

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИАСТЕНИИ

Д.А. ИСМАИЛОВ, Ш.Р. МУБАРАКОВ, У.У. МИРДЖАЛАЛОВ, Х.Р. ТУРОПОВ

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи,
Ташкент, Узбекистан**CLINIC, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS**

D.A. ISMAILOV, SH.R. MUBARAKOV, U.U. MIRDJALALOV, H.R. TUROPOV

Republic research center of emergency medicine, Tashkent, Uzbekistan

Миастения гравис – хроническое аутоиммунное заболевание нервно-мышечных синапсов, клиническим проявлением которого является мышечная слабость. Миастения поражает людей всех возрастов, но считается «болезнью молодых женщин и пожилых мужчин». Миастеническая слабость обычно поражает экстраокулярные, бульбарные мышцы или мышцы проксимальных отделов конечностей. В патогенезе заболевания важную роль играют антитела к рецепторам ацетилхолина и к мышечно-специфической тирозинкиназе. Основные принципы лечения заключаются в применении ингибиторов ацетилхолинэстеразы, глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов, а также таких методов, как плазмаферез и тимэктомия.

Ключевые слова: миастения гравис, ацетилхолина, мышечно-специфическая тирозинкиназа, мышечная слабость.

Myasthenia gravis is a chronic autoimmune disease of neuromuscular synapses with muscle weakness as the main clinical manifestation. Myasthenia gravis affects people of all ages but it is considered as a “disease of young women and older men.” Myasthenic weakness usually affects extraocular, bulbar muscles or muscles of proximal extremities. Antibodies to acetylcholine receptors and to muscle-specific tyrosinekinase play an important role in the pathogenesis of the disease. The main treatment principles are acetylcholine inhibitors, glucocorticosteroids and immunosuppressive drugs and such methods as plasmapheresis and thymectomy.

Keywords: myasthenia gravis, acetylcholine, muscle-specific tyrosinekinase, muscle weakness.

https://doi.org/10.54185/TBEM/vol17_iss4/a7

Миастения гравис (МГ) – хроническое аутоиммунное заболевание нервно-мышечных синапсов, которое может вызывать изнурительную и потенциально опасную для жизни мышечную слабость [1].

Эпидемиология миастении

Данные о заболеваемости МГ менялись с течением времени и в разных географических регионах, что ставит под сомнение наличие реальных географических различий (которые могли бы указывать на этиологию заболевания), или же это связано с методологическими погрешностями. Большинство эпидемиологических исследований, посвященных редким и гетероген-

ным заболеваниям, таким как МГ, имеют такие ограничения, как небольшая численность исследуемых групп, различные критерии включения и источники информации. Данные, отличающиеся друг от друга диагностическими критериями, часто содержат показатели, которые невозможно сопоставить. Общенациональные базы данных, охватывающие все группы населения, обеспечивают надежную основу для эпидемиологических исследований, но недоступны в большинстве стран.

В зависимости от географического положения распространенность МГ колеблется от 1,5 до 17,9 [2], или от 2,19 до 36,71 случая на 100 000 населения. Это указывает на то, что в Европе на-

считывается от 56 000 до 123 000 пациентов [3], а в Соединенных Штатах – 60 000 [4].

В настоящее время смертность от МГ составляет 5–9% [5], общая госпитальная смертность составляет 2,2%, а при миастеническом кризе – 4,7%. Наиболее важными предикторами неблагоприятного исхода являются возраст и дыхательная недостаточность [6]. Уровень смертности среди мужчин несколько выше (14%), чем среди женщин (11%) [5]. Основной или сопутствующей причиной смерти среди пациентов с МГ являются заболевания дыхательных путей, такие как пневмония и острые респираторные инфекции. Частота сердечных, цереброваскулярных и злокачественных заболеваний, по-видимому, ниже у пациентов с МГ [7].

Возраст и пол

МГ поражает людей всех возрастов, но считается «болезнью молодых женщин и пожилых мужчин». Самый ранний возраст начала заболевания, о котором сообщалось, – 1 год [8], в то время как самый поздний возраст начала заболевания – 98 лет [9]. В настоящее время отмечается тенденция увеличения заболеваемости с поздним началом МГ в западноевропейских странах [10] и странах Азии [11] за последние 30 лет. Число пациентов с МГ в возрасте 50 лет и старше увеличилось в 1,5 раза, в то время как число пациентов в возрасте 65 лет и более увеличилось в 2,3 раза [10]. Это увеличение, вероятно, связано с улучшением ранней диагностики заболевания. Однако это может свидетельствовать об изменении иммунологического статуса у пожилых людей или о том, что могут быть задействованы факторы окружающей среды.

Наиболее распространенный возраст начала заболевания – от 20 до 39 лет у женщин [12] и от 50 до 70 лет у мужчин [9]. Возрастная кривая начала заболевания у женщин постоянно бимодальна, с ранним началом и поздним пиком, а у мужчин, как правило, наблюдается только один поздний пик. Причина такого распределения не давала покоя исследователям в течение многих лет. Пол является решающим фактором эпидемиологического риска развития аутоиммунных заболеваний, учитывая, что иммунная система подвержена половому диморфизму [13]. Многие аутоиммунные заболевания, в том числе МГ, чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. При раннем проявлении МГ соотношение женщин и мужчин составляет 3:1 [14]. Эти наблюдения поднимают вопрос об эстрогенах как медиаторах половых различий в аутоиммунитете [15].

Приобретенная форма МГ может впервые проявиться во время беременности [9]. Беременность по-разному влияет на течение заболевания; у 41% пациенток будет наблюдаться обострение, в 29% случаев наступает ремиссия, а в 30% случаев никаких изменений в течении заболевания не наблюдается [16]. Кроме того, женщины часто описывают ухудшение симптомов перед менструацией, когда уровень прогестерона снижается [17].

Гиперплазия вилочковой железы поражает пациенток женского пола (соотношение 9:1) в течение фертильного периода их жизни [18]. Рецепторы эстрогена экспрессируются на эпителиальных клетках вилочковой железы и тимоцитах [14]. На тимоцитах и Т-клетках была обнаружена повышенная экспрессия рецепторов эстрогена из мононуклеарных клеток периферической крови у пациентов с МГ [18]. Возможно, В-клетки пациентов с МГ проявляют аномальную реактивность на эстрогены и усиленный В-клеточный ответ [18].

Клиника миастении

1. Общие симптомы. Пациенты с тяжелой формой МГ испытывают безболезненную, специфическую мышечную слабость, а не общую усталость. Миастеническая слабость обычно поражает экстраокулярные, бульбарные мышцы или мышцы проксимальных отделов конечностей. Опушенные веки или двоение в глазах – наиболее распространенные симптомы при первичном проявлении МГ, которое наблюдается у более чем 75% пациентов. Эти симптомы прогрессируют от легкой степени заболевания к более тяжелой в течение недель или месяцев. Возникают трудности с глотанием, невнятная речь или гнусавость голоса, затрудненное жевание, слабость мимических мышц лица, мышц шеи и конечностей [19]. С другой стороны, симптомы могут проявляться только в экстраокулярных мышцах и мышцах век в течение многих лет. В редких случаях у пациентов с тяжелой общей слабостью может не быть сопутствующей слабости глазных мышц.

Отличительной чертой МГ является то, что мышцы слабеют по мере выполнения ими физической работы [20]. При миастении часто жалобы на слабость могут возникать после физической нагрузки или в конце дня. Это часто приводит к незначительной объективной слабости во время обследования. Упражнения, которые утомляют определенные группы мышц, могут быть очень полезны для провоцирования слабости у пациентов.

2. Глазные симптомы. Общий вид пациента с миастенией производит впечатление человека сонного или с печальным выражением лица, вызванным опущением и слабостью мимических мышц лица. Часто наблюдаются нарушения со стороны глаз: птоз и слабость экстраокулярных мышц наблюдаются более чем у 50% пациентов на момент предъявления и более чем у 90% пациентов в течение болезни. Пациент, у которого утром нет птоза, а ночью глаза полностью закрыты, почти наверняка страдает МГ. Птоз может быть односторонним, а если двусторонним, то обычно асимметричным. МГ – одно из немногих заболеваний, которое может привести к полному одностороннему (или, реже, двустороннему) птозу. Многие пациенты описывают диплопию. Более легкое поражение может привести к ухудшению зрения или появлению ореола вокруг предметов. Светобоязнь, сопровождающаяся ухудшением птоза или диплопии при ярком освещении, является одним из частых симптомов миастении.

3. Орофарингеальные симптомы. До 20% пациентов с МГ могут иметь выраженные орофарингеальные симптомы на ранних стадиях заболевания, включая дизартрию, дисфагию и трудности с жеванием [21]. Слабость небных мышц может придавать голосу гнусавость. Речь может стать невнятной (из-за слабости языка, губ и лица), что может ухудшиться при длительном разговоре. Хотя речь приобретает гнусавые интонации (из-за слабости мягкого неба), беглость речи не ухудшается.

4. Поражение жевательной мускулатуры. Жевание может стать затрудненным, и часто пациенты могут активно открывать и закрывать челюсть руками. Слабость жевательной мускулатуры может привести к тому, что челюсть отвиснет (пациент может сидеть, держась рукой за подбородок для поддержки). Глотание может стать затрудненным, и может произойти аспирация жидкости, что приведет к кашлю или удушью во время питья. Проглотить жидкую пищу представляет большую трудность для пациента, чем твердую пищу.

5. Поражение дыхательной мускулатуры. В редких случаях у пациентов с МГ может наблюдаться слабость дыхательных мышц без других выраженных симптомов МГ [22]. Однако у подавляющего большинства пациентов со слабостью дыхательных мышц наблюдаются глазные и бульбарные симптомы. У пациентов со слабостью диафрагмы ортопноэ часто является ранним симптомом. Пациенты с МГ и слабостью дыхательных мышц могут жаловаться на неспо-

собность сделать полный вдох. Они часто описывают свое дыхание как учащенное и поверхностное.

6. Поражение мышц конечностей. Утомляемая слабость конечностей при МГ может проявляться в любой группе мышц. Как правило, она локализуется в проксимальных отделах и часто имеет асимметричный вид. Характерно, что мышцы ослабевают по мере выполнения ими физической нагрузки, а сила восстанавливается при отдыхе. Пациенты отмечают, что им трудно вставать со стульев и подниматься и спускаться по лестнице. Пациенты могут жаловаться на опускание стопы при длительной ходьбе, слабость разгибания бедра при подъеме на несколько лестничных пролетов, усталость мышц плеч при выполнении упражнений, требующих поднятия рук над головой, и слабость сгибателей и разгибателей пальцев при длительном наборе текста.

7. Мышечные боли. Обычно сообщается о боли в результате судорог, особенно в мышцах шеи. Жалобы на чувствительность не являются характерным симптомом МГ, однако у многих пациентов развивается мононевропатия локтевого сустава из-за постоянных попыток поднять голову из-за слабости мышц шеи.

8. Клинические особенности MuSK типа миастении. MuSK тип МГ вследствие наличия антител к мышечно-специфической тирозинкиназе имеет несколько клинических признаков, отличных от более распространенного AChR типа миастении, вызываемой антителами к рецепторам ацетилхолина. MuSK тип МГ встречается преимущественно у женщин и обычно начинается на четвертом десятке лет жизни. В США она чаще встречается у афроамериканских женщин. У пациенток с MuSK-антителами наблюдается выраженная слабость лице-глоточной системы с жалобами на трудности при разговоре и глотании. У них может быть атрофия мышц лица и языка, и они могут имитировать клинику бокового амиотрофического склероза [23]. У некоторых пациентов рано проявляются слабость дыхательных мышц и шеи, а также одышка и боль в шее. При MuSK типе МГ глазная симптоматика имеет минимальное клиническое проявление.

Классификация миастении по MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America)

В мае 1997 года Медицинский научно-консультативный совет (MSAB – Medical Scientific Advisory Board) Американского фонда миастении (MGFA – Myasthenia Gravis Foundation of America) сформировал целевую группу для рассмотрения вопроса о необходимости разработки клиниче-

ской классификации МГ для стандартизации методов ведения пациентов, проходящих терапию по поводу МГ, а также для использования клинического материала в последующих клинических исследованиях. В результате была создана клиническая классификация MGFA [24]. Эта классификация делит МГ на 5 основных классов и несколько подклассов.

I класс: Любая слабость глазных мышц; может наблюдаться слабость при закрывании глаз. Все остальные мышцы в норме.

II класс: Легкая слабость, затрагивающая не только глазные мышцы; также может наблюдаться слабость глазных мышц любой степени тяжести.

Класс IIa: Преимущественно поражаются конечности, аксиальные мышцы или обе мышцы. Также может быть незначительное поражение мышц ротоглотки.

Класс IIb: Преимущественно поражаются мышцы ротоглотки, дыхательные мышцы или обе мышцы. Также может наблюдаться меньшее или равное вовлечение конечностей, аксиальных мышц или и того, и другого в равной степени.

Класс III: Умеренная слабость, затрагивающая не только глазные мышцы; может также наблюдаться слабость глазных мышц любой степени тяжести.

Класс IIIa: Преимущественно поражаются конечности, аксиальные мышцы или те и другие вместе. Также может быть незначительное поражение мышц ротоглотки.

Класс IIIb: Преимущественно поражаются мышцы ротоглотки, дыхательные мышцы или обе мышцы. Также может наблюдаться меньшее или равное поражение конечностей, осевых мышц или обеих мышц.

Класс IV: Выраженная слабость, затрагивающая не только глазные мышцы; также может наблюдаться слабость глазных мышц любой степени тяжести.

Класс IVa: Преимущественно поражаются конечности, аксиальные мышцы или обе мышцы. Также может быть незначительное поражение мышц ротоглотки.

Класс IVb: Преимущественно поражаются мышцы ротоглотки, дыхательные мышцы или обе мышцы. Также могут быть в меньшей или равной степени поражены конечность, аксиальные мышцы или обе мышцы.

Класс V: определяется путем интубации с искусственной вентиляцией легких или без нее, за исключением случаев, когда она используется во время обычного послеоперационного лече-

ния. Использование питательной трубки без интубации относит пациента к классу IVb.

Признаки сопутствующих аутоиммунных заболеваний

МГ является аутоиммунным заболеванием, и известно, что другие аутоиммунные заболевания встречаются чаще (13–22%) у пациентов с МГ, по сравнению с общей популяцией. Некоторые аутоиммунные заболевания чаще встречаются у пациентов с МГ: это гипертиреоз, СКВ, ревматоидный артрит, склеродермия, язвенный колит, болезнь Аддисона, злокачественная анемия, аплазия эритроцитов, синдром Шегрена и саркоидоз. Сообщалось как об острых, так и о хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатиях у пациентов с сопутствующей МГ [25, 26]. Тщательный осмотр кожи и суставов может помочь диагностировать любое из этих сопутствующих заболеваний. Тахикардия или экзофтальм указывают на возможный гипертиреоз, который может наблюдаться у 10–15% пациентов с МГ. Это важно, потому что у пациентов с гипертиреозом слабость может не улучшиться, если лечение будет направлено только на МГ.

Электрофизиологические исследования при миастении

Поскольку миастения является заболеванием нервно-мышечного синапса, то одним из информативных методов диагностики данного заболевания и динамического контроля проводимой терапии является электрофизиологический метод исследования – электронейромиография. Методика данного исследования заключается в детекции измененных, вызванных электрических ответов клинически пораженной мышцы (М-ответа) при ее непрямо́й стимуляции низкой (3 имп/с) и высокой (50 имп/с) частотами. В клинически пораженных мышцах у больных с миастенией при стимуляции низкими и высокими частотами выявляется декремент амплитуды М-ответа в серии последовательных импульсов, по которому можно определить степень нарушения нервно-мышечной передачи. Большое значение для диагностики имеет обратимость электрофизиологических феноменов на фоне введения антихолинэстеразных препаратов, при этом можно наблюдать нарастание амплитуды М-ответа и уменьшение декремента.

На сегодняшний день метод стимуляционной электромиографии позволяет определить состояние нервно-мышечной передачи в мимической, жевательной, дыхательной мускулатуре,

а также в дистальных и проксимальных отделах конечностей. Это позволяет оценивать степень вовлечения различных мышц в патологический процесс.

Схема диагностических исследований для определения функционального состояния нервно-мышечной передачи:

1. Измерение негативной фазы амплитуды (площади) М-ответа в ответ на одиночный супра-максимальный стимул в мВ.

2. Измерение величины декремента амплитуды (площади) М-ответа при стимуляции мышцы частотой 3 имп/с в процентах по отношению пятого М-ответа к первому (A5/A1).

3. Исследование изменения амплитуды М-ответа при стимуляции частотой 3 имп/с через 2 с после окончания тетанической серии (посттетаническое облегчение – ПТО) или 11 максимального произвольного усилия (в течение 10 с) (постактивационное облегчение – ПАО).

4. Исследование изменения амплитуды М-ответа и величины декремента при стимуляции частотой 3 имп/с через 3 минуты после окончания тетанической серии (посттетаническое истощение – ПТИ) или максимального произвольного усилия (постактивационное истощение – ПАИ) – в процентах по отношению пятого М-ответа к первому (A5/A1) и сопоставление величин декремента до и после тетанизации или максимального произвольного усилия.

Лабораторные тесты

Сывороточный титр антител к ацетилхолиновому рецептору (AChR) не коррелирует с тяжестью заболевания. Их значение в основном заключается в первоначальной диагностике МГ или в случае модулирующих антител как потенциального маркера тимомы. В отличие от антител к AChR выявлена корреляционная связь между титрами антител к мышечно-специфической тирозинкиназе (MuSK), тяжестью заболевания и эффективностью иммуномодулирующей терапии [27].

1. Антитела к ацетилхолиновому рецептору

Тест на антитела к AChR является надежным методом диагностики аутоиммунной МГ. Он обладает высокой специфичностью, достигает 100%, по данным Padua и соавт. [28]. Результаты положительны у 90% пациентов с генерализованной формой МГ, у пациентов с глазной формой МГ данный тест положителен только у 50–70%. Таким образом, ложноотрицательные результаты распространены в случаях чисто глазной формы МГ. Однако они могут присутствовать в нервно-мышечном синапсе, но могут

не обнаруживаться в сыворотке крови на ранней стадии заболевания.

- Антитела против AChR – это преимущественно IgG1 и IgG3. Они эффективно активируют комплемент, что приводит к образованию мембранно-атакующего комплекса, приводящего к повреждению нервно-мышечного синапса в виде истончения постсинаптических соединительных складок, удаления AChR с мембраны и расширения синаптической щели.

- Антитела к AChR (связывающие). Чувствительность составляет 88–93% для генерализованной формы МГ и 50–71% для глазной формы МГ. Ложноположительные результаты редки и могут наблюдаться при тимоме без МГ, миастеническом синдроме Ламберта–Итона (LEMS – Lambert–Eaton Myasthenic Syndrome), реакции «трансплантат против хозяина» (GVHD – graft-versus-host-disease), аутоиммунных заболеваниях печени, мелкоклеточном раке, ревматоидном артрите и заболеваниях двигательных нейронов [29].

- Антитела к AChR (модулирующие). У 2–4% пациентов с МГ с отрицательным результатом на антитела к AChR (связыванием) будут обнаружены модулирующие антитела. Это связано с повышенным риском развития тимомы. У 73% пациентов с тимомой и МГ будут обнаружены модулирующие антитела [30].

- Антитела к AChR (блокирующие). Они присутствуют примерно у половины пациентов с генерализованной формой МГ и только у 30% пациентов с глазной формой МГ. Менее чем у 1% пациентов с МГ имеются блокирующие антитела к AChR (без обнаруживаемых связывающих или модулирующих антител. Таким образом, этот тест не является клинически значимым [29].

2. Антитела к поперечнополосатым мышцам (anti-SM ab)

Антитела к поперечнополосатым мышцам – anti-SM Ab (anti-striated muscle) относятся к классу антител против компонентов скелетных мышц, включая титин, рианодинновый рецептор, миозин и альфа-актин. Anti-SM Ab присутствует примерно у 70–80% пациентов с тимомой и МГ моложе 40 лет, а также у 30% взрослых пациентов с МГ без тимомы и у 24% пациентов с тимомой без МГ [31]. Таким образом, положительный результат теста должен побудить к поиску тимомы у пациентов моложе 40 лет. У лиц старше 40 лет anti-SM Ab может присутствовать и без тимомы. В отличие от антител к AChR, Anti-SM Ab могут быть полезны для мониторинга течения заболевания. Сохранение или рецидив высоких титров этих антител может указывать на

неполную резекцию или рецидив тимомы соответственно.

3. Антитела против мышечно-специфической тирозинкиназы (MuSK)

Примерно у половины пациентов с отрицательными результатами теста на антитела к AChR (серонегативный тип МГ) могут быть положительные результаты теста на антитела к мышечно-специфической тирозинкиназе (MuSK), рецепторной тирозинкиназе, которая необходима для развития нервно-мышечных соединений [32]. Эти пациенты могут представлять собой отдельную группу аутоиммунного типа МГ, поскольку они демонстрируют некоторые коллективные характеристики, которые отличаются от характеристик пациентов с положительным результатом на антитела к AChR [32].

У лиц с положительным результатом на MuSK клинически отмечаются более выраженные бульбарные нарушения, может наблюдаться атрофия языка и лица. У них может быть поражение шеи, плеч и дыхательных путей без слабости глаз. Они также с меньшей вероятностью будут реагировать на ингибиторы ацетилхолинэстеразы, и их симптомы могут даже ухудшиться при приеме этих лекарств [25, 33].

4. Антитела к связанному с липопротеином белку 4 (LRP4)

Связанный с липопротеинами белок 4 (LRP4) присутствует на постсинаптической мембране и является корецептором фермента agrin, а также необходим для активации фермента MuSK, вызванной agrin. Полная активация MuSK приводит к активации фермента *gapsyn*, который затем индуцирует кластеризацию AChR, связывая их с постсинаптическим каркасом. Антитела к этому белку присутствуют у 9,2% больных миастенией с двойной серонегативностью (отсутствие антител к AChR и MuSK). Однако два недавних исследования показали, что распространенность антител к LRP4 варьировала от 2% до 50% у пациентов с двойной серонегативной формой МГ в разных географических точках [34, 35, 36]. Аутоантитела к LRP4 – это преимущественно IgG1, и исследования показывают, что они являются патогенными.

5. Антитела к агрину

Примерно у 80–90% пациентов с МГ обнаруживаются сывороточные антитела против AChR, при этом у 40–70% остальных пациентов выявляются антитела против MuSK и у 2–50% – антитела против LRP4. Это привело бы к тому, что примерно 2–5% пациентов с МГ оказались бы трижды серонегативными, то есть без обнаруживаемых антител против любого известного аутоантигена (AChR, MuSK или LRP4) в нервно-мышечном си-

напсе. Наличие антител к agrin у «тройных серонегативных» пациентов с МГ позволяет предположить, что Agrin может быть новым антигеном у некоторых пациентов с тройной серонегативной формой МГ [37].

6. Другие аутоантитела при МГ

Помимо LRP4 и agrin, обнаружены коллаген Q, кортактин и потенциал-зависимый калиевый канал Kv 1.4.

7. Другие лабораторные исследования

Тестирование на ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела (ANA) показано для исключения системной красной волчанки (СКВ) и ревматоидного артрита (РА). Тесты на функцию щитовидной железы целесообразны для исключения сопутствующей болезни Грейвса или гипертиреоза, что важно, особенно у пациентов с экзофтальмом при гипертиреозе.

Основные принципы лечения

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и иммуномодулирующие препараты являются основой лечения МГ. Пиридостигмин используется только для симптоматического лечения. Он не лечит основное заболевание. При легкой форме заболевания на начальном этапе используются ингибиторы АХЭ. К таким препаратам относятся пиридостигмин и неостигмин. Пиридостигмин используется для поддерживающей терапии [9, 38]. Неостигмин обычно используется только в тех случаях, когда пиридостигмин недоступен. Эффективная доза ингибиторов АХЭ может варьироваться в широких пределах в зависимости от тяжести и текущей активности заболевания, а также наличия других факторов, влияющих на холинергическую передачу (например, некоторых антибиотиков, антиаритмических препаратов и нарушения функции почек) [38, 39]. Большинство пациентов способно корректировать дозировку своих лекарств, чтобы контролировать симптомы заболевания, но у пациентов с ранее хорошо контролируемым заболеванием могут возникать серьезные обострения [38]. При необходимости дозу пиридостигмина следует корректировать в зависимости от симптомов. Возможность прекращения приема пиридостигмина может свидетельствовать о том, что пациент достиг поставленных целей лечения, и может послужить основанием для сокращения других видов терапии. Кортикостероиды или иммуносупрессивная терапия должны назначаться всем пациентам с МГ, которые не достигли улучшения состояния после применения пиридостигмина.

Кортикостероиды

Большинству пациентов с генерализованной формой МГ требуется дополнительная иммуномодулирующая терапия. Иммуномодуляция может быть достигнута с помощью широко используемых кортикостероидов. Режим приема кортикостероидов следует подбирать в зависимости от общего улучшения состояния пациента. В течение длительного времени следует применять самую низкую эффективную дозу. Из-за замедленного наступления эффекта (3–4 месяца) стероиды не рекомендуются для рутинного применения в отделении неотложной помощи. У взрослых пациентов, длительно принимающих умеренные или высокие дозы кортикостероидов, может быть подавлена функция надпочечников, и им могут потребоваться стрессовые дозы (например, 100 мг гидрокортизона внутривенно) во время обострений [38].

Как только пациенты достигнут поставленных целей лечения (средней степени тяжести или ремиссии), дозу кортикостероидов следует постепенно снижать. У многих пациентов длительное применение кортикостероидов в низких дозах помогает достичь клинического эффекта лечения и поддерживать его.

Данные, полученные в ходе рандомизированных контролируемых исследований, свидетельствуют о том, что терапия кортикостероидами обеспечивает кратковременный эффект в лечении МГ; это подтверждает выводы предыдущих наблюдательных исследований, а также мнение экспертов. Систематический обзор не выявил четкой разницы между стероидами, внутривенным введением иммуноглобулинов или азатиоприном; однако из-за недостатков в рассмотренных исследованиях показаны дальнейшие испытания [40].

Иммунодепрессивные средства

Нестероидные иммунодепрессанты следует применять отдельно, если кортикостероиды противопоказаны или неэффективны. Нестероидные противовоспалительные средства следует первоначально применять в сочетании с кортикостероидами, когда риск побочных эффектов стероидов высок из-за сопутствующих заболеваний. Нестероидные иммунодепрессанты следует добавлять к кортикостероидам при появлении побочных эффектов стероидов, которые пациент или лечащий врач считает значительными; при отсутствии ответа на адекватное назначение кортикостероидов; или доза кортикостероидов не может быть снижена из-за рецидива симптомов. Другие препараты, которые используются для лечения более сложных случаев, включают

азатиоприн, микофенолат мофетил, циклоспорин, циклофосфамид и ритуксимаб. Однако эффективность многих из этих препаратов далеко не доказана, и следует соблюдать осторожность при их применении [29, 41, 42].

Основой терапии по-прежнему является азатиоприн, обычно после начальной дозы кортикостероидов. В тяжелых случаях используются циклоспорин и иногда метотрексат и циклофосфамид, в то время как такролимус находится на стадии исследования [31]. Ни одно научно обоснованное исследование не доказывает в полной мере эффективность ингибиторов АХЭ, кортикостероидов и других иммунодепрессантов в улучшении глазных симптомов. Кроме того, влияние кортикостероидов и азатиоприна на прогрессирование генерализованной формы МГ всё еще остается неопределенным [34].

На сегодняшний день в большинстве исследований по иммуномодулирующей терапии было немного участников, и было трудно оценить эффективность добавления иммуносупрессивной терапии к предыдущим схемам приема кортикостероидов и ингибиторов АХЭ. Кроме того, большинство рандомизированных исследований были краткосрочными и не оценивали долгосрочное применение этих препаратов. В результате отсутствуют достоверные данные этих исследований об использовании иммунодепрессантов в качестве монотерапии или двойной терапии стероидами [35]. Однако некоторые данные свидетельствуют о том, что циклоспорин и циклофосфамид улучшают состояние пациентов с МГ и позволяют уменьшить количество кортикостероидов. Более распространенные препараты, используемые при МГ, такие как азатиоприн и такролимус, не дают явной пользы при применении [35].

Для нестероидных иммунодепрессантов после достижения терапевтического эффекта и поддержания его в течение 6 месяцев – 2 лет дозу этих препаратов следует постепенно снижать до минимально эффективной. Коррекцию дозы следует проводить не чаще, чем каждые 3–6 месяцев. *Опасность преждевременного снижения дозы:* Снижение дозы иммунодепрессантов связано с риском рецидива, что может потребовать корректировки дозы в сторону увеличения. Риск рецидива выше у пациентов с симптомами или после быстрого снижения дозы. Обычно необходимо поддерживать некоторую иммуносупрессию в течение многих лет, а иногда всю жизнь.

Плазмаферез

Считается, что плазмаферез (плазмообмен) действует путем удаления из кровообращения

циркулирующих гуморальных факторов (т.е. антител против ацетилхолиновых рецепторов и иммунных комплексов). Он используется в качестве дополнения к другим иммуномодулирующим методам лечения и как инструмент для преодоления кризисных ситуаций. Как и внутривенное введение, плазмаферез обычно применяется при миастенических кризах и рефрактерных случаях. Улучшение отмечается через пару дней, но длится оно не более 2 месяцев.

Плазмаферез является эффективным методом лечения тяжелых форм МГ, часто является начальным методом лечения миастенического криза. Кроме того, он используется для оптимизации контроля при подготовке к операции. Улучшение физической формы может помочь добиться быстрого послеоперационного восстановления и сократить период искусственной вентиляции легких. Если другие методы лечения не позволяют справиться с заболеванием, можно использовать длительный регулярный плазмаферез, проводимый еженедельно или ежемесячно.

Осложнения в основном наблюдаются при внутривенном введении (например, при установке центральной трубки), но также могут включать артериальную гипотензию и нарушения свертываемости крови (хотя и реже). Пациентам потребуется тщательный мониторинг уровня фибриногена, и если уровень фибриногена снизится до менее чем 150 мг/дл перед следующим проведением сеанса плазмафереза, им может потребоваться свежемороженая плазма. Существует риск развития гипокальциемии, инфекции центрального кровотока, тромбоцитопении, тромбоэмболии и гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Прием ингибиторов АПФ необходимо прекратить за 24 часа до начала лечения и до его завершения. Плазмаферез проводится в дозе 250 мл/кг, разделенной через день на 5–6 процедур. Эффект наступает через 1–7 дней, максимальный эффект – через 1–3 недели.

Тимэктомия

Аномалии тимуса часто встречаются у пациентов с миастенией. Из общего числа пациентов с МГ у 85% наблюдается гиперплазия тимуса, а у 10–15% – тимомы. Патологией тимуса при генерализованной форме МГ с ранним началом неизменно является гиперплазия тимуса. У этих пациентов неизменно выявляются антитела к AChR.

Имеются данные о том, что резидентные клетки тимуса, включая миоидные клетки и эпителиальные клетки, экспрессируют различные субъединицы AChR, включая α -субъединицу.

Дополнительные факторы, обнаруживаемые исключительно в гиперпластическом тимусе при МГ: повышенная экспрессия хемокинов, которые привлекают в тимус CD4+ Т- и В-клетки; наличие AChR-реактивных В- и CD4+ Т-клеток и плазматических клеток, секретирующих антитела против AChR; цитокины, которые могут способствовать активации, дифференцировке и выживанию В-клеток; и, возможно, снижение регуляторной функции CD4+ CD25+ Т-клеток [43].

Тимэктомия играет важную роль в лечении заболевания как немедикаментозная терапия, модифицирующая течение заболевания, и ее следует рассматривать на ранних стадиях заболевания, но не как экстренное вмешательство. Расширенная трансстеральная тимэктомия является стандартом лечения и показана всем пациентам с тимомой, а также пациентам в возрасте 10–55 лет без тимомы, но с генерализованной формой МГ [44, 45]. В крупном многонациональном рандомизированном исследовании принимали участие взрослые (в возрасте 18–65 лет) с генерализованной нетимоматозной формой МГ (продолжительность заболевания составляла не более 5 лет), которым проводилась расширенная трансстеральная тимэктомия в сочетании с приемом преднизолона. Контрольную группу составили пациенты, принимавшие только таб. преднизолона. Тимэктомия улучшила клинические результаты в течение 3-летнего периода, предоставив четкие доказательства ее полезности в лечении генерализованной формы МГ [46, 47].

У пациентов с тимомой почти всегда выявляются антитела к AChR, поэтому необходимо тщательно выявлять тимому у пациентов с поздним началом заболевания и с положительным результатом на антитела к AChR. Удаление тимомы необходимо для предотвращения местного распространения и системных метастазов. У пациентов с МГ и тимомой на поздних стадиях тимэктомия, вероятно, не меняет течение МГ. Тимэктомия была предложена в качестве терапии первой линии у большинства пациентов с генерализованной формой МГ [48].

Пациентам с симптомами, подобными МГ, но серонегативными, назначают компьютерную томографию грудной клетки для выявления патологии тимуса, поскольку у небольшого процента этих пациентов впоследствии может развиваться сероконверсия в положительный статус на антитела к AChR.

При глазной форме МГ тимэктомию следует отложить как минимум на 2 года, чтобы обеспечить спонтанную ремиссию или развитие гене-

рализованной формы МГ. Вопрос о том, следует ли проводить тимэктомию пациентам препубертатного возраста или пациентам старше 55 лет, по-прежнему остается спорным. В отчетах, как правило, поощряется хирургическое лечение последней группы, но с учетом всех возможных противопоказаний.

Тимэктомия не рекомендуется пациентам с антителами к мышечно-специфической тирозинкиназе (MuSK) из-за типичной патологии тимуса, которая клинически сильно отличается от более распространенной формы МГ, характеризующейся серопозитивным результатом на антитела к AChR [49].

Современные данные также не подтверждают показаний к тимэктомии у пациентов с антителами к LRP4 или agrin. Тимэктомия может быть рассмотрена как альтернатива у пациентов с генерализованной формой МГ без обнаруживаемых антител к AChR, если у них отсутствует клинический эффект от терапии иммунодепрессантами или чтобы свести к минимуму их побочные эффекты [50].

Пациенты часто испытывают кратковременное ухудшение симптомов в начале послеоперационного периода. Улучшение обычно затягивается на месяцы или годы. Считается, что полное удаление ткани тимуса имеет первостепенное значение, поскольку любой небольшой остаток может привести к рецидиву. Тимэктомия может вызвать ремиссию. Это чаще происходит у молодых пациентов с непродолжительным течением заболевания, гиперпластическим тимусом, более тяжелыми симптомами и высоким титром антител, хотя высокий титр антител не всегда приводит к улучшению исхода [51]. Частота ремиссии со временем увеличивается: через 7–10 лет после операции она достигает 40–60% у всех категорий пациентов, за исключением пациентов с тимомой. При отсутствии тимомы у 85% пациентов наблюдается улучшение, и 35% из них достигают ремиссии без применения лекарств. В исследовании, проведенном Nieto и соавторами, частота ремиссии при наличии гиперплазии тимуса составила 42% по сравнению с 18% у пациентов с тимомой [43]. Поскольку положительный эффект тимэктомии при МГ наступает с большой задержкой, плановую процедуру следует проводить, когда состояние пациента стабильно и считается безопасным для операции.

Литература

1. Zhu Y., Wang B., Hao Y., Zhu R. Clinical features of myasthenia gravis with neurological and systemic autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2023;14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1223322>
2. Carr A.S., Cardwell C.R., McCarron P.O., McConville J.A. Systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol.* 2010;10:1-9.
3. Nel M., Heckmann J.M. Myasthenia Gravis and Related Disorders. *Myasthenia Gravis Relat Disord.* 2018.
4. Phillips L.H. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol.* 2004;24(1):17-20.
5. Grob D., Brunner N., Namba T., Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle and Nerve.* 2008;37(2):141-149.
6. Alshekhlee A., Miles J.D., Katirji B., Preston D.C., Kaminski H.J. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology.* 2009;72(18):1548-1554.
7. Owe J.F., Daltveit A.K., Gilhus N.E. Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway between 1951 and 2001. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(2):203-207.
8. Seybold M.E., Lindstrom J.M. Myasthenia gravis in infancy. *Neurology.* 1981;31(4):476.
9. Keesey J.C. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle and Nerve.* 2004;29(4):484-505.
10. Murai H., Yamashita N., Watanabe M., Nomura Y., Motomura M., Yoshikawa H., et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci.* 2011;305(1-2):97-102.
11. Matsui N., Nakane S., Nakagawa Y., Kondo K., Mitsui T., Matsumoto T., et al. Increasing incidence of elderly onset patients with myasthenia gravis in a local area of Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(10):1168-1171.
12. Beghi E., Antozzi C., Batocchi A.P., Cornelio F., Cosi V., Evoli A., et al. Prognosis of myasthenia gravis: A multicenter follow-up study of 844 patients. *J Neurol Sci.* 1991;106(2):213-220.
13. Da Silva J.A.P. Sex hormones and glucocorticoids: Interactions with the immune system. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1999;876:102-118.
14. Lopomo A., Berrih-Aknin S. Autoimmune thyroiditis and myasthenia gravis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:1-8.
15. Delpy L., Douin-Echinard V., Garidou L., Bruand C., Saoudi A., Guéry J.-C. Estrogen Enhances Susceptibility to Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis by Promoting Type 1-Polarized Immune Responses. *J Immunol.* 2005;175(8):5050-5057.
16. Avidan N., Le Panse R., Berrih-Aknin S., Miller A. Genetic basis of myasthenia gravis – A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2014;52:146-153.

17. Leker R.R., Karni A., Abramsky O. Exacerbation of myasthenia gravis during the menstrual period. *J Neurol Sci.* 1998;156(1):107-111.
18. Nancy P., Berrih-Aknin S. Differential estrogen receptor expression in autoimmune myasthenia gravis. *Endocrinology.* 2005;146(5):2345-2353.
19. Engel A.G. Acquired autoimmune myasthenia gravis. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology: Basic and Clinical.* 2nd ed. 1994.1769-1797.
20. Guptill J.T., Sanders D.B., Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve.* 2011;44(1):36-40.
21. Qureshi A.I., Choudhry M.A., Mohammad Y., Chua H.C., Yahia A.M., John A., et al. Respiratory failure as a first presentation of myasthenia gravis. *Med Sci Monit.* 2004;10(12):684-689.
22. Tindall R.S. Humoral immunity in myasthenia gravis: biochemical characterization of acquired antireceptor antibodies and clinical correlations. *Ann Neurol.* 1981;10(5):437-447.
23. Sieb J.P. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(3):408-418.
24. Jaretzki A., Barohn R.J., Ernstoff R.M., Kaminski H.J., Keesey J.C., Penn A.S., et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology.* 2000;55(1):16-23.
25. Sanders D.B., El-Salem K., Massey J.M., McConville J., Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology.* 2003;60(12):1978-1980.
26. Zhang B., Tzartos J.S., Belimezi M., Ragheb S., Bealmeir B., Lewis R.A., et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 2012;69(4):445-451.
27. Movaghar M., Slavin M.L. Effect of local heat versus ice on blepharoptosis resulting from ocular myasthenia. *Ophthalmology.* 2000;107(12):2209-2214.
28. Padua L., Stalberg E., Lo Monaco M., Evoli A., Batocchi A., Tonali P. SFEMG in ocular myasthenia gravis diagnosis. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(7):1203-1207.
29. Lisak R.P. Myasthenia Gravis. *Curr Treat Options Neurol.* 1999;1(3):239-250.
30. Pascuzzi R.M. Pearls and pitfalls in the diagnosis and management of neuromuscular junction disorders. *Semin Neurol.* 2001;21(4):425-440.
31. Gold R., Schneider-Gold C. Current and future standards in treatment of myasthenia gravis. *Neurotherapeutics.* 2008;5(4):535-541.
32. Hoch W., McConville J., Helms S., Newsom-Davis J., Melms A., Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med.* 2001;7(3):365-368.
33. Pasnoor M., Wolfe G.I., Nations S., et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve.* 2010;41(3):370-374.
34. Benatar M., Kaminski H.J. Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2007;68(24):2144-2149.
35. Dalakas M.C. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA.* 2004;291(19):2367-2375.
36. Hart I.K., Sathasivam S., Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD005224.
37. Zinman L., Bril V. IVIG treatment for myasthenia gravis: effectiveness, limitations, and novel therapeutic strategies. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1132:264-270.
38. Saperstein D.S., Barohn R.J.. Management of myasthenia gravis. *Semin Neurol.* 2004;24(1):41-48.
39. Richman D.P., Agius M.A. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology.* 2003;61(12):1652-1661.
40. Schneider-Gold C., Gajdos P., Toyka K.V., Hohl-feld R.R. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD002828.
41. Drachman D.B., Jones R.J., Brodsky R.A. Treatment of refractory myasthenia: "rebooting" with high-dose cyclophosphamide. *Ann Neurol.* 2003;53(1):29-34.
42. Meriggioli M.N., Ciafaloni E., Al-Hayk K.A., Rowin J., Tucker-Lipscomb B., Massey J.M., et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability. *Neurology.* 2003;61(10):1438-1440.
43. Nieto I.P., Robledo J.P., Pajuelo M.C., Montes J.R., Giron J.G., Alonso J.G., et al. Prognostic factors for myasthenia gravis treated by thymectomy: review of 61 cases. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(6):1568-1571.
44. Байбеков И.М., Худайбергенов Ш.Н., Бутаев А.Х. Использование лазерных технологий в диагностике и комплексном хирургическом лечении миастении. *Хирургия Узбекистана, Ташкент.* 2012;2:7-13.
45. Худайбергенов Ш.Н., Максумов Д.Т., Эшонходжаев О.Д., Аманов Б.Б., Хаялиев Р.Я., Собиров Б.М. Хирургическое лечение тимома с миастеническим синдромом. *Хирургия Узбекистана.* 2017;4:61-66.
46. Wolfe G.I., Kaminski H.J., Aban I.B., Minisman G., Kuo H.C., Marx A. Study Group. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):259-268.
47. Wolfe G.I., Kaminski H.J., Aban I.B., Minisman G., Kuo H.C., Marx A., Strobel Ph., et al. Randomized

- Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016;375(6):511-522.
48. Aydin Y., Ulas A.B., Mutlu V., Colak A., Eroglu A. Thymectomy in Myasthenia Gravis. Eurasian J Med. 2017;49(1):48-52.
49. Leite M.I., Ströbel P., Jones M., Micklem K., Moritz R., Gold R., et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. Ann Neurol. 2005;57(3):444-448.
50. Cataneo A.J.M., Felisberto G.Jr., Cataneo D.C. Thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis – systematic review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):99.
51. Takanami I., Abiko T., Koizumi S. Therapeutic outcomes in thymectomized patients with myasthenia gravis. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2009;15(6):373-377.

МИАСТЕНИЯНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИ, ТАШХИСИ ВА ДАВОЛАШ

Д.А. ИСМАИЛОВ, Ш.Р. МУБАРАКОВ, У.У. МИРДЖАЛАЛОВ, Х.Р. ТУРОПОВ

Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий маркази,
Тошкент, Ўзбекистон

Миастения гравис – бу нерв-мушак синапсларининг сурункали аутоиммун касаллиги бўлиб, унинг асосий клиник кўриниши мушакларнинг кучсизлигидир. Миастения гравис барча ёшдаги одамларда учраши мумкин бўлса-да, аммо «ёш аёллар ва кекса эркакларнинг касаллиги» ҳисобланади. Миастеник заифлик одатда экстраокуляр, бульбар мушакларни ёки қўл ва оёқларнинг проксимал қисмдаги мушакларни зарарлайди. Касалликнинг патогенезида ацетилхолин рецепторлари ҳамда мушак-специфик тирозинкиназа антитаналар муҳим роль ўйнайди. Даволашнинг асосий принциплари – бу ацетилхолин-эстераза ингибиторлор, глюкокортикостероидлар, иммуносупрессор препаратларнинг қўлланилиши, шунингдек плазмаферез ва тимэктомия каби усуллардан фойдаланишдир.

Калит сўзлар: миастения гравис, ацетилхолин, мушак-специфик тирозинкиназа, ген мутациялари.

Сведения об авторах:

Исмаилов Джамшид Азизович – доктор медицинских наук, профессор, торакальный хирург. Руководитель лаборатории экспериментальной медицины, патоморфологии и генетики Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

Мубараков Шухрат Рустамович – PhD, невролог. Врач отделения неотложной неврологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. ORCID: 0009-0005-8602-4568. E-mail: shukhrat.sci@gmail.com.

Мирджалалов Умид Уткурович – врач-невролог отделения неотложной неврологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

Туропов Хасан Рустамович – врач-невролог отделения неотложной неврологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

Поступила в редакцию: 05.12.2024.

Information about authors:

Ismailov Djамshid Azizovich – Doctor of Medical Science, Professor, thoracic surgeon. Head of the laboratory of experimental medicine, pathomorphology and genetics of Republic scientific center of emergency medicine.

Mubarakov Shukhrat Rustamovich – PhD, neurologist, physician of emergency neurology department of Republic scientific center of emergency medicine. ORCID: 0009-0005-8602-4568. E-mail: shukhrat.sci@gmail.com.

Mirdjalalov Umid Utkurovich – neurologist, physician of emergency neurology department of Republic scientific center of emergency medicine.

Turopov Hasan Rustamovich – neurologist, physician of emergency neurology department of Republic scientific center of emergency medicine.

Received: 05.12.2024.