

ПЕРСПЕКТИВИ АНТИГЕНСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ МІАСТЕНІЇ ГРАВІС

Тетяна В. Черній, Володимир І. Черній

Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Резюме

Вступ. Різноманітність клініко-патогенетичних варіантів міастенії робить завдання пошуку універсальної терапії даного захворювання складним і потребує персоніфікованого підходу.

Мета. Проаналізувати можливості імунотерапії у лікуванні генералізованої міастенії гравіс із джерел сучасної літератури для оптимізації лікування у цієї групи пацієнтів. Привести власний досвід впровадження пацієнт-орієнтованого підходу до імунотерапії міастенії гравіс.

Матеріали та методи. Бібліосемантичний метод, метод системного аналізу та клініко-неврологічне обстеження хворих на МГ.

Результати. Біологічні препарати – моноклональні антитіла, що впливають на імунну систему. Терапія моноклональними антитілами для МГ стає все більш привабливою через її специфічність та ефективність. Лікування пацієнтів з МГ з використанням спрямованих на В-клітини моноклональних антитіл, фрагментів антитіл або селективних інгібіторів показало середню або високу ефективність у ранніх дослідженнях, і деякі з цих методів лікування здаються досить перспективними для подальшої розробки лікарських засобів.

Дискусія. Пацієнт-орієнтовний підхід до лікування та реабілітації МГ визначався етіопатогенезом та вираженістю неврологічного дефіциту відповідно до ступеня тяжкості симптомів та форми МГ.

Висновки. Комплексна терапія хворих з міастенією має чітку тенденцію до переходу від симптоматичного лікування до патогенетичного, формуються переважно етіопатогенетичні концепції терапії (імуносупресивна терапія). Ідеальна терапевтична стратегія буде орієнтована лише на аутореактивні компоненти імунної системи, не перешкоджаючи нормальним реакціям. Такий підхід буде зосереджений на регуляції імунної системи та сприяє відновленню толерантності до цільових епітопів, специфічних для антигена.

Ключові слова: міастенія гравіс, ацетилхоліновий рецептор, антигенспецифічна імунна толерантність, імуносупресивна терапія

ВСТУП

Найбільш точне відображення суті дефініції Міастенії гравіс Міастенії гравіс (МГ): аутоімунне нервово-м'язове захворювання, в основі якого лежить аутоагресія гуморального імунітету щодо елементів нервово-м'язових синапсів та внутрішньоклітинних структур м'язових волокон (антитіл до ацетилхолінових рецепторів (AChR), м'язовоспецифічної тирозинкінази (MuSK), білка 4, пов'язаного з рецепторами ліпопротеїдів низької щільності (LRP4), ріанодинових рецепторів, тітину та антигенів скелетної мускулатури) [1].

Різноманітність клініко-патогенетичних варіантів міастенії робить завдання пошуку універсальної терапії даного захворювання складним і потребує персоніфікованого підходу. У зв'язку з цим в даний час комплексна терапія хворих з міастенією має чітку тенденцію до переходу від симптоматичного лікування до патогенетичного, формуються переважно етіопатогенетичні концепції терапії (імуносупресивна терапія), а також уточнюється доцільність та ефективність ранньої тимектомії [1].

Сучасні методи лікування МГ не є лікувальними та не є антигенспецифічними. Вони переважно

досягають або симптоматичного полегшення для пацієнтів, або працюють шляхом загальної імуносупресії, що потенційно призводить до значних побічних ефектів.

Раціональне лікування міастенії включає засоби симптоматичної терапії (інгібітори ацетилхолінестерази, препарати калію, калійзберігаючі діуретики), короткострокової імунотерапії (внутрішньовенні імуноглобуліни, методи екстракорпоральної гемокорекції, плазмаферез і тимектомію), довгострокової імунотерапії (глюкокортикостероїди, цитостатики, таргетні препарати), тимектомію, а також низку нових терапевтичних засобів [2].

Інгібітори ацетилхолінестерази є препаратами першої лінії терапії міастенії, оскільки збільшують кількість ацетилхоліну та тривалість його взаємодії з ацетилхоліновими рецепторами, що забезпечує компенсацію функції інактивованих рецепторів на час дії препарату [3].

Плазмовий обмін (PLEX) та внутрішньовенний імуноглобулін (IVIg) зазвичай вважаються короткостроковими методами лікування та використовуються при міастенічному кризі або загостренні [4]. Ефективність PLEX полягає у прямому видаленні патогенних аутоантитіл і компонентів шляху комплементу та змін у профілі цитокинів. PLEX і IVIg в даний час часто використовуються як один з методів лікування першої лінії при міастенічному кризі або при підготовці до хірургічного втручання (тимектомія) у пацієнтів з МГ з бульбарними та респіраторними симптомами [5].

Тимектомія була одним із перших визнаних лікувальних підходів до МГ і є обов'язковою, якщо є тимомма [6]. Ефективність тимектомії при МГ, не пов'язаній з тимомою, була продемонстрована у багатоцентровому міжнародному рандомізованому сліпому дослідженні (дослідження MGTX) у пацієнтів з AChR Ab+ МГ у віці 18-65 років та тривалістю МГ менше 5 років [7].

Відповідь на терапію може відрізнятись залежно від профілю аутоантитіл, клінічних проявів та початку захворювання. Наприклад, пацієнти з MuSK-MG зазвичай недобре реагують на інгібітори ацетилхолінестерази, а тимектомія корисна в основному для пацієнтів з раннім початком AChR-MG [6].

Сучасні методи лікування пов'язані з можливими значними побічними ефектами, включаючи шлунково-кишкові розлади, підвищений ризик інфекції та пошкодження печінки, а також збільшення ваги, підвищений рівень цукру в крові, втрату кісткової маси та синдром Кушинга, як і при хронічному використанні стероїдів [3].

МЕТА

Проаналізувати можливості імунотерапії у лікуванні генералізованої міастенії гравіс із джерел сучасної літератури для оптимізації лікування у цієї групи пацієнтів. Привести власний досвід впровадження пацієнт-орієнтованого підходу до імунотерапії міастенії гравіс.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Бібліосемантичний метод, метод системного аналізу та клініко-неврологічне обстеження хворих на МГ.

РЕЗУЛЬТАТИ

Міастенія гравіс (МГ) є прототипом органоспецифічного аутоімунного розладу, що впливає на структуру та функцію нервово-м'язової сполуки (NMJ), викликаючи слабкість та стомлюваність скелетних м'язів. Це захворювання, опосередковане Т-клітинами та аутоантитілами проти ацетилхолінового рецептора (AChR).

Антитіла до AChR виявляються приблизно у 85% пацієнтів з МГ, такі випадки відносять до підгрупи AChR-MG. У меншій кількості пацієнтів виявляються аутоантитіла проти інших білків NMJ, таких як специфічна м'язова кінзаза (MuSK) (~9% пацієнтів) або білок 4, пов'язаний з рецептором ліпопротеїнів низької щільності (LRP4) (~2% пацієнтів) [8].

AChR є трансмембранним пентамерним глікопротеїном, який разом з іншими білками (включаючи MuSK та LRP4) утворює кластерний комплекс у постсинаптичній мембрані NMJ. Цей комплекс дозволяє передавати збуджуючі сигнали від аксонального закінчення рухових нейронів до м'яза. AChR складається з п'яти субодиниць зі стехіометрією $(\alpha 1)2\beta 1\epsilon\delta$ у дорослих та $(\alpha 1)2\beta 1\gamma\delta$ у фетальних або денервованих м'язах. Кожна субодиниця складається з N-кінцевого позаклітинного домену (ECD), чотирьох трансмембранних доменів (TM1-TM4) та значною мірою неструктурованого внутрішньоклітинного домену між TM3 та TM4. ECD містять більшість епітопів аутоантитіл, що відносяться до захворювання [2].

Зокрема, ECD субодиниці AChR $\alpha 1$ ($\alpha 1$ -ECD), мабуть, є мішенню більшості аутоантитіл, специфічних до AChR. Він містить так звану основну імуногенну область (MIR), групу епітопів МГ, що перекриваються, з центральним ядром, розташованим між амінокислотами 67 і 76. AChR-реактивні CD4+ Т-клітини давно були виявлені у пацієнтів з МГ і необхідні для залежної від Т-клітин продукції високоафінних аутоантитіл В-клітинами. Аналіз основи активації Т-клітин виділив реактивні пептиди Т-клітин, більшість з яких походить від $\alpha 1$ -ECD.

Таким чином, епітопи Т- та В-клітин, мабуть, в основному походять від α 1-ECD, що вказує на його значущість у розробці AChR-MG, заснованої на антигенспецифічній індукції толерантності [2].

Лікування пацієнтів з рефрактерною МГ не є ефективними при застосуванні традиційних методів, тому розробляються нові біологічні методи лікування МГ, націлені на молекули запальної реакції: інгібітори комплементу, інгібітори неонатальних рецепторів (FcRn), анти-В-клітинні препарати та інгібітори рецепторів ІЛ-6, компоненти, які були досліджені з деякими позитивними результатами [8]. Інгібітори комплементу (наприклад, екулізумаб) або інгібітори неонатальних рецепторів FC (наприклад, ефгартігімод) схвалені FDA для лікування генералізованої МГ з позитивними антитілами до AChR [9].

Біологічні препарати – моноклональні антитіла, що впливають на імунну систему. Таргетна терапія з використанням моноклональних антитіл є новим підходом у лікуванні МГ, надаючи надію на можливість змінити прогноз ведення пацієнтів з рефрактерною МГ вже найближчими роками. Для забезпечення найбільш відповідного біологічного лікування для кожного пацієнта потрібне встановлення біомаркерів (спектру аутоантитіл) та накопичення доказів терапевтичної відповіді [10].

Найбільший інтерес становить препарат ритуксимаб, який вибірково зв'язується з антигеном CD20 та ініціює імунологічні реакції, що опосередковують лізис В-лімфоцитів як засобу ранньої імуносупресивної дії (B-cells depletion), ключових ланок у імунопатогенезі МГ. Ритуксимаб являє собою гуманізоване химерне моноклональне антитіло, спрямоване на CD-20, що призводить до комплемент-опосередкованої цитотоксичності, виснаження клітин CD-20+, запобігаючи активації та проліферації В-клітин. Дослідження показали, що використання ритуксимабу дозволяє значно скоротити або припинити прийом стероїдів та інших імунодепресантів. Ефективність ритуксимабу більш очевидна в разі МГ з антитілами до м'язовоспецифічної тирозинкінази (MuSK Ab+) порівняно порівняно з пацієнтами з антитілами до ацетилхолінового рецептора (AChR Ab+), водночас 70-89% досягають мінімального статусу прояву (MMS) або кращого в разі MuSK Ab+ МГ порівняно з 30-47% при AChR Ab+ МГ і частотою ремісії 47% проти 16% відповідно [11]. Також було показано, що ритуксимаб безпечний та ефективний у пацієнтів з AChR Ab+ з пізнім початком, рефрактерним до лікування [7].

Курс лікування включає 375 мг/м² щотижня протягом 4 тижнів або дві інфузії доз 1000 мг з інтервалом у два тижні, хоча нижчі дози також продемонстрували ефективність. Повторні цикли проводять з інтервалом у 3-6 місяців, якщо це

клінічно показано [12]. Побічні ефекти включають інфузійні реакції (свербіж, припливи, задишка і озноб), інфекцію, гематологічні порушення, гніздову алопецію і пароксизмальну фібриляцію передсердь. Ритуксимаб може призводити до тяжких реактивацій вірусу гепатиту В (HBV), тому пацієнти, перед початком лікування, повинні пройти скринінг на інфекцію HBV шляхом тестування. Ритуксимаб також був пов'язаний з реактивацією інфекції гепатиту С та туберкульозу, що потребує серологічного обстеження перед початком лікування [7].

Екулізумаб – це моноклональне антитіло, яке впливає на білок C5 в каскаді комплементу, інгібуючи його розщеплення і згодом запобігаючи вивільненню прозапальних медіаторів та утворенню комплексу мембранної атаки (membrane attack complex, MAC), цим зменшуючи опосередковане комплементом ушкодження в NMJ [13]. Безпека та ефективність Екулізумабу для лікування рефрактерної МГ доведені у дослідженні REGAIN у пацієнтів з рефрактерною MGFA класу II-IV AChR Ab+ генералізованою МГ. Пацієнти, які отримували екулізумаб протягом 26 тижнів продемонстрували значне поліпшення за шкалами MG-ADL і QMG, при цьому близько 60% пацієнтів досягли поліпшення та 25% досягли мінімального прояву, проти 41% та 13%, відповідно, у групі плацебо [14]. Чи є екулізумаб ефективним при лікуванні міастенічного кризу не встановлено. Рекомендований режим включає 900 мг на тиждень протягом 4 тижнів, а потім 1200 мг на 5 тижнів і кожні два тижні після цього [14]. Поширені побічні ефекти включають головний біль, нудоту, діарею, інфекцію верхніх дихальних шляхів, назофарингіт та артралгію. Рекомендується вводити менінгококову (полівалентну + менінгокок В) вакцину не менше ніж за два тижні до початку прийому екулізумабу, а потім через місяць провести ревакцинацію, оскільки інгібування комплементу може підвищити ризик зараження інкапсульованими бактеріями, такими як *Neisseria meningitidis* [7].

Ефгартігімод (efgartigimod) складається з Fc-фрагмента IgG1, розробленого для збільшення його спорідненості до ділянки зв'язування IgG FcRn. Неонатальний фрагмент рецептора, що кристалізується (FcRn), експресується різними клітинами і тканинами, включаючи ендотеліальні клітини, і відіграє роль у рециркуляції IgG, таким чином збільшуючи його період напіврозпаду в кровотоці за рахунок зменшення його деградації в лізосомах [15].

Блокатори FcRn прискорюють деградацію, тим самим знижуючи циркулюючі рівні патогенних IgG, а отже і наступні патогенні події, такі як активація комплементу. Хоча блокатори FcRn також знижують рівень непатогенного IgG, вони мають

обмежений ризик схильності до серйозних інфекцій, оскільки вони не знижують рівні IgA або IgM, а також не погіршують вироблення або якість Ig G. Ефгартигімод складається з Fc-фрагмента IgG1, розробленого для збільшення його спорідненості до ділянки зв'язування IgG FcRn. Ефгартигімод отримав схвалення FDA для AChR Ab+MG у 2021 році. Терапія ефгартигімомом призвела до зниження рівнів AChR Abs до 40-70% від початкового рівня, починаючи з 15-го дня після першої дози, і стійке зниження спостерігалось до 29-го дня у всіх, крім одного пацієнта. Максимальне поліпшення показників MG-ADL та кількісних показників MG відбулося через 1-2 тижні після 4-ї інфузії. Наступне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження фази 3 (ADAPT) показало поліпшення >2 балів у MG-ADL після першого циклу інфузії у 68% тих, хто отримав ефгартигімод, порівняно з 30% тих, хто отримав плацебо. Ефгартигімод в цілому дуже добре переносився, найпоширенішим побічним ефектом були головні болі, але його поширеність була такою ж, як у плацебо. Інфекції, які в основному були легким або з середнім ступенем тяжкості, були відзначені у 46% пацієнтів у групі ефгартигімоду порівняно з 37% пацієнтів у групі плацебо [7].

Інгібітори комплементу зазвичай краще працюють проти AChR-MG, у той час як агенти, що виснажують В-клітини, такі як ритуксимаб, пропонуються як друга черга опцій для рефрактерної MuSK-MG [16].

Дослідники прагнуть розробити антигенспецифічний терапевтичний підхід, заснований на відновленні толерантності до AChR, аутоантигену МГ що домінує. З цією метою використовували розчинну мутовану форму людського $\alpha 1$ -ECD, яка включає велику частину аутореактивних Т-клітинних епітопів МГ, і досліджували терапевтичну ефективність внутрішньовенного введення в експериментальній аутоімунній моделі МГ у щурів. Виявили, що повторне внутрішньовенне введення $\alpha 1$ -ECD протягом 12 днів призводило до стійкого поліпшення симптомів захворювання в залежності від дози та часу. Немає ознак токсичності у тварин, які отримували $\alpha 1$ -ECD, проводяться подальші дослідження, щоб повністю з'ясувати імунологічний механізм, що лежить в основі ефекту лікування. Доведено, що $\alpha 1$ -ECD є потенційно новим першим у своєму класі препаратом для клінічного застосування при МГ [2].

Ще одна нова терапевтична дія, спрямована на антигенспецифічний аутоімунітет. Застосування COUR наночастинки (CNP-106) – це антигенспецифічна імунна толерантна терапія, спрямована на AChR, щоб зупинити патогенний механізм МГ. Дані експериментальних моделей

припускають потенційну користь CNP-106 для пацієнтів за рахунок перепрограмування імунної системи на AChR та зупинення прогресування захворювання [5]. Після внутрішньовенного введення частинки CNP-106 поглинаються макрофагами маргінальної зони в селезінці, макрофагами в печінці та ретикулоендотеліальною системою/ системою мононуклеарних фагоцитів (RES/MPS). Передбачуваний механізм дії залежить від поглинання частинок антигенпрезентуючими клітинами (АПК), зокрема, селезінковими макрофагами маргінальної зони та печінковими АПК, що експресують рецептори-сміттярі, такі як рецептор макрофагів з колагеновою структурою, аналогічно очищенню від апоптогичного сміття [17, 18].

Попередні дані, отримані в експериментальній моделі аутоімунної МГ у мишей, свідчать про те, що CNP-106 безпечний і викликає толерантність до аутореактивних Т-клітин, що призводить до покращення м'язової функції [5, 18]. CNP-106 має потенціал викликати толерантність до AChR та покращувати клінічні симптоми міастенії без необхідності широкої імуносупресії або хронічного дозування [19].

Терапія моноклональними антитілами (МАТ) для МГ стає все більш привабливою через її специфічність та ефективність. Цільовими біомаркерами В-клітин є переважно кластер білків диференціації (CD), які опосередковують дозрівання, диференціацію або виживання патогенних В-клітин. Додаткові методи лікування, спрямовані на В-клітини, включають неспецифічні пептидні інгібітори, які націлені переважно на певні підгрупи В-клітин. Основними цілями таких методів лікування є перехоплення аутоантитіл та запобігання виникненню запальної реакції, яка сприяє патогенезу МГ. Лікування пацієнтів з МГ з використанням спрямованих на В-клітини моноклональних антитіл, фрагментів антитіл або селективних інгібіторів показало середню або високу ефективність у ранніх дослідженнях, і деякі з цих методів лікування здаються досить перспективними для подальшої розробки лікарських засобів [20].

ДИСКУСІЯ

У Державній науковій установі «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами лікування хворих з МГ проводиться у відділенні неврології та нейрофізіології, у ВВМ та ІК (у разі потреби стаціонарного лікування) з можливістю лікування у відділенні інтенсивної терапії (ВАІТ). Пацієнт-орієнтовний підхід до лікування та реабілітації МГ визначався етіопатогенезом та вираженістю неврологічного дефіциту відповідно до ступеня тяжкості симптомів та форми МГ. Наводимо приклад цілеспрямованої імунотерапії.

16.10.2024 Пацієнтка В., 1937 р. н., звернулася у відділення Неврології та нейрофізіології в жовтні 2024 року зі скаргами на «носовий» відтінок голосу, утруднене ковтання (протягом трьох років), почуття кому та спазму у горлі, поперхування під час ковтання, відчуття втоми, яке посилюється протягом дня. Вважає себе хворою останні 3 роки, коли вперше відчула утруднення ковтання. Лікувалася у ЛОР відділенні КЛ Феофанія з 25.08.22 по 01.09.22 з діагнозом: Ларингоспазм. На МРТ ГМ (29.08.22) МР ознаки церебральної мікроангіопатії. МРТ: даних за гостру вогнищеву та об'ємну патологію не має. Стан пацієнтки залишався важким. У вересні 2024 року оглянута неврологом Відділення неврології та нейрофізіології ДНУ «ЦІТОЗ» ДУС, рекомендовано: ЕНМГ стимуляційна м'язів обличчя, СКТ ОГП, аналіз крові на рівень антитіл до ацетилхолінових рецепторів.

На стимуляційній ЕНМГ м'язів обличчя (01.08.2024 р.) – виявлені ознаки ЕМГ-порушення нервоно – м'язової передачі по міастенічному типу. На СКТ ОГП (02.08.2024) – КТ-ознаки одиночних вузликів, ймовірно післязапального генезу, кисти середостіння. Оглянута торакальним хірургом (16.09.2024) – бронхогенна кіста, що анатомічно не пов'язана з вилочковою залозою.

В аналізі крові на рівень антитіл до ацетилхолінових рецепторів (03.10.2024) – 32,6 нмоль/л.

В неврологічному статусі: в свідомості, астенозована. Орієнтована, адекватна. Очні щілини, зіниці D=S. Двобічний парез конвергенції. Рух очних яблук у повному обсязі. Ністагму, диплопії не має. Обличчя симетричне, язик по серединній лінії, розпластаний. Глоткові рефлекс та рефлекс з піднебіння відсутні. Виражена дисфонія, дисфагія. Дизартрії немає. М'язова сила, м'язовий тонус в кінцівках задовільні. Сухожилкові рефлекс з рук D=S, з ніг знижені, D=S. Патологічні стопні знаки відсутні. Пальценосову пробу виконує задовільно. У позі Ромберга похитується. Менінгеальні знаки, порушення чутливості, парези відсутні.

Діагноз: Міастенія *gravis*, бульбарна форма, стаціонарний перебіг, без достатньої компенсації АХЕП. ЦВХ. ДЕП II ст., з помірними вестибулярними порушеннями. ЦАС. ГХ II.

Пацієнтці було призначено для постійного прийому – **пиридостигміну бромід** 1 таб. 3 р/д, метилпреднізолон 64 мг вранці через день після сніданку, **пантопразол** 40 мг 1 р/д в обід, спіронолактон 25 мг 1 р/д – 10 днів кожного місяця, калію хлорид 750 2 р/д, кальцій у комбінації з вітаміном D 2 таб. ввечері.

Також у жовтні 2024 отримала курс стаціонарного лікування в умовах ВВМ та ІК ЦСД з покращенням: холіна альфосцерат 1000 мг в 100,0 фіз. розчину в/в крап. № 10,

етилметилгідроксипіридину сукцинат 5,0 в/в № 10, іпідакрину гідрохлорид 1,0 1,5% в/м № 10 з покращенням у вигляді поліпшення фонації та артикуляції мовлення.

Враховуючи вік пацієнтки та незначне зменшення неврологічного дефіциту на фоні прийому симптоматичної терапії (пиридостигміну бромід та метилпреднізолон), а також відсутність швидкого клінічного ефекту від можливого застосування азатиоприна або морфоліноетилового ефіру мікофенолової кислоти, як препаратів наступного етапу лікування, було прийняте рішення про застосування ритуксимабу, як засоба ранньої імуносупресивної дії (B-cells depletion).

28.11.2024 – перший курс імуномодуючої терапії (ритуксимаб 1000 мг в 700,0 фіз. розчину в/в крап.) з попереднім проведенням премедикації: метилпреднізолон 40 мг в 200,0 фіз. розчину в/в крап., дімедрол 40 мг в/м, розчин для інфузій, що містить натрію хлорид; калію хлорид; кальцію хлорид дигідрат; магнію хлорид гексагідрат; натрію ацетат тригідрат; L-яблучна кислота 1000,0 в/в крап., парацетамол 500 мг в/в крап.

Пацієнтка відчуває суттєве покращення стану у вигляді поліпшення фонації голосу, відмічає значне покращення ковтання, відсутність відчуття кому та спазму у горлі.

В неврологічному статусі: Свідомість ясна. Орієнтована, адекватна. Очні щілини, зіниці D=S. Двобічний парез конвергенції. Рух очних яблук у повному обсязі. Ністагму, диплопії немає. Обличчя симетричне, язик по серединній лінії, розпластаний. Глоткові рефлекс та рефлекс з піднебіння збережені. Дизартрії, дисфагії, дисфонії немає. М'язова сила, м'язовий тонус в кінцівках задовільні. Сухожилкові рефлекс з рук D=S, з ніг знижені, D=S. Патологічні стопні знаки відсутні. Пальценосову пробу виконує задовільно. В позі Ромберга стійка. Менінгеальні знаки, порушення чутливості, парези відсутні.

12.12.2024 – повторний курс імуномодуючої терапії (ритуксимаб 1000 мг в 700,0 фіз. розчину в/в крап.) з попереднім проведенням премедикації: метилпреднізолон 40 мг в 200,0 фіз. розчину в/в крап., дімедрол 40 мг в/м, розчин для інфузій, що містить натрію хлорид; калію хлорид; кальцію хлорид дигідрат; магнію хлорид гексагідрат; натрію ацетат тригідрат; L-яблучна кислота 1000,0 в/в крап. 1000,0 в/в крап., парацетамол 500 мг в/в крап.

Пацієнтка відчуває значне покращення стану у вигляді поліпшення фонації голосу, відмічає відновлення ковтання, відсутність відчуття кому та спазму у горлі.

В неврологічному статусі: свідомість ясна. Орієнтована, адекватна. Очні щілини, зіниці D=S.

Двобічний парез конвергенції. Рух очних яблук у повному обсязі. Ністагму, диплопії немає. Обличчя симетричне, язик по серединній лінії, розпластаний. Глоткові рефлекси та рефлекси з піднебіння збережені. Дизартрії, дисфагії, дисфонії немає. М'язова сила, м'язовий тонус в кінцівках задовільні. Сухожилкові рефлекси з рук D=S, з ніг знижені, D=S. Патологічні стопні знаки відсутні. Пальценосову пробу виконує задовільно. В позі Ромберга стійка. Менінгеальні знаки, порушення чутливості, парези відсутні.

Рекомендовано: продовжити прийом пиридостигміну бромід 1 таб. 3 р/д – тривало, метілпреднізолон 64 мг вранці через день після сніданку з поступовим зменшенням дози на 4 мг 2 р. на тиждень, пантопразол 40 мг 1 р/д в обід – тривало, спіронолактон 25 мг 1 р/д – 10 днів кожного місяця, калію хлорид пролонгованої дії 750 2 р/д – тривало, кальцій, у комбінації з вітаміном D 2 таб. ввечері – тривало.

23.01.2025 Пацієнтка відчуває значне покращення стану у вигляді повного відновлення фонації голосу та ковтання, відсутність відчуття кому та спазму у горлі.

Поступово зменшувала дозу метілпреднізолону з повною відміною (за запропонованою схемою).

В неврологічному статусі: свідомість ясна. Орієнтована, адекватна. Очні щілини, зіниці D=S. Двобічний парез конвергенції. Рух очних яблук у повному обсязі. Ністагму, диплопії немає. Обличчя симетричне, язик по серединній лінії, розпластаний. Глоткові рефлекси та рефлекси з піднебіння жваві. Дизартрії, дисфагії, дисфонії немає. М'язова сила, м'язовий тонус в кінцівках задовільні. Сухожилкові рефлекси з рук D=S, з ніг знижені, D=S. Патологічні стопні знаки відсутні. Пальценосову пробу виконує задовільно. В позі Ромберга стійка. Менінгеальні знаки, порушення чутливості, парези відсутні.

Рекомендовано: пиридостигміну бромід 1 таб. 3 р/д – тривало, спіронолактон 25мг 1раз/д – 10 днів кожного місяця – 1-2міс., калію хлорид 750 2 р/д – тривало, кальцій у комбінації з вітаміном D 2 таб. ввечері – 1-2 міс.

10.03.2025 Загальний стан пацієнтки стабільний: повністю відновилося фонація голосу, ковтання, відсутнє відчуття кому та спазму у горлі.

Після проведення курсу інфузії ритуксимаба в листопаді-грудні 2024 року стан пацієнтки суттєво покращився. Рівень антитіл до ацетилхолінових рецепторів знизився з 32.6 нмоль/л (03.10.2024) до 22.0 нмоль/л (05.02.2025). Прийом метілпреднізолону припинено повністю в січні 2025.

В неврологічному статусі: свідомість ясна. Орієнтована, адекватна. Очні щілини, зіниці D=S. Двобічний парез конвергенції. Рух очних яблук

у повному обсязі. Ністагму, диплопії немає. Обличчя симетричне, язик по серединній лінії, розпластаний. Глоткові рефлекси та рефлекси з піднебіння жваві. Дизартрії, дисфагії, дисфонії немає. М'язова сила, м'язовий тонус в кінцівках задовільні. Сухожилкові рефлекси з рук D=S, з ніг знижені, D=S. Патологічні стопні знаки відсутні. Пальценосову пробу виконує задовільно. В позі Ромберга стійка. Менінгеальні знаки, порушення чутливості, парези відсутні.

Діагноз: Міастенія *gravis*, бульбарна форма, стаціонарний перебіг, з повною компенсацією АХЕП, стан клінічної ремісії. ЦВХ. ДЕП II ст., з помірними вестибулярними порушеннями. ЦАС. ГХ II.

Рекомендовано: продовжити прийом: пиридостигміну бромід ½ таб. 3 р/д – тривало, калію хлорид 750 мг 2 р/д – тривало.

ВИСНОВКИ

1. Комплексна терапія хворих з міастенією має чітку тенденцію до переходу від симптоматичного лікування до патогенетичного, формуються переважно етіопатогенетичні концепції терапії (імуносупресивна терапія).

2. Ідеальна терапевтична стратегія буде орієнтована лише на аутореактивні компоненти імунної системи, не перешкоджаючи нормальним реакціям. Такий підхід буде зосереджений на регуляції імунної системи та сприятиме відновленню толерантності до цільових епітопів, специфічних для антигена.

3. Лікування пацієнтів з МГ з використанням засобів ранньої імуносупресивної дії (B-cells depletion) показало середню або високу ефективність у ранніх дослідженнях, і деякі з цих методів лікування здаються досить перспективними для подальшого удосконалення лікарських засобів.

Перспективи подальших досліджень. Ця робота виконана згідно плану наукової роботи лікувально-діагностичного центру нервово-м'язових захворювань та реабілітації «ЦІТОЗ». Результати цього дослідження спрямовані на покращення якості діагностики та лікування Міастенії гравіс. Подальші дослідження мають зосередитися на диференційному підході до лікування біологічними препаратами – моноклональними антитілами, що впливають на імунну систему. Такі наукові кроки здатні забезпечити доказову базу для розробки ефективного маршруту лікування Міастенії гравіс. Результати дослідження спрямовані на подовження термінів ремісії міастенії гравіс.

ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Надані рукописи роботи виконані за рахунок державного фінансування в межах науково-дослідної роботи «Удосконалення стратегії персоналізованого

лікування та реабілітації хворих із серцево-судинними захворюваннями та розладами нервової системи» (№ 0125U000319; термін виконання: 2025-2029).

Автори підтверджують відсутність конфліктів інтересів.

ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ

Дане дослідження було проведено відповідно до принципів, викладених у Гельсінкській декларації, а також згідно з рекомендаціями, встановленими етичним комітетом Державної наукової установи «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, який схвалив протокол дослідження (протокол № 4 від 28.09. 2025).

Відповідно до норм конфіденційності, усі дані були зібрані анонімно та оброблені з дотриманням чинного законодавства щодо захисту персональних даних, включаючи Загальний регламент захисту даних (GDPR), для забезпечення захисту особистої інформації. Уся інформація використовувалася виключно в рамках цього дослідження та була узагальнена для подальшого аналізу результатів. У цій роботі штучний інтелект не використовувався для генерації тексту, аналізу даних або створення зображень. Увесь контент підготовлено авторами, які несуть повну відповідальність за точність, оригінальність та дотримання етичних стандартів.

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що обмеження цього огляду зумовлені як попередньо окресленими рамками тематики, часових періодів і типів досліджень, так і доступністю джерел. Пошукова стратегія охоплювала PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), із визначеними датами індексації. Включені роботи відрізнялися за дизайном і методологічною якістю; у частині досліджень ризик упередженості був підвищеним, а міждослідницька варіабельність показників залишалася істотною, що знижує внутрішню валідність сукупних оцінок і обмежує узагальнюваність висновків на інші популяції та клінічні контексти. Для зменшення зазначених впливів застосовано незалежний подвійний відбір та вилучення даних, розширені комбінації ключових слів і логічних операторів.

ВНЕСОК АВТОРІВ

Черній Т. В.^{A, B, C, D}

Черній В. І.^{E, D, F}

REFERENCES

- Dresser, L., Wlodarski, R., Rezaia, K., & Soliven, B. (2021). Myasthenia gravis: Epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. *Journal of Clinical Medicine*, 10(2235-6). <https://doi.org/10.3390/jcm10112235>
- Ntoukaki, E., Baltatzidou, V., & Lazaridis, K. (2023). A promising antigen-specific immunotherapy for the treatment of myasthenia gravis. *RRNMF Neuromuscular Journal*, 4(3), 120-128. <https://doi.org/10.17161/rrnmf.v4i3.19494>
- Bacci, E. D., Coyne, K. S., Poon, J.-L., et al. (2019). Understanding side effects of therapy for myasthenia gravis and their impact on daily life. *BMC Neurology*, 19(335), 2-13. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1573-2>
- Ipe, T. S., Davis, A. R., & Raval, J. S. (2021). Therapeutic plasma exchange in myasthenia gravis: A systematic literature review and meta-analysis of comparative evidence. *Frontiers in Neurology*, 12, 662856. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.662856>
- Brew, S. G., Frey, M., McCarthy, D. P., et al. (2024). Antigen-specific immune therapy (CNP-106) for treatment of generalised myasthenia gravis: Rationale and design of first-in-human randomised controlled trial. *BMJ Neurology Open*, 6, e000836. <https://doi.org/10.1136/bmjno-2024-000836>
- Wolfe, G. I., Kaminski, H., Aban, I. B., et al. (2016). Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *New England Journal of Medicine*, 375(6), 511-522. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602489>
- Alhaidar, M. K., Abumurad, S., Soliven, B., & Rezaia, K. (2022). Current treatment of myasthenia gravis. *Journal of Clinical Medicine*, 11, 1597. <https://doi.org/10.3390/jcm11061597>
- Gable, K. L., & Guptill, J. T. (2020). Antagonism of the neonatal Fc receptor as an emerging treatment for myasthenia gravis. *Frontiers in Immunology*, 10, 3052. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03052>
- Huda, R. (2020). New approaches to targeting B cells for myasthenia gravis therapy. *Frontiers in Immunology*, 11, 240. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00240>
- Uzawa, A., & Utsugisawa, K. (2023). Biological therapies for myasthenia gravis. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 23(3), 253-260. <https://doi.org/10.1080/14712598.2023.2184257>

11. Sahai, S. K., Maghzi, A. H., & Lewis, R. A. (2020). Rituximab in late-onset myasthenia gravis is safe and effective. *Muscle & Nerve*, 62(3), 377-380. <https://doi.org/10.1002/mus.26876>
12. Dos Santos, A., Noury, J. B., Genestet, S., et al. (2020). Efficacy and safety of rituximab in myasthenia gravis: A French multicentre real-life study. *European Journal of Neurology*, 27(12), 2277-2285. <https://doi.org/10.1111/ene.14391>
13. Monteleone, J. P. R., Gao, X., Kleijn, H. J., et al. (2021). Eculizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalized myasthenia gravis. *Frontiers in Neurology*, 12, 696385. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.696385>
14. Howard, J. F., Karam, C., Yountz, M., et al. (2021). Long-term efficacy of eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis: Responder analyses. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 8(7), 1398-1407. <https://doi.org/10.1002/acn3.51376>
15. Pyzik, M., Sand, K. M. K., Hubbard, J. J., et al. (2019). The neonatal Fc receptor (FcRn): A misnomer? *Frontiers in Immunology*, 10, 1540. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01540>
16. Lazaridis, K., & Tzartos, S. J. (2020). Myasthenia gravis: Autoantibody specificities and their role in MG management. *Frontiers in Neurology*, 11, 596981. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.596981>
17. Getts, D. R., Shea, L. D., Miller, S. D., et al. (2015). Harnessing nanoparticles for immune modulation. *Trends in Immunology*, 36(7), 419-427. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.05.007>
18. Kelly, C. P., Murray, J. A., Leffler, D. A., et al. (2021). TAK-101 nanoparticles induce gluten-specific tolerance in celiac disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 161(1), 66-80. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.03.014>
19. Howard, J. F. Jr., Bresch, S., Genge, A., et al. (2023). Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Neurology*, 22(5), 395-406. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00080-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00080-7)
20. Huda, R. (2020). New approaches to targeting B cells for myasthenia gravis therapy. *Frontiers in Immunology*, 11, 240. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00240>

Abstract

PROSPECTS OF ANTIGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF THE GENERALIZED FORM OF MYASTHENIA GRAVIS

Tetiana V. Chernii, Volodymyr I. Cherniy

State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

Introduction. The diversity of clinical and pathogenetic variants of myasthenia makes the task of finding a universal therapy for this disease difficult and requires a personalized approach.

Aim. To analyze the possibilities of immunotherapy in the treatment of generalized myasthenia gravis based on modern literature to optimize treatment in this group of patients. To present our own experience in implementing a patient-oriented approach to immunotherapy of myasthenia gravis.

Materials and methods. Bibliosemantic method, method of systematic analysis and clinical and neurological examination of patients with MG.

Results. Biologic drugs are monoclonal antibodies that affect the immune system. Monoclonal antibody therapy for MG is becoming increasingly attractive due to its specificity and efficacy. Treatment of MG patients with B-cell-targeted monoclonal antibodies, antibody fragments, or selective inhibitors has shown moderate to high efficacy in early studies, and some of these treatments appear promising for further drug development.

Discussion. The patient-centered approach to the treatment and rehabilitation of MG was determined by the etiopathogenesis and severity of neurological deficit according to the severity of symptoms and the form of MG.

Conclusions. The complex therapy of patients with myasthenia gravis has a clear tendency to transition from symptomatic treatment to pathogenetic, mainly etiopathogenetic concepts of therapy (immunosuppressive therapy) are being formed. The ideal therapeutic strategy will be focused only on autoreactive components of the immune system, without interfering with normal reactions. Such an approach will focus on the regulation of the immune system and contribute to the restoration of tolerance to target epitopes specific for the antigen.

Keywords: myasthenia gravis, acetylcholine receptor, antigen-specific immune tolerance, immunosuppressive therapy

Received: 30.10.2025

Accepted: 21.01.2026