

# МІАСТЕНІЯ: КЛЮЧОВІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ

М.С. Марчук,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

**А**втоімунна міастенія гравіс (myasthenia gravis, МГ) — хронічне захворювання, спричинене ураженням нервово-м'язових синапсів. Характерним проявом є флуктуації м'язової слабкості протягом доби: вона посилюється після навантажень та часто погіршується ввечері. У клінічній практиці це створює особливий парадокс: симптоми можуть бути очевидними під час розгорнутого опитування, але майже невидимими при короткому огляді в кабінеті. Через це пацієнт інколи тривалий час «мігрує» між офтальмологом, оториноларингологом, терапевтом, психіатром або психологом — до того моменту, коли флуктуації слабкості стають достатньо виразними або з'являється генералізація (Oguz-Akarsu, 2025; Estephan, 2022).

Саме через варіабельність проявів і неспецифічність скарг МГ привертає увагу не лише неврологів. Лікарям первинної ланки та психіатрам важливо пам'ятати, що флуктуації слабкості, підвищена втомлюваність або симптоми, які можуть трактуватися як функціональні порушення чи тривожні, депресивні розлади, інколи маскують дебют аутоімунного процесу, що потребує своєчасної диференційної діагностики та скерування до невролога.

## Епідеміологія: реальна поширеність і причини варіабельності показників

З позиції епідеміології та організації допомоги особливо важливо, що реєстрована поширеність МГ у багатьох країнах зростає. Це не обов'язково означає «справжній» приріст захворюваності; частіше йдеться про поєднання кращого виявлення, тривалішого виживання пацієнтів та точнішого кодування випадків у базах даних (Rodrigues, 2024; Ye, 2024).

За сучасними оцінками, МГ належить до відносно рідкісних аутоімунних захворювань, але реальна кількість пацієнтів у практиці невролога є відчутною. Нещодавній систематичний огляд наголошує на суттєвій міжрегіональній варіабельності показників поширеності та захворюваності, а також критичній залежності оцінок від методології (Sciancalepore, 2024). У США на основі адміністративних даних для 2021 р. наведено орієнтовні показники поширеності діагностованих випадків та захворюваності: ~ 37 і ~ 3,1 випадку на 100 тис. населення відповідно (Rodrigues, 2024). Інші аналізи страхових / адміністративних баз даних США демонструють додаткову варіабельність залежно від структури бази, алгоритмів верифікації діагнозу, віку та демографічних

характеристик (Ye, 2024). Реєстрові дані з країн Північної Європи також підтверджують, що навіть при відносно близьких системах охорони здоров'я показники можуть відрізнятися, зокрема через відмінності у маршрутизації та реєстрації випадків (Vissing, 2024).

Окремо слід наголосити, що поширеність для МГ — це не лише біологія хвороби, а й показник якості системи охорони здоров'я. Нижче наведено перелік факторів, які впливають на епідеміологічні дані.

*Доступність спеціалізованої допомоги й терміни встановлення діагнозу.* У регіонах із дефіцитом неврологів або нейрофізіологів пацієнт із флуктувальним птозом, диплопією, дисфагією чи епізодичною задишкою часто не отримує належний діагноз. Це знижує виявлену захворюваність та зміщує структуру випадків у бік тяжчих фенотипів, за яких необхідна госпіталізація або інтенсивна терапія (Estephan, 2022; Oguz-Akarsu, 2025).

*Доступність лабораторного підтвердження та нейрофізіологічних досліджень.* Наявність тестів на антитіла до ацетилхолінового рецептора (AChR-антитіла) та до м'язово-специфічної кіннази (MuSK-антитіла) суттєво впливає на частку підтверджених випадків. Аналогічно, доступність ритмічної стимуляційної електронейроміографії (RNS) та одноволоконної електроміографії (SFEMG) змінює можливість діагностування легких або атипичних форм (Estephan, 2022).

*Якість кодування в адміністративних базах і дизайн досліджень.* Адміністративні джерела дають великі вибірки, але чутливі до помилок кодування й потребують валідованих алгоритмів, які не завжди можливо однаково застосовувати для різних систем (Ye, 2024; Rodrigues, 2024).

*Тривалість життя та «накопичення» випадків.* Якщо лікування стає ефективнішим, пацієнти живуть довше, і поширеність зростає навіть без істотної зміни захворюваності. Для МГ це важливо, оскільки сучасні імунні та таргетні терапевтичні підходи дозволяють досягати стабільного контролю симптомів у значної частини хворих (Sciancalepore, 2024; Khateb, 2025).

*Онконастороженість щодо патології тимуса.* Частота виявлення тимоми залежить від того, чи проводиться комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія середостіння за чітким стандартом у кожного пацієнта з аутоімунною МГ. Цей фактор змінює не лише статистику тимомо-асоційованих випадків, але й клінічні результати, адже своєчасне хірургічне лікування має принципове значення (Jacob, 2025; Okuno, 2025).

У підсумку епідеміологічні показники МГ варто сприймати як «дзеркало» трьох площин: біології, доступності діагностики та якості даних. Саме тому в країнах/регіонах з обмеженим доступом до верифікації діагнозу справжня кількість пацієнтів може бути суттєво більшою, ніж зареєстрована (Sciancalepore, 2024; Ye, 2024).

### Базова патофізіологія на основі сучасних даних

МГ — це аутоімунне ураження нервово-м'язових синапсів. Якщо спростити до клінічно релевантного рівня, можна виділити три послідовні «поверхи» процесу: імунологічні передумови, роль тимуса та ефекторне ушкодження в синапсі (Kaminski, 2024).

#### Імунологічні передумови: презентація антигенів і схильність

Схильність до аутоімунної відповіді пов'язана, зокрема, із варіантами генів головного комплексу гістосумісності людини (HLA) — як класу I, так і класу II. У сучасних генетичних та HLA-асоційованих дослідженнях показано, що ці варіанти можуть впливати на те, як антигени представлені імунній системі, й на «поріг» толерантності, що має значення для ризику розвитку AChR-позитивної МГ (Braun, 2024; Croitoru, 2024).

#### Тимус як центральний орган у патогенезі AChR-позитивної МГ

Для значної частини AChR-позитивних форм тимус є не просто анатомічним «фоном», а активним елементом патогенезу. При тимічній гіперплазії у лімфоїдних фолікулах створюється середовище, де відбуваються взаємодії Т- та В-лімфоцитів, дозрівання В-клітинної відповіді й формування гермінативних центрів, що підтримують продукцію аутоантитіл (Sikorski, 2025; Matsui, 2025). Це пояснює, чому тимектомія може бути частиною патогенетичної стратегії за певних фенотипів МГ (Jacob, 2025).

#### Клітинна імунна кооперація: Т- та В-клітини

У спрощеній клінічній моделі CD4+ Т-лімфоцити «допомагають» В-лімфоцитам формувати антитіла. Вони забезпечують «перемикання» класів антитіл, підвищення їхньої спорідненості до мішені та підтримують тривале утворення патогенних імуноглобулінів (Zhu, 2023; Kaminski, 2024).

#### Ефекторна ланка в синапсі: чому виникає слабкість

За AChR-позитивної МГ аутоантитіла порушують нервово-м'язову передачу, зменшуючи кількість функціональних рецепторів і ушкоджуючи постсинаптичну мембрану. Важливу роль у частки пацієнтів відіграє активація комплементу, що лягло в основу таргетних підходів до лікування (Vu, 2022; Kaminski, 2024).

У разі MuSK-позитивної МГ імунопатологія має інші «акценти»: частіше описуються домінування підкласу імуноглобулінів G4 і менша роль тимічних змін. Клінічно це часто корелює із бульбарними та шийними проявами і відмінною відповіддю на окремі види терапії (Vakrakou, 2023).

#### Тимомасоційована МГ: особливий імунологічний сценарій

За наявності тимомати патогенез виходить за межі «звичайної» аутоімунної реакції. Описуються порушення негативної селекції Т-клітин, а також атипівні умови презентації аутоантигенів у пухлинній тканині, що створює підстави для стійкої аутоімунності та супутніх аутоімунних феноменів (Okuno, 2025; De Rosa, 2021). У практичному вимірі це означає, що для осіб із МГ скринінг на тимому є стандартом, а для пацієнтів із тимомою оцінювання на наявність МГ має бути активним (Jacob, 2025).

#### Типові клінічні сценарії: як починається хвороба і як вона «говорить» із лікарем

Клінічна картина МГ визначається мішенню аутоантитіл, ступенем залучення тимуса та індивідуальними тригерами.

#### AChR-позитивна МГ: очний дебют і ризик генералізації

Найтипівіший старт AChR-позитивної МГ — очна форма із птозом та/або диплопією. Зазвичай спостерігається флуктуація симптомів, які посилюються при втомі, інфекціях, недосипанні, стресі, менструації, прийманні певних лікарських засобів (Estephan, 2022).

Клінічно значущий факт полягає в тому, що у багатьох осіб з очною міастенією протягом перших двох років від дебюту відбувається генералізація; ризик пов'язують із серопозитивністю за AChR-антитілами, нейрофізіологічними чинниками та низкою клінічних факторів (Djordjevic, 2025). На практиці це означає, що очний дебют не гарантує «легкого» перебігу, а раннє планування патогенетичної стратегії може бути вирішальним.

Коли МГ генералізується, спектр скарг стає ширшим. Пацієнт частіше описує такі прояви:

- важко підняти руки, щоб помити голову;
- втомлюються ноги при підйомі сходами;
- під кінець дня голова падає вперед;
- мова стає нечіткою після тривалої розмови;
- під час їди швидко виснажуються жувальні м'язи, а ковтання потребує зусилля.

У деякого виникає відчуття нестачі повітря або поверхневого вдиху, особливо після інфекцій або емоційного навантаження (Oguz-Akarsu, 2025; Estephan, 2022).

Варто окремо згадати симптоми, які лікарі інколи сприймають як «нехарактерні», проте пацієнти часто скаржаться на них: біль у м'язах і різні сенсорні порушення. Хоча МГ не є первинною сенсорною нейропатією, у клінічних описах зазначається, що можуть бути наявні м'язовий біль і дискомфорт, а також сенсорні відчуття типу поколювання (Marshall, 2021). Пацієнти можуть описувати періоральні парестезії як «оніміння губ»; у таких випадках важливо оцінити супутні фактори (гіпервентиляцію, тривогу, приймання медикаментів, дію токсичних та ендокринних чинників) і водночас зосередитися на головних проявах — флуктуючій слабкості та втомлюваності як провідних ознаках МГ.

#### «Маска» міастенії при MuSK-антитілах: бульбарний дебют

Сценарій, який найчастіше призводить до затримок діагностування, — дебют із бульбарними проявами: дисфагією, дисфонією, поперхуванням, «комом у горлі»,

зміною тембру голосу. Симптоми можуть бути мінливими: пацієнт каже, що зранку ковтає краще, а ввечері — гірше; що перша половина приймання їжі проходить нормально, а далі з'являється явна слабкість; що після короткої паузи стає легше. Саме флуктуації та зв'язок із навантаженням є ключами, які дозволяють відрізнити МГ від багатьох станів зі схожими проявами (Oguz-Akarsu, 2025).

### **Тимома-асоційована МГ у мультидисциплінарній практиці**

Клінічно тимома-асоційована МГ часто вирізняється швидшим наростанням симптомів і більшою тяжкістю перебігу порівняно із частиною нетимомних форм. У таких пацієнтів слабкість може відносно швидко виходити за межі ізольованих очних проявів і набувати генералізованого характеру, із раннім залученням бульбарної мускулатури (дисфагія, дисфонія) та підвищеним ризиком дихальної недостатності. Це потребує більшої настороженості щодо міастенічної кризи та раннього застосування інтенсивних терапевтичних стратегій. Додатково клінічна картина може бути обтяжена супутніми автоімунними/паранеопластичними проявами, а також менш передбачуваною відповіддю на стандартні терапевтичні підходи, що в мультидисциплінарній практиці має бути сигналом для невідкладного скринінгу патологій середостіння та швидкого узгодження тактики із торакальним хірургом й онкологом (Okuno, 2025; Jacob, 2025).

### **Серонегативна форма:**

#### **клінічна варіабельність і діагностичні пастки**

Окремо варто виділити серонегативну МГ — клінічну ситуацію, коли при типовій картині порушення нервово-м'язової передачі не визначаються антитіла до AChR та MuSK у стандартних тестах. Важливо розуміти, що серонегативність не означає «м'яку» або «сумнівну» форму захворювання. Навпаки, саме за таких форм спостерігається одне із найбільших клінічних різноманіть, що часто ускладнює ранню діагностику та підвищує ризик помилкових трактувань (Kaminski, 2024; Oguz-Akarsu, 2025).

Клінічний дебют серонегативної форми може бути як очним, так і генералізованим. У частки пацієнтів переважають ізольовані окуломоторні прояви із тривалою нестабільністю симптомів без швидкої генералізації. В інших випадках від початку домінують проксимальна слабкість, виразна втомлюваність при повторюваних рухах, флуктуючі бульбарні прояви або навантажувальна дихальна слабкість. Нерідко відзначається дисоціація між відносно «скромними» даними стандартних лабораторних тестів і переконливою клінічною картиною із позитивними результатами нейрофізіологічних досліджень — електронейроміографії з ритмічною стимуляцією або одноволоконної електроміографії (Estephan, 2022; Kaminski, 2024).

Для серонегативної МГ також характерна вища частота атипових скарг: м'язовий біль, відчуття скутості, варіабельні описи сенсорних порушень, швидка виснажувальність голосу, нестійкі порушення ковтання. Саме поєднання флуктуацій, залежності від навантаження

та відтворюваної втомлюваності при огляді має більшу діагностичну цінність, ніж окремі симптоми. У таких випадках клінічне мислення потребує обережності: за відсутності антитіл лікар має не відкидати діагноз, а розширювати інструментальну верифікацію і повторне імунологічне оцінювання, оскільки деякі пацієнти з часом переходять із категорії серонегативних до серопозитивних при використанні чутливіших методів тестування (Kaminski, 2024).

### **Загальні принципи терапії: логіка сучасного ведення пацієнтів**

В оновлених рекомендаціях Асоціації британських неврологів (ABN, 2025) зроблено акцент на стандартизації ведення пацієнта: ранньому оцінюванні тяжкості стану, своєчасній імуносупресії, раціональному використанні швидкодійних методів при загостренні та чітких показаннях до тимектомії (Jacob, 2025).

#### **Симптоматична терапія**

Базовим препаратом для симптоматичного лікування залишається піридостигмін. Його роль полягає в підсиленні нервово-м'язової передачі та полегшенні симптомів, але він не змінює автоімунного механізму. На практиці важливо проговорювати із пацієнтом можливі холінергічні небажані явища (як-от абдомінальний дискомфорт, діарея, гіперсаливація, спазми) й пояснювати, що причиною є не «погіршенням міастенії», а дозозалежний ефект, який потребує корекції схеми лікування (Jacob, 2025).

#### **Патогенетична терапія: кортикостероїди та стероїд-зберігальні засоби**

У настанові ABN (2025) наголошено на перевагах початкового приймання кортикостероїдів (переважно преднізолону) як стандарту індукції контролю.

При цьому необхідні уважний моніторинг і профілактика ускладнень (Jacob, 2025):

- контроль артеріального тиску, глікемії, психоемоційного стану та якості сну;
- профілактика остеопорозу;
- обговорення ризику транзиторного погіршення на старті лікування.

У випадках коли для підтримки клінічного контролю потрібні вищі дози кортикостероїдів або наявна їх непереносимість, згідно з рекомендаціями ABN (2025) до схеми додають стероїд-зберігальні імуносупресанти. Найчастіше використовують азатиоприн як базовий варіант терапії, щодо якого накопичено найбільший клінічний досвід (Jacob, 2025). Другим поширеним варіантом є мікофенолату мофетил, який застосовують як альтернативу або у разі непереносимості азатиоприну. Застосування метотрексату є допустимим опцією у частки пацієнтів за відсутності протипоказань і за умови регулярного лабораторного контролю.

До можливих альтернативних стратегій віднесено циклоспорин і такролімус (інгібітори кальциневрину), які можуть бути корисними у певних клінічних ситуаціях, з урахуванням нефротоксичності, впливу на артеріальний тиск і медикаментозних взаємодій.

У складніших або рефрактерних випадках у тому ж переліку розглядається циклофосфамід як резервний імуносупресивний засіб, коли інші підходи виявилися недостатньо ефективними або неприйнятними. Для всього класу стероїд-зберігальних препаратів спільною клінічно важливою рисою є повільний розвиток терапевтичного ефекту — зазвичай протягом місяців. Тому лікареві варто заздалегідь обговорювати це із пацієнтом, формувати реалістичні очікування і планувати перехідний період із підтримувальною симптоматичною терапією та/або прийманням кортикостероїдів (Jacob, 2025).

### Швидкодійні методи

#### при загостреннях і кризах

При виразному загостренні, загрози дихальної недостатності або перед оперативним втручанням за показаннями застосовують внутрішньовенний імуноглобулін (IVIG) або плазмаобмін (PLEX). Їхня перевага — швидкість клінічного ефекту (протягом днів), що дозволяє стабілізувати стан пацієнта та виграти час для дії базової імуносупресії (Jacob, 2025). Вибір методу визначається тяжкістю стану, ресурсами, супутніми ризиками та попередньою відповіддю на терапію.

#### Ритуксимаб і біологічні підходи

Окремий сучасний блок у підходах до лікування МГ — В-клітинна терапія ритуксимабом. У рекомендаціях ABN (2025) відображено зростання доказової бази та місце ритуксимабу в окремих клінічних сценаріях, зокрема при MuSK-позитивній МГ і за недостатньої відповіді на стандартні підходи при AChR-позитивній МГ (Jacob, 2025; Vakrakou, 2023). За такого підходу ключовим є не додавання ще одного препарату, а правильний добір пацієнтів і контроль інфекційних ризиків.

#### Таргетна терапія: комплемент і неонатальний Fc-рецептор

Розуміння ролі комплементу за AChR-позитивної МГ стало підґрунтям для застосування інгібіторів компонента 5 комплементу (C5-інгібіторів). Дані клінічних досліджень підтверджують ефективність таких підходів за генералізованою AChR-позитивної МГ (Vu, 2022). Інший напрям — застосування інгібіторів неонатального Fc-рецептора (FcRn-інгібіторів), які знижують рівень циркулювальних імуноглобулінів G (IgG) та можуть швидко поліпшувати клінічний стан. Узагальнення даних щодо ефективності й безпеки наведені в метааналізах і результатах досліджень у межах реальної практики (Li, 2024; Yoshikawa, 2025). У настанові ABN (2025) ці засоби розглянуто переважно як опції для пацієнтів із недостатньою відповіддю на стандартні схеми, наголошуючи на необхідності раціонального вибору з урахуванням фенотипу, ризиків і доступності (Jacob, 2025).

#### Тимектомія як елемент патогенетичної стратегії

Тимектомія має подвійне значення. По-перше, при тимомі вона є обов'язковим лікувальним компонентом, незалежно від виразності неврологічних симптомів, оскільки йдеться про онкологічний процес (Jacob, 2025). По-друге, при певних фенотипах AChR-позитивної МГ

тимектомія може поліпшувати довгостроковий контроль хвороби, що узгоджується із сучасними уявленнями про роль тимуса в підтримці автоімунної відповіді (Matsui, 2025; Sikorski, 2025).

### Прогноз: що визначає довгострокові результати

Сучасний прогноз перебігу МГ суттєво кращий, ніж у попередні десятиліття, але він неоднозначний. На результати найбільше впливають своєчасність діагностики, фенотип (AChR-позитивний, MuSK-позитивний, тимомо-асоційований), вік і коморбідність, а також доступ до сучасної патогенетичної терапії. Реєстрові дані країн Північної Європи демонструють, що ризик смерті та її предиктори залежать як від тяжкості перебігу, так і від системних факторів ведення (Vissing, 2024). Результати досліджень в умовах реальної практики також свідчать, що індикатори тяжкого перебігу (наприклад, потреба в інтубації) асоційовані з підвищеним ризиком несприятливих наслідків, тоді як адекватно виконана тимектомія для пацієнтів певних груп може бути пов'язана із кращими довгостроковими результатами (Khateb, 2025).

Із практичної точки зору прогноз перебігу МГ визначає не одна змінна і не застосування якогось одного препарату, а якість маршруту: чи була хвороба розпізнана на етапі легких флуктуацій, чи відбулася своєчасна верифікація антитіл, чи проведено обстеження тимуса, і чи було прийняте раннє рішення про перехід від суто симптоматичного контролю до системного патогенетичного лікування (Jacob, 2025; Sciancalepore, 2024).

### Література

- Jacob S. et al. Association of British Neurologists autoimmune myasthenia gravis management guidelines: 2025 update // *Pract Neurol*, 2025.
- Sciancalepore F. et al. Prevalence, incidence, and mortality of myasthenia gravis and related syndromes: systematic review, 2024.
- Rodrigues E. et al. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in the United States: 2021 estimates, 2024.
- Ye Y. et al. Epidemiology of myasthenia gravis in the United States: claims database analysis, 2024.
- Vissing J. et al. Epidemiology and outcomes of myasthenia gravis in Northern Europe: registry-based study, 2024.
- Kaminski H.J. et al. Myasthenia gravis: the future is here, 2024.
- Estephan B. et al. Clinical approach to myasthenia gravis and diagnostic pitfalls, 2022.
- Oguz-Akarsu E. et al. Unusual presentations of myasthenia gravis and misdiagnosis, 2025.
- Djordjevic I.S. et al. Risk factors for generalization of ocular myasthenia gravis, 2025.
- Marshall B. et al. Sensory symptoms and pain in myasthenia gravis, 2021.
- Braun A. et al. Genome-wide meta-analysis of myasthenia gravis with HLA signals, 2024.
- Croitoru C.G. et al. HLA class I and II alleles in anti-acetylcholine receptor myasthenia gravis, 2024.
- Sikorski P.M. et al. Thymic hyperplasia in myasthenia gravis: narrative review, 2025.
- Matsui N. et al. Thymus research in relation to myasthenia gravis, 2025.
- Zhu X. et al. T-cell regulation and B-cell response in myasthenia gravis, 2023.

*Повний список літератури із 23 пунктів знаходиться в редакції*