

Міастенія Гравіс

Міастенія Гравіс

- аутоімунне захворювання, при якому антитіла ушкоджують і руйнують рецептори до ацетилхоліну в поперечно – посмугованій мускулатурі . Наявне порушення нейром'язової провідності викликає слабкість і крихкість скелетної мускулатури, але не уражає серцеву та гладком'язову тканину .

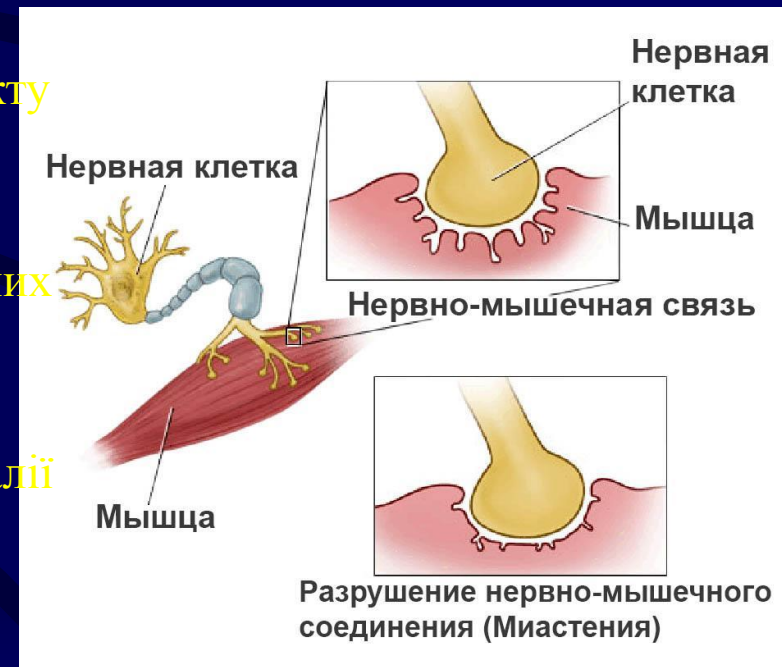
Історія

- Перша згадка про міастенії зустрічається в літописах Virginian, в 1664 році: " надмірна втома , з якою він зіткнувся, руйнувала його конституцію ; його плоть стала розмоченою ; його сухожилля втратили свій тонус і еластичність ; і його повіки були настільки важкі, що він не міг бачити, якби вони не були підняті його прислугою ... він був не здатний йти ; але його дух височів вище руїн його тіла "
- Клінічний опис міастенії вперше був даний англійською лікаркою T.Willis у 1672 р.
- У 1970 р. вперше була продемонстрована ефективність лікування преднізолоном.

Патофізіологія



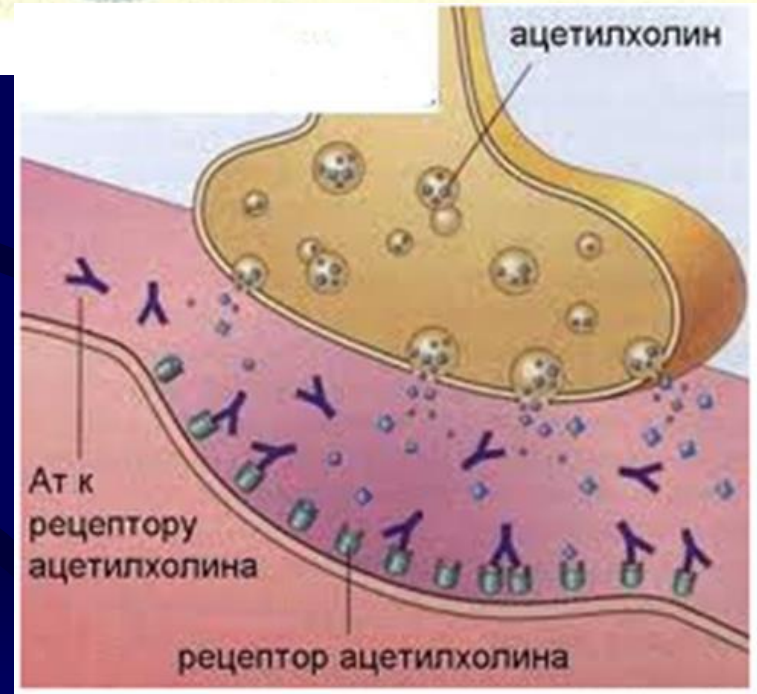
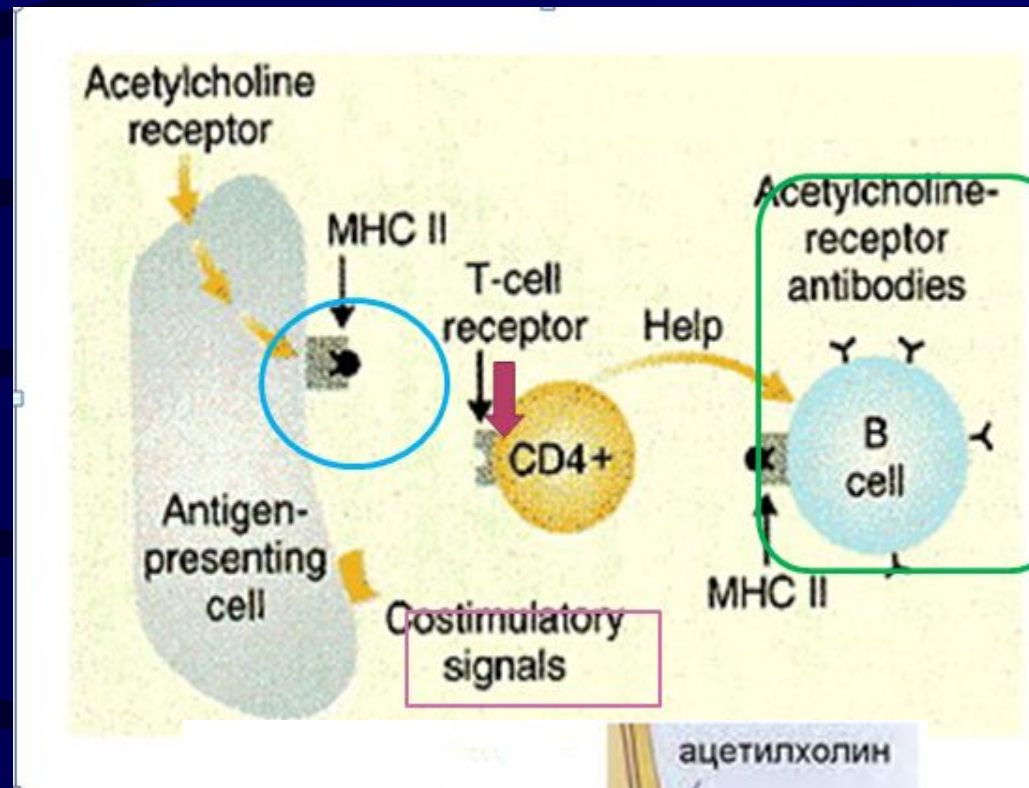
- зменшення числа холінергічних рецепторів кінцевої пластинки
- недостатня чутливість холінергічних рецепторів до АХ
- порушення синтезу АХ в результаті дефекту активності ферменту
- дефіцит ацетилхолінестерази
- вроджена недостатність вторинних синаптичних щілин
- дефіцит АХ рецепторів
- аномалії кінетики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



Імунопатогенез

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

- а) блокують рецептори
- б) викликають деградацію рецепторів.



Доказом імунологічного генезу міастенії є :

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

Антитіла до AChR.

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

Антитіло-негативна МГ.

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

Механізм дії антитіл проти AChR.

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

- ☐ прискоренням ендоцитозу і деградації AChR;
- ☐ функціональною блокадою сайтів для зв'язування ацетілхоліну на самих рецепторах;
- ☐ комплементзалежним пошкодженням AChR

Роль тимуса в розвитку МГ.

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



Сироваткові імуноглобуліни і імунні комплекси при МГ.

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

Клініка

- Специфічною ознакою міастенії є патологічна м'язова втомлюваність. М'язова слабкість при міастенії відрізняється від звичайних парезів тим, що при повторенні рухів м'язова слабкість наростає і може досягнути ступеня повного паралічу.
- Дебютує захворювання, в більшості випадків, у віці 20-30 років (частіше у жінок), хоча може виникати і у дитячому віці (частіше у хлопчиків), і в пубертатному періоді та в 65-75 років (однаково у жінок і чоловіків). Частіше хворіють жінки. У похилому віці частіше хворіють чоловіки, причому у них нерідко виявляють тімому.
- Захворювання розвивається частіше підгостро і хронічно, хоча бувають випадки гострого розвитку (при інфекціях, інтоксикаціях, ендокринних зсувах (клімакс, вагітність)).

Клінічні форми:

- бульбарна
- скелетна
- генералізована

Очна форма.

Найбільш часто зустрічається тріада:

- ❖ птоз,
- ❖ диплопія
- ❖ обмеження рухів очних яблук.

Характерні особливості:

- асиметричність ураження
- динамічність симптомів (у ранкові години хворому краще, ввечері птоз і двоїння нарастають)



Міастенія дитячого віку

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

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

□ Вроджена - діти народжені у здорових матерів.

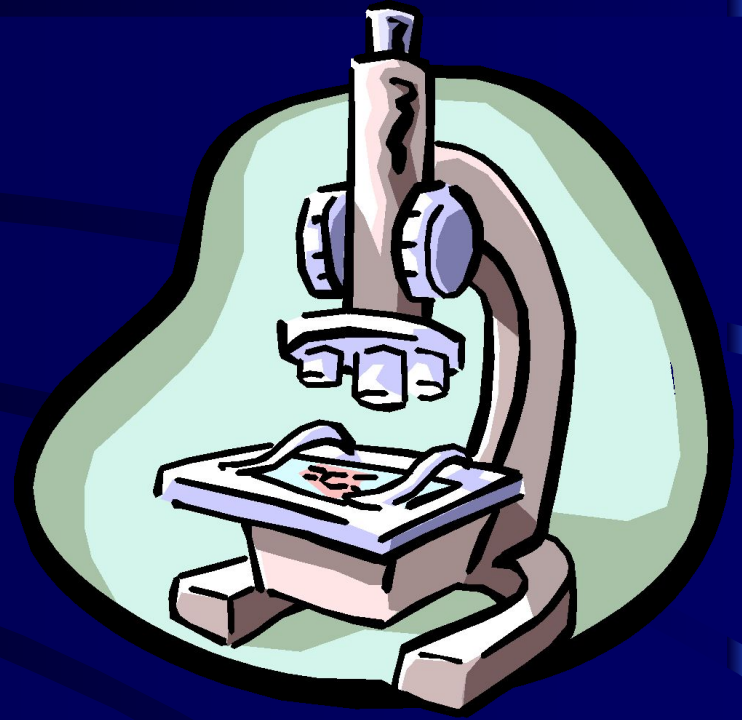
Клініка – така ж сама. Лікування малоефективне (антихолінестеразні препарати, плазмаферез і хірургічне лікування).

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

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

Діагностика

- Фармакологічна
- Електрофізіологічна
- Імунологічна

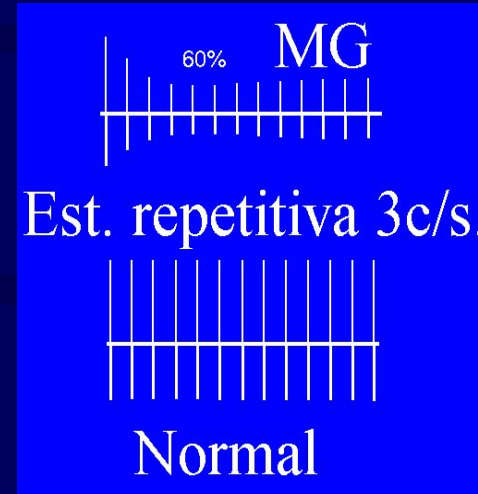


Фармакологічна діагностика

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

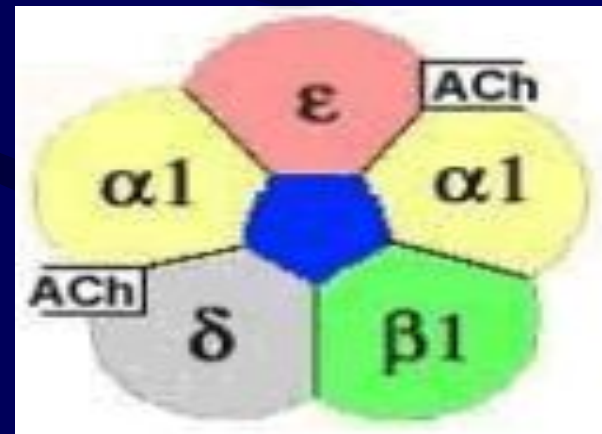
Електрофізіологічна діагностика

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



Імунологічна діагностика

- Виявлення антитіл до ацетилхолінових рецепторів



Диференційна діагностика.

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

Лікування

- Антихолінестеразні препарати
- Тимектомія
- Кортикостероїди Імуносупресивна терапія
- Плазмофорез
- Імуноглобуліни
- Променева терапія тимуса

Антихолінестеразні препарати:

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

Кортикостероїди

- Призначають при недостатній ефективності антихолінестеразних препаратів. Гормони ефективні у 70-90 % хворих. Доза: починати слід з 15-20 мг/добу, поступово збільшуючи дозу на 5 мг кожні 2-3 дні, досягаючи дози 50-60 мг/добу. Після стабілізації стану дозу можна зменшувати на 10 мг кожного місяця до 20-30 мг, а потім темп зниження дози зменшують (2,5–5 мг кожних 1-2 місяці). Підтримуюча доза 5-20 мг через день приймається протягом багатьох років, навіть, якщо хвороба протікає асимптомно протягом 1-2 років. Інша схема: схема великих доз: одразу дати в дозі 1-1,5 мг/кг ваги до досягнення ефекту (через день), а потім зменшувати поступово по ½ табл. до підтримуючої дози. Побічні дії: депресія, остеопороз, реактивація туберкульозу, шлунково-кишкова кровотеча.

Імуносупресори

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

- Плазмаферез при гострому прогресуючому перебігу.
- Променева терапія тімуса показана хворим похилого віку, після тімектомії (неповної), перед операцією тімектомії

Дякую за увагу

