

МИАСТЕНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

О. Лапшина,
К. Комшина,
Е. Антипенко, доктор медицинских наук,
А. Густов, доктор медицинских наук, профессор
 Нижегородская государственная медицинская академия
E-mail: olga-med@list.ru

Миастения – тяжелое заболевание, являющееся следствием аутоиммунного антителообусловленного нарушения нервно-мышечной синаптической передачи. Высокая распространенность заболевания, тяжесть его клинических проявлений и нестабильность состояния пациентов даже на фоне терапии обуславливают актуальность разработки оптимальной терапевтической стратегии ведения таких больных.

Представлены современные подходы к лечению миастении. Подробно описаны варианты консервативной терапии, возможности хирургического вмешательства. Приведены данные о применении при миастении озонотерапии.

Ключевые слова: неврология, миастения, лечение миастении, озонотерапия при миастении.

Миастения – хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание, характеризующееся нарушением нервно-мышечной передачи вследствие образования аутоантител к различным аутоантигенным эпитопам периферического нейромускульного аппарата. Клинически миастения проявляется слабостью и патологической мышечной утомляемостью [1].

Распространенность миастении – 17,5–20,3 на 100 тыс. населения, причем численность больных ежегодно увеличивается на 5–10% [1, 2]. При миастении нередко наступает инвалидизация, существенно снижается качество жизни. Особую опасность представляют миастенические и холинергические кризы, которые характеризуются тяжелым течением и высокой летальностью. В связи с этим проблемы лечения миастении имеют высокую медико-социальную значимость.

Ключевой симптом миастении – наличие патологической мышечной утомляемости с вовлечением в патологический процесс окулярной, бульбарной и скелетной мускулатуры. К патогномичным клинико-физиологическим маркерам миастении относятся:

- синдром мышечной слабости и патологической мышечной утомляемости;
- драматическая реакция на ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ);
- избирательное поражение отдельных мышечных групп;
- ремиттирующее течение;
- положительный результат декремент-теста при электронной миографии.

Стратегии лечения миастении включают в себя применение **консервативных и хирургических методов**. При выборе лечения исходят из принципов этапности лечебных мероприятий, комплексного подхода (симптоматическая и патогенетическая терапия), а также степени декомпенсации процесса [1].

К **консервативным** терапевтическим стратегиям относят **симптоматическое лечение** и **иммунотерапевтические методы** воздействия.

Симптоматическая терапия, по сути являющаяся **компенсирующей**, направлена на улучшение нервно-мышечной передачи и предусматривает применение ИАХЭ. Их клиническая эффективность подтверждена данными электрофизиологических исследований, однако широкое применение ИАХЭ в лечении миастении базируется на результатах только неконтролируемых нерандомизированных исследований, а также серии клинических наблюдений, что соответствует уровню доказательности С [3]. Это связано с тем, что по этическим соображениям плацебоконтролируемые исследования клинической эффективности этих препаратов при миастении не проводятся.

Как метод симптоматической терапии широко используется длительный пероральный прием ИАХЭ пиридостигмина бромид (калимина). Его применение могут ограничивать имеющиеся побочные холинергические эффекты, которые, однако, при пероральном приеме возникают только при дозах >300 мг/сут (>5 таблеток в день). Наиболее частые системные побочные эффекты – диарея и абдоминальные боли (30% случаев), слюнотечение (6%), потливость (4%), брадикардия и атриовентрикулярная блокада (1%) [4].

В случае резкой декомпенсации заболевания (миастенический криз) препарат может вводиться внутривенно в дозе до 24 мг/сут, но только в условиях отделения интенсивной терапии при непрерывном мониторинге жизненно важных функций. Это связано с тем, что при внутривенном применении высока вероятность развития выраженных проявлений холинергической интоксикации. При непереносимости бромидов вместо пиридостигмина бромид может использоваться амбениония хлорид (оксазил) внутрь в суточной дозе от 5 до 75 мг. В комбинации с калимином применяют 0,05% раствор прозерина (неостигмин) – 1–2 мл подкожно при невозможности глотания и в острых ситуациях. Продолжительность действия – 2–4 ч.

Эффективность ИАХЭ значительно повышается при совместном приеме препаратов калия и калийсберегающих диуретиков. Препараты калия улучшают синтез ацетилхолина и синаптическую передачу, пролонгируют действие ИАХЭ. Калия хлорид назначают на всех этапах лечения в порошке или таблетках (по 1,0 г 3 раза в сутки). Из калийсберегающих диуретиков предпочтителен верошпирон (спиронолактон). Препарат принимают внутрь постоянно по 25 мг 3–4 раза в день.

Иммунотерапия направлена на коррекцию иммунологических расстройств, т.е. воздействует на ведущее звено патогенеза миастении. Для достижения иммуносупрессии в качестве медикаментозной терапии применяют как глюкокортикостероиды (ГКС), цитостатики, внутривенное введение иммуноглобулинов (ВВИГ), так и методы экстракорпоральной иммунокоррекции (плазмаферез, иммуноадсорбция).

Преднизолон, метилпреднизолон и азатиоприн (имуран) – препараты 1-й линии для достижения иммуносупрессии при миастении, что связано с высоким уровнем доказательности их эффективности. Показано, что у пациентов с глазной формой миастении на фоне применения иммуносупрессивной терапии замедляется скорость прогрессирования заболевания и снижается частота генерализации процесса [5, 6]. Ретроспективные исследования показали, что применение преднизолона или метилпреднизолона при миастении в 70–80% случаев приводит к стойкому клиническому улучшению длительностью от нескольких недель до нескольких

месяцев [4]. В первые дни после начала приема ГКС часто отмечается кратковременное клиническое ухудшение в виде нарастания миастенических симптомов, которое в большей степени может проявляться у пациентов с ярковыраженным поражением бульбарной группы мышц. Это — следствие прямого мембраноповреждающего эффекта ГКС [7].

В настоящее время в клинической практике используют 3 варианта дозирования ГКС: 1-й вариант предусматривает начало терапии с 10–20 мг преднизолона в сутки с последующим увеличением дозы на 5 мг в день каждую неделю до наступления стойкой ремиссии (средняя доза — 1 мг/кг/сут). Преимущество данного метода — предотвращение преходящего клинического ухудшения в виде нарастания миастенических симптомов в первые дни лечения. К недостаткам этого варианта относят медленное клиническое улучшение.

При 2-м варианте сочетают изначально достаточно высокие дозы преднизолона (1,0–1,5 мг/кг/сут) с цитостатиками (азатиоприн, метотрексат). При достижении клинической ремиссии начинают снижение дозы преднизолона на 5 мг/сут каждые 4 нед. Преимущество 2-го варианта — быстрое клиническое улучшение. Однако примерно у 10% больных в начале лечения наблюдается клиническое ухудшение в виде нарастания миастенических симптомов [7].

Может использоваться и внутривенная пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500–2000 мг/сут в течение 3–5 дней с последующим переходом на пероральный прием ГКС в индивидуальных дозировках из расчета 1,0–1,5 мг/кг/сут с постепенным снижением дозы при стабилизации состояния [8]. При этой схеме лечения возможно временное клиническое ухудшение в виде нарастания миастенических симптомов. Ухудшение состояния может быть вызвано и острой стероидной миопатией. В связи с этим внутривенная пульс-терапия используется преимущественно при миастеническом кризе и предпочтительно — в сочетании с плазмаферезом, иммуноадсорбцией или ВВИГ в условиях отделения интенсивной терапии.

Частота и тяжесть побочных эффектов при применении ГКС зависят от длительности их приема и кумулятивного эффекта вводимого препарата. Частота и тяжесть побочных эффектов больше у пациентов с сахарным диабетом и высоким риском развития остеопороза.

При достижении стабильной клинической ремиссии возможно постепенное снижение дозы иммуносупрессивных препаратов. Большинству пациентов требуется пожизненное иммуносупрессивное лечение, что, к сожалению, способствует развитию оппортунистических инфекций, лимфом и других тяжелых побочных эффектов.

К препаратам 1-й линии при иммуносупрессивной терапии, помимо ГКС, относят азатиоприн, который наиболее часто применяется для лечения миастении. Лечение начинают с дозы 2–3 мг/кг/сут, при наступлении ремиссии ее снижают до 1 мг/кг/сут. Положительного результата лечения можно ожидать не ранее чем через несколько месяцев. Наиболее эффективно сочетание азатиоприна и преднизолона, так как при этом достигается более длительная ремиссия и меньше побочных эффектов, чем при монотерапии азатиоприном [9].

Другие иммуносупрессивные препараты могут применяться при наличии противопоказаний к препаратам 1-й линии или их непереносимости, а также при недостаточной эффективности адекватно проведенной терапии препаратами 1-й линии. Следует учесть, что резкое прекращение иммуносупрессивной терапии, особенно при клинически нестабильных ситуациях, может вызвать значительное усиление миастенических симптомов вплоть до развития миастениче-

ского криза. К иммунодепрессантам 2-й линии относят циклоспорин А (сандиммун-неорал), метотрексат, микофенолат мофетил (селлсепт) и такролимус. Уровень доказательности эффективности при миастении препаратов 2-й линии ниже, чем препаратов 1-й линии.

Так, эффективность циклоспорина А при миастении доказана только в 1 плацебоконтролируемом клиническом исследовании с уровнем доказательности I [10]. Циклоспорин А применяется в сочетании с ГКС в начальной дозе 3–4 мг/кг/сут с последующим снижением дозы до 2,0–2,5 мг/кг/сут. Клинический эффект циклоспорина А наступает быстрее, чем азатиоприн, как правило — в течение 4–6 нед. Однако циклоспорин А имеет больше побочных эффектов: активация условно-патогенной инфекции, миелосупрессия, гиперплазия слизистой десен и желудочно-кишечные расстройства, а также нефротоксичность с гиперкалиемией и артериальной гипертензией.

Метотрексат в течение нескольких десятилетий использовался для лечения миастении. Он ингибирует синтез ДНК, РНК и белков и таким образом снижает пролиферацию лимфоцитов. Несмотря на длительное использование метотрексата у пациентов с миастенией, контролируемые клинические исследования с его применением до последнего времени отсутствовали. Проведенное недавно сравнительное исследование эффективности метотрексата в дозе 17,5 мг в неделю и азатиоприна в дозе 2,5 мг/кг/сут у пациентов с генерализованной миастенией продемонстрировало терапевтическую эквивалентность исследованных препаратов в течение 2 лет лечения. Благодаря менее выраженному взаимодействию метотрексата с другими лекарственными средствами он может быть предпочтительнее циклоспорина А у пациентов старшей возрастной группы с сопутствующей патологией [11]. В спектр возможных побочных эффектов метотрексата входят гепатоксичность, язвенный стоматит, лейкопения, анемия, инфекции, тошнота и рвота, абдоминальные боли, острая пневмония, легочный фиброз и почечная недостаточность.

Микофенолат мофетил неконкурентно ингибирует инозин-монофосфат-дегидрогеназу и таким образом обновляет синтез пуриновых нуклеотидов, необходимых для пролиферации клеток в лимфоцитах. В нескольких наблюдательных клинических исследованиях продемонстрировано клиническое улучшение со стероид-сэдящим эффектом при применении микофенолата мофетила в дозе 1500–2000 мг/сут [12]. В неконтролируемом сравнительном исследовании [13] продемонстрирован позитивный эффект применения микофенолата мофетила в режиме монотерапии или в комбинации с преднизолоном в течение 6 мес. Наиболее известные побочные эффекты микофенолата мофетила — хроническая диарея, гемолитическая анемия и отек.

Такролимус, как и циклоспорин А, специфически ингибирует кальциневрин, участвующий в проведении Т-клеточных сигналов, блокируя пролиферацию лимфоцитов, продукцию многих цитокинов, активацию Т-лимфоцитов и пролиферацию В-клеток, а также подавляя высвобождение медиаторов воспаления. Несколько открытых клинических исследований и небольшие серии клинических наблюдений демонстрируют благоприятный клинический эффект такролимуса (3–5 мг/сут) у пациентов с миастенией, резистентных к терапии [14].

При приеме такролимуса отмечают такие же побочные эффекты, как и при применении циклоспорина А; кроме того, выявляется лекарственная зависимость. Препарат характеризуется множеством лекарственных взаимодействий.

Циклофосфамид может применяться в случаях тяжелой миастении при отсутствии эффекта стандартной терапии. Эффективность применения циклофосфамада подтверждена только несколькими исследованиями [15]. В случае миастении, резистентной к терапии, циклофосфамид может использоваться как препарат последнего выбора.

ВВИГ, плазмаферез и иммуноадсорбция применяются для профилактики и лечения миастенических кризов и в особых ситуациях, таких как нестабильная миастения во время беременности и резистентная к терапии миастения.

При ВВИГ применяют объединенные поликлональные иммуноглобулины, полученные от нескольких тысяч здоровых доноров. Точный механизм подавления аутоиммунного воспаления окончательно не установлен, но, вероятно, он включает в себя множество молекулярных эффектов [16]. Побочные эффекты ВВИГ — головная боль, гипертония, аллергические/анафилактические реакции (особенно у IgA-дефицитных больных), дерматит, инфекции (ВИЧ или вирусный гепатит), отек легких из-за перегрузки жидкостью, высокого коллоидного онкотического давления ВВИГ, венозный тромбоз, асептический менингит и гемолиз.

При ВВИГ иммуноглобулины вводят в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней или в дозе 1 г/сут в течение 2 дней [16]. Доказано, что ВВИГ так же достоверно сокращает длительность искусственной вентиляции легких во время миастенического криза, как плазмаферез и иммуноадсорбция. ВВИГ может использоваться для клинической стабилизации состояния после предшествующих операций (в том числе тимэктоми) или до начала внутривенного введения высоких доз ГКС методом пульс-терапии при тяжелых формах миастении. Положительный ответ на терапию достигается в 80% случаев миастенического криза, что показано в нескольких открытых клинических исследованиях [17].

К сожалению, отсутствуют результаты рандомизированных контролируемых исследований применения ВВИГ, демонстрирующие эффективность метода при миастении вне миастенического криза. ВВИГ может применяться при противопоказаниях к применению других иммунодепрессантов (особенно ГКС).

Немедикаментозная иммуносупрессивная терапия представлена такими вариантами **экстракорпоральной иммунокоррекции**, как плазмаферез и иммуноадсорбция (гемадсорбция). Лечебный эффект экстракорпоральной иммунокоррекции основан на удалении циркулирующих патогенных иммунных факторов, в том числе аутоантител.

Плазмаферез — неспецифический вид лечения с выведением всего объема циркулирующей плазмы. Иммуноадсорбция — более селективный метод, предназначенный для удаления антител IgG путем связывания с конкретной матрицей (например, белок А или триптофан). Преимущества иммуноадсорбции перед плазмаферезом — отсутствие необходимости замещения белков плазмы и факторов свертывания крови, возможность санации в 2,0–2,5 раза больших объемов плазмы ежедневно, меньшее число осложнений и побочных эффектов. В связи с этим иммуноадсорбция часто используется вместо плазмафереза как для лечения миастенического криза, так и в качестве метода стандартной иммуносупрессивной терапии [18].

Тем не менее плазмаферез успешно применяется для лечения миастенических кризов, достижения стабилизации состояния перед операцией (в том числе — перед тимэктомией) или до начала высокодозированной пульс-терапии ГКС в случаях тяжелой миастении, а также при резистентности к консервативной терапии.

Хирургический метод лечения — тимэктомия. Тимэктомия у больных миастенией выполняется только после достижения стабилизации клинического состояния, т.е. после эффективной предоперационной подготовки с использованием ГКС, цитостатиков, ВВИГ и (или) методов экстракорпоральной иммунокоррекции. Показано, что адекватная предоперационная подготовка достоверно снижает периоперационную летальность до 1%. Клинический эффект обычно появляется через несколько лет после операции. Показания к тимэктомии — опухоль вилочковой железы, вовлечение в патологический процесс краниобульбарной мускулатуры, прогрессирующее течение заболевания [19]. В связи с большой травматичностью и высокой частотой послеоперационных осложнений после открытых оперативных вмешательств с 1999 г. в Нижегородской областной клинической больнице им. Н.А. Семашко применяется видеоторакоскопическое (эндоскопическое) удаление вилочковой железы. Это снизило частоту респираторных осложнений в послеоперационном периоде на 60%, уменьшило летальность до 0% и средний срок пребывания больного в хирургическом стационаре на 7–10 дней [20].

Из инновационных методов лечения следует отметить **озонотерапию**. Озонотерапия — один из наиболее распространенных в мировой практике немедикаментозных методов лечения. Уже более 150 лет она используется в терапии, хирургии, акушерстве и гинекологии, дерматологии, косметологии, стоматологии, неврологии, гастроэнтерологии и других областях медицины. Озонотерапию сочетают со специфической терапией при заболеваниях, сопровождающихся хроническим окислительным стрессом [21].

На сегодня имеется небольшой опыт применения озонотерапии в комплексном лечении миастении. Так, О.А. Дрозд и соавт. [22] применяли внутривенные капельные инфузии озонированного физиологического раствора, который вводили по 200 мл; концентрация озона составляла 2000 мкг/л, время насыщения физиологического раствора озонкислородной смесью — 10 мин; на курс лечения приходилось 10 процедур. На фоне применения озонотерапии в комплексном лечении миастении уменьшалась частота приема ИАХЭ, снижались дозы ГКС и длительность их приема.

Нами проведено собственное исследование, в котором оценивались показатели перекисного окисления липидов у 22 пациентов с миастенией в ходе проведения озонотерапии с применением озонированного физиологического раствора в концентрации 2,2–2,4 мкг/л. До проведения озонотерапии у всех пациентов показатели индуцированной биохемолуминесценции были в 7 раз выше, чем у здоровых добровольцев, что указывает на повышение активности свободнорадикального окисления при миастении. Активность окислительных процессов значительно снижалась, а антиоксидантная способность плазмы крови повышалась при включении в терапевтический комплекс озонированного физиологического раствора. Так, отмечено достоверное уменьшение показателей дневных конъюгатов ($p=0,01$), оснований Шиффа ($p=0,02$) и повышение интегрального показателя антиоксидантной активности плазмы ($p=0,04$) [23]. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения эффекта озонотерапии как возможного метода патогенетического воздействия при миастении.

Таким образом, современные стратегии лечения миастении включают в себя применение на всех этапах лечения симптоматических методов, патогенетической (иммуносупрессивной) терапии при недостаточной эффективности

ИАХЭ, методов срочной иммунокоррекции (ВВИГ, экстракорпоральная иммунокоррекция), используемых при миастенических кризах и других особых случаях, а также хирургическое лечение — тимэктомию при наличии показаний к ней.

Разрабатываемые экспериментальные методы — применение моноклональных антител, ингибиторов протеасом, иммуно- или миелоабляции, трансплантации стволовых клеток — пока не могут использоваться в широкой клинической практике в связи с недостаточной доказательной базой их эффективности.

Литература

1. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы / М.: ЛитТерра, 2012; 255 с.
2. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология: Национальное руководство / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 1064 с.
3. Mehndiratta M., Pandey S., Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011; CD006986.
4. Skeie G., Apostolski S., Evoli A. et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders // *Eur. J. Neurol.* – 2010; 17: 893–902.
5. Kupersmith M. Ocular myasthenia gravis: treatment successes and failures in patients with long-term follow-up // *J. Neurol.* – 2009; 256: 1314–20.
6. Sommer N., Sigg B., Melms A. et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1997; 62: 156–62.
7. Bae J., Go S., Kim B. Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis // *J. Clin. Neurosci.* – 2006; 13: 1006–10.
8. Arsura E., Brunner N., Namba T. et al. High-dose intravenous methylprednisolone in myasthenia gravis // *Arch. Neurol.* – 1985; 42: 1149–53.
9. Mantegazza R., Antozzi C., Peluchetti D. et al. Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis // *J. Neurol.* – 1988; 235: 449–53.
10. Tindall R., Phillips J., Rollins J. et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis // *Ann. NY Acad. Sci.* 1993; 681: 539–51.
11. Heckmann J., Rawoot A., Bateman K. et al. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis // *BMC Neurol.* 2011; 11: 97.
12. Cialfoni E., Massey J., Tucker-Lipscomb B. et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study // *Neurology.* – 2001; 56: 97–9.

13. Hehir M., Burns T., Alpers J. et al. Mycophenolate mofetil in achr-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients // *Muscle Nerve.* – 2010; 41: 593–8.

14. Evoli A., Di Schino C., Marsili F. et al. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus // *Muscle Nerve.* – 2002; 25: 111–4.

15. Drachman D., Adams R., Hu R. et al. Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2008; 1132: 305–14.

16. Gelfand E. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases // *N. Engl. J. Med.* – 2012; 367: 2015–25.

17. Gajdos P., Tranchant C., Clair B. et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial // *Arch. Neurol.* – 2005; 62: 1689–93.

18. Schroder A., Linker R., Gold R. Plasmapheresis for neurological disorders // *Expert Rev. Neurother.* – 2009; 9: 1331–9.

19. Gronseth G., Barohn R. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* – 2000; 55: 7–15.

20. Седышев Д.В., Руин В.А., Никитенко А.И. Особенности восстановительного лечения больных миастенией с тимомой // *Медикум.* – 2003; 3: 46–8.

21. Густов А.В., Конторщикова К.Н., Потехина Ю.П. Озонотерапия в неврологии. Монография / М.: НижГМА, 2012; 192 с.

22. Дрозд О.А., Ефремов В.В., Дударев И.В. Эффективность озонотерапии и цитофлавина в комплексном лечении миастении // *Журн. неврол. и психиат.* – 2013; 1: 46–9.

23. Лапшина О.В., Антипенко Е.А., Конторщикова К.Н. и др. Влияние озонотерапии на окислительный гомеостаз пациентов с миастенией // *Практ. медицина.* – 2017; 1: 110–3.

MYASTHENIA: CURRENT TREATMENT STRATEGIES

O. Lapshina; K. Komshina; E. Antipenko, MD; Professor A. Gustov, MD
Nizhny Novgorod State Medical Academy

Myasthenia is a severe disease that results from an antibody-mediated autoimmune disorder of neuromuscular synaptic transmission. The high prevalence of the disease, the severity of its clinical manifestations, and the instability of the patients' status even during therapy determine the urgency to elaborate optimal therapeutic strategies for the management of these patients. The paper presents current approaches to treating myasthenia, describes in detail drug treatment options and the possibility of surgical intervention, and gives data on the use of ozone therapy for this disease.

Key words: neurology, myasthenia, treatment for myasthenia, ozone therapy for myasthenia.