



Myasthenia Gravis

Доцент Е.С. Дружинина

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики
им. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Классификация нарушений нервно-мышечной передачи

Приобретенные (аутоиммунные, паранеопластические, токсические) нарушения

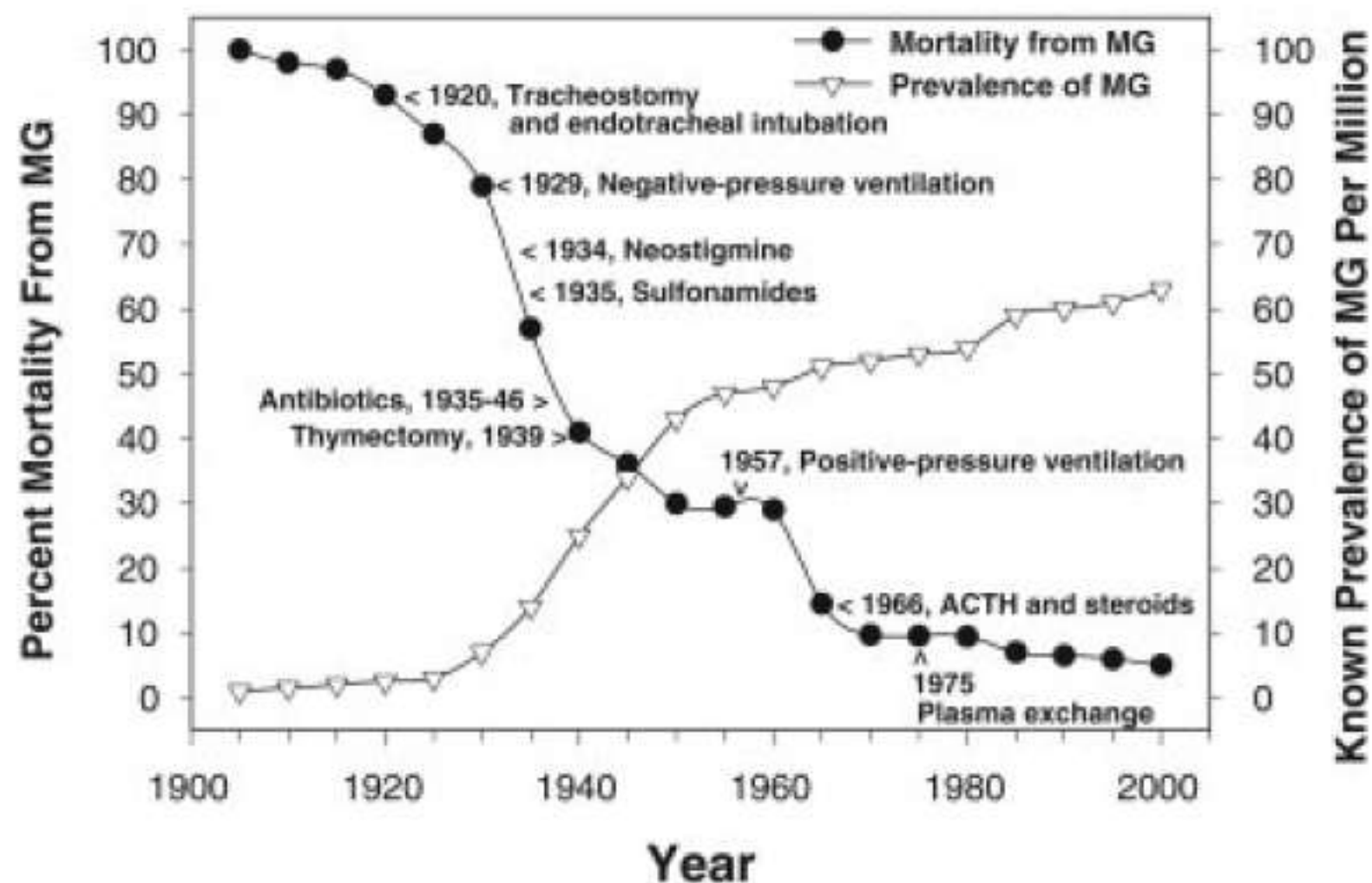
Врожденные – генетический дефект

- Пресинаптические
- Синаптические
- Постсинаптические

Myasthenia Gravis –классическое аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к синаптическим и внесинаптическим структурам, проявляющееся мышечной слабостью.

Частота встречаемости 1 на 10000 населения

Продолжительность жизни пациентов с МГ 1990-2000гг



1915-1934 гг – 70% больных умирали

1955 – 30% больных умирали

После 1969 г – умирало 6% пациентов

Клиника Myasthenia Gravis

- Аутоиммунное заболевание – АТ к ацетилхолиновым рецепторам и другим функциональным структурам постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса, внесинаптическим структурам
- Единственное проявление болезни – мышечная слабость – генерализованная или локальная
- **Симптом патологической мышечной утомляемости**
- Два пика заболеваемости – раннее начало – 30 лет (женщины) и позднее начало – 80-90 лет (мужчины)
- Почти всегда вовлекаются глазодвигательные мышцы – птоз и диплопия
- **Птоз и диплопия** – очень редко остаются единственным проявлением (асимметричный, динамичный –флюктуирующая слабость)
- У 15% симптомы ограничиваются поражением глазодвигательных мышц
- При поражении только глазных мышц в течение 2-х лет 90% никогда не генерализуются (глазная форма)
- **Слабость в конечностях** – симметричная, руки вовлекаются больше чем ноги
- Может быть слабость сгибателей шеи -**drop head**

Клиника Myasthenia Gravis

- В 66% слабость в дистальных мышцах присоединяется на поздних этапах болезни
- Сухожильные релфексы не изменены
- Слабость бульбарной мускулатуры сопровождается развитием **дисфагии** и **дизартрии** – больные худеют (глоточный рефлекс сохранен)
- У 10% больных развиваются **локальные атрофии** (как с поздним так и с ранним началом)
- Атрофии бульбарной мускулатуры характерны для MuSK миастении
- У более 80% пациентов АТ к АХР
- Только у 50% с глазной формой обнаруживаются АТ
- При отсутствии АТ диагноз подтверждается клинической картиной, нейрофизиологическими тестами и ответом на терапию
- MuSK миастения никогда не манифестирует с глазодвигательных нарушений и всегда генерализуется
- Течение – обострение – ремиссии (у 10% пациентов спонтанная ремиссия)
- **Миастенический криз** – состояние, при котором пациент нуждается в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также смешанный криз (сочетание с холинергическими проявлениями в результате передозировки АХЭ препаратами)

Диагностика

1. Клиника: **симптом патологической мышечной утомляемости**

динамичность слабости

преобладание слабости в проксимальных мышцах конечностей

2. Лабораторная диагностика – антитела к ацетилхолиновым рецепторам (АХР), к мышечной специфический тирозинкиназе (MuSK)

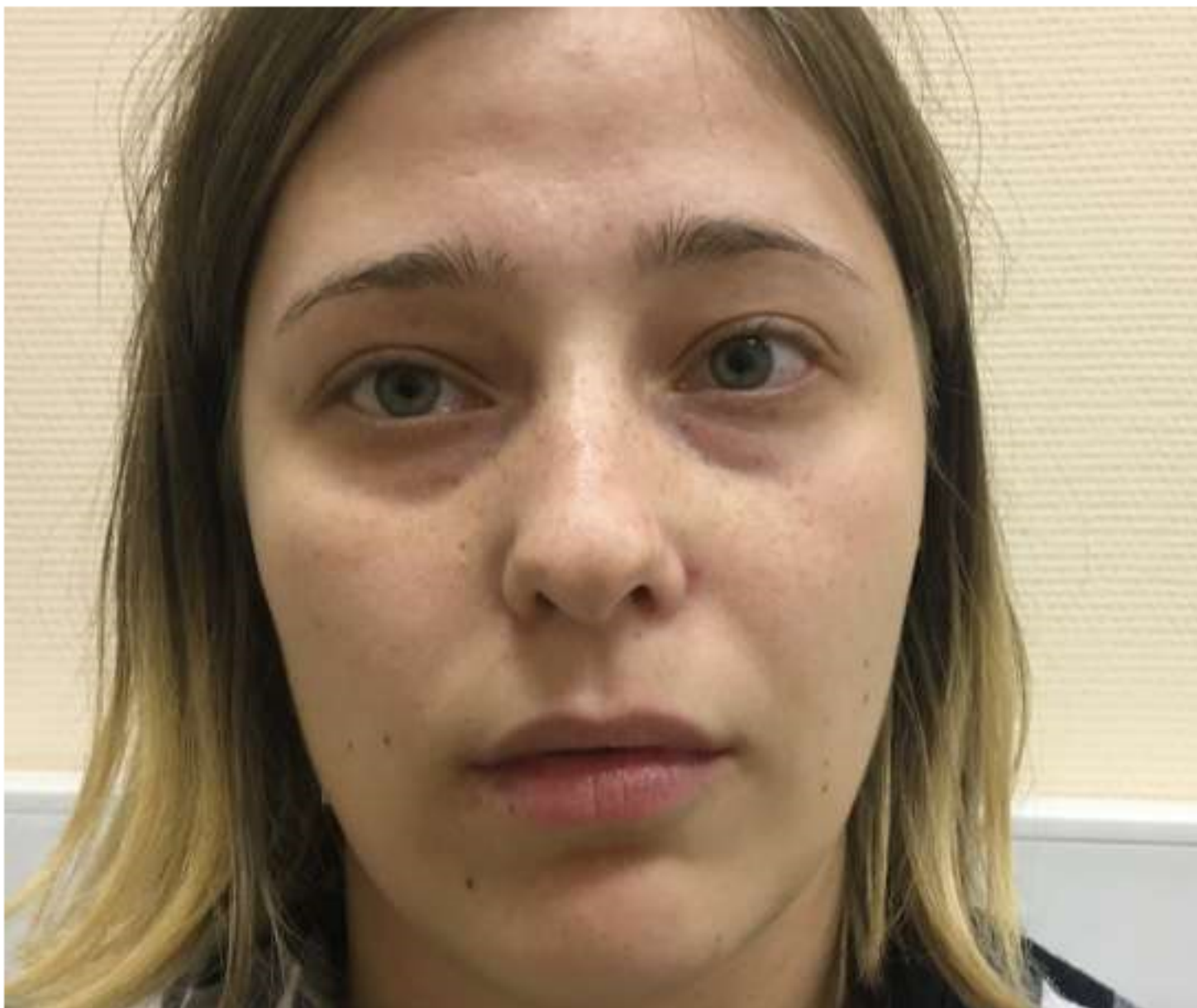
3. ЭМГ – ритмическая стимуляция (декремент-тест) с прозериновой пробой и без

4. Прозериновая проба – с фото и видеофиксацией

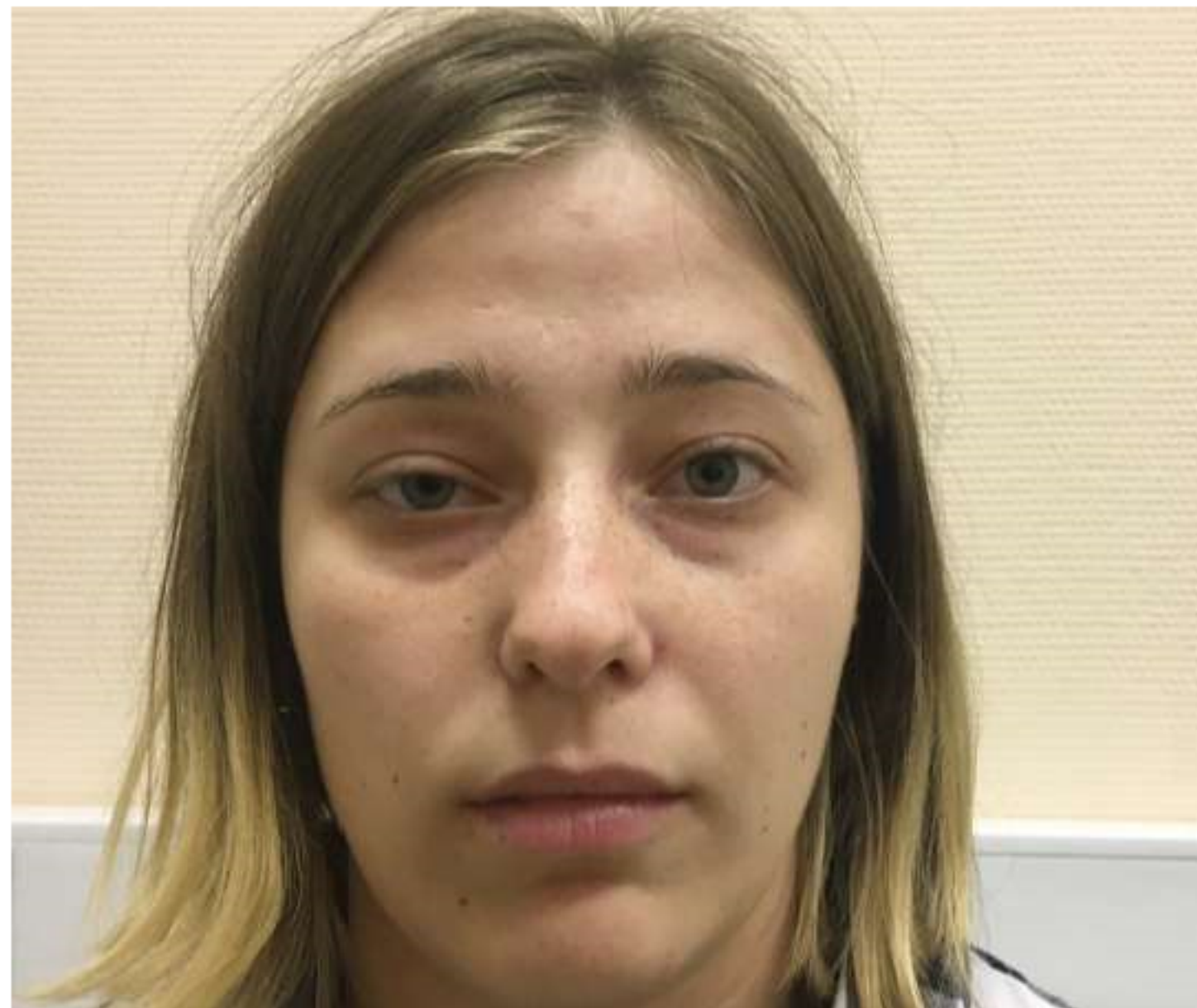
5. Ice-pack тест при птозе

6. КТ-средостения – выявление опухоли или гиперплазии тимуса

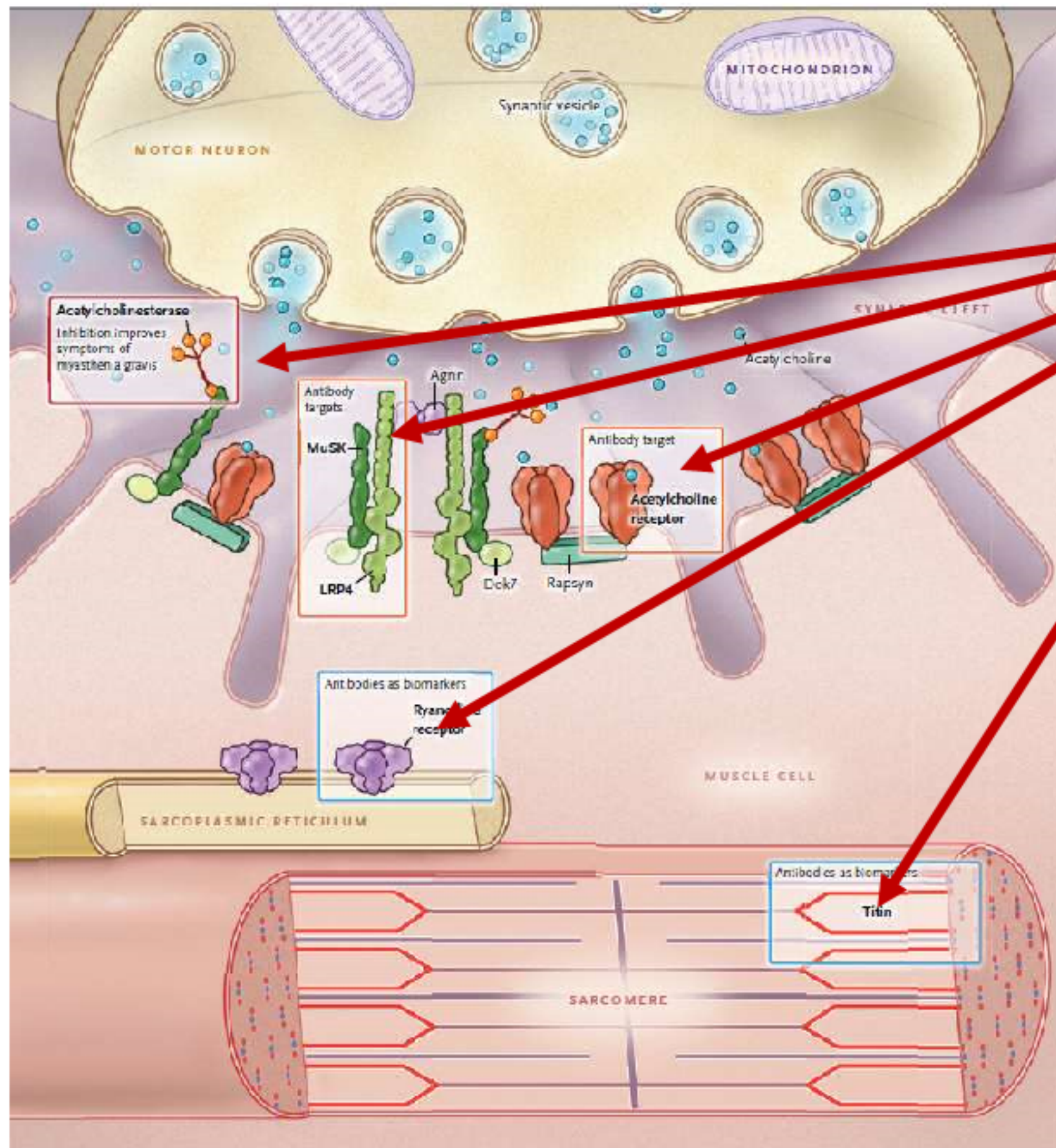
Симптом патологической мышечной утомляемости



В покое – правосторонний
асимметричный птоз слабо выражен



После 10 приседаний –
нарастание правостороннего
птоза



Мишени для АТ

АХР

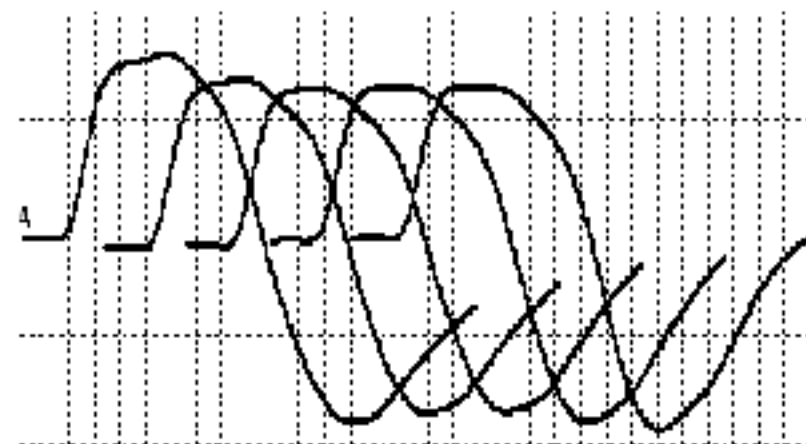
Рианодиновые рецепторы (RyR)

ТИТИН

Мышечная специфическая тирозинкиназа (MuSK)

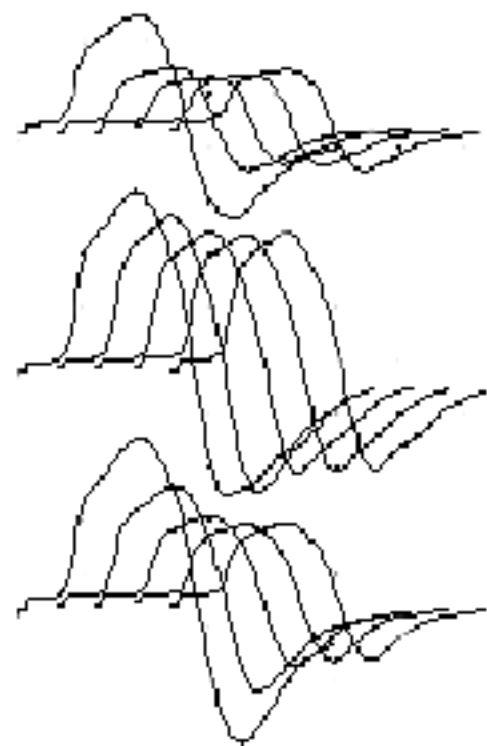
Рецепторы к агрину (low-density lipoprotein receptor-related protein 4 – LRP 4)

Электромиография (исследование декремент- теста в дельтовидной мышце)



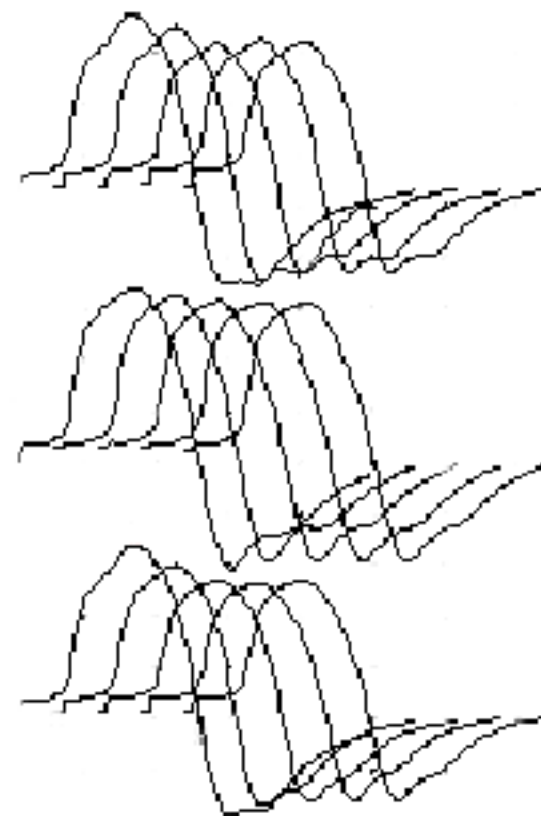
Декремент – тест с прозериновой пробой

До введения прозерина



Двусторонний асимметричный птоз более выражен справа

Через 40 минут после введения 2 мл прозерина



Уменьшение выраженности птоза

Прозериновая проба с фотофиксацией

До введения прозерина

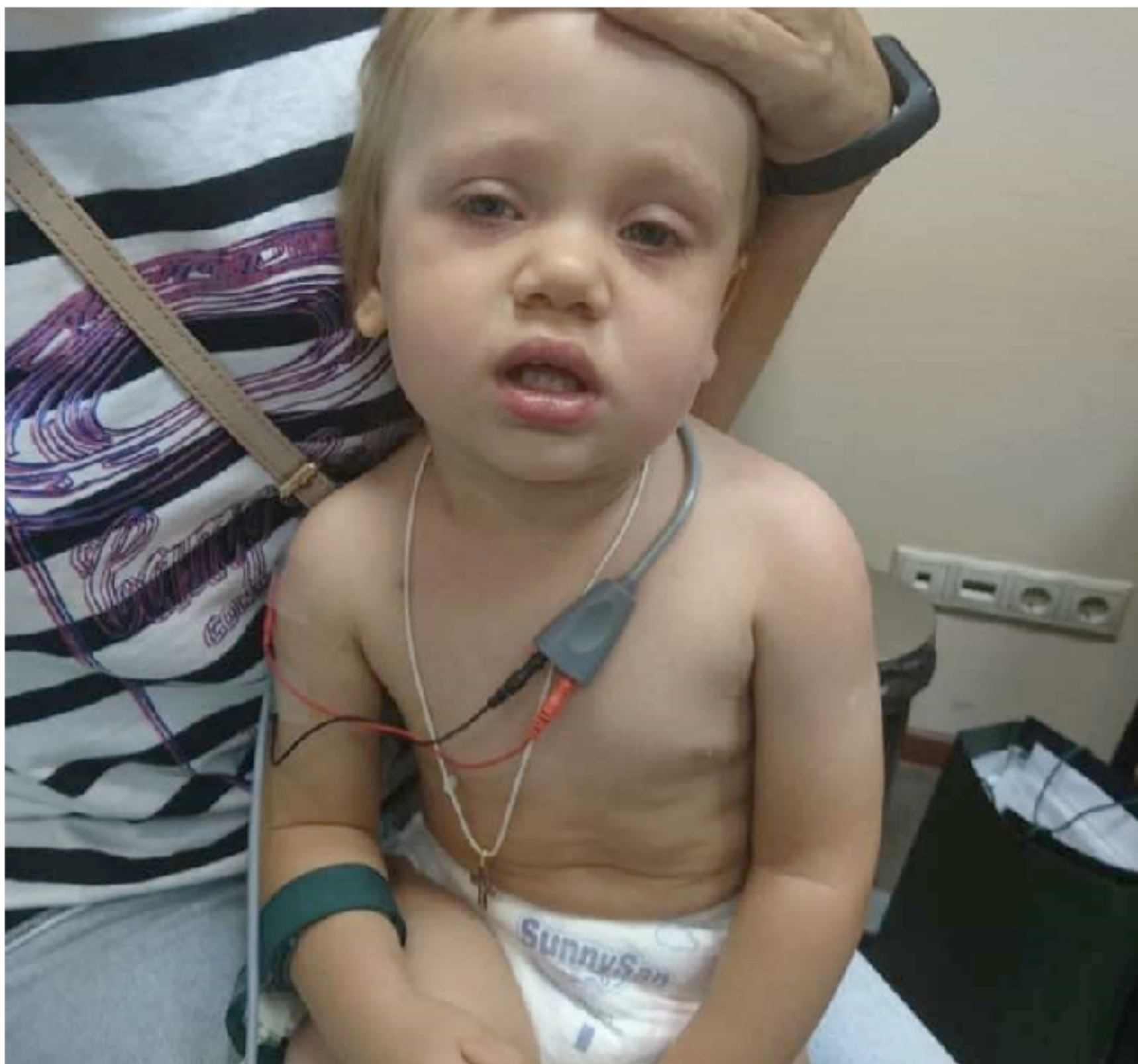


Двусторонний асимметричный птоз более выражен слева

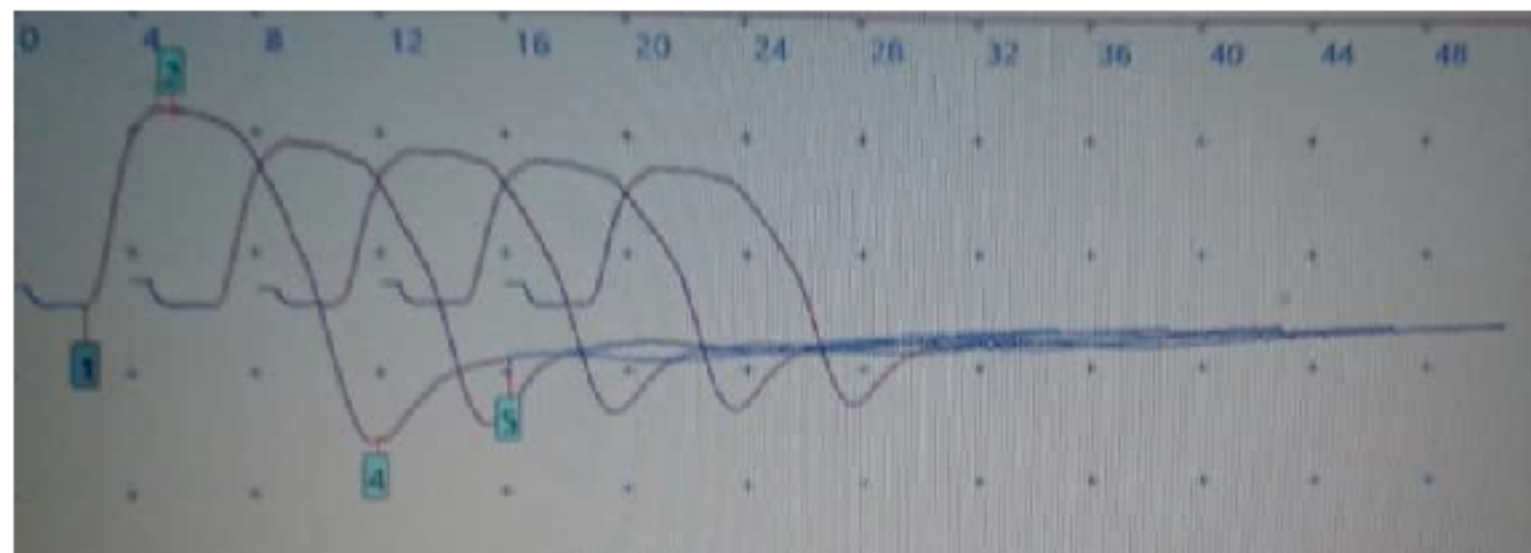
Через 40 минут после введения 2 мл прозерина



Уменьшение выраженности птоза

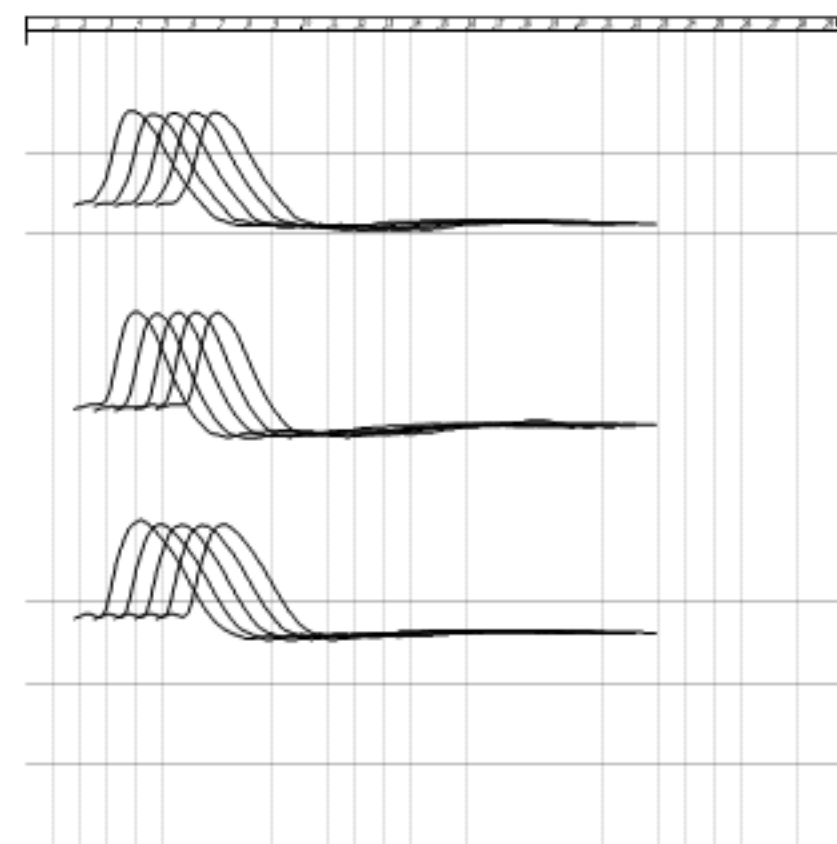


**Myasthenia Gravis у детей составляет
-10-30% от взрослой. Клиническая
картина аналогичная.**



**Декремент амплитуды 43%
Прозериновая проба - 0,04 мг/кг**

Глазная форма миастении – декремент –тест отрицательный



Снимки предоставлены - О.В. Гильвановой

Ice-pack test



Liu WW, Chen A. Diagnosing Myasthenia Gravis with an Ice Pack. N Engl J Med. 2016

Ice-pack test





Выраженность нарушений нервно-мышечной передачи при миастении коррелирует с силой мышцы

- Декремент до 20% - легкие нарушения нервно-мышечной передачи (сила мышцы 4-5 баллов по шкале MRC)
- Декремент до 40% умеренные нарушения (сила мышц 3 балла)
- Декремент 40-60% выраженные нарушения (сила мышц 2-3 балла)
- Декремент больше 60% резко выраженные нарушения (сила мышц - 1-2 балла)
- Отсутствие декремента в клинически слабой мышце практически исключает миастению (иногда при MuSK миастении может не быть блока)
- Отсутствие декремента в клинически интактной мышце не исключает миастению, исследование клинически интактной мышцы неинформативно
- Несоответствие силы мышцы и выявленного декремента, а также снижение амплитуды М-ответа – требует дообследования

Оценка степени тяжести
клинических проявлений
миастении (международная
классификация
Американского фонда
аутоиммунной миастении
(Myasthenia Gravis Foundation
of America, MGFA)

- Класс I -Наружный офтальмопарез.
Возможна слабость закрывания глаз.
Сила других мышц не изменена.
- Класс II Легкая слабость других, кроме
глазных, мышц. Возможна также любая
степень выраженности наружного
офтальмопареза.
- IIA Преимущественное вовлечение
мышц конечностей и/или туловища.
Возможно минимальное вовлечение
орофарингеальных мышц;
- IIB Преимущественное поражение
орофарингеальных и/или респираторных
мышц. Возможна также слабость мышц
конечностей и/или туловища в меньшей,
или той же степени, что и слабость
бульбарных и дыхательных мышц.

Оценка степени тяжести
клинических проявлений
миастении (международная
классификация
Американского фонда
аутоиммунной миастении
(Myasthenia Gravis Foundation
of America, MGFA)

- Класс III Умеренная слабость других, кроме глазных, мышц. Возможна также любая степень выраженности наружного офтальмопареза.
- IIIA Преимущественное вовлечение мышц конечностей и/или туловища. Возможно минимальное вовлечение оротфарингеальных мышц;
- IIIB Преимущественное поражение оротфарингеальных и/или респираторных мышц. Возможна также слабость мышц конечностей и/или туловища в меньшей, или той же степени, что и слабость бульбарных и дыхательных мышц.

Оценка степени тяжести
клинических проявлений
миастении (международная
классификация
Американского фонда
аутоиммунной миастении
(Myasthenia Gravis Foundation
of America, MGFA)

- Класс IV Выраженная слабость других, кроме глазных, мышц. Возможна также любая степень выраженности наружного офтальмопареза.
- IVA Преимущественное вовлечение мышц конечностей и/или туловища. Возможно минимальное вовлечение орофарингеальных мышц;
- IVB Преимущественное поражение орофарингеальных и/или респираторных мышц. Возможна также слабость мышц конечностей и/или туловища в меньшей, или той же степени, что и слабость бульбарных и дыхательных мышц.



Оценка степени тяжести
клинических проявлений
миастении (международная
классификация
Американского фонда
аутоиммунной миастении
(Myasthenia Gravis Foundation
of America, MGFA)

- Класс V Состояния, требующие интубации, за исключением случаев рутинного применения интубации в послеоперационном периоде.

Лечение Myasthenia Gravis

Симптоматическое: антихолинэстеразные препараты (калимин 60 мг через 5-6 часов - важно строгое соблюдение интервалов между приемом препарата)

Патогенетическое:

Иммуномодулирующая терапия:

 глюкокортикостероиды (метилпреднизолон)

 внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ)

 высокообъемный плазмаферез (до 250 мл на кг веса)

Тимэктомия

Стратегия принятия терапевтического решения зависит:

Возраста начала

Наличия АТ к АХ рецептору

Наличия тимомы или гиперплазии тимуса на КТ переднего средостения

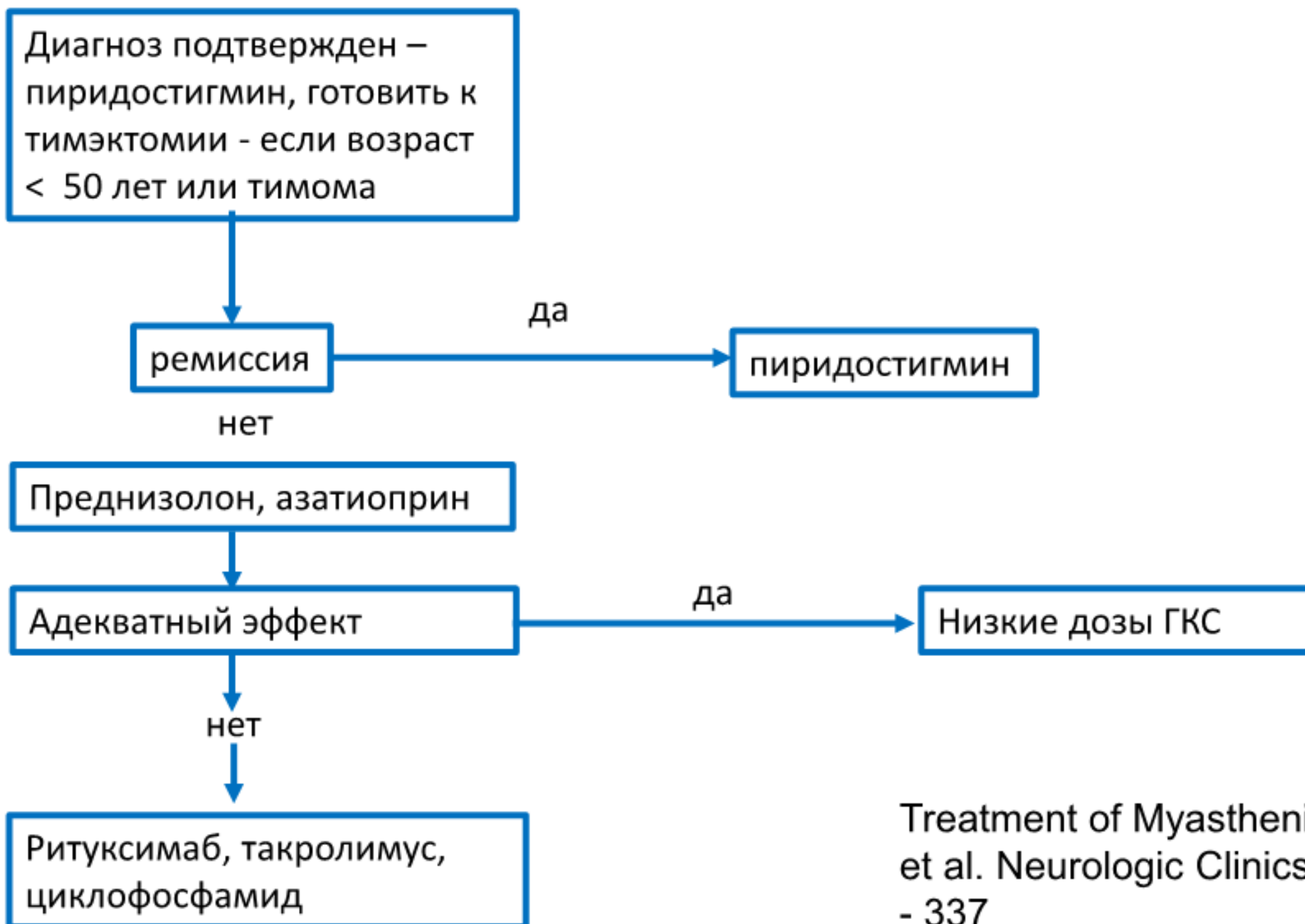
подгруппа	антитела	возраст начала	тимус
Раннее начало	АХ рецептор	< 50 лет	Гиперплазия
Позднее начало	АХ рецептор	≥ 50 лет	Атрофия
Тимома	АХ рецептор	Любой	Лимфоэпителиома
MuSK	MuSK	Любой	Норма
Серонегативная MG	Не определены	Любой	Вариабельно
Глазная	Вариабельно	Любой	Вариабельно

Терапевтические рекомендации MG
Первая линия
пиридостигмин; преднизолон; тимэктомия
Вторая линия
азатиоприн; циклоспорин; ВВИГ
Третья линия
метотрексат; микофеналата мофетил; плазмаферез
Четвертая линия
ритуксимаб
Пятая линия
циклофосфамид

Treatment of Myasthenia Gravis. Farmakidis, Constantine et al.
 Neurologic Clinics , 2018, Volume 36 , Issue 2 , 311 - 337

Препарат	Механизм действия	Доза	Риск
Пиридостигмин	Ингибитор АХЭ, симптоматическое лечение	Разовая доза – 10-120 мг Суточная доза 40-600 мг	Холинэргический криз
Преднизолон	Иммуномодулирующее действие	Начальная доза – 40-80 (60-100) мг в сутки (2-4 недели); поддерживающая доза 5-20 мг в сутки; возможна альтернирующая схема –через день	Синдром Кушинга ЖКТ кровотечение
Азатиоприн	Супрессия Т и В клеток	50-250 мг в сутки (12-18 мес)	Лейкопения гепатотоксичность
Метотрексат	Подавление метаболизма фолатов	Наращивание дозы до 20 мг в неделю	Лейкопения гепатотоксичность
Циклоспорин	Супрессия Т клеток	2,5-5 мг/кг ежедневно (1-3мес)	Нефротоксичность
Такролимус	Супрессия Т клеток	3 мг ежедневно	Нефротоксичность гепатотоксичность
Ритуксимаб	Супрессия В клеток	375мг/м ² раз в неделю – 4 недели; можно повторить через 6 мес (1-3 мес)	Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
ВВИГ	Супрессия Т и В клеток, нейтрализация аутоАТ	2мг/кг веса – 5 дней (1-2 нед)	Аллергические реакции и пр

Схема лечения пациентов MG



Treatment of Myasthenia Gravis. Farmakidis, Constantine et al. Neurologic Clinics , 2018, Volume 36 , Issue 2 , 311 - 337

Тимэктомия - да или нет?

[J Thorac Dis. 2016 Dec;8\(12\):E1782-E1783. doi: 10.21037/jtd.2016.12.80.](#)

Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis.

[Wolfe GI¹](#), [Kaminski HJ²](#), [Sonnet JR³](#), [Aban IE⁴](#), [Kuo HC⁴](#), [Cutter GR⁴](#).

 **Author information**

Comment on

A crucial first randomized controlled trial of thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis. [J Thorac Dis. 2016]
Commentary on "Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis". [J Thorac Dis. 2016]

PMID: 28149641 PMCID: [PMC5227194](#) DOI: [10.21037/jtd.2016.12.80](#)

[Free PMC Article](#)

126 больных (18-65 лет)

Группа – преднизолон

Группа – тимэктомия + преднизолон
(доза ГКС ниже, реже обострения)

MG и тимома - ДА

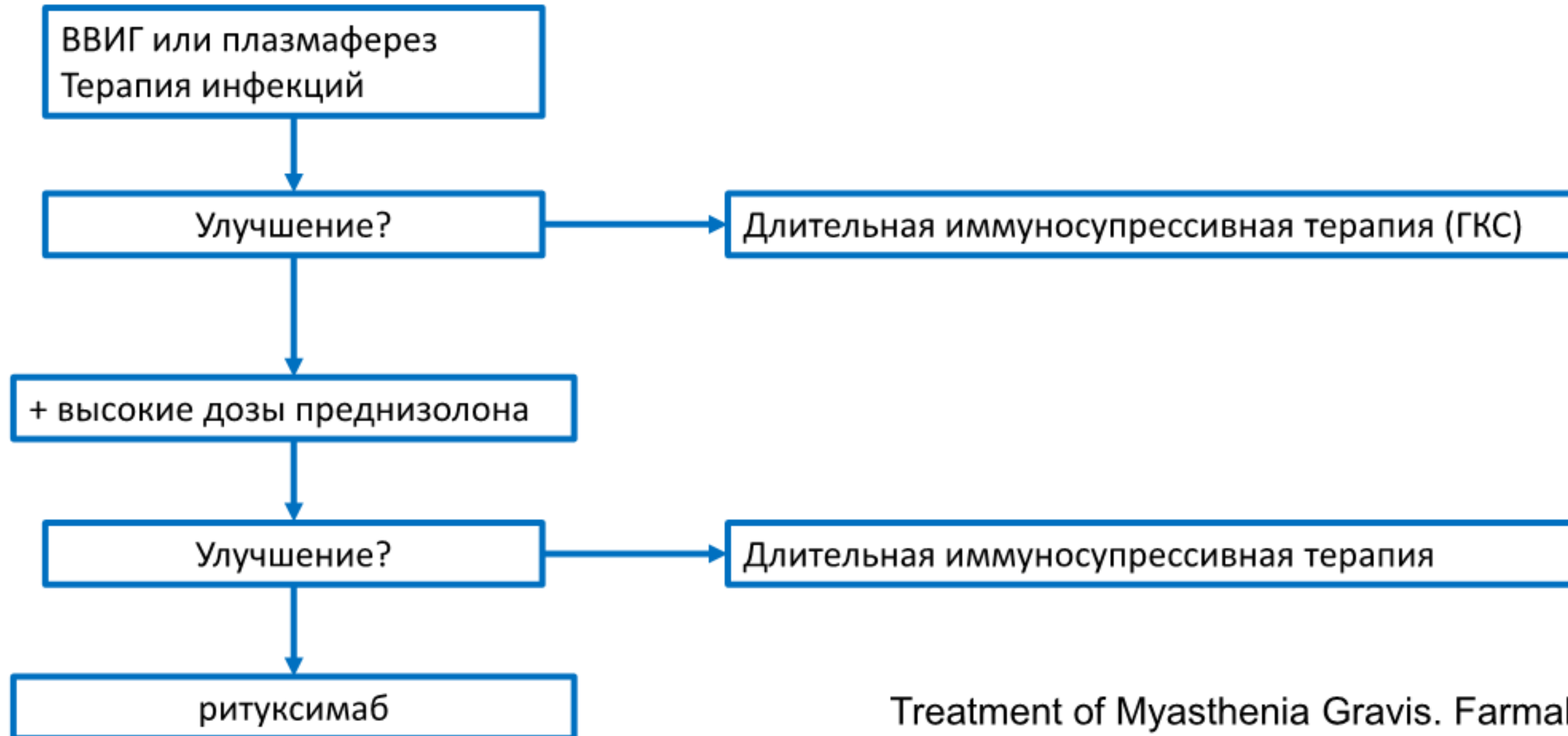
MG с АТ к ацетилхолиновым рецепторам - ДА

MG с MuSK, LRP 4 – АТ – не рекомендуют

Оперировать в стабильном состоянии

Если есть бульбарные нарушения – плазмаферез (внутривенные иммуноглобулины) -
быстрое улучшение- оперировать

Схема лечения тяжелого обострения МГ



Treatment of Myasthenia Gravis. Farmakidis, Constantine
et al. Neurologic Clinics , 2018, Volume 36 , Issue 2 , 311
- 337

Ремиссия

- **Стабильная полная ремиссия** – пациент без клиники миастении и без приема препаратов не менее 12 месяцев.
- **Фармакологическая ремиссия** – пациент без клиники миастении, принимает препараты, кроме антихолинэстеразных средств.

Na KJ, Hyun K, Kang CH, et al. Predictors of post-thymectomy long-term neurological remission in thymomatous myasthenia gravis: an analysis from a multi-institutional database [published online ahead of print, 2019 Dec 20]

Factors Associated With Acute Exacerbations of Myasthenia Gravis

Rohit Reddy Gummi¹, Natalie Anna Kukulka¹, Chelsea B Demerchis², Raghav Govindarajan³

Affiliations + expand

PMID: 31469909 DOI: 10.1002/mus.26689

Ретроспективно изучено 127 карт
пациентов с MG – 212 обострений

TABLE 2 Comparison of patients with and without exacerbation

	Patients with exacerbation	Patients with no exacerbations
Patients	77	50
Seropositive	53 (69%)	27 (54%)
Thymectomy	16 (21%)	7 (14%)

Факторы, вызывающие обострение MG

1. 30% инфекции (15% - есть вакцинация)
2. 19% - препараты, вызывающие ухудшение MG (в 24% препараты не были назначены)
3. 8% несоблюдение рекомендаций врача
4. 6% ассоциированные хирургические вмешательства
5. 5% неадекватное лечение
6. 4% социально значимый стресс
7. 4% диагностическая ошибка
8. 24% причина неизвестна

MG и беременность

- 41% женщин - ухудшение
- 29% -улучшение
- 30% - без изменений
- Обострения вероятны в 1 триместр и в послеродовой период – не зависит от контроля болезни до зачатия
- Рвота – может потребоваться коррекция доз препаратов (калимин)
- 20% женщин требуют ИВЛ во время беременности и в послеродовой период
- Беременность не оказывает неблагоприятного влияния на болезнь
- **Прерывание беременности не показано!**
- Эпидуральная анестезия не противопоказана
- 10-20% новорожденных имеют преходящую неонатальную миастению
- Нет взаимосвязи между тяжестью миастении матери и возникновением преходящей миастении у новорожденного
- Наблюдение за ребенком – в большинстве случаев улучшение через 3 -4 недели

MG и беременность

- Преднизолон безопасен во время беременности – категория действия на плод C (FDA)
- ВВИГ, пиридостигмин, ритуксимаб - категория действия на плод C (FDA)
- Азатиоприн – не следует назначать - категория действия на плод D (FDA) – пороки сердца, ДЦП, полидактилия и пр
- Преэклампсия, эклампсия – леветирацетам (кепра) в\в
- Цитостатики противопоказаны во время лактации
- Ритуксимаб во время лактации – недостаточно данных

Myasthenia Gravis – кратко

Клиника	Мышечная слабость преимущественно в проксимальных мышцах конечностей; патологическая мышечная утомляемость; птоз, диплопия
Начало симптомов	В любом возрасте
Эпидемиология	1 на 10000
Диагностика	Декремент тест. прозеринавая проба; АТ к АХР, АТ к MuSK; КТ переднего средостения (тимомы, гиперплазия тимуса)
Лечение	- антихолинэстеразные препараты - тимэктомия - иммуномодулирующая терапия

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!