

Дрозд Оксана Александровна

**ИЗМЕНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
ХАРАКТЕРИСТИК У БОЛЬНЫХ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМОЙ
МИАСТЕНИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА И
ОЗОНОТЕРАПИИ**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва

2019 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Санадзе Александр Георгиевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Сидорова Ольга Петровна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», кафедра неврологии Факультета усовершенствования врачей, профессор кафедры

доктор медицинских наук

Меркулов Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», лаборатория фундаментальных и прикладных проблем боли, главный научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Защита состоится «__» _____ 2020 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <http://rsmu.ru> и в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Миастения – классическое аутоиммунное заболевание, клинические проявления которого в виде мышечной слабости и патологической утомляемости обусловлены явлениями аутоагрессии с образованием антител (АТ), направленных к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата. (Санадзе А.Г., 2012). Актуальность проблемы определяется тем, что в последнее время отмечается тенденция к увеличению заболеваемости миастенией (Гехт Б.М. и соавт., 2003; Varohn R.J., 2008; Санадзе А.Г., 2012), а также сочетанием ее с другими, не только аутоиммунными, заболеваниями (Keicho N. et al., 2000; Savino W., Dardenne M., 2000). Частота заболевания в настоящее время возросла и составляет от 10 до 24 случаев на 100 000 населения, несмотря на несомненный прогресс в понимании механизмов развития миастении, совершенствование методов ее диагностики и лечения. Результаты исследований, посвященных изучению механизмов развития этой патологии, практически доказали, что миастения является патогенетически неоднородным заболеванием (Санадзе А.Г., 2012). Благодаря современным научным достижениям выявляется все большее количество антигенных мишеней нейромоторного аппарата, против которых направлены АТ (Ланцова В.Б., Сепп Е.К., 2002; Drachman D.B., 1987; Skeie G.O. et al., 2003; Aurangzeb S. et al., 2009). Однако известно, что основным повреждаемым звеном при миастении является ацетилхолиновый рецептор (АХР) постсинаптической мембраны нервно-мышечного соединения (Vincent A., Newson-Davis J., 1980; Lindstrom J., 2000; Vincent A., Beeson D., Lang B., 2000). Увеличение уровня аутоантител к АХР выявляется у большинства пациентов с генерализованной формой заболевания и составляет почти 85% всех случаев. Вместе с тем большое количество исследований показывает отсутствие корреляции между концентрацией АТ к АХР и тяжестью клинической картины у пациентов с миастенией (Санадзе А.Г. и др., 2003; Сиднев Д.В., Карганов М.Ю. и др., 2006; Kennel P.F. et al., 1995; Lindstrom J., 2000).

Однако, в связи с тем что миастения является аутоиммунным заболеванием, продолжается поиск новых методов лечения, воздействующих на иммунные механизмы, главным образом – на концентрацию АТ. В настоящее время определение уровня аутоантител к АХР остается по-прежнему наиболее информативным иммунологическим методом диагностики генерализованной формы миастении. Как правило, содержание антител к АХР снижается на фоне терапии глюкокортикоидными и иммуносупрессорными препаратами, а также после проведения тим(тимом)эктомии и плазмафереза (Ветшев П.С. и др., 2003; Vincent A., Newsom-Davis J., et al., 1983; Kagotani K., Monden Y., et al., 1985; Kuks J.B., Oosterhuis H.J., Limburg P.C., 1991; Dau P.C., Lindstrom J.M., et al., 1993; Kennel P.F. et al., 1995). В результате последних проведенных исследований в литературе появились данные о том, что границей ожидаемого клинического улучшения является уменьшение содержания аутоантител более чем на 20%, а снижение уровня АТ на 50% и более, сопровождается в большинстве случаев отчетливым положительным клиническим эффектом (Санадзе А.Г., 2012).

Таким образом, определение содержания аутоантител к АХР до и после различных видов патогенетической терапии в настоящее время остается весьма важным методом оценки их эффективности.

Хороший эффект в лечении миастении отмечен при использовании методов эфферентной терапии, в частности гемосорбции и плазмафереза. По данным литературы, эти методы лечения приводят к снижению титра АТ в среднем на 20% (Маршания З.С., 1987; Dau P.C., Lindstrom J.M., Cassel C.K., Denys E.H., et al., 1993), причем отчетливое уменьшение концентрации аутоантител отмечается уже после первого сеанса и достигает максимума после второй и третьей процедуры (Qureshi A., Suri M., 2000). Клиническое улучшение наступает, как правило, после второго или третьего сеанса, а максимальный положительный эффект достигается через 10–15 дней. Однако период улучшения состояния больных после проведенного лечения относительно недолгий и колеблется от 2 недель до 2–3 месяцев (Санадзе А.Г., 2012; Matsuo H., Goto H. et al., 1999; Yeh J. et al., 2007; Ebadi H., Barth D., Bril V., 2013), в связи с чем остается актуальным поиск

дополнительных методов лечения, увеличивающих продолжительность и эффективность его положительного результата.

Также в последнее время все больший интерес проявляется к немедикаментозным методам лечения, которые могут уменьшить потребность в лекарственных средствах, снизить побочные эффекты различных видов терапии, воздействуя при этом на различные стороны патологического процесса. К таким методам лечения можно отнести применение озono-кислородной смеси. (Перетягин С.П., 2003; Конторщикова К.Н. и др., 2005; Густов А.В. и др., 2012; Бояринов Г.А. и др., 2016; Чичкова М.А. и др., 2016). Озон оказывает иммуномодулирующее и детоксикационное действие, способствуя нормализации показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, эндокринных функций, улучшает трофические процессы в органах и тканях (Viebahn-Hansler R., 1999; Dehmlow R., Jungmann M-Th., 2005).

Полученные результаты эффективности различных видов патогенетического лечения являются неоднозначными, так как улучшение клинической картины заболевания может наступить как на фоне неизмененного уровня аутоантител, так и при увеличении их концентрации. При этом клиническое ухудшение может также сопровождаться различными вариантами изменения уровня АТ к АХР, в том числе его снижением (Сиднев Д.В., Санадзе А.Г., Дедаев С.И. и др., 2010; Voltz R., Hohlfeld R., et al., 1991; Psaridi-Linardaki L., Trakas N., Mamalaki A., Tzartos S.J., 2005).

В этой связи актуальной клинической задачей настоящего исследования явилось сопоставление клинического эффекта методов эфферентной терапии и изменения концентрации АТ к АХР в сыворотке крови больных миастенией. Это обстоятельство в свою очередь позволяет обсудить роль аутоантител в патогенезе болезни.

Цель исследования: сопоставить изменение тяжести двигательных расстройств и концентрации аутоантител в сыворотке крови у больных миастенией на фоне применения плазмафереза и озонотерапии.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности течения миастении у пациентов с генерализованной формой заболевания в зависимости от эффективности лечения и изменения уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам.
2. Оценить специфику двигательных расстройств больных миастенией и их обратимость на фоне патогенетического лечения.
3. Провести клинический анализ эффективности плазмафереза и озонотерапии с использованием шкалы количественной оценки двигательных нарушений QMGS, а также изменения тяжести болезни по Международной клинической классификации миастении (MGFA).
4. Исследовать степень клинического улучшения в зависимости от изменения концентрации антител к ацетилхолиновым рецепторам.
5. Провести клинико-иммунологический анализ результатов применения плазмафереза и озонотерапии, а также их комплексного использования.
6. Разработать практические рекомендации по применению озонотерапии, плазмафереза и их сочетания в лечении генерализованной формы миастении.

Научная новизна исследования

Не только оценен клинический эффект плазмафереза, но и впервые показано, что применение этого метода лечения приводит к снижению уровня АТ к АХР у всех включенных в исследование пациентов, тогда как клиническое улучшение состояния отмечается только у 82% больных.

Впервые для лечения миастении предложен метод применения озон-кислородной смеси в виде 10 процедур внутривенного капельного введения. Показано, что озонотерапия приводит к уменьшению концентрации АТ у 53% больных и клиническому улучшению – у 59%.

Сопоставление показателей групп больных миастенией, у которых клиническое улучшение состояния на фоне эфферентной терапии сопровождалось разнонаправленными изменениями концентрации АТ к АХР, не выявило достоверного различия между ними.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные показали, что у 10% больных клиническое улучшение не сопровождалось значимым уменьшением концентрации АТ, а у 9% пациентов она даже увеличилась. В этой связи возникает вопрос о значимости аутоантител к АХР в патогенетических механизмах формирования двигательных расстройств у больных миастенией.

Разработаны практические рекомендации по применению озон-кислородной смеси у больных миастенией в дозе 2000 мкг в 200 мл физиологического раствора в виде 10 внутривенных капельных введений.

На основании полученных результатов определено место озонотерапии в комплексном патогенетическом лечении миастении. Применение озонотерапии в виде монотерапии целесообразно у больных с легкими формами миастении (2А, 2В) до начала лечения глюкокортикоидными препаратами, при миастении средней тяжести со стационарным течением (3А, 3В), у пациентов с выраженными побочными эффектами при длительном применении глюкокортикоидных и иммуносупрессорных препаратов.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы доложены на конференциях кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедры неврологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, а также используются в МБУЗ КДЦ «Здоровье», МБУЗ «Городская больница №8» г. Ростова-на-Дону.

Апробация работы

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Основные научные положения и выводы, описанные в диссертационной

работе, соответствуют паспорту специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ: из них 2 статьи в периодических изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения, а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего ссылки на 83 отечественных и 153 зарубежных источников. Работа содержит 22 таблицы и 39 рисунков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика клинического материала и методов исследования

2.1. Общая характеристика пациентов в исходном состоянии

Для выполнения поставленных целей и задач было проведено наблюдение 60 пациентов с генерализованной формой миастении в возрасте от 21 года до 83 лет, из них мужчин было 16 (27%), женщин – 44 (73%).

Больные миастенией находились на стационарном лечении в клинике неврологии и нейрохирургии РостГМУ и диспансерном наблюдении в поликлинике городской больницы №8 (г. Ростов-на-Дону).

На момент обследования схема терапии всех 60 пациентов включала в себя базовый прием антихолинэстеразных препаратов (АХЭП) в индивидуально подобранных дозах и пероральный прием глюкокортикостероидных препаратов по традиционной схеме: из расчета 1 мг преднизолона на 1 кг массы тела или 0,8 мг метилпреднизолона на 1 кг массы тела в течение минимум 1,5–2 месяцев с последующим постепенным снижением дозы. Длительность и кратность приема АХЭП у каждого пациента была индивидуальной, в зависимости от начала постановки диагноза и тяжести течения заболевания.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты с диагнозом «Миастения», подтвержденным клиническими данными, результатами фармакологического теста и электромиографического исследования нервно-мышечной передачи, а также иммунологическим исследованием концентрации аутоантител к АХР.
2. Отсутствие миастенических, холинэргических и смешанных кризов на момент проведения исследования.
3. Возраст старше 16 лет.

Критерии исключения:

1. Глазная форма миастении.
2. Больные миастенией с наличием тимомы.
3. Активное течение соматических процессов (острый инфаркт миокарда, острый геморрагический инсульт, острое кровотечение, гипертиреоз, тромбоцитопения, судорожные состояния, панкреатит, панкреонекроз, острая алкогольная интоксикация, эпилепсия).
4. Индивидуальная непереносимость озона.

2.2. Клинические методы обследования

Методика обследования включала детальное изучение клинической картины заболевания с оценкой неврологического статуса и лабораторных показателей.

Для оценки степени выраженности и обратимости двигательных расстройств на фоне проводимого лечения были использованы: Международная клиническая классификация (MGFA) и количественная шкала оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS). Обследование проводилось до лечения и через 3–4 дня после курсового лечения на фоне предварительной отмены антихолинэстеразных препаратов не менее чем на 12 часов.

Международная клиническая классификация миастении (шкала MGFA) была разработана в 2000 г. A. Jaretzki и основана на оценке степени тяжести мышечной слабости:

- 1 – изолированная слабость только окулярных мышц;
- 2 – легкая слабость мышц туловища, проксимальных отделов конечностей, а также вовлечение в процесс орофарингеальных мышц;

3 – умеренная слабость мышц туловища, проксимальных отделов конечностей, а также вовлечение в процесс орофарингеальных или дыхательных мышц;

4 – выраженная слабость мышц туловища, проксимальных отделов конечностей, а также вовлечение в процесс орофарингеальных или дыхательных мышц;

5 – интубация или нахождение пациента на искусственной вентиляции легких;

A – бульбарные нарушения отсутствовали; B – бульбарные нарушения присутствовали.

Существенным достоинством MGFA является возможность анализа степени выраженности мышечной слабости с оценкой преимущественности и степени вовлечения в патологический процесс экстраокулярной, бульбарной и туловищной мускулатуры, что облегчает формулировку диагноза.

Для объективной оценки степени (от 0 до 3) вовлечения в патологический процесс разных мышц (глазодвигательных, бульбарных, мимических, дыхательных, проксимальных и дистальных мышц конечностей, а также мышц шеи) в настоящем исследовании была использована шкала QMGS (см. таблицу 1), предложенная R. J. Varohn и соавт. в 1998 г. Для выполнения исследования необходимо иметь секундомер, динамометр, спирометр, а также ½ стакана воды для объективизации нарушений глотания.

Таблица 1. Шкала количественной оценки тяжести клинических проявлений миастении

| Предмет исследования | Отсутствует | Умеренный | Средний | Тяжелый |
|---|--------------------------|--|---|---------------------------------------|
| Стадия | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Диплопия при боковом взгляде влево или вправо (1 круг), секунды | 61 | 11-60 | 1-10 | Спонтанно |
| Птоз (взгляд вверх), секунды | 61 | 11-60 | 1-10 | Спонтанно |
| Мышцы лица | Нормальное закрытие века | Полное, слабое, некоторое сопротивление | Полное, без сопротивления | Неполное |
| Глотание 4 унций воды (1/2 чашки) | Нормальное | Минимальное покашливание или прочистка горла | Тяжелое кашлянье, удушье или носовая регургитация | Не может глотать (тест не проводится) |
| Разговор после счета вслух от 1 до 50 (начало дизартрии) | Отсутствует на 50 | Дизартрия на 30-49 | Дизартрия на 10-29 | Дизартрия на 9 |

| | | | | |
|--|-----------|--------|-------|-----|
| Вытягивание правой руки (90 градусов сидячее положение), секунды | 240 | 90-239 | 10-89 | 0-9 |
| Вытягивание левой руки (90 градусов сидячее положение), секунды | 240 | 90-239 | 10-89 | 0-9 |
| Жизненная емкость легких, % от должного | ≥ 80 | 65-79 | 50-64 | <50 |
| Динамометрия пр.руки, кгВ | | | | |
| Мужчины | ≥ 45 | 15-44 | 5-14 | 0-4 |
| Женщины | ≥ 30 | 10-29 | 5-9 | 0-4 |
| Динамометрия лев.руки, кгВ | | | | |
| Мужчины | ≥ 35 | 15-34 | 5-14 | 0-4 |
| Женщины | ≥ 25 | 10-24 | 5-9 | 0-4 |
| Подъем головы (в положении лежа на спине 45 градусов), секунды | 120 | 30-119 | 1-29 | 0 |
| Вытягивание правой ноги (в положении лежа на спине 45 градусов), секунды | 100 | 31-99 | 1-30 | 0 |
| Вытягивание левой ноги (в положении лежа на спине 45 градусов), секунды | 100 | 31-99 | 1-30 | 0 |

В зависимости от времени появления симптома, динамометрического определения силы и спирометрической оценки жизненной емкости легких в числитель дроби вносятся показатели в секундах, килограммах или процентах, а в знаменатель – соответствующая степень тяжести от 0 до 3.

Диапазон изменений варьирует от 0 баллов (отсутствие глазодвигательных и бульбарных нарушений, а также мышечной слабости, что характерно для полной ремиссии) до максимально 39 баллов (грубые бульбарные и глазодвигательные нарушения, дыхательные нарушения, а также мышечная слабость).

Одновременное использование данных шкал в оценке двигательных расстройств у конкретного пациента является оптимальным, поскольку дает объективную информацию о генерализованности, выраженности и обратимости двигательных нарушений на фоне разных методов патогенетической терапии, а также позволяет оценить симптом патологической мышечной утомляемости.

Исследование неврологического статуса больных проводилось на фоне предварительной отмены антихолинэстеразных препаратов не менее чем на 12

часов.

2.3. Фармакологические методы

Для объективной оценки обратимости блока нервно-мышечной передачи проводилась проба с введением прозерина. В основе ее лежит изменение выраженности клинических симптомов. По истечении 12 часов после отмены антихолинэстеразных препаратов проводится клиническое обследование пациентов, затем подкожно вводится 1,5–2 мл (в зависимости от массы тела) 0,05% раствора прозерина. Через 30–60 минут после инъекции клинический осмотр повторяют.

2.4. Иммунологические методы

Концентрацию антител к АХР определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью диагностических тест-систем Bio Vendor Laboratory Medicine, Inc., Acetylcholine Receptor Autoantibody ELISA (Чехия). Повышенным титром антител к ацетилхолиновым рецепторам считалось значение, превышающее 0,50 нмоль/л. Исследование содержания антител осуществлялось до и после курсового лечения.

2.5. Методы лечения

Лечение проводилось на основе информированного добровольного согласия больного согласно п. 4.6.1. Приказа №163 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Курсовое лечение озono-кислородной смесью проводилось у 32 пациентов (22 женщины и 10 мужчин) в возрасте от 21 года до 83 лет (в среднем $54,1 \pm 18,2$ года) с генерализованной формой миастении.

Терапевтические дозы озона, введенные парентерально, дают иммуномодулирующий эффект. Это послужило главным основанием для применения озонотерапии в лечении пациентов с миастенией. В данной работе мы применяли методику, включавшую ежедневные внутривенные капельные инфузии озонированного физиологического раствора в стандартных флаконах по 200 мл с концентрацией озона в жидкости 2000 мкг/мл. Время насыщения 0,9% физиологического раствора составляло 10 минут. Так как находящийся в растворе

озон достаточно быстро распадается, озонирование физиологического раствора проводилось непосредственно перед введением пациенту. Курс лечения состоял из 10 процедур. Озоно-кислородная терапия осуществлялась с помощью аппарата АОТ-Н-01-Арз-01/1 ТУ 9444-001-07513518-97 (ОАО "Арзамасский приборостроительный завод", Россия, Арзамас).

Лечение с применением плазмафереза проводилось у 28 пациентов (22 женщины и 6 мужчин) в возрасте от 21 года до 76 лет (в среднем $47,7 \pm 16,3$ года) с генерализованной формой миастении. Плазмаферез выполняли с помощью плазмосепаратора крови MCS + «Haemonetics» (США) в режиме протокола PPP (получение плазмы, обедненной лейкоцитами). В среднем у каждого пациента с миастенией было проведено 3–4 процедуры с интервалом 1–3 дня.

Для решения задач, поставленных в начале исследования, все 60 пациентов в зависимости от вида назначенного комбинированного лечения были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 32 пациента, получавшие базовую медикаментозную терапию (антихолинэстеразные и кортикостероидные препараты) и озоно-кислородную терапию; 2-ю группу составили 28 больных миастенией, получавших базовую медикаментозную терапию и плазмаферез, из них 16 пациентов находились на комбинированном лечении, включавшем базовую медикаментозную, плазмаферез и озонотерапию.

Все группы больных по основным клиническим и параклиническим параметрам были сопоставимы.

Общая продолжительность курса лечения составила 14–31 день.

2.6. Статистическая обработка материала

Полученные в результате исследований данные статистически обрабатывались на персональном компьютере ПЭВМ IBM PC/AT с применением пакета статистических программ. Использовались различные методы параметрической и непараметрической статистики: множественная корреляция, критерии Фишера, Стьюдента, Бонферони, Пирсона, хи-квадрат. Определялись средние величины вариационного ряда (средняя арифметическая, среднее квадратическое отклонение). Достоверность различий результатов исследований (p) определялась вычислением критерия Стьюдента–Фишера

(t). Различие между средними величинами считалось статистически достоверным при уровне значимости меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные в настоящем исследовании, позволяют обсудить ряд вопросов, связанных с патогенезом миастении, а также возможность и целесообразность применения методов экстракорпоральной иммунокоррекции в лечении этого заболевания. В первую очередь это относится к роли аутоантител к АХР в патогенезе миастении. По данным большинства авторов, при генерализованной форме миастении антитела к ацетилхолиновым рецепторам являются основной антигенной мишенью и выявляются примерно в 85% случаев (Санадзе А.Г. и др, 2003; Сиднев Д.В., Карганов М.Ю., 2006; Kennel P.F. et al., 1995; Lindstrom J., 2000). При этом тяжесть клинических проявлений миастении не имеет четкой корреляции с уровнем антител (Гехт Б.М., Ланцова В.Б., Сепп Е.К., 2003; Сиднев Д.В. и др. 2006; Санадзе А.Г. и др. 2012; Lindstrom J., 1997; Aurangzeb S. et al., 2009). Вместе с тем показано, что в большинстве случаев клиническое улучшение сопровождается снижением уровня антител на 20–50% от исходного на фоне лечения глюкокортикоидными и иммуносупрессорными препаратами, а также в отдаленный период после хирургического лечения, связанного с удалением вилочковой железы (Ветшев П.С. и др., 2012; Дедаев С.И. и др, 2013). С другой стороны, улучшение состояния больных может быть не связано с уменьшением концентрации антител. Так, в исследовании, проведенном В.Н. Никишовым и соавт. (2012), показано, что у 21 больного миастенией в раннем послеоперационном периоде, через 1 месяц после тимэктомии уровень антител к ацетилхолиновым рецепторам в сыворотке крови был выше после оперативного вмешательства по сравнению с таковым до операции. Эти изменения не зависели от степени клинического улучшения после тимэктомии.

В этой связи актуальной задачей настоящего исследования явилось сопоставление количественного изменения клинических симптомов по данным QMGS и тяжести заболевания по шкале MGFA с концентрацией антител к ацетилхолиновым рецепторам в сыворотке крови у больных с генерализованной

формой миастении на фоне применения плазмафереза и озонотерапии. Важно подчеркнуть существенное различие между методами лечения, первый из которых направлен на удаление антител из сыворотки крови, а второй оказывает иммунокорригирующее, дезинтоксикационное, реокорригирующее, регенерирующее действие на организм. Полученные данные позволяют обсудить роль аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам в патогенезе болезни, а также оценить эффективность применения озонированного физиологического раствора в виде монотерапии и в комбинации с плазмаферезом.

Проведенное исследование состояло из двух основных этапов. Первый этап включал изучение клинической эффективности плазмафереза, озono-кислородной терапии и совместного их применения. Второй этап представлял собой анализ динамики уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам на фоне вышеперечисленных методов эфферентной терапии.

Из 60 пациентов с генерализованной формой миастении, включенных в исследование, 70% составляли больные с ранним началом заболевания (55% женщин и 15% мужчин), позднее начало отмечено у 30% (18% женщин и 12% мужчин).

Основной пик заболеваемости миастенией у женщин в 48% случаев приходился на молодой возраст – от 21 года до 30 лет, у мужчин – от 41 года до 50 лет, составив 31%. Таким образом, частота встречаемости миастении в молодом возрасте значительно выше у женщин (48%), чем у мужчин (19%). По данным ряда авторов, больные с поздним началом заболевания (старше 60 лет) составляют около 20,5% от всех пациентов с аутоиммунной миастенией (Schon F. et al., 1996; Antonini G. et al., 1996; Billre-Turc F. et al., 1997; Aarli J.A. et al., 1998; Evoli A. et al., 2000; Weizer J. S. et al., 2001; Kapinas K. et al., 2003; Stacy S. et al., 2003).

Полученные результаты изучения пациентов с миастенией по возрасту дебюта заболевания и полу соответствуют данным литературы о существовании двух возрастных пиков заболеваемости: значительное преобладание женщин в молодом возрасте 20–30 лет и практически равное соотношение при дебюте

заболевания в пределах от 40 до 50 лет (Кузин М.И, Гехт Б.М., 1996; Санадзе А.Г., 2012; Drachman D., 1987; Aarli J.A. et al., 1999; 2003; Vincent A., et al., 2003).

Из 60 больных миастенией, включенных в исследование, чаще выявлялись пациенты со средней степенью тяжести (3В) заболевания с наличием бульбарных расстройств (35%), значительно реже (3%) – больные с тяжелой миастенией (4В). По результатам клинического тестирования, наиболее часто отмечалась слабость мышц верхних конечностей (90%), относительно реже – дыхательные расстройства (48%). По данным ряда авторов, у большинства пациентов с ранним началом миастении также выявляется снижение силы в мышцах туловища и конечностей с преобладанием мышечной слабости в трехглавой мышце плеча (60%) при относительно редком поражении дыхательных мышц (20%) (Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., и др., 2006).

Определение клинической эффективности проведенной терапии

Изучение клинической эффективности плазмафереза

Данные литературы свидетельствуют о положительном влиянии плазмафереза в комплексной терапии миастении (Лобзин В. и др., 1986; Маршания З.С., и др., 1987; Кузин М. И., Гехт Б. М., 1996; Телецов М.К., 1999; Thorlacius S. et al., 1988; Szobor A., 1990; Yeh J.H. et al., 2001). Плазмаферез эффективен примерно у 75–80% больных. Несмотря на то что этот метод способствует удалению циркулирующих аутоантител и провоспалительных цитокинов, положительный клинический результат в некоторых случаях при этом может отсутствовать (Heininger K. et al., 1986; Ebadi H., Barth D., Bril V., 2013).

Согласно данным, полученным в ходе настоящего исследования, у 82% больных миастенией после проведения плазмафереза наблюдался положительный клинический эффект. После проведения лечения средний показатель QMGS во всех группах уменьшался в диапазоне от 1,4 до 49%, при этом наибольшее уменьшение отмечалось в группах с более легким течением болезни (2А, 2В). Выявлено, что уменьшение суммарного показателя QMGS от 2 до 5 баллов от исходных значений не приводит к достоверному клиническому улучшению с

изменением степени тяжести по шкале MGFA. Так, у половины больных миастенией наблюдалось снижение суммарного показателя QMGS на 2, 4, 5 баллов соответственно от исходных значений без изменения степени тяжести по шкале MGFA. В то время как у другой половины пациентов отмечалось снижение суммарного показателя QMGS на 4 балла и 5 баллов от исходных значений, но с выраженным улучшением клинической картины и с изменением степени тяжести по шкале MGFA. Уменьшение суммарного показателя QMGS на 6–15 баллов от исходных значений сопровождалось выраженным улучшением клинической картины миастении с изменением степени тяжести по шкале MGFA, что составило 68% пациентов в нашем исследовании.

По шкале MGFA отмечалось увеличение количества больных в группе с более легкими формами заболевания – с 12 (43%) до 26 (93%) и уменьшение количества больных миастенией, относящихся к группам 2В, 3А, 3В, 4А и 4В, – на 33 – 87,5%, что соответствует данным, представленным в научной литературе (рис. 1).

По оси абсцисс – степень выраженности клинических проявлений миастении (по MGFA); по оси ординат – количество пациентов.

Из 23 больных миастенией с клиническим эффектом у 4 наблюдалось выраженное клиническое улучшение в виде уменьшения тяжести заболевания на 1 градацию по MGFA с регрессом бульбарных расстройств. У 19 человек отмечалась умеренно выраженная компенсация двигательных нарушений. Из них у 7 пациентов с легкими проявлениями миастении зафиксировано клиническое улучшение только в виде регресса бульбарных симптомов (с 2В до 2А). У остальных 12 человек была положительная клиническая динамика в виде снижения степени тяжести заболевания на 1 градацию по MGFA.

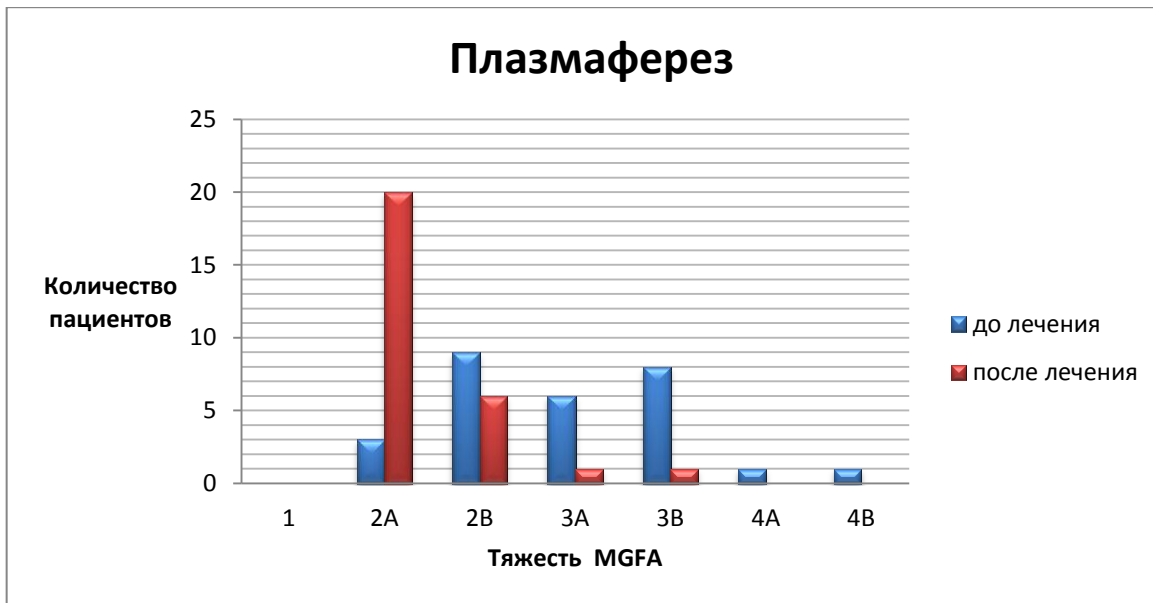


Рис. 1. Тяжесть миастении у 28 пациентов до и после проведения курса плазмафереза

Отсутствие эффекта по шкале MGFA у 5 человек с миастенией связано с тем, что у них изначально была легкая степень тяжести заболевания (2A; 2B).

Так как у пациентов с миастенией на фоне проведения плазмафереза наблюдалось выраженное клиническое улучшение с изменением степени тяжести по шкале MGFA, представлялось интересным проанализировать, оказывает ли плазмаферез специфическое действие на определенные группы мышц при генерализованной форме миастении.

Анализ показал, что клиническое улучшение на фоне лечения не сопровождается преимущественным влиянием на какие-либо определенные мышечные группы.

Изучение клинической эффективности озонотерапии при миастении

В имеющейся научной литературе отсутствуют данные о применении озонотерапии при миастении. Учитывая вышеперечисленные лечебные свойства озона, исследование клинической и иммунологической эффективности озонотерапии при генерализованной форме заболевания представляло особый интерес.

В настоящем исследовании был проведен сравнительный анализ показателей по шкале QMGS и тяжести миастении по MGFA до и после проведения курса озонотерапии у 32 больных миастенией, который показал, что у 59% пациентов наблюдается положительная клиническая динамика. Средний показатель QMGS после проведенной терапии во всех группах уменьшался в диапазоне 5–55%. У 41% пациентов уменьшение суммарного показателя QMGS на 1–4 балла от исходных значений не привело к достоверному улучшению клинической картины с изменением степени тяжести по шкале MGFA. У 59% пациентов уменьшение суммарного показателя QMGS на 5–12 баллов от исходных значений привело к выраженному улучшению клинической картины с изменением степени тяжести по шкале MGFA.

По классификации MGFA, увеличилось количество больных в группах с более легкими формами заболевания (2А и 2В) с 25 до 72%, и уменьшилось количество больных в группах с более тяжелыми формами (3А, 3В, 4А и 4В) примерно в 2 раза (50 – 69%). Среди больных миастенией с положительным лечебным эффектом, сопровождавшимся изменением степени тяжести, преобладали пациенты со средней тяжестью заболевания (3А; 3В). Из всех 19 пациентов с клиническим эффектом, у 1 больного наблюдалось выраженное клиническое улучшение в виде уменьшения тяжести болезни на 2 градации по шкале MGFA – с 4В до 2В. У 18 человек отмечалась умеренно выраженная компенсация двигательных нарушений. Из них у 2 пациентов с легкими проявлениями миастении зафиксировано клиническое улучшение с регрессом бульбарных расстройств (с 2В до 2А). У остальных 15 больных было снижение степени тяжести заболевания на 1 градацию по MGFA.

Клиническое улучшение после озонотерапии отсутствовало преимущественно у пациентов с бульбарными нарушениями умеренной (2В) и средней (3В) степени тяжести миастении.

Анализ показал, что клиническое улучшение на фоне озонотерапии не сопровождается ее преимущественным влиянием на какие-либо определенные группы мышц (рис. 2).

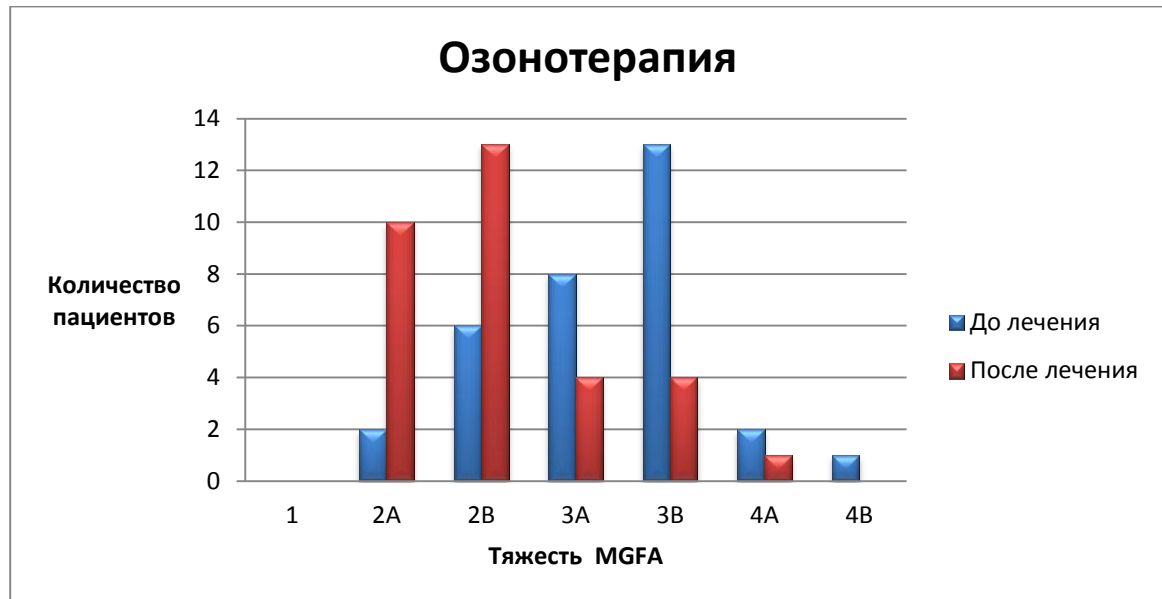


Рис. 2. Тяжесть миастении у 32 пациентов до и после проведения курса озонотерапии

По оси абсцисс – степень выраженности клинических проявлений миастении (по MGFA); по оси ординат – количество пациентов.

Изучение клинической эффективности совместного применения плазмафереза и озонотерапии

После дополнительного проведения озонотерапии только у 6% пациентов отмечалось улучшение клинической картины заболевания по шкале MGFA с увеличением количества пациентов с более легкой формой течения миастении с 87 до 94% и уменьшением количества пациентов с более тяжелым течением (3A). В результате совместного применения плазмафереза и озонотерапии у 81% пациентов с миастенией отмечалась положительная клиническая динамика по шкале MGFA с уменьшением количества больных миастенией, относящихся к группам 2B, 3A, 3B, 4A и 4B.

На фоне дополнительного применения озонотерапии после плазмафереза средний показатель QMGS во всех группах уменьшался в диапазоне 20–52%, преимущественно в группе 2A и 3A.

Анализ показал, что при дополнительном применении озонотерапии после плазмафереза отсутствует значительная разница по клинической эффективности лечения. Это, возможно, связано с наличием изначально более легких форм у

пациентов, которым проводили дополнительно озонотерапию, по сравнению с группой, в которой проводился плазмаферез.

Проведен сравнительный анализ по количественной шкале оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS) до и после курса плазмафереза и после дополнительного применения озонотерапии. Таким образом, уменьшение суммарного показателя QMGS в диапазоне 2–6 баллов не приводит к достоверному улучшению клинической картины заболевания с изменением степени тяжести по шкале MGFA.

Так, после проведения плазмафереза у 4 больных миастенией наблюдалось уменьшение суммарного показателя QMGS на 2, 5 и 6 баллов от исходных значений без изменения степени тяжести по шкале MGFA, а у 2 других пациентов отмечалось снижение суммарного показателя QMGS на 5 баллов от исходных значений, но с выраженным улучшением клинической картины и изменением степени тяжести по шкале MGFA.

После проведения курса плазмафереза уменьшение суммарного показателя QMGS в диапазоне 7–15 баллов от исходных значений достоверно приводит к выраженному улучшению клинической картины с изменением степени тяжести по шкале MGFA у пациентов с миастенией. Так, сравнительный анализ показал, что выраженное улучшение наблюдалось у 62% пациентов с миастенией.

После дополнительного проведения озонотерапии снижение суммарного показателя QMGS в диапазоне от 1 до 6 баллов не приводит к достоверному улучшению клинической картины с изменением степени тяжести по шкале MGFA.

Так, у 94% больных миастенией наблюдалось уменьшение суммарного показателя QMGS на 1–6 баллов от исходных значений без изменения степени тяжести по шкале MGFA и только у 6% отмечалось снижение суммарного показателя QMGS на 5 баллов от исходных значений, но с выраженным улучшением клинической картины и изменением степени тяжести по шкале MGFA, что, вероятно, связано с увеличением числа более легких форм заболевания после проведения плазмафереза.

Изучение динамики уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам на фоне плазмафереза, озон-кислородной терапии и совместного их применения

По данным различных авторов, плазмаферез на фоне клинического улучшения приводит к снижению уровня антител в среднем на 25% (Dau P.C., Lindstrom J.M. et al., 1993). В литературе представлены данные, указывающие на улучшение состояния при миастении после обменного плазмафереза, когда уровень титра антител к АХР не снижался (Newsom-Davis J., 1979). Кроме того, положительный эффект от применения плазмафереза у пациентов с миастенией может отмечаться и при отсутствии в сыворотке крови антител к АХР постсинаптической мембраны (Mossman S. et al., 1986; Thorlacius S. et al., 1988). Это позволяет многим авторам предположить, что причина положительного воздействия этого метода не ограничивается лишь выведением антител к АХР постсинаптической мембраны и может быть обусловлена удалением лимфоцитов, медиаторов воспаления, тимусных гормонов или какого-нибудь другого неуточненного фактора крови больных миастенией (Rowland L.P., 1980; Thorlacius S. et al., 1988). Имеются данные о том, что границей ожидаемого улучшения является снижение уровня антител более чем на 20%. Уменьшение концентрации антител на 50% и более, как правило, ассоциируется с отчетливым клиническим улучшением. Клиническое улучшение, ассоциированное с незначительным (менее 20%) снижением уровня антител, может указывать на неблагоприятный прогноз течения болезни с возможным возникновением рецидива или эксацербации миастении (Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Карганов М.Ю., 2006).

Наше исследование показало снижение уровня АТ в диапазоне 13– 96% у всех 28 (100%) пациентов, получавших курс плазмафереза.

Изучение динамики уровня АТ на фоне озонотерапии показало, что из 32 человек у 53% наблюдалось его снижение с колебаниями от 6 до 95%, у 16% пациентов – повышение с колебаниями от 8 до 21%, а у 31% пациентов отсутствовало значимое изменение уровня АТ (с колебаниями до 5% в сторону повышения или понижения).

Изучение динамики содержания АТ на фоне проведения комбинированного лечения показало, что после дополнительного применения озонотерапии у 50% больных отмечалось снижение уровня АТ с колебаниями от 7 до 23%, у 12,5% – повышение с колебаниями от 6 до 33%, а у 37,5 % пациентов – отсутствовало значимое изменение уровня АТ (с колебаниями до 5% в сторону повышения или понижения).

У всех 28 пациентов, которым проводили только плазмаферез, было выявлено снижение концентрации АТ, однако клиническое улучшение при этом наблюдалось только у 82% больных.

Из 32 пациентов, которым проводили только озонотерапию, клиническое улучшение со снижением уровня АТ наблюдалось у 41% больных, клиническое улучшение с увеличением уровня АТ – у 9%, с отсутствием его изменений – еще у 9%. Отсутствие клинического улучшения со снижением уровня АТ наблюдалось у 12% пациентов, с увеличением уровня АТ к АХР – у 7%, без изменения содержания АТ на фоне проводимой терапии – у 22% больных.

Из 16 пациентов, которым проводили первоначально плазмаферез, у 75% снижение уровня АТ к АХР сопровождалось клиническим улучшением, у 25% пациентов – не сопровождалось клиническим улучшением по шкале MGFA.

При этом проведение озоно-кислородной терапии после плазмафереза сопровождалось в 50% случаев дополнительным уменьшением содержания АТ, несмотря на незначительную клиническую эффективность в данной группе, что связано, вероятно, с увеличением числа более легких форм после плазмафереза.

Отсутствие корреляции между клиническим эффектом и степенью снижения концентрации АТ к ацетилхолиновым рецепторам на фоне проведенного лечения свидетельствует об активации дополнительных механизмов оптимизации нервно-мышечного проведения.

ВЫВОДЫ

1. Применение методов плазмафереза и озонотерапии приводит к клиническому улучшению, подтверждаемому изменением количественной оценки двигательных расстройств по QMGs и тяжести миастении по MGFA у 82 и 59%

больных соответственно.

2. Клинический эффект методов эфферентной терапии подтверждается снижением концентрации антител к ацетилхолиновым рецепторам у всех больных после проведения плазмафереза и у 53% больных после озонотерапии.

3. У 18% пациентов клиническое улучшение сопровождалось повышением уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам или отсутствием его изменений, причем выраженность клинического эффекта не отличалась от таковой в группе больных с уменьшением уровня антител.

4. Выраженность клинического эффекта по изменениям показателей QMGS не зависит от степени снижения концентрации антител к ацетилхолиновым рецепторам.

5. Использование озонотерапии после проведения плазмафереза сопровождалось дополнительным клиническим улучшением у 6% больных и снижением уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам у большинства (50%) пациентов.

6. Отсутствие корреляции между клиническим эффектом и степенью снижения концентрации антител к ацетилхолиновым рецепторам на фоне проведенного лечения свидетельствует об активации дополнительных компенсаторных механизмов оптимизации нервно-мышечного проведения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Плазмаферез является методом, необходимым при подготовке больных к хирургическому лечению, а также перед началом глюкокортикоидной и иммуносупрессорной терапии. Наиболее целесообразно применение плазмафереза при угрозе развития смешанного криза. Плазмаферез может быть использован при стационарном течении миастении в период эксацербации болезни.

Применение озоно-кислородной смеси наиболее оправдано у пациентов с легкими формами миастении до начала глюкокортикоидной терапии и в период подготовки к хирургическому лечению, у больных миастенией средней тяжести со стационарным течением для возможности уменьшения дозы глюкокортикоидных и иммуносупрессорных препаратов, а также снижения побочных эффектов

последних. Озоно-кислородную смесь следует вводить в виде внутривенных капельных инъекций, курсом, состоящим из 10 ежедневных процедур.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дрозд О. А. Исследование динамики клинического и молекулярного фенотипа при миастении на фоне оптимизированного и комбинированного режима лечения [Текст] / О. А. Дрозд, В. В. Ефремов, М. Г. Романцов, И. В. Сарвилина // **Вестник РАМН**. – 2013. – № 5. – С. 60–64.

2. Дрозд О. А. Эффективность озонотерапии и цитофлавина в комплексном лечении миастении [Текст] / О. А. Дрозд, В. В. Ефремов, И. В. Дударев // **Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова**. – 2013. – 113 (1). – С. 46–49.

3. Дрозд О. А. Опыт применения окислительной терапии в комплексном лечении миастении при патологии невынашивания беременности [Текст] / О. А. Дрозд, В. В. Ефремов, И. В. Дударев // **Главный врач Юга России**. – 2013. – 4 (35). – С. 29–31.

4. Дрозд О. А. Оптимизация патогенетического лечения пациентов с генерализованной и глазной формами миастении [Текст] / О. А. Дрозд, В. В. Ефремов, И. В. Дударев // **Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы : материалы международной научной Интернет-конференции**. – М, 2013. – С. 95–104.

5. Дрозд О.А., Алгоритм дифференциальной диагностики миастении и миастенического синдрома [Текст] / О. А. Дрозд, А. А. Абдулмуслимова // **Материалы 65-й итоговой научной практической конференции молодых ученых Ростовского государственного медицинского университета**. – М., 2011. – С. 204–205.

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АТ – антитела

АХ – ацетилхолин

АХР – ацетилхолиновый рецептор

АХЭП – антихолинэстеразные препараты

ИЛ – интерлейкин

ИФ – интерферон

ПКП – потенциал концевой пластинки

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген

MGFA – Международная клиническая классификация миастении

MRC – шкала оценки мышечной силы

MuSK – мышечная специфическая тирозинкиназа

QMGS – количественная шкала оценки тяжести миастении

RyR – рианодиновый рецептор