

В.М. Школьник, д.м.н., профессор, А.И. Кальбус, кафедра неврологии и офтальмологии Днепропетровской государственной медицинской академии, О.Д. Шульга, к.м.н., неврологическое отделение Волынской областной клинической больницы

Миастения: что нам известно сегодня?

Миастения (myasthenia gravis) – относительно нечастое аутоиммунное заболевание. По данным различных исследований, заболеваемость составляет от 1,7 до 10,4 случая на 100 тыс. [1], а в США достигает 20 случаев на 100 тыс. населения [2].

Как известно, главными клиническими проявлениями миастении являются слабость и патологическая утомляемость поперечно-полосатой мускулатуры (экстраокулярной и/или мускулатуры конечностей, главным образом проксимальных отделов, а также дыхательных мышц). Клинические варианты течения могут широко варьировать – от стойких ремиссий до тяжелых, затяжных обострений и даже смерти [3].

В течение последних десятилетий прогноз заболевания существенно улучшился. Это связано главным образом с появлением новых фармакологических препаратов, новых схем их применения, усовершенствованием хирургического лечения. Следует помнить, что спонтанные ремиссии – нехарактерное для миастении явление [4, 5].

Патогенез

Как уже говорилось, миастения – аутоиммунное заболевание. У 85% пациентов с генерализованной формой в крови обнаруживаются аутоантитела к рецепторам ацетилхолина (AChR-Ab). Эти рецепторы располагаются на постсинаптической мембране нервно-мышечного синапса, поэтому очевидно, что при блокировании этих рецепторов нарушается нервно-мышечная передача [6].

У 15% пациентов с генерализованной формой AChR-Ab не обнаруживаются. Раньше эту форму болезни называли серонегативной. Однако несколько лет назад были обнаружены другие антитела, которые связывают с генерализованной миастенией и обнаруживают у 20-50% серонегативных по AChR-Ab пациентов. Это – антитела к мышечно-специфической тирозинкиназе (MuSK-Ab) [6].

Так, было установлено, что AChR-Ab обнаруживаются у 85% больных генерализованной и у 50% – глазной формой миастении, в то время как MuSK-Ab обнаруживаются исключительно при генерализованной форме [7-9]. Следует подчеркнуть что, в клинике миастении с MuSK-Ab доминируют бульбарные симптомы, редко обнаруживаются изменения со стороны тимуса, эти пациенты дают плохой ответ на традиционное лечение, часто приходится прибегать к назначению препаратов второй линии [8, 9].

Клиническая классификация миастении

В 2001 году MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) была предложена клиническая классификация миастении. В настоящее время благодаря своему удобству она широко используется

в Северной Америке и странах Европейского Союза (табл.) [4].

Лечение

Симптоматическое лечение – использование антихолинэстеразных препаратов (АХЭП).

АХЭП применяются при глазной и при генерализованной форме миастении. Их относят к наиболее применяемому при данном заболевании классу препаратов. Механизм действия препаратов связан с блокадой фермента холинэстеразы в синаптической щели. В результате этого происходит пролонгация воздействия молекулы ацетилхолина на холинорецепторы постсинаптической мембраны [10, 11].

Наиболее широко применяется пиродистигмин в таблетированной форме по 60 мг. Лечение обычно начинают с 30-60 мг каждые 8 ч. Дозу повышают постепенно, в зависимости от состояния пациента. Максимальная доза – 60-120 мг каждые 4 ч [4].

К наиболее частым побочным действиям относятся гастроинтестинальные нарушения – абдоминальная боль, диарея; мышечные фасцикуляции. В высоких дозах препарат способен спровоцировать холинергический криз [12].

Иммуномодулирующая терапия

Кортикостероиды – относятся к препаратам первой линии иммуномодулирующих препаратов при миастении. Этот класс препаратов широко используется во всем мире благодаря высокой эффективности, относительной дешевизне и безопасности. Механизм иммуномодулирующего влияния этого класса препаратов до конца не ясен [13].

Считается, что кортикостероиды влияют на распределение лейкоцитов, ингибируют их миграцию к очагу воспаления [14], уменьшают продукцию и секрецию цитокинов и других иммуномедиаторов макрофагами и Т-лимфоцитами [15, 16].

Побочные действия кортикостероидов хорошо известны и имеют четкий дозозависимый эффект [17].

Терапию следует начинать с 10-25 мг через день, постепенно наращивая дозу (по 10 мг на прием) до достижения целевой дозы 60-80 мг (в один прием, через день). При тяжелом состоянии больного кортикостероиды следует применять сразу с высокими дозами ежедневно (наряду с краткосрочной терапией – плазмаферезом или введением иммуноглобулина внутривенно) до стабилизации состояния. После достижения ремиссии (обычно через 4-16 недель) дозу кортикостероидов начинают постепенно снижать до поддерживающей [18].

Азатиоприн – пуриновый аналог, ингибирующий синтез нуклеиновых кислот (ДНК и РНК). Первично воздействует на пролиферирующие лимфоциты, индуцирует Т- и В-лимфопению [15, 19, 20].

Препарат имеет хороший профиль переносимости и относительно немного побочных действий (могут отмечаться тошнота, кожные высыпания, цитопения, панкреатит и др.) [21].

Следует помнить, что начало терапевтического эффекта может быть отсрочено до 4-12 месяцев, а максимальный терапевтический эффект развивается обычно через 6-24 месяцев. Азатиоприн следует использовать как дополнительный препарат (к преднизолону) у пациентов, которые длительное время находятся на иммуносупрессивной терапии. Это позволяет не увеличивать дозу кортикостероидов и поддерживать их эффективность (так называемый спарринг-эффект) [18].

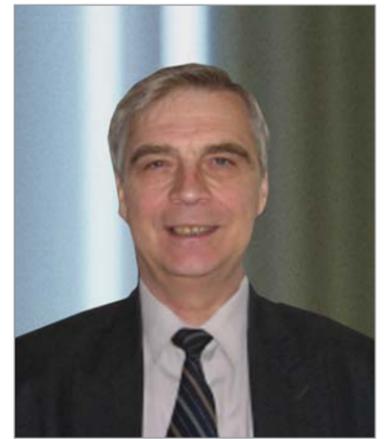
Циклоспорин – препарат со сложным механизмом действия, конечным результатом которого является ингибирование активации и пролиферации Т-лимфоцитов [15, 22].

Развитие побочных реакций имеет дозозависимый характер – головная боль, артериальная гипертензия, почечная недостаточность, инсомния, тремор и др. [15, 16, 23].

Циклоспорин применяется нечасто. Учитывая спектр и характер побочных реакций, его применяют лишь у пациентов, нечувствительных к азатиоприну [18].

Микофенолата мофетил – современный препарат, основным механизмом действия которого является ингибирование репликации В- и Т-лимфоцитов. Основные побочные действия – диарея, головная боль, кожные реакции и др. Исследования по доказательству эффективности применения данного препарата при миастении продолжаются [24].

Циклофосфамид – применяется в качестве иммунодепрессанта при тяжелых иммунологических заболеваниях. В основе механизма действия лежит угнетение Т- и В-лимфоцитов (как и всех других активно делящихся клеток организма) [15].



В.М. Школьник

Циклофосфамид используется редко – при неэффективности сочетанного применения кортикостероидов и азатиоприна, метотрексата, циклоспорина [18].

Метотрексат ингибирует процесс деления активно делящихся клеток (в том числе Т- и В-лимфоцитов). К побочным действиям относятся миелосупрессия, мукозиты, алопеция, цистит, тошнота и др. [25].

Метотрексат следует использовать как препарат резерва (при неэффективности терапии препаратами первого ряда) [18].

Ритуксимаб – моноклональное антитело с высоким сродством к антигенам клеток CD20. К основным побочным действиям относят лихорадку, кожные высыпания, тошноту, редко – бронхоспазм и др. Многоцентровые исследования эффективности ритуксимаба при миастении продолжаются [26-28].

Краткосрочная терапия – плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулина

В основе механизма действия иммуноглобулина, вводимого внутривенно, лежит нейтрализация активированного комплемента, аутоантител, модуляция провоспалительных цитокинов и др. К побочным действиям относят: эритематозные кожные высыпания, головную боль, миалгию, лихорадку и др. [29].

В результате проведения плазмафереза из плазмы крови больных удаляются аутоантитела, иммунные комплексы, воспалительные медиаторы [30, 31].

Плазмаферез при миастении проводят коротким курсом – при тяжелых формах заболевания, при подготовке к оперативному лечению, при быстром темпе прогрессирования болезни [18].

Внутривенно иммуноглобулин при миастении используют по тем же показаниям, что и плазмаферез. Считается, что эффективность этих методов одинаковая [18].

Функциональный класс	Симптоматика
I	Глазная форма. Любая слабость глазных мышц Может быть слабость закрытия глаз Сила всех остальных мышц – нормальная
II	Легкая мышечная слабость (кроме глазных мышц) Может сопровождаться слабостью глазных мышц любой выраженности
II-A	Доминирует слабость мускулатуры конечностей и/или аксиальной мускулатуры Может сопровождаться менее выраженной слабостью орофарингеальной мускулатуры
II-B	Доминирует поражение орофарингеальной мускулатуры и/или дыхательной мускулатуры Может также включать менее выраженное или эквивалентное поражение мускулатуры конечностей и/или аксиальной мускулатуры
III	Умеренная мышечная слабость (кроме глазных мышц) Может сопровождаться слабостью глазных мышц любой выраженности
III-A	Доминирует слабость мускулатуры конечностей и/или аксиальной мускулатуры Может сопровождаться менее выраженной слабостью орофарингеальной мускулатуры
III-B	Доминирует поражение орофарингеальной мускулатуры и/или дыхательной мускулатуры Может также включать менее выраженное или эквивалентное поражение мускулатуры конечностей и/или аксиальной мускулатуры
IV	Выраженная мышечная слабость (кроме глазных мышц) Может сопровождаться слабостью глазных мышц любой выраженности
IV-A	Доминирует слабость мускулатуры конечностей и/или аксиальной мускулатуры Может сопровождаться менее выраженной слабостью орофарингеальной мускулатуры
IV-B	Доминирует поражение орофарингеальной мускулатуры и/или дыхательной мускулатуры Может также включать менее выраженное или эквивалентное поражение мускулатуры конечностей и/или аксиальной мускулатуры
V	Интубация сопровождающаяся или не сопровождающаяся искусственной вентиляцией (кроме рутинного послеоперационного ведения) При использовании назогастрального зонда без интубации пациентов относят к классу IV-B

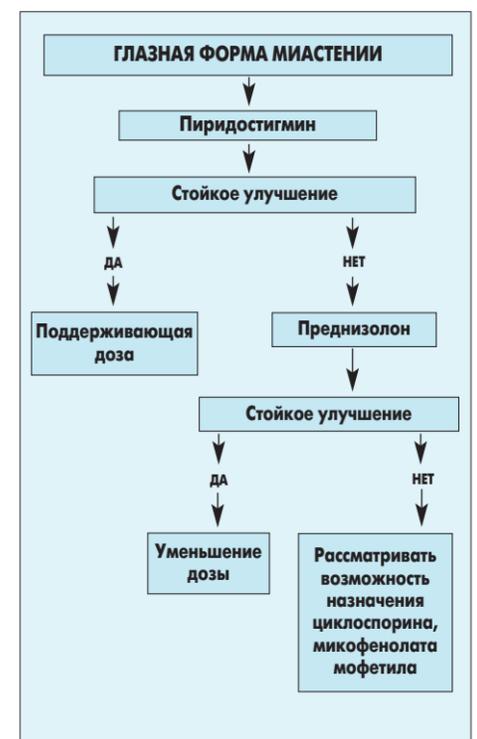


Рис. 1. Алгоритм лечения глазной формы миастении

Хирургическое лечение — тимэктомия

Тимэктомия — один из наиболее часто применяемых методов в лечении миастении [11].

Тимэктомию обычно проводят при доказанном наличии тимомы, а также пациентам с генерализованной миастенией при обнаружении у них AchR-Ab (в возрасте до 50-60 лет). При генерализованной форме миастении пациентам, в крови которых не обнаруживаются AchR-Ab, но имеются MuSK-Ab, проводят тимэктомию нецелесообразно. Клинический эффект после тимэктомии наступает не сразу, а лишь через 6-12 месяцев [32].

Алгоритм лечения миастении согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических сообществ (EFNS) представлен на рисунках 1 и 2.

Таким образом, в последние годы получено много данных, касающихся патогенеза миастении. Современные методы исследования позволяют не только диагностировать, но и прогнозировать характер течения заболевания.

9. Evoli A., Bianchi M.R., Riso R. et al. Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. Ann N.Y. Acad Sci 2008; 1132: 76-83.
 10. Engel A.G., Lambert E.H., Santa T. Study of long term anticholinesterase therapy. Neurology 1973; 23: 1273-81.
 11. Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton Myasthenic syndrome. Semin Neurol 2003; 23:191-8.
 12. Evoli A., Batocchi A.P., Minisci C. et al. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. Neuromuscul Disord 2001; 11: 208-16.
 13. Tindall R.S. Humoral immunity in myasthenia gravis: effect of steroids and thymectomy. Neurolog 1980; 30: 554-57.
 14. Sonett J.R., Jaretzki A. 3rd. Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis: a critical analysis. Ann NY Acad Sci 2008; 1132: 315-28.
 15. Hohlfeld R., Dalakas M. Basic principles of immunotherapy for neurologic diseases. Semin Neurol 2003; 23: 121-31.
 16. Taylor A.L., Watson C.J.E., Bradley A. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: mechanisms of action and therapeutic efficacy. Crit Rev Oncol Hematol 2005; 56: 23-46.
 17. Warmolts J.R., Genkins G. Benefit from alternate day prednisone in myasthenia gravis. N Engl J Med 1972; 286: 17-20.
 18. Skeiea G.O., Apostolskib S., Evolic A. et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. European Journal of Neurology 2010; 17 (1): 1-10.
 19. Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. Nat Clin Pract Neurol 2008; 2008: 317-27.

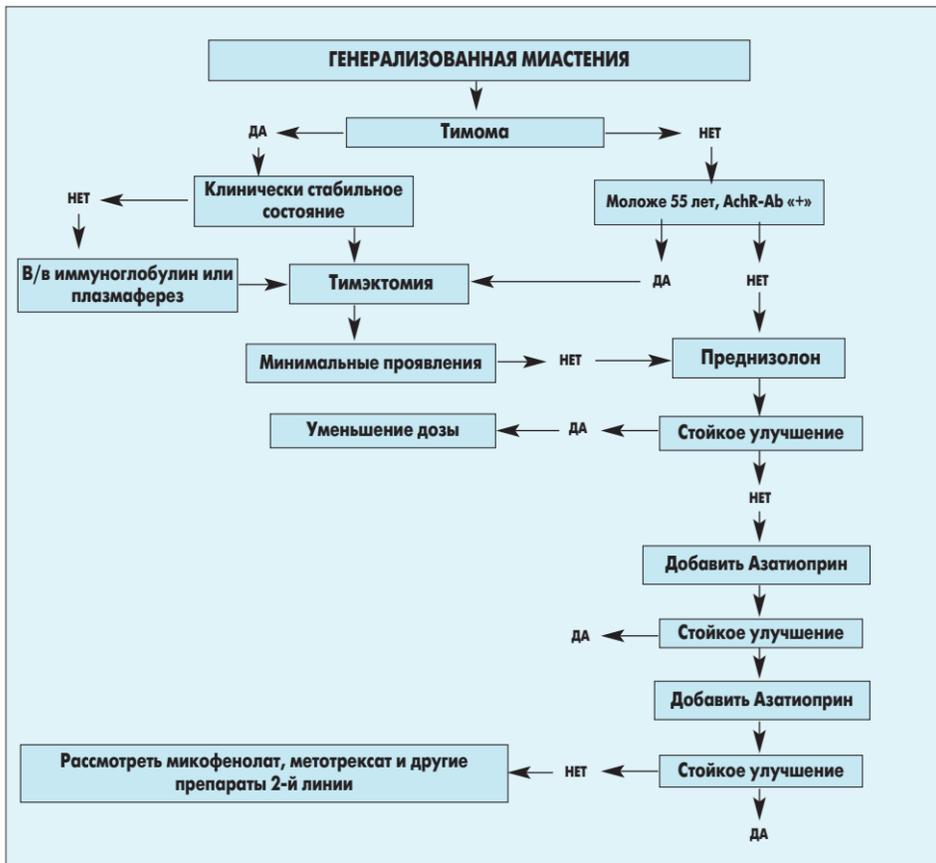


Рис. 2. Лечение генерализованной формы миастении

Определение иммунологических маркеров миастении в последние несколько лет стало доступным и в Украине, хотя стоимость анализов относительно велика.

Понимание сути заболевания, основных звеньев его патогенеза, знание спектра современных терапевтических агентов и алгоритмов их применения позволяют улучшить качество оказания помощи больным с миастенией.

Литература

1. Phillips L.H. 2nd, Torner J.C. Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis. Neurology 1996; 47: 1233-1238.
 2. Phillips L.H. 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 2003; 998: 407-412.
 3. Grob D., Brunner N., Namba T., Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; 37: 141-149.
 4. Jaretzki A. 3rd, Barohn R.J., Ernstoff R.M. 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: 16-23.
 5. McConville J., Farrugia M.E., Beeson D. et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. Ann Neurol 2004; 55: 580-4.
 6. 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: 365-368.
 7. Vincent A., Palace J., Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. Lancet 2001; 357(9274): 2122-8.
 8. Illa I., Diaz-Manera J.A., Juarez C. et al. Seronegative myasthenia gravis and antiMuSK positive antibodies: description of Spanish series. Med Clin (Barc) 2005; 125(3): 100-2.

20. Cara C.J., Pena A.S., Sans M. et al. Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: towards a new paradigm in clinical practice. Med Sci Monit 2004; 10: 247-54.
 21. Ferrero S., Esposito F., Biamonti M. et al. Myasthenia gravis during pregnancy. Expert Rev Neurother 2008; 8: 979-88.
 22. Rezzani R. Cyclosporine A and adverse effects on organs: histochemical studies. Prog Histochem Cytochem 2004; 39(2): 85-128.
 23. Bechstein W.O. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. Transpl Int 2000; 13(5): 313-26.
 24. Sieb J.P. Myasthenia gravis: emerging new therapy options. Curr Opin Pharmacol 2005; 5: 303-7.
 25. Hilton-Jones D. When the patient fails to respond to treatment: myasthenia gravis. Pract Neurol 2007; 7: 405-411.
 26. Hain B., Jordan K., Deschauer M., Zierz S. Successful treatment of MuSK antibody-positive Myasthenia Gravis with rituximab. Muscle Nerve 2006; 33: 575-80.
 27. Gajra A., Vajpayee N., Grethlein S.J. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-hodgkin lymphoma. Am J Hematol 2004; 77: 196-7.
 28. Diaz-Manera J.A., Rojas-Garcia R., Gallardo E. et al. Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in a patient with myasthenia gravis and morvan syndrome. Nat Clin Pract Neurol 2007; 3: 405-10.
 29. Dalakas M. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. Pharm Therap 2004; 102: 177-93.
 30. Lisak R.P. Plasmaexchange in neurologic disease. Arch Neurol 1984; 41: 647-54.
 31. Lehmann H.C., Hartung H.P., Hetzel G.R. et al. Plasma exchange in neuroimmunological disorders: part 1: rationale and treatment of inflammatory central nervous system disorders. Arch Neurol 2006; 63(7): 930-5.
 32. Nieto J.P., Robledo J.P., Pajuelo M.C. et al. Prognostic factors for myasthenia gravis treated by thymectomy: review of 61 cases. Ann Thor Surg 1999; 67: 1568-71.

**Передплата з будь-якого місяця!
 У кожному відділенні «Україні»!
 За передплатними індексами:**

Здоров'я України**

**«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
 «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»**

35272

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
 «НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»**

37633

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
 «ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»**

37631

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
 «КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»**

37639

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
 «ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»**

37632

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
 «ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»**

37634

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
 ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»**

37635

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
 «ПЕДІАТРІЯ, АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ»**

37638

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
 «ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»**

49561

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

**Архів номерів
 «Медичної газети
 «Здоров'я України»
 з 2003 року**

**У середньому
 понад 8000
 відвідувань
 на день**