

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА міастенії: від флюктуючого птозу до генералізованої слабкості

*М.С. Марчук, аспірантка кафедри неврології
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ*

Міастенія гравіс (МГ) — автоімунне захворювання нервово-м'язової передачі, клінічним ядром якого є флюктуюча втомлюваність поперечно-посмугованих м'язів. Найчастіше патологічний процес реалізується через антитіла до ацетилхолінових рецепторів (AChR), антитіла до м'язово-специфічної тирозинкінази (MuSK) чи інших білків постсинаптичної мембрани, що зумовлює порушення ефективності нервово-м'язового імпульсу. У клінічній практиці це проявляється слабкістю конкретних м'язових груп: очорухових, бульбарних, мімічних, жувальних, аксіальних, дихальних або проксимальних м'язів кінцівок (Dresser et al., 2021; Rousseff, 2021).

МГ належить до рідкісних захворювань: згідно з сучасними оглядами даних епідеміологічних досліджень, її поширеність у різних популяціях вимірюється сотнями випадків на мільйон, а захворюваність — десятками випадків на мільйон людино-років (Dresser et al., 2021; Sciancalepore et al., 2024). Саме відносна рідкісність захворювання створює умови для діагностичної затримки: лікар первинного контакту, офтальмолог, отоларинголог, гастроентеролог або психіатр можуть частіше стикатися з поширенішими причинами птозу, диплопії, дисфагії, дисфонії чи слабкості, ніж із дебютом міастенії. В європейському дослідженні за участю пацієнтів із генералізованою МГ середня діагностична затримка становила приблизно один рік; 27,1 % пацієнтів очікували встановлення діагнозу понад 12 місяців (Cortés-Vicente et al., 2024). Тому диференціальна діагностика МГ має починатися не з ізольованої інтерпретації симптому, а із пошуку характерного патерну: флюктуації, навантажувальної слабкості, відновлення після відпочинку та залучення типових м'язових груп.

Птоз як початковий симптом

У значної частки пацієнтів МГ дебютує очними симптомами — птозом, диплопією або їх поєднанням. Для міастенічного птозу типовими є асиметрія, варіабельність упродовж дня, посилення при тривалому погляді вгору, читанні, роботі з монітором, керуванні автомобілем, а також часткове поліпшення стану після відпочинку або охолодження повіки. Птоз може бути «мігрувальним»: сьогодні переважно із правого боку, через певний час — із лівого, або змінює виразність залежно від навантаження. Водночас тривалий односторонній птоз не виключає МГ, особливо на ранньому етапі очної форми, але потребує активного виключення нейрогенних, міогенних і механічних причин (Behbehani, 2023; Nair et al., 2014).

Парез III черепного нерва

Найважливішим диференціальним діагнозом при птозі є парез III черепного нерва. Із МГ його зближує поєднання птозу і диплопії. Відмінність полягає у стабільнішому анатомічному патерні очорухового дефіциту: при ураженні III нерва обмеження рухів ока відповідає зоні іннервації нерва, можливе положення ока «вниз і назовні», а при компресійній етіології — мідріаз або порушення фотореакції. Для МГ характерне збереження зіничних реакцій. Отже, комбінація птозу, диплопії та анізокорії або болю має розглядатися як підстава для невідкладного пошуку аневризми, ішемічного, компресійного чи іншого структурного ураження, а не як типові прояви очної МГ (Dinkin, 2014; Behbehani, 2023).

Синдром Клода–Бернара–Горнера

Синдром Клода–Бернара–Горнера також може проявлятися одностороннім птозом. Подібність до МГ полягає у видимому опущенні повіки та можливій асиметрії очної щілини (енофтальмі). Водночас птоз при синдромі Клода–Бернара–Горнера помірний, супроводжується міозом, іноді ангідрозом, не має типової навантажувальної динаміки і не «мігрує» між очима. Диплопія для синдрому Горнера не характерна. Тому односторонній птоз із міозом і без втомлюваності свідчить на користь ураження симпатичного шляху, тоді як птоз зі збереженими зіницями, посиленням при погляді вгору і зміною виразності впродовж дня типовіший для МГ (Kanagalingam, Miller, 2015).

Апоневротичний птоз

Апоневротичний, або інволюційний, птоз переважно має механічний характер. Він може бути двобічним, асиметричним і тому зовні нагадувати прояв міастенії. Однак для нього нетипові диплопія, втомлюваність очорухових м'язів, добова флюктуація та поліпшення стану після відпочинку. Якщо опущення повіки стабільне, повільно прогресує, не змінюється під час повторних проб і поєднується із високою складкою верхньої повіки, ймовірнішим є апоневротичне походження. Водночас у пацієнта старшого віку апоневротичний птоз і МГ можуть співіснувати; тому поява диплопії, бульбарних симптомів або об'єктивної втомлюваності потребує дообстеження нейром'язових параметрів.

Хронічна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія

Хронічна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія (СРЕО) належить до міогенних станів, які також можуть клінічно імітувати очну форму міастенії гравіс.

Спільними є птоз і обмеження рухів очей. Відмінність полягає у часовій динаміці: СРЕО зазвичай прогресує повільно, роками, прояви переважно двобічні й відносно симетричні, без виразних коливань протягом дня. Пацієнт із СРЕО частіше адаптується до поступового офтальмопарезу, тоді як при МГ скарги можуть різко змінюватися від години до години. За СРЕО також інколи спостерігаються міопатичні або системні мітохондріальні прояви (проксимальна м'язова слабкість, непереносимість фізичного навантаження, слабкість м'язів шиї та кінцівок, дисфагія, сенсоневральна приглухуватість, периферична нейропатія, атаксія, пігментна ретинопатія, кардіоміопатія або порушення серцевої провідності), тоді як позитивні антитіла до AChR/MuSK або нейрофізіологічний дефект нервово-м'язової передачі свідчать на користь МГ (Hirano et al., 2023).

Тиреоїдна офтальмопатія

Тиреоїдна офтальмопатія може імітувати очну МГ через диплопію, порушення рухів очей і відчуття дискомфорту в очній орбіті. Однак типовішими для тиреоїдної офтальмопатії є ретракція повік, екзофтальм, набряк періорбітальних тканин, сухість очей, біль або тиск в орбіті, рестриктивний характер офтальмопарезу. Птоз більше свідчить на підтримку МГ, а ретракція повіки — тиреоїдної офтальмопатії. Відмінність у тому, що при МГ слабкість є змінною і залежить від навантаження, тоді як при тиреоїдній офтальмопатії диплопія часто зумовлена механічним обмеженням збільшених або фіброзованих око рухових м'язів. Важливо, що автоімунна тиреоїдна патологія і МГ можуть співіснувати, тому виявлення хвороби щитоподібної залози не має автоматично завершувати діагностичний пошук (Behbehani, 2023; Nair et al., 2014).

Диплопія та змінна офтальмоплегія

Диплопія при МГ здебільшого є бінокулярною: вона зникає при закриванні одного ока. Її особливість — нестабільність: напрям двоїння, виразність косоокості та обмеження рухів очей можуть змінюватися протягом дня або навіть під час огляду. МГ здатна імітувати майже будь-який ізольований або комбінований око руховий парез, але зазвичай не вкладається в один чіткий нейроанатомічний синдром (Behbehani, 2023; Dinkin, 2014).

Прояви парезів III, IV і VI нервів збігаються із симптомами МГ наявністю бінокулярної диплопії та порушень положення ока. Відмінністю є стабільність і топичність:

- при парезі VI нерва очікується переважно обмеження абдукції;
- при парезі IV нерва — вертикальна або торсійна диплопія із характерною залежністю від нахилу голови;
- при парезі III нерва — комбінація птозу й обмеження кількох напрямів руху.

Для МГ характерніші мінливість дефіциту, відсутність зіничного ураження і поєднання із втомлюваністю повік, мімічних/бульбарних м'язів. Гострий початок із болем, зокрема головним, анізокорією, атаксією, геміпарезом чи порушенням чутливості є аргументом проти первинної МГ і на користь судинного, компресійного або стовбурового процесу.

Орбітальна патологія — пухлина, запалення, міозит, травматичне або судинне ураження — може викликати

диплопію та обмеження рухів очей. Спільною є офтальмоплегія. Відмінність полягає у наявності локальних орбітальних ознак: болу при рухах очей, проптозу, хемозу, набряку, зниження гостроти зору або порушення кольоросприйняття. МГ не пояснює проптоз (екзофтальм), виразний орбітальний біль або компресійну оптичну нейропатію. За таких ознак потрібна нейровізуалізація орбіт і головного мозку.

Окремо слід враховувати офтальмологічні причини бінокулярної диплопії. Декомпенсована гетерофорія може імітувати очну міастенію через інтермітувальну бінокулярну диплопію, яка посилюється при зоровому навантаженні та втомі. Однак, на відміну від міастенії гравіс, вона зазвичай супроводжується астигматизмом, головним болем, затуманенням зору або дискомфортом під час читання, не поєднується із птозом, бульбарними симптомами чи слабкістю інших м'язових груп і має стабільніший офтальмологічний механізм. При огляді рухи очних яблук зазвичай збережені, зіничні реакції нормальні, а приховане відхилення очей виявляється за допомогою тесту із прикриванням ока (cover-test), зокрема попереминим (alternate cover-test), або призмового тестування. Для міастенії, навпаки, характерні флюктууючий птоз, змінний напрям диплопії, навантажувальне посилення око рухового дефіциту та можливе поєднання із мімічною, жувальною, бульбарною, аксіальною або проксимальною слабкістю.

Мімічна й жувальна слабкість

Мімічна слабкість при міастенії гравіс може проявлятися неповним заплющенням очей, послабленням мімічної активності під час повторної або тривалої усмішки, зменшення виразності обличчя, слабкістю кругового м'яза ока. Із периферичним парезом лицевого нерва її зближує асиметрія обличчя або неможливість повністю заплющити око. Відмінність полягає у флюктуації та двобічності: при МГ слабкість буває асиметричною, але часто змінна і посилюється при повторенні рухів; при парезі лицевого нерва дефіцит зазвичай стабільніший, має анатомічний односторонній розподіл і не супроводжується диплопією або навантажувальною дисфагією. Центральний парез при інсульті, на відміну від МГ, зазвичай поєднується з іншими вогнищевими симптомами і не має добового ритму коливання.

Жувальна слабкість є високоспецифічною клінічною підказкою, якщо про неї правильно розпитати. Пацієнт може починати їсти нормально, але наприкінці процесу йому стає важко жувати тверду їжу; іноді виникає потреба підтримувати нижню щелепу. Із патологією скронево-нижньощелепного суглоба або стоматологічними захворюваннями цей симптом збігається за локалізацією проявів. Відмінність полягає у відсутності провідного больового компонента, клацання, локальної суглобової обмеженості чи стоматологічної причини. Для МГ типовим є саме виснаження сили жувальних м'язів, особливо в поєднанні з птозом, диплопією, носовим відтінком голосу або дисфагією.

Дисфагія, дизартрія і дисфонія

Бульбарні прояви МГ можуть дебютувати дисфагією, дизартрією, дисфонією або назальною регургітацією. Типовий механізм — збережена або майже збережена функція на початку навантаження із подальшим виснаженням.

Пацієнт може ковтати перші порції їжі без труднощів, але наприкінці процесу поперхуватися, запивати, уникати твердих продуктів або відзначати носовий відтінок голосу. Після тривалої розмови голос стає тихішим, гугнявим, менш артикульованим (Dressler et al., 2021).

Інсульт є ключовим невідкладним диференціальним діагнозом. Збіг полягає у дисфагії, дизартрії, аспіраційному ризику, відмінність — у часовому профілі та неврологічному контексті. Для інсульту типові гострий або підгострий початок, вогнищеві симптоми, асиметрія обличчя за центральним типом, геміпарез, атаксія, порушення чутливості або свідомості. Для МГ характерні повторюваність, залежність від навантаження, поліпшення після відпочинку, поєднання із птозом або диплопією та відсутність стабільного центрального дефіциту. Водночас ізольований бульбарний дебют МГ може імітувати інсульт, тому негативна нейровізуалізація при збереженні флюктуючих симптомів є підставою для нейроім'язового пошуку.

Бічний аміотрофічний склероз (БАС) також може починатися із бульбарної симптоматики. Спільними з МГ є дизартрія, дисфагія, слабкість язика, аспіраційний ризик. Водночас при БАС симптоми зазвичай прогресують монотонно, без чіткої добової флуктуації; можуть бути атрофія та фасцикуляції язика, патологічні рефлексії, ознаки ураження верхнього і нижнього мотонейрона. При МГ атрофія і фасцикуляції не є типовими, їхня виразність може змінюватися під час огляду, а окоорухові симптоми частіше включають птоз і диплопію. Позитивні антитіла, декремент при ритмічній стимуляції або підвищений джитер (варіабельність часу, необхідного для передачі електричного імпульсу через нервово-м'язовий синапс) при електроміографії одиничного м'язового волокна (SFEMG) свідчать на користь МГ, тоді як денерваційні зміни у кількох регіонах — БАС (Rousseff, 2021).

Структурні захворювання глотки, гортані та стравоходу можуть спричиняти дисфагію або дисфонію. Збіг із МГ полягає в утрудненні ковтання і зміні голосу. Відмінність — у сталості й локальній семіотиці. Пухлина, стеноз, ахалазія, езофагіт або ЛОР-патологія частіше характеризуються постійними симптомами, як-от біль, схуднення, кровотеча, прогресія від твердої їжі до рідкої, зміни при ендоскопії або ларингоскопії. МГ слід підозрювати, коли ендоскопічна або ЛОР-картина не пояснює ступінь симптомів, а дисфагія посилюється під час їди та поєднується з іншою флюктуючою м'язовою слабкістю.

Функціональний неврологічний симптоматичний розлад, або конверсійний розлад, тривожні розлади та розлади із соматичними симптомами й пов'язані розлади можуть нагадувати міастенію через такі прояви, як:

- зміна голосу;
- відчуття «кому в горлі»;
- суб'єктивна слабкість;
- епізодичний дихальний дискомфорт.

Відмінність полягає в об'єктивізації втомлюваності. При МГ можна виявити погіршення артикуляції після повторного рахування, читання вголос, тривалої розмови, а також супутній птоз, диплопію або слабкість жування. Діагноз функціонального розладу не слід встановлювати до виключення органічної нервово-м'язової патології, якщо наявні об'єктивні ознаки флюктуючої слабкості.

Аксіальна та проксимальна слабкість

Слабкість м'язів ший при МГ проявляється труднощами з утриманням голови, особливо наприкінці дня. Із міопатіями, паркінсонізмом, цервікальною мієлопатією, дистонією та БАС цей симптом збігається за феноменом «падаючої голови». Відмінність МГ — варіабельність, поєднання з очними або бульбарними симптомами, відсутність чітких пірамідних, сенсорних чи екстрапірамідних ознак. При мієлопатії очікуються гіперрефлексія, патологічні стопні знаки, порушення ходи та чутливості; при дистонії — патологічна поза і м'язовий спазм; при БАС — прогресування із фасцикуляціями, атрофіями або пірамідними знаками.

Проксимальна слабкість кінцівок при генералізованій МГ зазвичай проявляється труднощами із підійманням сходами, вставанням зі стільця, утриманням руки над головою, миттям волосся, триманням фену або перенесенням предметів. Із запальними, ендокринними та медикаментозними міопатіями її зближує переважне ураження проксимальних м'язів. Відмінність полягає у відсутності первинного міалгічного синдрому, атрофій на ранньому етапі, значного підвищення рівня креатинкінази за типової МГ, а також у наявності характерної втомлюваності при повторних рухах. Міопатія зазвичай дає стабільнішу слабкість, тоді як при МГ перші рухи можуть виконуватися відносно добре, але при повторенні сила зменшується.

Полінейропатії та радикулопатії можуть бути помилково розглянуті при слабкості кінцівок. Спільними є зниження функції ходьби або зменшення сили. Відмінність — наявність сенсорних симптомів, болю, арефлексії, дерматомного або дистального розподілу. Якщо слабкість супроводжується онімінням, парестезіями, порушенням вібраційної чутливості або корінцевим болем, необхідно шукати підтвердження нейропатичної чи спінальної патології.

Анемія, гіпотиреоз, депресія, синдром хронічної втоми та постінфекційна астения часто є практичними мімікерами, оскільки пацієнт формулює скаргу як «слабкість». Спільним є суб'єктивне виснаження, зниження толерантності до навантаження, функціональне обмеження. Відмінність полягає у відсутності об'єктивної слабкості конкретної м'язової групи, що наростає при повторному її використанні. При МГ коректніше питати не «Чи є слабкість?», а «Який рух стає неможливим?»: чи опускається повіка, чи двоїться в очах, чи слабшає жування, чи змінюється голос після розмови, чи важко ковтати наприкінці їди, чи падає голова, чи слабшають руки при утриманні їх над головою.

Міастенічний синдром Ламберта–Ітона

Одним із найважливіших диференціальних діагнозів МГ є міастенічний синдром Ламберта–Ітона (LEMS), який також належить до порушень нервово-м'язової передачі. З МГ його зближує м'язова слабкість, можливе залучення бульбарних або очних м'язів і електрофізіологічні ознаки порушеної нервово-м'язової трансмісії. Відмінності суттєві: LEMS частіше починається із проксимальної слабкості ніг, супроводжується зниженням або відсутністю сухожилкових рефлексів і автономними проявами, зокрема сухістю в роті, закрепами, ортостатичними симптомами або ерекційною дисфункцією. Очні симптоми при LEMS можливі, але зазвичай не домінують так, як при МГ (Kesner et al., 2018).

Клінічно важливо, що при МГ слабкість посилюється на тлі повторного навантаження, тоді як при LEMS після короткого інтенсивного скорочення може спостерігатися тимчасове поліпшення сили та рефлексів. З електрофізіологічних показників для синдрому Ламберта–Ітона характерні низька початкова амплітуда сумарного потенціалу дії м'яза та значний інкремент амплітуди після короткого м'язового навантаження або височастотної стимуляції. У дорослих, особливо курців, LEMS потребує перевірки на наявність дрібноклітинного раку легень.

Ботулізм та вплив ботулотоксину

Ботулізм та ятрогенні ефекти ботулінічного токсину можуть імітувати МГ, оскільки для них характерні птоз, диплопія, дизартрія, дисфагія і дихальна слабкість. Спільним є порушення нервово-м'язової передачі з переважним залученням окорухових і бульбарних м'язів. Відмінність класичного ботулізму — у гострішому перебігу, симетричній низхідній слабкості, виразних автономних проявах і знічних порушеннях.

Для ботулізму характерні (Adams et al., 2017):

- сухість у роті;
- мідріаз або порушення акомодатції;
- закріп;
- зниження слиновиділення;
- можливий зв'язок із харчовим фактором, рановою інфекцією або ін'єкційним вживанням речовин.

Окремо слід уточнювати, чи не здійснювалося нещодавно косметологічне або терапевтичне введення ботулінічного токсину, оскільки системне поширення його ефекту може супроводжуватися птозом, офтальмопарезом, диплопією, дисфонією, дизартрією, дисфагією, генералізованою слабкістю та, у тяжких випадках, дихальною недостатністю. Такий стан може клінічно нагадувати міастенію, але для нього важливі часовий зв'язок з ін'єкцією ботулінічного токсину, можливість локальної слабкості в зоні введення, автономні симптоми та відсутність типового автоімунного серологічного профілю міастенії. Водночас ботулінічний токсин може не лише імітувати міастенію, а й демаскувати субклінічну до цього МГ. Тому появу птозу, диплопії, дисфагії або генералізованої слабкості після ін'єкції не слід автоматично пояснювати лише впливом косметологічної процедури; в такій ситуації необхідно дообстежити нейро-м'язові параметри (Timmermans et al., 2019).

За МГ зіниці зазвичай інтактні, а автономні прояви не є провідними. Тому поєднання офтальмоплегії, бульбарних симптомів, дихальної слабкості, мідріазу й сухості в роті більше свідчить на користь ботулізму або системного ефекту ботулінічного токсину та потребує застосування невідкладної тактики.

Респіраторна слабкість

Дихальна слабкість при МГ є критичним проявом, оскільки може передувати міастенічному кризу. Вона не завжди описується як класична задишка. Пацієнт може повідомляти про неможливість говорити довгими фразами, ортопноє, поверхневе дихання, слабкий кашель, нічні пробудження, ранковий головний біль, утруднення відкашлювання. Із бронхіальною астмою, хронічним

обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), серцевою недостатністю, тромбоемболією легеневої артерії, пневмонією, панічними атаками, БАС та синдромом Гієна–Барре її зближує дихальний дискомфорт і зниження толерантності до навантаження. Відмінність — контекст флюктууючої нервово-м'язової слабкості, поєднання із дисфагією, дизартрією, птозом або генералізованою втомлюваністю (Gilhus et al., 2023).

При панічній атаці суб'єктивна задишка зазвичай поєднується із гіпервентиляцією, парестезіями, страхом смерті, тахікардією і не супроводжується об'єктивним зниженням сили кашлю або бульбарною слабкістю. При астмі та ХОЗЛ очікуються обструктивні аускультативні та спірометричні ознаки. При серцевій недостатності — набряки, ортопное кардіального типу, зміни вмісту мозкового натрійуретичного пептиду, ехокардіографічних або рентгенографічних даних. При синдромі Гієна–Барре слабкість частіше має висхідний характер, поєднується з арефлексією та сенсорними симптомами. За МГ сатурація може залишатися відносно збереженою до пізніх етапів вентиляційної недостатності, тому клінічне значення мають життєва ємність легень, негативний інспіраторний тиск, ефективність кашлю, здатність говорити фразами та динаміка бульбарних симптомів (Wendell, Levine, 2011).

Підтвердження діагнозу

Діагноз МГ залишається клініко-лабораторним і не має ґрунтуватися на одному ізольованому тесті. Клінічна підозра формується за наявності флюктууючої, навантажувальної слабкості типових м'язових груп. Серологічне підтвердження включає виявлення антитіл до AChR, MuSK, за можливості — антитіл до білка, спорідненого із рецептором ліпопротеїдів низької щільності 4 (LRP4); при цьому негативна серологія не виключає МГ, особливо очну форму. Електрофізіологічне підтвердження базується на даних ритмічної стимуляції нерва та SFEMG, причому остання має найвищу чутливість (але не специфічність) при підозрі на порушення нервово-м'язової передачі (Rousseff, 2021). Додатково необхідні оцінювання функціонування тимуса і перевірка наявності супутніх автоімунних станів відповідно до фенотипу пацієнта та чинних рекомендацій (Narayanawami et al., 2021).

Висновки

Диференціальна діагностика МГ потребує переходу від опису симптому до аналізу його фізіологічної поведінки. Птоз, диплопія, дисфагія, дисфонія, слабкість шиї та кінцівок, ослаблення жування або дихання мають різні диференціальні ряди, але міастенію об'єднує один патерн: симптом посилюється при повторному використанні м'яза, змінюється протягом дня, частково регресує після відпочинку і не супроводжується первинним порушенням чутливості, знічних реакцій або стабільним центральним неврологічним дефіцитом. Саме розпізнавання цього патерну дозволяє скоротити діагностичну затримку, уникнути помилкових діагнозів і своєчасно виявити пацієнтів із ризиком порушення бульбарної або респіраторної функції.

Список літератури знаходиться в редакції