотримуватися рекомендацій гінеколога.

У кількох обсерваційних когортних дослідженнях щодо застосування MMF в дозі 1500–2000 мг/добу під адекватним моніторингом пацієнти з міастенією демонстрували клінічне поліпшення із стероїд-зберігаючим ефектом.

Однак у двох клінічних дослідженнях III фази медикамент не перевершував преднізолон як початкова терапія і не виявляв стероїд-зберігаючих ефектів протягом 9 місяців. Зважаючи на відтермування клінічних ефектів, що, як відомо, виникають під час терапії MMF, період спостереження, який не перевищує 36 тижнів, у двох дослідженнях III фази видається досить коротким. Більше того, ефект від преднізолону був несподівано добрим. Отже, ефекти MMF, мабуть, недооцінені на основі методологічних помилок. У подальших неконтрольованих когортних дослідженнях сприятливий ефект препарату як монотерапія або в поєднанні з преднізолоном може бути засвідчений через 6 місяців лікування.

2.2.1.6. Такролімус

Такролімус (TCM), подібно до CSA, є інгібітором кальциневрину, він ефективно пригнічує антигенспецифічну активацію лімфоцитів, диференціювання та посилення ефекторних функцій у лімфоцитах. Його ефективність порівняно з CSA в 10–100 разів сильніша. Побічні ефекти такі ж самі й чітко дозозалежні. TCM був розроблений в Японії і схвалений для лікування міастенії в цій країні. В кількох відкритих клінічних дослідженнях та менших серіях випадків повідомляли про позитивні клінічні ефекти TCM (доза 3–5 мг/добу) в пацієнтів із медикаментозно рефрактерною міастенією. У багаточисельному відкритому когортному дослідженні в 79 пацієнтів низькодозований TCM (0,1 мг/добу/кг маси тіла) міг замінити комбіновану терапію (CSA та преднізолон) і забезпечити добру клінічну стабілізацію, включаючи регресію титрів антиацетилхолінових антитіл. У рандомізованому, плацебо-контрольованому, клінічному дослідженні в 80 пацієнтів з мінімальною клінічною активністю в межах терапії преднізолоном перорально (10–20 мг/добу) було вивчено стероїд-зберігаючий ефект TCM (доза — 3 мг на добу) протягом 28 тижнів. Пероральні дози преднізолону зменшували

Міастенія. Підручник для студентів медичного факультету лікарів інтернів-неврологів, неврологів, лікарів сімейної медицини, педіатрів, психіатрів, психологів, психотерапевтів, поетапно, починаючи через 4 тижні від початку лікування, різниці між TCM і плацебо щодо середнього тижня періоду спостереження. Через 2 тижнів спостережень це дослідження не дало переваги у пацієнтів з міастенією та недостатньою терапією є нефро- та нейротоксичним і демонструє

2.2.2. Ескалаційна терапія

2.2.2.1. Ритуксимаб та інші моноклональні антитіла

Існує ряд клінічних повідомлень і серій випадків про ефективність ритуксимабу — моноклонального антитіла проти CD20, що знижує рівень циркулюючих В-лімфоцитів у пацієнтів із тяжкою, терапевтично рефрактерною міастенією. Однак дані рандомізованих контрольованих досліджень все ще відсутні. Нещодавно було проведено метааналіз 15 неконтрольованих обсерваційних досліджень, включаючи загалом 168 пацієнтів (125 жінок та 43 чоловіків; 91 AChR+ пацієнт, 70 MuSK+ хворих, 7 пацієнтів — подвійно серонегативні). Середній термін спостереження становив 16 місяців для AChR+ пацієнтів, 26 місяців для MuSK+ пацієнтів і 12 місяців для подвійно серонегативних осіб. Режим дозування ритуксимабу варіювався між дослідженнями.

Загальний рівень терапевтичної відповіді становив 83,9%. Зокрема, цей показник був більшим у MuSK+ пацієнтів (88,8%) порівняно з AChR+ пацієнтами (80,4%) та подвійно серонегативними хворими (85,6%). Ці відмінності між різними групами пацієнтів із міастенією не були статистично значущими. Ритуксимаб був ефективним у всіх терапевтичних схемах.

Було висунуто гіпотезу, що антитіла IgG 4 проти MuSK продукуються майже виключно короткоживучими плазматичними клітинами CD20+ на відміну від антитіл IgG 1 та 3 проти ацетилхолінових рецепторів AChR, які, ймовірно, синтезуються довгоживучими плазмацитами CD20.

Це може пояснити тенденцію до вищої ефективності ритуксимабу в MuSK+ хворих порівняно з AChR+ пацієнтами. У MuSK+ хворих, які клінічно реагують на препарат, титри антитіл, як правило, знижуються, тоді як певна дисоціація між титрами антитіл і клінічною реакцією на ритуксимаб спостерігалась у AChR+ пацієнтів. Крім того, спостерігалась зворотна (хоча статистично і незначуща) кореляція між тривалістю захворювання та швидкістю терапевтичної відповіді на ритуксимаб. Ця тенденція була також пов'язана з пулом довгоживучих плазматичних клітин, кількість яких збільшується паралельно із зростанням тривалості захворювання і які, таким чином, призводять до зменшення терапевтичного ефекту цього препарату. Побічні ефекти зареєстровано у 7/168 пацієнтів (4,2%), з них інфекції — у 4 осіб (по 1 випадку герпесу, лямбліозу, бронхіту і пневмонії), тривале зниження рівня В-клітин — у 2 пацієнтів та серцева недостатність — в 1 пацієнта. Не було зафіксовано жодного випадку ятрогенної прогресивної мультифокальної лейкоенцефалопатії.

Отже, дані цього метааналізу неконтрольованих обсерваційних досліджень підтверджують можливість застосування ритуксимабу в пацієнтів із рефрактерною міастенією. І все ж таки потрібні багатоцентрові рандомізовані контрольовані дослідження, щоб точно встановити ефективність та безпеку препарату в таких хворих.

Екулізумаб — гуманізоване моноклональне антитіло, що блокує утворення термінального комплексу, запобігаючи ферментативному розщепленню комплексу 5 (C5). Нещодавно в рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому, перехресному дослідженні II фази вивчали клінічну ефективність екулізумабу в 14 пацієнтів із тяжкою рефракторною генералізованою міастенією. Пацієнти отримували 4-тижневі внутрішньовенні вливання 600 мг екулізумабу або плацебо (індукційна фаза) з подальшими сімома додатковими 2-тижневими внутрішньовенними вливаннями 900 мг екулізумабу або плацебо (фаза підтримки). Шість із семи пацієнтів, які протягом 16-ти тижнів отримували екулізумаб (86%), досягли первинної кінцевої точки 3-бального зниження по QMGs. Більше того, загальна зміна цього параметра та загальна зміна середнього показника QMGs порівняно з початковими показниками також були достовірно відмінними між екулізумабом і плацебо. Медикамент добре переносився. Вищезазначене дослідження підтримує роль цього препарату в пацієнтів із тяжкою, рефракторною генералізованою міастенією. Наразі триває дослідження III фази

екулізумабу при рефрактерній міастенії.

Клінічний досвід терапевтичного застосування екулізумабу при розсіяному склерозі міастенією є обмеженим, питання про ефективність препарату в цих випадках.

2.2.2.2. Циклофосфамід

Циклофосфамід (СРР) — хлоретиламіновий алкілюючий засіб, що додає алкільні групи до ДНК. Це заважає її реплікації, утворюючи внутрішньо- та міжспірально перехресні зв'язки в молекулах ДНК. СРР може бути застосований при тяжкому перебігу міастенії після невдачі стандартної терапії. Крім того, його призначають пацієнтам, які потребують повторної імунoadсорбції або плазмаферезу на основі висновків кількох досліджень у невеликих контрольованих серіях випадків. У тяжких, фармакорезистентних та загрозливих для життя варіантах міастенії СРР може бути використаний як останній засіб, оскільки існують позитивні клінічні дані для таких режимів лікування:

1. Пульс-терапія СРР: у дозі 500 мг/м² площі поверхні тіла кожні 4 тижні до досягнення ремісії при одночасному застосуванні меркаптоетансульфонату натрію.
2. Імуно- або мієлоаблятивна терапія СРР: у дозі 50 мг/добу/кг маси тіла протягом 4-х днів поспіль із подальшим застосуванням гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору (G-CSF), а потім — з авто- або аlogenною трансплантацією стовбурових клітин.

Кумулятивні дозування і тривалість лікування повинні бути ретельно задокументовані через зростаючий ризик порушення фертильності обох статей і ризик виникнення злоякісних пухлин (у середньому — близько 1%).

У поодиноких випадках можна досягти кумулятивної дози 50–70 г. Оскільки цих значень досягають набагато швидше при пероральному застосуванні СРР порівняно з внутрішньовенним, більш пізнім повинен бути ліпший спосіб введення. Ускладненнями терапії цим препаратом можуть бути серед іншого злоякісні пухлини, легеневий фіброз, кардіоміопатія та дерматофіброма.

2.3. Інтервенційна терапія

Наступні терапевтичні заходи використовують для профілактики та лікування міастенічного кризу та в особливих ситуаціях, наприклад, при нестабільній міастенії у вагітних та окремих випадках фармакорезистентності хвороби з розвитком виражених інвалідизуючих симптомів.

2.3.1. Внутрішньовенний імуноглобулін

До складу імуноглобулінів для внутрішньовенного застосування входять поліклональні імуноглобуліни, отримані від кількох тисяч здорових донорів. Точний механізм, за допомогою якого вони пригнічують автоімунне запалення, остаточно не встановлений, але, ймовірно, він передбачає багато молекулярних ефектів, опосередкованих Fab- або Fc-фрагментами.

Побічні ефекти ВВІГ включають біль голови, гіпертензію, алергічні/анафілактичні реакції (особливо в пацієнтів із недостатністю IgA), дерматити, інфекції (ВІЛ або вірусний гепатит), набряк легень через перервантаження рідиною внаслідок високого колоїдного онкотичного тиску імуноглобулінів, венозний тромбоз, асептичний менінгіт і гемоліз. Їх слід застосовувати в дозі 0,4 г/добу/кг маси тіла 5 днів поспіль, альтернативна схема — 1 г/добу/кг маси тіла протягом 2 днів поспіль.

Засвідчено, що ВВІГ за ефективністю аналогічний ПФ та ІА в сенсі скорочення часу перебування на ШВЛ під час міастенічного кризу. Більше того, його можна застосовувати для клінічної передопераційної стабілізації (включаючи тимектомію) або перед початком пульс-терапії ГКС при тяжких формах міастенії. Частота клінічної відповіді згідно з даними кількох відкритих клінічних досліджень лежить у межах 80%. Для застосування ВВІГ в ситуаціях, відмінних від міастенічного кризу (індукційна або підтримуюча терапія, моно- або терапія, ад'ювантна до імуносупресивних препаратів), немає висновків рандомізованих

Міастенія. Підручник для студентів медичного факультету лікарів інтернів-неврологів, неврологів, лікарів сімейної медицини та контрольованих досліджень. Однак імунна терапія проводиться 5 разів по 0,4 г/добу/кг маси тіла, згодом повторюється протягом тривалішого періоду. Деякі пацієнти ймовірно, одержать свої переваги від застосування у хворих, які мають (особливо ГКС).

2.3.2. Плазмаферез та імуноадсорбція

При терапевтичному ПФ плазму відокремлюють від складових частин крові й компенсують замісною рідиною. Таким чином, це неспецифічний метод лікування з видаленням цільної плазми. Терапевтичний ефект ґрунтується на елімінації циркулюючих, патогенних, імунних факторів, включаючи аутоантитіла. І навпаки, ІА є більш селективною методикою видалення антитіл шляхом зв'язування з певною матрицею (наприклад, білком А або триптофаном).

ПФ успішно застосовують для лікування міастенічного кризу. Більше того, він корисний в терапії фармакорезистентності для передопераційної стабілізації пацієнтів (включаючи тимектомію) або перед ініціацією високодозової пульс-терапії ГКС при тяжкому перебігу міастенії. Як правило, до досягнення клінічної ремісії проводять 6–8 сеансів. Без супутньої імуносупресії клінічний ефект триває протягом кількох тижнів завдяки повторному синтезу патогенних аутоантитіл.

Після кожного окремого сеансу потрібна замісна терапія альбуміном, а в разі вторинного дефіциту імуноглобуліну може бути проведена замісна терапія полівалентним IgG. Виснаження факторів згортання крові також обмежує частоту лікування та потребує терапії антикоагулянтами. При міастенічному кризі ПФ і ВВІГ є однаково ефективними, їх можна використовувати еквівалентно. Рандомізоване контрольоване дослідження не виявило суттєвої різниці між обома терапевтичними стратегіями. Крім того, контрольоване перехресне дослідження та ретроспективне когортне дослідження також не засвідчили значущої різниці. Недавнє порівняльне дослідження з участю 84 пацієнтів із середньотяжкою та тяжкою міастенією (Кількісний бал міастенії [QMGS] >10,5) та клінічним загостренням також засвідчило подібну ефективність ВВІГ та ПФ щодо первинної кінцевої точки зниження показника QMGS (69% для ВВІГ та 65% для ПФ), а також вторинних клінічних та електрофізіологічних кінцевих показників протягом 60-денного періоду спостереження.

Нині замість ПФ часто застосовують ІА як для лікування міастенічного кризу, так і для підтримуючої терапії пацієнтів із недостатнім контролем хвороби або протипоказаннями для стандартного імуносупресивного лікування. Засвідчено, що ІА еквівалентно ефективна при лікуванні міастенії, подібно до ПФ. До її переваг можна зарахувати відсутність потреби в замісній терапії білками плазми та факторами згортання, що забезпечує можливість швидкого забору значно більших обсягів плазми, ніж при ПФ. Більше того, ускладнення та побічні ефекти цього методу, ймовірно, значно менші, ніж ПФ.

2.4. Тимектомія

Тимектомію в пацієнтів із міастенією завжди слід виконувати за стабільних клінічних умов, тобто після ефективного попереднього лікування з використанням ГКС та інших імуносупресивних заходів і/або ПФ/ІА або ВВІГ, що знижує периопераційну смертність до <1%. Клінічний ефект тимектомії в конкретного пацієнта зазвичай проявляється ретроспективно через кілька років.

2.4.1. Тимектомія при міастенії на фоні тимоми

При тимомі показання для тимомектомії існують незалежно від наявності або клінічної тяжкості супутньої міастенії або інших аутоімунних станів.

2.4.2. Тимектомія при AChR+ міастенії без тимоми

Враховуючи роль тимуса в імунопатогенезі міастенії, асоційованої з антиацетилхоліновими антитілами, тимектомію розглядали як варіант лікування ще від 1942 р. Однак рандомізовані контрольовані дослідження ефективності цієї операції як сам по собі, так і порівняно зі

стандартними імуносупресивними препаратами багаточасового, одинично сліпим порівнюють розширену трансстернальну міастенією без тимоми, котрі отримують

(Результати дослідження опубліковано в журналі «The New England Journal of Medicine» у 2016 р. Згідно з висновками його авторів, тимектомія продемонструвала власні переваги протягом 3-річного періоду в хворих на міастенію без тимоми щодо клінічного прогнозу, потреби у прийомі преднізону й азатиоприну, кількості симптомів і рівня дистресу від імуносупресорів, а також потреби в госпіталізації для терапії загострень. — Прим. авт.).

Крім того, тимектомію слід розглядати в таких клінічних ситуаціях: (а) пацієнти з генералізованою формою міастенії без тимоми, щодо яких існують дані метааналізу; (б) пацієнти з очною формою міастенії без тимоми, в яких можуть застосувати тимектомію на підставі єдиного рішення через відсутність достатніх доказів клінічних досліджень. Припускають, що тимектомія при очній формі без тимоми може запобігти генералізації міастенічних симптомів протягом подальшого перебігу захворювання.

Пацієнти віком 15–50 років із генералізованою формою AChR+ міастенії без тимоми, мабуть, отримують найбільші переваги від тимектомії, виконаної в інтервалі 1–2 років від початку захворювання. Однак ці вікові обмеження довільні, й деякі експерти не вважають їх жорсткими. Для дітей і підлітків віком 5–14 років із AChR+ міастенією без тимоми вважають ліпшим варіантом виконувати тимектомію лише після недостатньої реакції на симптоматичне та імуносупресивне лікування через важливу роль тимуса в розвитку імунної системи. Однак деякі дослідження свідчать, що тимектомія у віці навіть 1,5 року не погіршує імунну функцію.

2.4.3. Тимектомія при MuSK+ міастенії без тимоми

На відміну від AChR+ міастенії, патологія тимуса порівняно рідко трапляється в пацієнтів із MuSK+ варіантом. Відповідно, в одному з досліджень не могли довести жодного позитивного ефекту від тимектомії в 15 MuSK+ пацієнтів, тоді як антитіла до MuSK стали предикторами поганого результату цієї операції в іншому дослідженні. Отже, наявні дані свідчать, що тимектомію, як правило, не рекомендують при MuSK+ міастенії. Однак, згідно з ситуативними повідомленнями, у деяких MuSK+ пацієнтів загальний стан явно поліпшується після такого втручання і його можна розглядати в одиничних випадках із поганим контролем захворювання.

2.4.4. Тимектомія при серонегативній міастенії без тимоми

За результатами ретроспективного когортного дослідження тимектомії повідомляють про подібні післяопераційні результати в AChR+ і AChR– пацієнтів із періодом спостереження принаймні 3 роки. Ремісія або поліпшення після втручання були в 57% AChR– та в 51% AChR+ пацієнтів.

Загалом тимектомію рекомендують MuSK– і AChR– пацієнтам із генералізованою формою хвороби, подібно до AChR+ пацієнтів.

2.4.5. Хірургічна техніка тимектомії

Стандартною процедурою при міастенії є розширена трансстернальна тимектомія з висіканням усього тимуса і ретростернальної жирової тканини, мета якої — максимальна тимектомія. Однак мінімально інвазивні втручання стають усе популярнішими.

Незважаючи на те, що порівняльні дослідження різних оперативних технік не можна порівнювати через наявність багатьох ускладнюючих факторів, у літературі є повідомлення про рівнозначну ефективність терапевтичних і клінічних сурогатів. Отже, малоінвазивна тимектомія є альтернативним варіантом золотому стандарту — розширеній

3. ВИСНОВОК

Міастенія — автоімунне захворювання, опосередковане порушенням нервово-м'язової синаптичної передачі. Його характерна клінічна ознака полягає у флюктуації втомлюваності та слабості, що охоплюють очні, бульбарні м'язи та м'язи проксимальних відділів кінцівок. Розлад може виникати як автоімунне захворювання з чіткими імуногенетичними характеристиками або як паранеопластичний синдром, пов'язаний з пухлинами вилочкової залози. Порушення центральних тимусних і периферичних механізмів автотолерантності в обох випадках вважають сприятливим для автоімунної CD4+ Т-клітинно-опосередкованої активації В-клітин і синтезу патогенних автоантитіл із високою афінністю або IgG підкласів 1, 3 або 4.

Ці автоантитіла зв'язуються з рецепторами ацетилхоліну або MuSK, LRP4 та агрином, що беруть участь у кластеризації ацетилхолінових рецепторів у межах постсинаптичної мембрани та структурній підтримці нервово-м'язового синапсу.

Стратегії лікування міастенії можна розподілити на: (а) симптоматичні, що полегшують нервово-м'язову передачу (інгібітори ацетилхолінестерази), (б) напрями, метою яких є зниження вмісту антитіл (ВВІГ, ПФ або ІА) при невідкладному терапевтичному втручанні, та (в) імунотерапевтичні (ГКС плюс азатиоприн, циклоспорин А, метотрексат, мікофенолату мофетил або такролімус для основної терапії, циклофосфамід або ритуксимаб для ескалаційної терапії) як елемент підтримуючої терапії. Експериментальні лікувальні методи (інші моноклональні антитіла, інгібітори протеасом, імуно- або мієлоабляція, а також трансплантація стовбурових клітин) застосовують лише в окремих рідкісних випадках. Зважаючи на роль тимуса в імунопатогенезі міастенії з раннім початком та асоційованої з тимомаю, тимектомію слід виконувати після достатньої клінічної стабілізації хворого.



ЯПОНСЬКІ ДИРЕКТИВИ ЩОДО

Розроблені групою експертів Японського товариства нейроімунного товариства дитячої неврології і Міністерства охорони здоров'я, п (скорочений виклад)

1. Вступ

Міастенія — найпоширеніше автоімунне захворювання, кількість зростає не лише в Японії, а й в інших країнах. Кількості випадків хвороби і форм з антитіла до AChR відіграють ключову роль у повідомленні про роль антитіл до AChR у захворюванні.

Завдяки застосуванню високих доз стероїд-індукованих побічних ефектів нових терапевтичних опцій, настав час імplementувати нові стратегії лікування міастенічних пацієнтів без тимоми білі.

Цей огляд представляє квінтесенцію міастенії, що, на нашу думку, є своєрідним

2. Фундаментальна філософія лікування

Рекомендації

- Повна ремісія малодосяжна при лікуванні міастенії. Слід брати до уваги той факт, що вона не означає доброї якості життя і психічного здоров'я.
- Першою метою лікування захворювання при дозі преднізолону слід намагатися досягти ремісії.
- У випадку генералізованої форми захворювання скорочення періоду часу, коли симптоматична діяльність. Дози препаратів, які приймаються, слід скорочувати.
- Імуноterapia є завжди першим методом лікування.

У 1970–1980-х рр. основою лікування
кортикостероїдів (1 мг/кг або 50–60 мг)
випадків і смертності, а

також поліпшення якості життя. Хоча при цьому й поліпшувалися симптоми захворювання, необхідні були помірно високі дози препаратів, котрі слід було би приймати протягом тривалого часу, частими були й побічні реакції на ліки. Рівень повної ремісії при міастенії залишався низьким (15% та нижче) навіть після масового поширення пероральних глюкокортикоїдів і їх пролонгованого прийому.

Недавно зазначено, що в багатьох із цих пацієнтів знижена якість життя, що стало наслідком персистуючих симптомів або недостатньо зниженого рівня пероральних доз стероїдних ліків. Лікарі часто зазнають невдачі у визначенні діапазону незадоволення хворих своїм станом. У більшості випадків перебіг міастенії тривалий (зазвичай пожиттєвий). Оскільки повна ремісія малодосяжна, терапевтичною метою має стати якнайскоріше забезпечення високої якості життя та пов'язаного з нею задоволення пацієнта. Щодо цього існує незаперечний консенсус серед лікарів незалежно від рівня доказів.

Згідно з висновками перехресних багатоцентрових досліджень міастенії, чинниками, достовірно пов'язаними з поганою якістю життя та психічного здоров'я, є недостатнє поліпшення моторних симптомів і рівня пероральних стероїдів. Довготермінові наслідки останніх впливають на якість життя різним чином — починаючи від погіршення зовнішнього вигляду (кушингоїд) до виникнення цукрового діабету, остеопорозу або депресії. Пероральне застосування глюкокортикоїдів підвищує поширеність депресії та місяцеподібного обличчя, починаючи з дози 7,5–10 мг/добу, гальмуючи соціальну активність пацієнта. Тому ці агенти слід призначати в нижчих дозах.

Аналіз даних як перехресних, так і поздовжніх багатоцентрових досліджень свідчить, що МП захворювання при пероральній дозі преднізолону до 5 мг/добу є терапевтичною метою, досяжною в більшості пацієнтів, що сумірно з їх задоволенням, загалом еквівалентним повній стабільній ремісії. У цих директивах не ігноруються традиційні методи лікування високими дозами стероїдів з ескалацією та деескалацією. Проте такі підходи справді пов'язані з погіршенням якості життя, їх треба застосовувати обережно. Рівень успіху низький при досягненні МП хвороби в добовій дозі преднізолону до 5 мг/добу із застосуванням ескалації та деескалації. Однією із запропонованих стратегій підвищення згаданого рівня є зниження дози глюкокортикоїдів і раннє призначення лише блокаторів кальциневрину, далі — агресивне застосування швидкодіючих препаратів для швидкого поліпшення симптомів (стратегія раннього агресивного лікування). Ще одним прикладом є комбінування плазмаферезу і пульс-терапії стероїдами. Коли лікарі не мають достатнього досвіду такого лікування, а пацієнти перебувають у похилому віці, високі дози імуноглобліну внутрішньовенно залишаються безпечною й ефективною альтернативою.

Хоча за відсутності достатніх доказів антихолінестеразні ліки виразно поліпшують симптоми міастенії, нині їх не вважають медикаментами першого ряду. При генералізованій формі їх застосування відіграє допоміжну роль і ці ліки необхідно відмінити, коли імунотерапія достатньо зменшує ознаки захворювання.

3. Тимектомія в пацієнтів без тимоми

Рекомендації

- Тимектомія може бути ефективною, її слід розглядати в пацієнтів із міастенією з раннім початком (МРП) без тимоми у випадку позитивних результатів за титром антихолінестеразних антитіл і при наявності гіперплазії тимуса
- Тимектомію не вважають методом лікування першого ряду в хворих із міастенією з пізнім по-

Тимектомію, безумовно, виконують усім хворим із міастенією, асоційованою з тимою.

на противагу 7,7%). Наявні повідомлення про тимектомію серед осіб з МРП — ці результати беручи до уваги стан цього органа тимектомію протягом 1940–1957 рр., хто її не мав, проте не відзначено різниці між 1958–1965 рр. і 1965–1985 рр. Це може свідчити про те, що тимектомія не впливає на поширення захворювання, коли тимектомія могла бути розглядата серед пацієнтів, в яких ймовірно були присутні механізми і ступінь цього залучення тривалості захворювання. Поручення всіх випадків міастенії і майже половини всіх випадків міастенії).

Залучення вилочкової залози є одним з механізмів і ступінь цього залучення тривалості захворювання. Поручення всіх випадків міастенії і майже половини всіх випадків міастенії).

Автори різних досліджень стверджують, що тимектомія є ефективною лише в деяких хворих із МРП, причому захворювання почалося у віці до 30 років. Тимектомія впливає на активність рецепторів і з гіперплазією тимуса, радіологічно діагностувати гіперплазію тимуса також немає предиктивних молекул. Тимектомія застосовується в осіб із міастенією, причому повної інформованої згоди.

Водночас у хворих із МРП, котрі мали наявну атрофію тимуса не дуже рідко спостерігають ремісію ало- досяжна при МРП незалежно від того, чи

в такому разі часто досить рідко досягають преднізолону перорально до 5 мг/кг. Тимектомія в ряду при нетимомних варіантах міастенії не слід диференціювати захворювання.

Тимектомія фундаментально поліпшує якість життя після операції пошитою у віці приблизно після 30 років і більше. Разом з тим наявність міастенії тимектомію у хворих віком понад 50 років віком його початку в кожного хворого поріг розділення раннього та пізнього початку захворювання.

Високі дози пероральних стероїдів лікування між двома групами становить поріг розділення між двома групами встановлюють співвідношення між чоловіками та жінками.

Високі дози пероральних стероїдів лікування між двома групами становить поріг розділення між двома групами встановлюють співвідношення між чоловіками та жінками.

застосовуючи двохетапний кластерний підхід.

4. Пероральні імуносупресори

Рекомендації

- Високі дози пероральних кортикоїдів є ефективними при міастенії, проте високі дози кортикоїдів поріг спричиняє багато проблем, тому високі дози стероїдів перорально по- потребують уваги напрямів лікування
- Тривале застосування стероїдів лікування ефективне, але тривале застосування стероїдів лікування погіршенням якості життя і психічного здоров'я
- Інгібітори кальциневрину (циклоsporин А) є ефективними при міастенії, проте високі дози кортикоїдів поріг спричиняє багато проблем, тому високі дози стероїдів перорально по- потребують уваги напрямів лікування

Немає повідомлень про точний аналіз щодо наслідків тимектомії в пацієнтів без тимоми, тому ефективність цього лікування залишається невідомою. Серед осіб, що перенесли це втручання, виявили вищий рівень ремісій (33% на противагу 10%) порівняно з пацієнтами з міастенією без тимоми віком до 45 років, проте в іншому дослідженні хворих без тимоми віком 40 років і вище не спостерігали різниці в рівні низьких ремісій серед тих, хто був оперований чи ні (7,7%

Рівень повних ремісій залишається низьким при міастенії, з цієї причини багато таких хворих приймають пероральні агенти протягом тривалого часу. Довготермінове призначення глюкокортикоїдів вище певного дозового рівня підвищує ймовірність побічних ефектів і погіршує якість життя та психічного здоров'я. Оскільки досягнення повної ремісії залишається тяжким, терапевтичні плани мають зосереджуватися саме на підтримці якості життя. Більше того, через зростання частоти МПП і кількості пацієнтів із тривалими формами хвороби нині стало більше хворих похилого віку порівняно з тим, що спостерігали 20 років тому.

Сучасним методом пероральної імунотерапії першого ряду при цьому розладі все ще залишаються кортикостероїди. Без сумніву, вони ефективні для полегшення симптомів міастенії, хоч і не тестувалися в рандомізованих контрольованих дослідженнях. Також нема даних про те, чи лікування високими дозами пероральних глюкокортикоїдів підвищує ризик повної ремісії при міастенії, епідеміологічні ж дослідження засвідчують відсутність змін у рівні повної ремісії до і після перорального застосування гормонів.

Стероїдіндуковані проблеми стають вираженими вже при добових дозах преднізолону 7,5–10 мг. При тривалому призначенні доза цього препарату має підтримуватися на рівні до 10 мг/добу або навіть до 5 мг/добу. В останньому повідомленні зазначено, що досягнення МП або пікових доз преднізолону та комбіноване застосування плазмаферезу і людського імуноглобуліну цілком поєднуються, а загальна доза цього гормонального агента, прийнятого протягом останнього року, негативно корелює з наявними МП хвороби або кращим функціональним статусом. Іншими словами, високі дози преднізолону і тривале його застосування не гарантують кращих наслідків. Тому за відсутності доброї терапевтичної реакції дозу гормонального середника слід знижувати з одночасним призначенням плазмаферезу або людського імуноглобуліну.

Засвідчено, що інгібітори кальциневрину циклоспорин і такролімус є ефективними при міастенії. Коли вони вперше появились в Японії, то, згідно з національними рекомендаціями, їх призначили лише при неефективності глюкокортикоїдів. Проте подальший аналіз клінічних результатів засвідчив, що інгібітори кальциневрину були ефективнішими в пацієнтів із короткою тривалістю захворювання, тому нині їх вважають адекватним вибором для агресивної терапії ранніх стадій захворювання. При міастенії також ефективний азатиоприн, але, оскільки він не покривається японською страховою системою, його в цій країні масово не застосовують.

Циклоспорин — швидкодіючий і високоефективний агент для пригнічення симптомів захворювання в дозі 5 мг/кг/добу (для міастенії — висока доза). Проте його концентрація у крові може перевищувати 200 нг/мл (особливо в огрядних пацієнтів), при тому також спостерігають легкі підвищення рівня креатиніну і гіпертензію. Поширеними побічними ефектами є запаморочення, набрякання і запалення ясен і посилений ріст волосся. Хоча зростання рівня креатиніну та гіпертензія зменшуються при зниженні дози препарату, його високі дози слід застосовувати під чітким моніторингом. Загалом із позицій безпеки оптимальна стартова доза циклоспорину становить 3 мг/кг/добу. Важливою перевагою препарату є те, що його призначення зазвичай асоціюється з нормальною толерантністю до глюкози, тому він є добрим вибором у пацієнтів з міастенією старшого віку.

В сенсі ефективності при цьому захворюванні такролімус наближається до циклоспорину. Інструкції передбачають низьку дозу (3 мг/добу) для лікування міастенії — при тому практично не спостерігається підвищення рівня креатиніну. Перевірка концентрації препарату в крові також не потрібна настільки часто порівняно з циклоспорином. Такролімус простий у застосуванні, має небагато побічних ефектів. Проте в літніх пацієнтів з міастенією на фоні його прийому може погіршуватися толерантність до глюкози. Якщо такролімус застосовується у хворих з уже наявним порушенням толерантності до глюкози або цукровим діабетом, то ці стани майже завжди загострюються. Отже, необхідний регулярний моніторинг щодо розладів обміну вуглеводів, а також ініціювання лікування цукрового діабету або корекція методів лікування (за потребою).

Важко стверджувати, який терапії, коли преднізолон перорально, кальциневрину (циклоспорин або такролімус). Підвищення дози

пероральних стероїдів може бути неминучим, якщо потужні методи лікування (плазмаферез, пульс-терапія стероїдами або людський імуноглобулін) застосувати неможливо. Однак у таких випадках слід докласти всіх зусиль для швидкого зниження дозування після клінічного поліпшення.

5. Пульс-терапія метилпреднізолоном

Рекомендації

- Високі дози метилпреднізолону в/в ефективні при генералізованій формі міастенії, хоч і спричиняють скороминуще початкове загострення. Тому таке лікування вимагає обережності та застосування адекватних заходів щодо захисту пацієнта
- Переривчасте застосування високих доз метилпреднізолону поліпшує симптоми захворювання, при тому можна знизити дози пероральних стероїдів та ризик стероїд-індукованих побічних реакцій
- Початкове загострення симптомів, викликаних високими дозами метилпреднізолону, може бути частково пом'якшене шляхом призначення препарату безпосередньо після плазмаферезу

Метилпреднізолон у високих дозах є швидкодіючим та ефективним засобом із вкрай мінімальними тривалими побічними реакціями. Його недолік — загострення під час ініціації лікування міастенії, але це часто нетривалий феномен (2–5 днів від початку терапії). Також можуть спостерігатися безсоння та запаморочення. Якщо початкове загострення усунути або толерувати, то цей препарат — зручний і ефективний терапевтичний вибір.

З усіх кортикостероїдів, що застосовуються при міастенії, тільки метилпреднізолон виявився ефективним порівняно з плацебо в рандомізованому контрольованому дослідженні. Початкове загострення симптомів, викликаних високими дозами препарату, може бути частково пом'якшене шляхом його застосування відразу після плазмаферезу. Лікування повинен здійснювати лікар з адекватним досвідом стероїдотерапії і лише в умовах стаціонару.

Високі дози метилпреднізолону не є першим вибором при генералізованій формі міастенії. Існує ризик виникнення кризів унаслідок початкового загострення, особливо в пацієнтів III класу та вище згідно з класифікацією MGFA або у хворих із бульбарними симптомами. Таке лікування, як правило, слід проводити після призначення преднізолону перорально в дозі 5–10 мг/добу з інгібіторами кальциневрину або без них. Для зменшення потенційних ризиків треба вжити різних заходів, зокрема: (i) знизити добову дозу від 1000 мг до 500 мг; (ii) не застосовувати гормон 3 дні поспіль, а замість цього проводити лише одну інфузію, а потім спостерігати за пацієнтом протягом 2–5 днів; або (iii) використовувати метилпреднізолон безпосередньо після плазмаферезу. Якщо призначають пульс-терапію стероїдами, необхідно підготуватися до кризів і переконаватися, що пацієнт отримав повну інформацію про можливі ускладнення.

6. Людський імуноглобулін

Рекомендації

- Людський імуноглобулін ефективний при легких випадках міастенії
- Стандартний режим терапії становить 2 г/кг тіла пацієнта, відповідати інструкції виробника
- Інфузії людського імуноглобуліну з високою концентрацією введеної кількості слід коригувати в залежності від супутніх серцево-судинних або цукрових захворювань
- Людський імуноглобулін ліпший, ніж плазмаферез, у нестабільних випадках

Людський імуноглобулін внутрішньовенно широко використовують при автоімунних нервово-м'язових захворюваннях. Багато деталей механізму його дії при міастенії залишаються невідомими, однак припускають, що він пригнічує комплементний каскад і конкурує з автоантитілами на рівні постсинаптичної мембрани нервово-м'язового синапсу. Порівняно з плазмаферезом терапія цим середником вимагає менше спеціальних знань і досвіду з боку лікаря; він також безпечніший, оскільки не спричиняє скороминущого загострення після лікування.

Результати двох рандомізованих контрольованих досліджень свідчать, що людський імуноглобулін і плазмаферез еквівалентні за ефективністю. Однак у цих дослідженнях не оцінювали довготермінових наслідків. Спираючись на масштабне когортне дослідження, яке включало 1606 стаціонарних пацієнтів із бази даних США, Mandawat et al. рекомендують призначати імуноглобулін при загостренні симптомів у пацієнтів літнього віку або з серйозними супутніми респіраторними чи судинними захворюваннями.

Цей агент впливає на системну гемодинаміку за рахунок збільшення в'язкості крові, тому дозування та швидкість введення повинні бути адаптовані до конкретного пацієнта на основі оцінки факторів ризику, зокрема, щодо інсульту, серцевої чи ниркової недостатності й інших станів.

7. Плазмаферез

Рекомендації

- Простий, подвійно фільтраційний (ПФП) та імуноадсорбційний (ІАП) варіанти плазмаферезу еквівалентні за ефективністю
- Плазмаферез ефективний при серонегативній (щодо антитіл до ацетилхолінових рецепторів) міастенії
- Простий і ПФП рекомендують при серопозитивній (щодо анти-MuSK антитіл) міастенії

При міастенії плазмаферез виконують з метою тимчасового поліпшення клінічних симптомів шляхом усунення з циркулюючої плазми антитіл до AchR та MuSK. Він показаний при посиленні симптомів, під час загострення (особливо при кризах), перед тимектомією або коли інші методи лікування недостатньо ефективні. Один із запропонованих нестандартних підходів до лікування генералізованої форми захворювання — рання комбінація плазмаферезу та пульс-терапії стероїдами для швидкого поліпшення симптомів.

У висновках порівняльних досліджень різних типів плазмаферезу повідомляють про еквівалентні ефекти простого плазмаферезу, ПФП та ІАП. Конкретні методологічні аспекти (кількість процедур та об'єм забору плазми) ще недостатньо вивчені.

Простий плазмаферез ефективний при серонегативній (щодо антитіл до ацетилхолінових рецепторів) міастенії. Відповідно до одиничних повідомлень, людський імуноглобулін та ІАП виявилися неефективними, а звичайний плазмаферез — дуже ефективним при MuSK+ міастенії. В одному з досліджень виявлено, що при застосуванні ПФП усуваються анти-MuSK антитіла й наявне поліпшення клінічних симптомів, тому при MuSK+ доцільно призначати простий або ПФП.

8. Ліквальні стратегії при

Рекомендації

- Навіть якщо симптоми міастенії можуть генералізуватися протягом життя, генералізується через більш ніж очними м'язами в інтервалі 2 років після початку, до
- При очній формі міастенії імуноадаптаційна база
- У пацієнтів із зовнішньою офтальмопульс-терапія стероїдами приводить до шляху призначення цих ліків
- Антихолінергетичні засоби часто використовують, але їх ефективність при очній формі у 20–50% випадків
- Нафазолінові очні краплі ефективні як єдиним симптомом міастенії або коли це єдиний напрям лікування

Очна форма міастенії часто вважається за повільно прогресуючу, але диплопія можуть погіршувати повсякчасно таких пацієнтів.

Приблизно в половині цих пацієнтів випадків генералізується протягом життя, рівень генералізації і вони більш тяжкі. Якщо повідомили, що очні симптоми досягли стабільності, 20% пацієнтів виникає ремісія протягом згодом генералізуються, зазначають, що потрібно більш ніж 1 рік. Також 50% очної до генералізованої форми міастенії.

Немає чітких доказів щодо методу лікування, найефективнішим терапевтичним методом є даними ретроспективного дослідження становив 50% та 86% для антихолінергетичних при диплопії ці показники становили 50% та 86% інгібіторами ацетилхолінергетичних розглядаються у випадках, коли антихолінергетичні

Існує небагато досліджень пульс-терапії, підхід слід враховувати, якщо очна офтальмоплегія з порушенням поглядом, зарахувати тривалість приблизно 1 рік, кількома місяцями при пероральній терапії, довготерміновий ризик виникнення п

інфузії метилпреднізолону в дозі 500–1000 мг протягом 3 днів. Терапевтична мета — як правило, три курси лікування, але якщо ефективність недостатня, можна провести чотири-п'ять. Пульс-терапія очної форми міастенії має як наслідок початкові скороминущі загострення очних симптомів, а іноді — й слабкість кінцівок, але ці ознаки, як

правило, не сягають рівня кризи і загалом таке лікування безпечніше порівняно з терапією генералізованої форми. Після пульс-терапії зазвичай починають пероральне лікування стероїдами з подальшим зменшенням дози та доведенням її до підтримуючої. Інші підходи до імунотерапії очної форми — використання імуносупресивних засобів за протоколами, що застосовуються при генералізованій формі міастенії.

Очні краплі з α_2 -адреноміметиком нафазоліном посилюють скоротливість мюллерового м'яза, тим самим поліпшуючи деякі м'язові розлади та птоз унаслідок часткового синдрому Горнера. У висновках одного з останніх багатоцентрових об'єднаних досліджень зареєстровано поліпшення птозу в 71,7% випадків при призначенні очних крапель нафазоліну 60 пацієнтам з міастенією.

Якщо птоз персистує й не реагує на фармакологічне лікування, хірургічне втручання може відновити функції та зовнішній вигляд повік. Існує мало досліджень щодо тривалих післяопераційних наслідків у таких хворих або з великими розмірами вибірки, але втручання повинне дати добрий терапевтичний ефект лише тоді, коли адекватна селекція пацієнтів, часові терміни, методологія процедури та компетенція хірурга будуть взяті до уваги.

9. Лік увальні стратегії при МПП або в осіб похилого віку

Рекомендації

- Очна форма хвороби більш поширена при МПП порівняно з МРП чи міастенією, асоційована з тимоною (МАТ)
- Генералізована форма МПП краще відгукується на імунотерапію, лікувальна мета — МП за хворювання при пероральному прийомі преднізолону в дозі 5 мг/добу або нижче — цілком досяжна. Проте повної ремісії досягнути важко незалежно від того, виконано тимектомію чи ні

Захворюваність на міастенію серед осіб середнього та старшого віку зросла з 1990-х рр., з Європи починають надходити повідомлення про те, що такі випадки за частотою перевищили МРП. Клініко-епідеміологічне дослідження, проведене в Японії в 2006 р., виявило зростання кількості хворих на міастенію, особливо МПП. Оскільки рівень довготермінової ремісії при цьому захворюванні низький, останнім часом вік таких пацієнтів став зростати. Популяція хворих значно змінилася за останні 20–30 років, і більшість пацієнтів нині середнього чи літнього віку.

Тканина вилочкової залози при МПП зазвичай не демонструє якихось особливостей порівняно з атрофічним тимусом у пацієнтів з МРП, тому тимектомія не є першим методом лікування при МПП. Рівень смертності серед осіб з МПП вищий, ніж у молодих пацієнтів, але це також є наслідком супутніх захворювань, побічних реакцій на ліки та інших факторів. Оцінити симптоми міастенії в пацієнтів літнього віку внаслідок інших фізичних станів або коморбідностей може бути важко. Необхідний обережний підхід, оскільки відтермінована діагностика або розпізнавання ускладнених симптомів можуть призвести до погіршення захворювання. Слід регулярно використовувати

кількісні інструменти оцінки хвороби.

Нині немає доказів на користь оптимального алгоритму лікування МПП. Ці пацієнти часто добре реагують на імунотерапію, а ймовірність досягнення ініціальної терапевтичної мети (МП за хворювання при пероральному прийомі преднізолону в дозі 5 мг/добу або нижче) тут вища, ніж при МРП або МАТ. Пацієнти похилого віку часто мають супутні захворювання й особливо чутливі до побічних ефектів кортикостероїдів, тому інгібітори кальциневрину слід

безпечним та ефективним терапевтичним об'єктом є плазмаферез, людський імуноглобулін

10. Висновок

Нові японські клінічні рекомендації рієнтовані на якість життя пацієнтів. Рієнтованою метою має бути «МП в дозі 5 мг/добу або нижче». Для її досягнення слід використовувати плазмаферез, людський імуноглобулін

застосовувати одночасно, щоб мінімізувати пероральні дози гормонів. Слід за всяку ціну уникати максимальних доз стероїдів як у режимі ескалації, так і деескалації. Для пацієнтів літнього віку людський імуноглобулін є

ЛІТЕРАТУРА

1. Benjamin RN, Aaron S, Sivadasan A, Devasahayam S, Sebastin A, Alexander M. The Spectrum of Autonomic Dysfunction in Myasthenic Crisis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2018 Jan-Mar;21(1):42-48.
2. Bershad EM, Feen ES, Suarez JJ. Myasthenia gravis crisis. *South Med J.* 2008 Jan;101(1):63-9.
3. Binks S, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *J Neurol.* 2016 Apr;263(4):826-34.
4. Ciafaloni E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2019 Dec;25(6):1767–1784.
5. Drachman DB. Myasthenia Gravis. *Semin Neurol.* 2016 Oct;36(5):419-424.
6. Evoli A. Acquired myasthenia gravis in childhood. *Curr Opin Neurol.* 2010 Oct;23(5):536–40.
7. Evoli A. Myasthenia gravis: new developments in research and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2017 Oct;30(5):464-470.
8. French DM, Bridges EP, Hoskins MC, Andrews CM, Nelson CH. Myasthenic Crisis In Pregnancy. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2017 Oct 3;1(4):291-294.
9. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 29;375(26):2570-2581.
10. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol.* 2016 May;12(5):259-68.
11. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015 Oct;14(10):1023-36.
12. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin.* 2018 May;36(2):253-260.
13. Hocker S. Primary Acute Neuromuscular Respiratory Failure. *Neurol Clin.* 2017 Nov;35(4):707-721.
14. Howard JF Jr. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Jan;1412(1):113-128.
15. Hülsbrink R, Hashemolhosseini S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome — diagnosis, pathogenesis and therapy. *Clin Neurophysiol.* 2014 Dec;125(12):2328-36.
16. Ionita CM, Acsadi G. Management of juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol.* 2013 Feb;48(2):95–104.
17. Ivanovski T, Miralles F. Lambert-Eaton Myasthenic syndrome: early diagnosis is key. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2019 May 13;9:27-37.
18. Kaminski H.J. Myasthenia gravis. In book: *Neuromuscular disorders in clinical practice* (Eds. Katirji B., Kaminski H.J., Ruff R.L.). — New York: Springer, 2014. — P. 1075–1088.
19. Kaminski H.J., Kusner L.L. *Myasthenia Gravis and Related Disorders.* — Humana, 2018. — 370 p.
20. Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM, Barohn RJ. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurol Clin.* 2018 May;36(2):379-394.
21. Kusunoki S. *Neuroimmunological Diseases.* — Springer, 2016. — 292 p.
22. Liew WK, Kang PB. Update on juvenile myasthenia gravis. *Curr Opin Pediatr.* 2013 Dec;25(6):694–700.
23. Mantegazza R, Bernasconi P, Cavalcante P. Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy. *Curr Opin Neurol.* 2018 Oct;31(5):517-525.

24. Mantegazza R, Cavalcante P. *Diagn Rheumatol.* 2019 Nov;31(6):623-633.

25. Melzer N., Ruck T., Fuhr P., Gold R., Hohlfeld R., Marx A., Melms A., Tackenberg B., Schalke B., Schneider-Gold C., Zimprich F., Meuth S.G., Wiendl H. Clinical Features, Pathogenesis, and Treatment of Myasthenia Gravis: A Supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol.* 2016 Aug;263(8):1473-94.
26. Murai H. Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis: putting into practice. *Clin Exp Neuroimmunol* 2015;6:21–31.
27. Murai H. et al. Clinical features and treatment status of adults myasthenia gravis in Japan. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2014;5:84–91.
28. Morren J, Li Y. Myasthenia gravis with muscle-specific tyrosine kinase antibodies: A narrative review. *Muscle Nerve.* 2018 Sep;58(3):344-358.
29. Murai H, Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki S, Imai T, Motomura M. Rationale for the clinical guidelines for myasthenia gravis in Japan. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Feb;1413(1):35-40.
30. Parr J., Jayawant S., Buckley C., Vincent A. Childhood autoimmune myasthenia. In book: *Inflammatory and autoimmune disorders of the nervous system in children* (Eds. Dale R.C., Vincent A.). London: Mac Keith Press, 2010. — P. 388–405.
31. Peragallo JH. Pediatric Myasthenia Gravis. *Semin Pediatr Neurol.* 2017 May;24(2):116–121.
32. Ponseti J, Espín E, Armengol M. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Med Clin (Barc).* 2000 Sep 9;115(7):264-70.
33. Roper J, Fleming ME, Long B, Koyfman A. Myasthenia Gravis and Crisis: Evaluation and Management in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2017 Dec;53(6):843-853.
34. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman DP, Verschuuren J, Narayanaswami P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 2016 Jul 26;87(4):419-25.
35. Sanders DB, Wolfe GI, Narayanaswami P. Author response: International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 2017 Jan 31;88(5):505-506.
36. Schoser B, Eymard B, Datt J, Mantegazza R. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a rare autoimmune presynaptic disorder often associated with cancer. *J Neurol.* 2017 Sep;264(9):1854-1863.
37. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol.* 2014 Mar;175(3):408-18.
38. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol.* 2015 Jun;15(3):199-206.
39. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. The Association of British Neurologists' myasthenia gravis guidelines. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Jan;1412(1):166-169.
40. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2011 Dec;10(12):1098-107.
41. Utsugisawa K. et al. Health-related quality-of-life and treatment targets in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2014;50:493–500.
42. Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, Nowak RJ, O'Connor KC. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2018 Feb;57(2):172-184.
43. Zhong H, Zhao C, Luo S. HLA in myasthenia gravis: From superficial correlation to underlying mechanism. *Autoimmun Rev.* 2019 Sep;18(9):102349.

Зміст

1. ВСТУП.....	4	8.3.7.....	
2. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ.....	5	ролімус.....	
3. ПАТОГЕНЕЗ.....	5	8.4. Короткотермінова імуномодуляція.....	
3.1. Антитіла.....	6	8.4.1.....	дський імуноглобулін.....
3.2. Цитокіни.....	8	8.4.2.....	змаферез.....
3.3. Імуноцити.....	9	8.5. Довготермінова імуномодуляція.....	
3.4. Рецептори і ферменти.....	10	8.5.1.....	ектомія.....
3.5. Гени.....	11	8.6. Лікування AChR- міастенії (вкл.....	
4. КЛАСИФІКАЦІЯ.....	12	9. НЕВІДКЛАДНІ СТАНИ ПРИ МІАСТЕНІЇ.....	
5. КЛІНІЧНА КАРТИНА.....	15	9.1.....	нічна картина міастенічного кризу.....
6. ДІАГНОСТИКА.....	19	9.2.....	
6.1.....	Ф		
армакологічна діагностика.....	20		
6.2. Електрофізіологічна діагностика.....	20		
6.3. Лабораторна діагностика.....	21		
6.4. Променева діагностика.....	21		
7. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА.....	24		
8. ЛІКУВАННЯ.....	26		
8.1.....	С		
имптоматичне лікування.....	26		
8.1.1.....	А		
нтихолінестеразні препарати.....	26		
8.2. Короткотермінова імуносупресія.....	27		
8.2.1.....	К		
ортикостероїди.....	27		
8.3. Довготермінова імуносупресія.....	28		
8.3.2.....	Ц		
иклоспорин.....	29		
8.3.3.....	Ц		
иклофосфамід.....	29		
8.3.4.....	М		
етотрексат.....	30		
8.3.5.....	М		
ікофенолат мофетил.....	30		
8.3.6.....	Р		
итуксимаб.....	31		

Клінічна картина холінергічного кризу	37
9.3. Лікування кризів при міастенії	38
9.3.1. Штучна вентиляція легенів (ШВЛ)	38
9.3.2. Плазмаферез	39
9.3.3. Особливості симптоматичного лікування міастенічного кризу антихолінергічними препаратами	40
9.3.4. Особливості симптоматичного лікування холінергічного кризу	40
10. МІАСТЕНІЯ І ВАГІТНІСТЬ	40
11. МІАСТЕНІЯ У ДІТЕЙ	42
12. МІАСТЕНІЧНИЙ СИНДРОМ ЛАМБЕРТА-ІТОНА	47
12.1. Епідеміологія	48
12.2. Асоціація з пухлиною	48
12.3. Діагностика	48
12.3.1. Вегетативна дисфункція	49
12.3.2. Сухожильні рефлекси	49
12.3.3. Неправильний діагноз і диференціальна діагностика	50
12.3.4. Електронейроміографія	50
12.3.5. Антитіла до ПЗКК	51
12.4. Патофізіологія	51
12.4.1. Функціональні дослідження	51
12.4.2. Серонегативні форми МСЛІ та залучення інших антитіл	53
12.5. Прогнозування і скринінг	54
12.6. Лікування	55
12.7. Майбутні напрямки	57
ДОДАТОК 1	58
ДОДАТОК 2	64
ДОДАТОК 3	73

ДОДАТОК 4
ЛІТЕРАТУРА
ЗМІСТ

Мрію знову взяти кисть в руку



Ольга, 34 роки
Міастенія Гравіс

blopharma



**Робимо
неможливе
МОЖЛИВИМ.**

Прориви, які змінюють життя пацієнтів

© Представництво «Пфайзер Експорт Бі.Ві.» в Україні. 2021.
За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Горизонт Парк»
03680, м.Київ, вул.М.Амосова,12, Бізнес-центр «Горизонт Парк»
PP-PFE-UKR-0100.

Підручник

ТехсТраница

Підп. до друку ***.202*. Формат
60x90/16. Папір офс. Друк офс. Гарнітура
Myriad Pro.

Ум. друк. арк.: ***. Обл.-вид. арк.: ***.
Замовл. № ***

Видавець ***