

**Резюме.** Стаття освітлює принципи комплексної гериатричної оцінки междисциплінарного діагностичного процесу, направленої на розробку плану лікування, довготривалого спостереження і підтримки людини пожилого віку. Розглянуто гомеорез як «траєкторія зміни стану фізіологічних систем, всього організму в теченні життя». Визначення гомеорезу дозволяє прогнозувати віковий розвиток, його природне, прискорене або уповільнене старіння. Особливу увагу приділено віковим особливостям функціонування різних органів і систем. Обґрунтовано необхідність комплексної гериатричної оцінки для складання індивідуального плану ведення пацієнта, реалізація якого можлива при об'єднаних зусиллях гериатра і команди медичних спеціалістів, родичів, працівників соціальної служби. Акцентовано увагу на здоровому старінні. Визначено, як процес розвитку і підтримки функціональної спроможності для забезпечення благополуччя в пожилому віку. Визначено численні напрями і шляхи для практичних заходів по сприянню здоровому старінню з іншою загальною метою: досягти до максимуму функціональну спроможність.

**Ключові слова:** комплексна гериатрична оцінка, гомеорез, пожилий вік, компоненти комплексної гериатричної оцінки, здорове старіння, гериатрична допомога.

### THE BASICS OF COMPREHENSIVE GERIATRIC ASSESSMENT. HOMEORESIS AS A PREDICTOR OF FUNCTIONAL STATUS

Sakevych V. D., Trybrat T. A., Liakhovska N. V., Sakevych V. I., Redchyts I. V.

**Abstract.** Today, for the first time in history, most people can expect to reach the age of 60 and over. Combined with a marked decrease in fertility, such an increase in life expectancy leads to a rapid aging of the population worldwide and puts a priority on the prevention of age-related pathology health of the elderly. Ukraine belongs to the demographically old countries of the world.

The article highlights the principles of comprehensive geriatric assessment – an interdisciplinary diagnostic process aimed at developing a treatment plan, long-term follow-up and support for the elderly. Homeoresis is considered as «the trajectory of change in the state of physiological systems, of the whole organism during life». The definition of homeoresis allows you to predict the age of development, its natural, accelerated or slow aging. The components of the complex geriatric assessment, including determination of the physical, functional, psychological and social status of the subject, are reflected. Particular attention is given to the age peculiarities of the functioning of different organs and systems, which must be taken into account in the development of a targeted geriatric care strategy. According to the results of a comprehensive geriatric assessment, an individual plan of patient management is drawn up, the realization of which is possible with the combined efforts of a geriatrician and a team of medical specialists, relatives and social service workers. Emphasis is placed on healthy aging. Its definition as a process of development and maintenance of functional capacity for well-being in old age. Numerous directions and ways for practical measures to promote healthy aging have been identified with one common goal: to maximize functional capacity. Numerous medical, social and psychological needs, which are shaped by age, determine the need to develop and implement a state system of comprehensive measures of medical and social assistance to the elderly. The World Aging and Health Report, published in 2015, focuses on healthy aging. The guidelines define it as the process of developing and maintaining a functional capability that ensures well-being in the elderly. Numerous directions for practical measures to promote healthy aging have been identified with one common goal: to maximize functional capacity. There are two main ways of achieving these priorities: developing and maintaining individual vitality and empowering people with reduced functional capacity to perform important activities for them.

Geriatrics is one of the youngest and most humane medical specialties that not only helps solve longevity but also contributes to the moral revival of society.

**Key words:** complex geriatric evaluation, homeoresis, old age, components of complex geriatric evaluation, healthy aging, geriatric care.

*Рецензент – проф. Скрипник І. М.  
Стаття надійшла 10.12.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-47-52

УДК [616.74+616.8]-009-091

Філенко Б. М.

### СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ПАТОМОРФОЛОГІЮ МІАСТЕНІЇ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

[borysfylenko@gmail.com](mailto:borysfylenko@gmail.com)

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом НДР: «Закономірності морфогенезу органів, тканин та нервово-судинних утворів у нормі, при патології та під впливом екзогенних чинників», № державної реєстрації 0118U004457.

Міастенія (М) – аутоімунне нервово-м'язове захворювання з групи антитільних хвороб рецепторів,

що проявляється слабкістю і патологічною втомлюваністю поперечно-посмугованих м'язів [1].

Міастенія є рідкісним захворюванням, проте найбільш поширеним порушенням нервово-м'язового з'єднання. За оцінками, захворюваність на міастенію складає від 5 до 30 випадків на один мільйон населення у рік, а розповсюдженість хвороби оцінюється в межах 10-20 випадків на 100000 населення [2].

Розповсюдженість міастенії в Україні, у порівнянні з іншими країнами, нижча, що можливо є наслідком недостатнього рівня діагностики та обліку хворих з цією нозологією. Так, за даними епідеміологічних досліджень, середньорічна захворюваність міастенією в середньому складає 5,16 випадків на 100 тис. населення. Необхідно зазначити, що частота захворюваності у міських жителів вища в порівнянні з мешканцями сільської місцевості (61,43% та 38,57% відповідно) [3].

У розвитку міастенії напевне мають значення стать та вік пацієнтів, оскільки до 40 років співвідношення жінок та чоловіків складає 3:1 і 9:1 в залежності від форми захворювання, у період від 40 до 50 років та в період статевого дозрівання співвідношення приблизно однаково. Міастенія у дітей на території Європи та Північної Америки зустрічається рідко, що складає від 10% до 15% випадків, а в азіатських країнах 50% пацієнтів становлять діти до 15 років в основному з очною формою захворювання [4].

Діагноз М пов'язаний з підвищеною смертністю, яка поступово знижується, що пов'язано з постійним прогресом у медицині, покращенням діагностики, лікування та невідкладної допомоги. Пацієнти з міастенією зазвичай мають відносно сприятливий прогноз, хоча тривалість їх життя коротша, ніж у відповідної популяції здорових людей. Середньорічний коефіцієнт смертності у хворих з М складає 1,8 на 1 млн. (в діапазоні 1,5-2,2). Смертність, пов'язана безпосередньо з міастенією, як основною причиною або як супутнім захворюванням, складає 1,4 на 1 млн. населення (діапазон 1,1-1,8). Вікові показники смертності нижче до 50 років, після чого поступово збільшуються з віком у обох статей. Після 60 років летальність вища у чоловіків, ніж у жінок. Загальна тривалість життя через 3, 5, 10 і 20 років після постановки діагнозу складає 85%, 81%, 69% та 63% відповідно [5,6].

Зважаючи на вище вказане, міастенія залишається важливою медико-соціальною проблемою, що потребує всебічного її вивчення.

Сучасна класифікація міастенії ґрунтується на патогенезі (профілі антитіл), віку початку захворювання і генералізації процесу, а також її зв'язку з патологією тимуса, що має значення для лікування та прогнозу [7,8,9]:

(1) → пов'язана з антитілами до ацетилхолінових рецепторів (АХР) з раннім або пізнім початком (до або після 50 років) або з тимомою;

(2) → М пов'язана з антитілами до м'язово-специфічної тирозинкінази (МСТ);

(3) → М пов'язана з антитілами до ліпопротеїн-зв'язаного білка (ЛБ4);

(4) → очна форма М: проявляється ураженням лише зовнішніх м'язів ока;

(5) → серонегативна М: без виявлених антитіл до МСТ та ЛБ4.

У патогенезі міастенії певну роль мають спадкові фактори, що підтверджується поширеністю захворювання у членів однієї сім'ї та у монозиготних близнюків. Частота сімейної М у загальній кількості пацієнтів становить приблизно 3–4% [10], а частота захворювання у монозиготних близнюків – приблизно 35%. Це свідчить про наявність генетичних факто-

рів, які, ймовірно, беруть участь у сприйнятливості до М. Однак, узгодженість М лише у 35% монозиготних близнюків підкреслюють також важливу роль в етіології цього захворювання факторів зовнішнього середовища [11].

Велика кількість аутоімунних захворювань, в тому числі і міастенія, пов'язані з геном людського лейкоцитарного антигену (HLA). Повідомляється, що гаплотип АН8.1 пов'язаний з раннім початком М у населення Кавказу. Також встановлено, що HLA-B\*08:01 та HLA-C\*07:01 пов'язані з раннім початком АХР-М; HLA-DQA1 і HLA-DQB1 асоціюються з пізнім настанням АХР-М, а HLA-DQB1\*05:02 асоціюється з МСТ-М. Дослідженнями в різних популяціях встановили асоціацію алелів DQ\*5 з МСТ-М [12,13,14]. Крім того, були виявлені деякі асоційовані з міастенією не пов'язані з HLA локуси: цитотоксичний Т-лімфоцит асоційований протеїн 4; рецептор фактору некрозу пухлини надсімейства 11А; нерцепторна тирозинфосфатаза типу 22 та ін. [15,16]. Також припускають, що аберантна структура АХР може сприяти аутоімунізації.

Міастенія є класичним прикладом реакції гіперчутливості II типу. Проте її патогенез залежить від форми захворювання. Аутоантитіла класу IgG спрямовані проти антигенів, що експресуються на верхніх клітини або у позаклітинному матриксі та викликають органоспецифічне пошкодження. Міастенія може бути викликана аутоантитілами різних підкласів IgG: мішенню для антитіл підкласів IgG1 та IgG3 є АХР; для IgG1 й IgG2 – ЛБ4, а IgG4 спрямовані проти МСТ [17].

Антитіла до АХР індукують патогенетичні механізми трьома основними шляхами:

активація класичного каскаду комплементу [18];

зв'язування та зшивання АХР антитілами, що приводить до деградації і зниження щільності ацетилхолінових рецепторів на м'язових клітинах [19,20];

пряме інгібування функції АХР шляхом перешкоджання зв'язування ацетилхоліну або блокування каналів [21].

Антитіла IgG4 до МСТ виключно блокують взаємодію ЛБ4-МСТ, що призводить до зниження фосфорилування м'язовоспецифічної тирозинкінази, перериваючи таким чином сигнальну вісь та знижуючи щільність ацетилхолінових рецепторів [22]. Патогенетичні механізми при ЛБ4-М ще не вивчені, проте припускають, що антитіла перешкоджають зв'язування ЛБ4 з аргініном або МСТ [23].

Ідентифікація джерела аутоантитіл має важливе значення, так як клітини, що продукують антитіла, є основними терапевтичними мішенями. Антитіла продукуються антигенспецифічними підгрупами В-клітин, тобто коротко- та триваложивучими плазматичними клітинами. Для активації В-лімфоцитів необхідна допомога Т-клітин, тому міастенія класифікується як В-клітинноопосередковане Т-клітиннозалежне аутоімунне захворювання.

В-лімфоцити залежать від активації Т-клітинами, які розпізнають той самий антиген, а відбір аутореактивних Т-лімфоцитів вважається більш суворим процесом. Т-клітини підлягають відбору до аутоантигенів в тимусі, особливо в мозковій його речовині. Тут транскрипційний фактор аутоімунного регулято-

ра (ТФАР), експресія якого регулюється естрогеном, індукує ектопічну експресію антигенів в медулярних епітеліальних клітинах тимуса (МЕКТ). Ці антигени безпосередньо або після передачі антигену антигенпредставляючими клітинами представляються через МЕКТ Т-лімфоцитам, які розвиваються [24,25]. Вважається, що патології тимуса, такі як гіперплазія або тимома, сприяють дефектам центральних механізмів толерантності і виходу специфічних для АХР Т-лімфоцитів [26]. До цих механізмів відносяться: дефектний прояв транскрипційного фактора аутоімунної регуляції в МЕКТ [27]; пригнічення транскрипції ТФАР естрогеном, що може пояснити переважання захворювання у жінок [28]; відсутність мозкової речовини тимуса і клітин, які залучені до відбору при тимомі [29]; гіперпластичні та неопластичні зміни МЕКТ, які представляють антиген або пригнічують головний комплекс гістосумісності II [30,31]; аберантна експресія прозапальних цитокінів [32].

Пацієнти з АХР-М часто мають патології тимуса, що підтверджується клінічним покращенням у пацієнтів з АХР-М після тимектомії [3,33,34,35]. У пацієнтів з МСТ-М не виявляються аномалії тимуса та клінічної користі тимектомії не спостерігається [36]. Роль тимуса при ЛБ4-М не встановлена, лише при наявності додаткових антитіл до МСТ або АХР може спостерігатися гіперплазія тимуса. Ця форма захворювання зустрічається переважно у жінок, характеризується загальною м'язовою слабкістю, що проявляється після зараження новим ізотипом *Leptospira interrogans* [37,38].

Морфологічних критеріїв діагностики міастенії недостатньо. Тому для постановки діагнозу даного захворювання необхідно враховувати етіологічні, клінічні і генетичні фактори. Для повноцінної морфологічної діагностики необхідно використовувати світлооптичні, гістохімічні, ензімогістохімічні, імуноморфологічні і електронно-мікроскопічні методи дослідження. При тяжкій міастенії в м'язах інколи спостерігається запальна інфільтрація, атрофія поодиноких м'язових волокон, на пізніх стадіях – нейрогенна атрофія. Захворювання характеризується зникненням ацетилхолінових рецепторів і субневрального складчастого апарату м'язових волокон [39].

При гістохімічному дослідженні біопсії в м'язі виявляється значне зниження активності ацетилхолінестерази та посилення реакції НАД-Н окисного ферменту на нервово-м'язовому з'єднанні. Також спостерігається помірне збільшення вмісту глікогену, а в поодиноких випадках жирових включень [40].

Наводимо приклад летального випадку генералізованої міастенії з раннім початком, вторинною м'язовою слабкістю у верхніх та нижніх кінцівках з супутнім гломерулонефритом.

Жінка Ц., 42 років, госпіталізована до відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Полтавської обласної клінічної лікарні в тяжкому стані, у ступорі зі скаргами на задишку та загальну слабкість. З анамнезу відомо, що хворіла близько тижня, коли після фізичного навантаження з'явився біль в ділянці шиї та спини, займалася самолікуванням, хворіла на хронічну хворобу нирок близько 13 років, з приводу якої лікувалася у стаціонарі.

Хвора терміново госпіталізована до реанімаційного відділення, де була обстежена лабораторно та інструментально. Консультована кардіологом, нейрохірургом, невропатологом, рентгенологом, пульмонологом, ендокринологом, нефрологом, гінекологом, офтальмологом. На основі результатів обстеження та консультаційних заключень був встановлений діагноз: Міастенія, генералізована форма, вперше виявлена, з вторинною м'язовою слабкістю у верхніх та нижніх кінцівках, з вторинною дихальною недостатністю. Позагоспітальна субтотальна двобічна пневмонія, тяжкий перебіг, ДН II-III ст. Змішаний зоб I ст. Аденома лівого наднирника. Вторинна кардіоміопатія на тлі анемії, уремії. Політропна шлуночкова тахікардія по типу «піруету». Ознаки АВ дисоціації. АВ-блокада I ст. Блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гісса, СН ІІА, ФК ІІ ст. зі збереженою фракцією викиду. Симптоматична артеріальна гіпертензія. Недостатність мітрального клапана I-II ст. зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. ХХН І: гломерулонефрит, сечовий синдром, латентний перебіг, ускладнений вторинною нефропатією з порушенням функції нирок ІІ ст. Пухлиноподібне утворення правих придатків матки. Інтоксикація.

Незважаючи на проведені лікування згідно встановленого діагнозу стан хворої залишався тяжким і на другий день стаціонарного лікування пацієнтка померла.

Після патологоанатомічного розтину трупа та проведення гістологічного дослідження некропсійного матеріалу діагноз підтвердився та був уточнений морфологічно. При мікроскопічному дослідженні тканини нирок не було виявлено проліферації клітин та запальних змін в клубочках, на основі чого діагностовано гломерулонефрит з мінімальними змінами (за Thomson, 1994). В наднирнику виявили світлоклітинну аденому, в правому яєчнику – дермоїдну кісту. При бактеріологічному дослідженні тканини легені виділена *Klebsiella pneumoniae*, що була збудником пневмонії. Крім того, були знайдені залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію, фіброміома тіла матки, що є проявами підвищення активності естрогенів.

Проте, залишається відкритим питання про причину розвитку міастенії. У сучасній літературі є дані про зв'язок міастенії та гломерулонефриту [41].

Міастенія рідко асоціюється з нефропатією. Механізм розвитку нефротичного синдрому полягає у дисбалансі між Т-хелперами 1 та 2 класів. При міастенії дисфункція Т-клітин призводить до продукції лімфокінів, які підвищують проникність гломерулярної базальної мембрани [42]. Крім того, постійно збільшується кількість доказів про зв'язок нефропатії та патології тимуса, але нефротичний синдром, як системний прояв захворювання тимуса, зустрічається рідко та переважно у дітей [43].

В даному випадку пацієнтка хворіла на гломерулонефрит більше 13 років, а міастенія у жінки виявлена вперше, тому дисфункція Т-лімфоцитів, що виникла при гломерулонефриті, могла призвести до розвитку міастенії. Крім того, М не супроводжувалась змінами тимуса. Так як, форми міастенії з антитілами до МСТ та ЛБ4 не пов'язані з патологією тимуса, це дає можливість припустити у пацієнтки міастенію з антитілами до ЛБ4. Що також підтверджується клі-

нічним перебігом захворювання, який характеризувався загальною м'язовою слабкістю.

Оскільки у пацієнтки розвинулась пневмонія, що була спричинена умовно-патогенною бактерією *Klebsiella pneumoniae*, залишається неясним чи могла розвинути міастенія до розвитку патології тимуса, оскільки на розтині його змін не виявлено. Повідомляється лише про одинокі випадки тимоми та гіперплазії тимуса, які розвивалися через декілька років після початку міастенії або гломерулонефриту з мінімальними змінами та розвитку гіперплазії тимуса з нормальним його розміром [43,44].

**Висновки.** Незважаючи на рідкість поєднання міастенії та гломерулонефриту, клініцисти повинні пам'ятати про патогенетичний зв'язок цих захворювань. Якщо гломерулонефрит з мінімальними змінами, який спостерігається частіше у дітей, діагностований у дорослого, лікарі повинні шукати потенційну причину, таку як міастенія та інші, пов'язані з тимусом захворювання. Розвиток міастенії не завжди пов'язаний з патологією тимуса, а може виникати в результаті дисбалансу між Т-лімфоцитами, продукцією антитіл до різних складових частин рецепторного апарату синапсу.

### Література

1. Protsenko ES, Remneva NA. Patolohycheskaia anatomia neopukholyevykh yzmeneniy vylochkovoi zhelezy pry heneralyzovanoi myastenyy. Kharkov: KhNU ymeny V.N. Karazyna; 2010. 148 s. [in Russian].
2. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin.* 2018;36(2):253-60.
3. Kalbus OI. Medyko-statystychni ta epidemiolohichni kharakterystyky poshyrenosti miastenii v Ukraini. *Ukrainskyi medychnyi chasopys.* 2019;4(132):1-4. [in Ukrainian].
4. Trouth AJ, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia Gravis: A Review. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:874680.
5. Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, Sørensen T, Kjær M, Højer-Pedersen E, et al. Mortality and survival in myasthenia gravis: a Danish population based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1998;64:78-83.
6. Hansen JS, Danielsen DH, Somnier FE, Frøsløv T, Jakobsen J, Johnsen SP, et al. Mortality in myasthenia gravis: A nationwide population-based follow-up study in Denmark. *Muscle Nerve.* 2016;53(1):73-7.
7. Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skele GO, Aarli JA. Myasthenia gravis: a review of available treatment approaches. *Autoimmune Diseases.* 2011;10:1-6.
8. Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 2016;375:2570-81.
9. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis – autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol.* 2016;12:259-68.
10. Salvado M, Canela M, Ponseti JM, Lorenzo L, Garcia C, Cazorla S, et al. Study of the prevalence of familial autoimmune myasthenia gravis in a Spanish cohort. *J Neurol Sci.* 2016;360:110-4.
11. Ramanujam R, Pirskanen R, Ramanujam S, Hammarström L. Utilizing twins concordance rates to infer the predisposition to myasthenia gravis. *Twin Res Hum Genet.* 2011;14:129-36.
12. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Yilmaz V, Durmus H, Adler A, Alahgholi-Hajibehzad M, et al. Genetic heterogeneity within the HLA region in three distinct clinical subgroups of myasthenia gravis. *Clin Immunol.* 2016;16(6-167):81-8.
13. Renton AE, Pliner HA, Provenzano C, Evoli A, Ricciardi R, Nalls MA, et al. A genome-wide association study of myasthenia gravis. *JAMA Neurol.* 2015;72:396-404.
14. Kanai T, Uzawa A, Kawaguchi N, Sakamaki T, Yoshiyama Y, Himuro K, et al. HLA-DRB1\*14 and DQB1\*05 are associated with Japanese anti-MuSK antibody-positive myasthenia gravis patients. *J Neurol Sci.* 2016;363:116-8.
15. Gregersen PK, Kosoy R, Lee AT, Lamb J, Sussman J, McKee D, et al. Risk for myasthenia gravis maps to a (151) Pro-Ala change in TNIP1 and to human leukocyte antigen-B\*08. *Ann Neurol.* 2012;72:927-35.
16. Seldin MF, Alkhairi OK, Lee AT, Lamb JA, Sussman J, Pirskanen-Matell R, et al. Genome-wide association study of late-onset myasthenia gravis: confirmation of TNFRSF11A, and identification of ZBTB10 and three distinct HLA associations. *Mol Med.* 2015;21:769-81.
17. Vincent A, Huda S, Cao M, Cetin H, Konecny I, Rodriguez-Cruz P, et al. Serological and experimental studies in different forms of myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018;1413:143-53.
18. Howard JF. Myasthenia gravis: The role of complement at the neuromuscular junction. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018;1412:113-28.
19. Tzartos SJ, Sophianos D, Efthimiadis A. Role of the main immunogenic region of acetylcholine receptor in myasthenia gravis. An Fab monoclonal antibody protects against antigenic modulation by human sera. *J. Immunol.* 1985;134:2343-9.
20. Lee CW, Zhang H, Geng L, Peng HB. Crosslinking-induced endocytosis of acetylcholine receptors by quantum dots. *PLoS ONE.* 2014;9:e90187.
21. Vincent A, Li Z, Hart A, Barrett-Jolley R, Yamamoto T, Burges J, et al. Seronegative myasthenia gravis. Evidence for plasma factor(s) interfering with acetylcholine receptor function. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1993;681:529-38.
22. Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, Niks EH, Friese MB, Straasheijm KR, et al. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013;110(51):20783-8.
23. Yan M, Xing GL, Xiong WC, Mei L. Agrin and LRP4 antibodies as new biomarkers of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1413(1):126-35.
24. Klein L, Kyewski B, Allen PM, Hogquist KA. Positive and negative selection of the T cell repertoire: What thymocytes see (and don't see). *Nat. Rev. Immunol.* 2014;14:377-91.
25. Dragin N, Bismuth J, Cizeron-Clairac G, Biferi MG, Berthault C, Serraf A, et al. Estrogen-mediated downregulation of AIRE influences sexual dimorphism in autoimmune diseases. *J. Clin. Investig.* 2016;126:1525-37.
26. Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Strobel P. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun. Rev.* 2013;12:875-84.
27. Liu Y, Zhang H, Zhang P, Meng F, Chen Y, Wang Y, et al. Autoimmune regulator expression in thymomas with or without autoimmune disease. *Immunol. Lett.* 2014;161:50-6.
28. Berrih-Aknin S, Panse RL, Dragin N. AIRE: A missing link to explain female susceptibility to autoimmune diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018;1412:21-32.
29. Kohler S, Keil TO, Swierzy M, Hoffmann S, Schaffert H, Ismail M, et al. Disturbed B cell subpopulations and increased plasma cells in myasthenia gravis patients. *J. Neuroimmunol.* 2013;264:114-9.
30. Wakkach A, Guyon T, Bruand C, Tzartos S, Cohen-Kaminsky S, Berrih-Aknin S. Expression of acetylcholine receptor genes in human thymic epithelial cells: Implications for myasthenia gravis. *J. Immunol.* 1996;157:3752-60.
31. Strobel P, Chuang WY, Chupilo S, Zettl A, Katzenberger T, Kalbacher H, et al. Common cellular and diverse genetic basis of thymoma-associated myasthenia gravis: Role of MHC class II and AIRE genes and genetic polymorphisms. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008;1132:143-56.
32. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: A comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J. Autoimmun.* 2014;52:90-100.
33. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016;375(6):511-22.

34. Fylenko BM, Starchenko II, Roiko NV, Cherniak VV, Novoseltseva TV. Type B1 thymoma associated with myasthenia: a case report. *Visnyk Ukrainiskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*. 2018;3(63):349-52.
35. Fylenko BM. Structure of tumor pathology of thymus gland in Kharkov region for the period 1989-2011 years. *Visnyk problem biologii i medytsyny*. 2012;2(93):224-7.
36. Kuschlaf H, Li Y. The evidence is stacked against thymectomy in MuSK myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2019;59:393-4.
37. Konecny I, Rennspiess D, Marcuse F, Dankerluis N, Hamid MA, Mané-Damas M. Characterization of the thymus in Lrp4 myasthenia gravis: Four cases. *Autoimmunity Reviews*. 2019;18(1):50-5.
38. Tomschik M, Konecny I, Schötta A-M, Scharer S, Smajlhodzic M, Rosenegger PF, et al. Severe myasthenic manifestation of leptospirosis associated with a new sequence type of *Leptospira interrogans* acquired in Asia and diagnosed in Austria. *Emerg. Infect. Dis*. 2019;25(5):968-71.
39. Paltsev MA, Kakturskiy LV, Zairatians OV, redaktory. *Patolohicheskaia anatomia: natsionalnoe rukovodstvo*. Moskva: HEOTAR-Medya; 2011. 1264 s. [in Russian].
40. Farsakh HA, Ijmail A. Morphological and histochemical changes in muscle biopsies of myasthenia gravis with a typical clinical presentation. *Int Clin Pathol J*. 2017;4(6):170-3.
41. Valli G, Fogazzi GB, Cappellari A. Glomerulonephritis associated with myasthenia gravis. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(2):350-5.
42. Hanna RM, Arman F, Selamet U, Wallace WD, Barsoum M, Rastogi A. Secondary membranous nephropathy in a patient with myasthenia gravis without thymic disease, and partial remission induced by adrenocorticotropic hormone therapy. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2019;7:1-7.
43. Tsai J-L, Tsai S-F. Minimal change disease in a patient with myasthenia gravis A case report. *Medicine*. 2016;95(39):e5008.
44. Ruwan KP, Prasad C, Alahakoon DGS, Vidanagama U. A case of generalised myasthenia gravis with membranous nephropathy. *Ceylon Medical Journal*. 2008;53(1):25-6.

### СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ПАТОМОРФОЛОГІЮ МІАСТЕНІЇ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

**Филенко Б. М.**

**Резюме.** Міастенія є рідкісним захворюванням, проте найбільш поширеним порушенням нервово-м'язового з'єднання, що має високий рівень інвалідизації та смертності. Тому, міастенія залишається важливою медико-соціальною проблемою, що потребує всебічного її вивчення. У патогенезі міастенії грають роль спадкові фактори, що пов'язані з геном людського лейкоцитарного антигену. Міастенія є класичним прикладом реакції гіперчутливості II типу. Проте її патогенез залежить від форми захворювання, що характеризується утворенням антитіл різних підкласів IgG, для яких мішенями є складові рецепторного апарату синапсу. Ідентифікація джерела аутоантител має важливе значення, так як клітини, що продукують антитіла, є основними терапевтичними мішенями. Пацієнти з антитілами до ацетилхолінових рецепторів мають патологію тимуса, а у верхніх з антитілами до м'язово-специфічної тирозинкінази і до ліпопротеїн-зв'язаного білка 4 тимоми або гіперплазії тимуса, не спостерігається. Морфологічних критеріїв діагностики міастенії недостатньо. Тому, для постановки діагнозу даного захворювання необхідно враховувати етіологічні, клінічні та генетичні фактори.

Наводимо приклад летального випадку генералізованої міастенії з раннім початком, вторинною м'язовою слабкістю у верхніх і нижніх кінцівках з супутнім гломерулонефритом та обговоренням патогенетичних особливостей зв'язку цих захворювань. При діагностиці гломерулонефриту з мінімальними змінами у дорослого пацієнта, лікарі повинні шукати потенційну причину, таку як міастенія та інші, пов'язані з тимусом захворювання.

**Ключові слова:** міастенія, гломерулонефрит, патогенетичний зв'язок, тимома, гіперплазія тимуса.

### СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ПАТОМОРФОЛОГИЮ МИАСТЕНИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

**Филенко Б. Н.**

**Резюме.** Миастения является редким заболеванием, однако наиболее распространенным нарушением нервно-мышечного соединения, имеет высокий уровень инвалидизации и смертности. Поэтому, миастения остается важной медико-социальной проблемой, требующей всестороннего ее изучения. В патогенезе миастении играют роль наследственные факторы, связанные с геном человеческого лейкоцитарного антигена. Миастения является классическим примером реакции гиперчувствительности II типа. Однако ее патогенез зависит от формы заболевания, характеризующееся образованием антител различных подклассов IgG, для которых мишенями являются составляющие рецепторного аппарата синапса. Идентификация источника аутоантител имеет важное значение, так как клетки, продуцирующие антитела, являются основными терапевтическими мишенями. Пациенты с антителами к ацетилхолиновым рецепторам имеют патологию тимуса, а у больных с антителами к мышечно-специфической тирозинкиназе и к липопротеин-связанному белку 4 тимоми или гиперплазии тимуса, не наблюдается. Морфологических критериев диагностики миастении недостаточно. Поэтому, для постановки диагноза данного заболевания необходимо учитывать этиологические, клинические и генетические факторы.

Приводим пример летального исхода генерализованной миастении с ранним началом, вторичной мышечной слабостью в верхних и нижних конечностях с сопутствующим гломерулонефритом с обсуждением патогенетических особенностей связи этих заболеваний. При диагностике гломерулонефрита с минимальными изменениями у взрослого пациента, врачи должны искать потенциальную причину, такую как миастения и другие, связанные с тимусом заболевания.

**Ключевые слова:** миастения, гломерулонефрит, патогенетическая связь, тимома, гиперплазия тимуса.

### A MODERN VIEW OF THE ETHIOLOGY, PATHOGENESIS, PATOMORPHOLOGY OF MYASTHENIA: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

Fileiko B. M.

**Abstract.** Myasthenia gravis is a rare disease, but it is the most common neuromuscular disorder that has a high rate of disability and mortality. Therefore, myasthenia remains an important medical and social problem that needs to be thoroughly studied. Hereditary factors associated with the human leukocyte antigen gene play a role in the pathogenesis of myasthenia gravis. Myasthenia is a classic example of a type II hypersensitivity reaction. However, its pathogenesis depends on the form of the disease, characterized by the formation of antibodies of different subclasses of IgG for which the targets are the components of the receptor apparatus of the synapse. Identification of the source of autoantibodies is important, as antibody-producing cells are the main therapeutic targets. Antibodies are produced by antigen-specific subgroups of B-cells, that are short- and long-lived plasma cells. T-cell assistance is required for B-lymphocyte activation, so myasthenia is classified as B-cell-mediated T-cell-dependent autoimmune disease. Acetylcholine-myasthenia patients often have thymic pathology, which is confirmed by clinical improvement in acetylcholine-myasthenia patients after thymectomy. Thymus abnormalities are not detected in patients with muscle-specific kinase-myasthenia and no clinical benefit of thymectomy is observed. The role of the thymus in lipoprotein-specific protein 4-myasthenia is not established, only in the presence of additional antibodies to muscle-specific kinase or lipoprotein-specific protein 4 can be observed thymus hyperplasia. This form of the disease is predominantly found in women, characterized by general muscular weakness. There are not enough morphological criteria for the diagnosis of myasthenia gravis. Therefore, the diagnosis of this disease must take into account the etiological, clinical and genetic factors. For complete morphological diagnostics it is necessary to use light-optical, histochemical, enzymohistochemical, immunomorphological and electron-microscopic methods of investigation.

Here is an example of a lethal case of generalized myasthenia gravis with early onset, secondary muscle weakness in the upper and lower extremities with concomitant glomerulonephritis, discussing the pathogenetic features of these diseases. Myasthenia is rarely associated with nephropathy. The mechanism of nephrotic syndrome development is an imbalance between T-helper classes 1 and 2. In myasthenia, T-cell dysfunction leads to the production of lymphokines, which increase the permeability of the glomerular basement membrane. Doctors should look for a potential cause, such as myasthenia gravis and other thymus-related diseases, diagnosing glomerulonephritis with minimal changes in the adult.

**Key words:** myasthenia gravis, glomerulonephritis, pathogenesis, thymoma, thymic hyperplasia.

*Рецензент – проф. Старченко І. І.*

*Стаття надійшла 20.11.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-52-56

УДК 616.31-06:616-006.6-085.277.3]-08

*Філон А. М., Возний О. В., Колесник О. П.*

### ОСОБЛИВОСТІ НАДАВАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ ПІД ЧАС ХІМІОТЕРАПІЇ

Запорізький державний медичний університет (м. Запоріжжя)

andreyfilon88@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Стаття є фрагментом НДР «Удосконалення профілактики та лікування стоматологічних ускладнень хіміотерапії у хворих на рак молочної залози», № державної реєстрації 0117U006958.

**Вступ.** Тисячі пацієнтів щорічно отримують протираксову хіміотерапію в усьому світі. На сьогоднішній день, в Україні 800 тисяч людей мають онкологічні захворювання. За прогнозом, до 2020 року кількість тих, хто вперше захворів на рак, може досягти 200 тис. на рік, а загальна кількість онкохворих значно перевищить мільйон чоловік. В Запорізькій області за 2012-2014 роки на кожні 100 тис. населення було зареєстровано близько 450 випадків нових онкологічних захворювань щорічно (дані регіонального канцер-реєстру). За думкою Jerome Rothstein, хіміотерапевтичне лікування було і залишається одним з таких методів, що найчастіше застосовуються для лікування злоякісних новоутворень [1]. У 40-80% хворих, проведення хіміотерапевтичного лікування може викликати специфічні стоматологічні ускладнення [2].

За думкою В. Rapone, G.M. Nardi, пацієнти, які пройшли санацію порожнини рота, з меншою ймовірністю отримують важкі ускладнення від їх проти-

ракового лікування, ніж пацієнти з поганим станом здоров'я порожнини рота. Стоматологічне лікування перед, під час і після хіміотерапії вимагає спеціальних знань. Мета стоматологічного огляду перед хіміотерапією – визначити існуючу або потенційну інфекцію порожнини рота [3]. Контроль інфекції порожнини рота повинен призначатися перед початком хіміотерапії, оскільки попередити ускладнення значно простіше, ніж потім боротися з його наслідками.

**Мета дослідження.** У даній статті ми вирішили систематизувати найбільш розповсюджені стоматологічні ускладнення хіміотерапевтичного лікування хворих на онкологічні захворювання.

**Об'єкт і методи дослідження.** Було проведено пошук у базах даних: PubMed-Medline, Cochrane Library і Scopus. Використовували наступні ключові слова «оральний мукозит», «профілактика» і «лікування» термінами «онкологія» «хіміотерапія», «ксеростомія», «дисгезія». Було отримано 358 статей, з яких 126 відповідали критеріям включення.

**Результати дослідження.** Згідно з даними Hai Ming Wong, велика кількість антинеопластичних речовин (хіміотерапевтичних агентів) «стоматотоксич-