

УДК 616.74 – 009.1 – 08

Каймак Т.В., Калиева А.К., Тургамбаева А.Т., Бикбаев Р.М.

Государственный медицинский университет города Семей,
Медицинский центр Государственного медицинского университета города Семей**МИАСТЕНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ****Аннотация**

Работа посвящена клиническому анализу эффективности применения октагама при миастении по данным неврологического стационара МЦ ГМУ г. Семей. На результатах применения у 30-и пациентов Октагама выявлена его определенная эффективность при негрубых побочных эффектах, что позволило значительно снизить дозы базовых АХЭП и преднизолона, а также избежать кризовых обострений заболевания. Это позволяет рекомендовать октагам как препарат выбора при данной патологии с учетом его иммунных и неиммунных быстро наступающих компенсаторных эффектов.

Ключевые слова: миастения, иммуноглобулины, лечение, октагам.

Растущая частота миастении [5,12,13,14] - синаптического заболевания аутоиммунной природы, при котором процесс, направленный против никотинового ацетилхолинового рецептора постсинаптической мембраны мышцы, является определяющим в патогенезе [1,2,6,7,8] - определила актуальность работы. Существует целый ряд доказательств патогенетической неоднородности данного заболевания [1,9,16,18], с вовлечением в патологический процесс белковых структур мышцы, нейрональных холинорецепторов и ионных каналов аксона [7,9,11,15].

Миастения характеризуется многогранностью клинических проявлений и форм, часто с наличием сопутствующей патологии, влияющей на синаптические и аутоиммунные процессы, что делает значимым проблему поиска новых патогенетически обоснованных подходов для оптимального комплексного лечения данного заболевания.

С 80-х годов XX века в лечении аутоиммунных заболеваний используют препараты иммуноглобулина G, основываясь на гипотезе иммуносупрессивного эффекта при введении больших доз данных лекарственных средств и/или исходя из наличия в них аутоантител к антителам к АХР [2,3,5,8,10]. Рекомендуемая доза внутривенного введения нормального человеческого иммуноглобулина - 0,4 г на 1 кг массы тела пациента ежедневно в течение 5 дней [5,8,11]. Также актуальным на сегодняшний день является быстрое и максимально полное купирование экзacerbации миастенического синдрома в сочетании с хорошей переносимостью препарата, что является важной характеристикой средства для лечения миастении [3,4,10]. При этом, с точки зрения больного, скорость и стойкость ремиссии относятся к основным критериям оценки качества лечения при миастении. Это нашло отражение в клиническом анализе результатов по использованию препарата из группы иммуноглобулинов класса G - 10% Октагам™ - Иммуноглобулин G человеческий нормальный. Препарат относится к группе Иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВВИГ), в жидкой форме, с широким спектром антител к возбудителям различных инфекций. Октагам содержит антитела, относящиеся к различным подклассам иммуноглобулина G, которые

имеют специфическую направленность в отношении определенных возбудителей. Объединение плазмы от 3500- 60000 доноров дает широкий спектр нейтрализующих антител. Соотношение подклассов IgG аналогично их физиологическому распределению, как показано в таблице №1.

Таблица №1.

Соотношение подклассов IgG в Октагаме и плазме крови.

Подклассы IgG	Октагам	Обычные показатели в плазме крови
IgG1	60%	60%
IgG2	32%	29%
IgG3	7%	7%
IgG4	1%	4%

Препарат является представителем нового поколения гаммаглобулинов, может с успехом использоваться для ургентного купирования неотложных состояний при миастенических расстройствах, а также других аутоиммунных заболеваниях, так как в основе его содержатся антидиотипические антитела, которые нейтрализуют аутоиммунные антитела. Механизм действия Октагама включает как иммунные (уменьшает Т-лимфоцитарную пролиферацию, подавляет действие провоспалительных цитокинов, проявляет Fc-направленное торможение продукции антител, подавляет функцию макрофагов), так и неиммунные механизмы (связывание и удаление микробных токсинов, конъюгирование с антителами, стимулирование ремиелинизации).

Цель исследования - оценка клинической эффективности препарата на основе действующего вещества иммуноглобулина класса G – Октагама – при миастении.

Материалы и методы.

Обследовано и пролечено Октагамом в отделении неврологии МЦ ГМУ г. Семей за 2012-2013 годы 30 пациентов с верифицированным диагнозом миастения. Из них женщин было 18, мужчин - 12 соответственно, в возрасте от 8 до 68 лет. Средний возраст составил $39,52 \pm 13,53$ года. Длительность заболевания составляла от 1 года до 25 лет, в среднем $6,67 \pm 4,82$ года. Характеристика больных представлена в сводной таблице №2.

Таблица №2.

Характеристика больных по полу, возрасту и клинической картине.

№	Форма миастении	1 группа. Взрослые		2 группа. Дети		Итого n=30
		Муж. n=10	Жен. n=15	Муж. n=2	Жен. n=3	
1	Генерализованная, с преобладанием туловищных расстройств	3	4	1	2	10
2	Генерализованная, с преобладанием кранио-бульбарных расстройств	7	11	1	1	20

У всех пациентов диагноз был подтвержден клиническими тестами, включая прозериновую пробу, электромиографическими данными, КТ/МРТ исследованиями переднего средостения и данными развернутой клинической картины в стадии обострения. У 17 пациентов в анамнезе была тимэктомия, при этом у 7 из них имела место тимомы; в 1 случае при наличии тимомы операция не была проведена из-за сопутствующей сердечно-сосудистой патологии; при этом после операции эффект «А» наблюдался у 2 больных; «В» - у 8; «С» - у 5; у 2 больных был эффект «Д»; 7 больных имели в анамнезе от 1 до 4 миастенических кризов; 3 – холинэргические; у 3 имели место смешанные кризы. В 4 случаях тяжесть кризов являлась причиной трахеостомии, причем у 1 больной – дважды в течении 1 года. 5 больных получали терапию только АХЭП; 25 - комбинированное лечение с преднизолоном. В 9 случаях имела место гормонозависимость, из них 2 больных ранее получали препараты в сочетании с курсами азатиоприна 25 человек ранее получали получали неоднократные курсы плазмафереза, при этом с эффектами «А» - 1; «В»-13; «С»-8; «Д» - 3. У 12 пациентов были сопутствующие конкурирующие аутоиммунные заболевания 1 – витилиго; 2 – рассеянный склероз; 3 – ревматоидный

артрит; 1 – тромбоцитопеническая пурпура; у 5 – аутоиммунный тиреоидит.

Кроме тимомы, в 5 случаях имел место опухолевой процесс различной локализации (гортани; правой миндалины; легких; корня языка; щитовидной железы), когда пациенты в анамнезе дополнительно получали лучевую терапию и химиотерапию. Октагамм назначался из расчета 400 мг/кг веса пациента на одну инфузию, ежедневно, 5 инфузий на курс лечения. В виду того, что в РК Октагам внесен в Протокол лечения миастении и для больных с данной нозологией отпускается по бесплатному государственному фонду, пациенты получали препарат по показаниям 2-4 раза в год.

Результаты. Клинический эффект Октагама оценивался по динамике уменьшения миастенического дефицита, изменению объема движений в пораженных мышцах, наличию побочных эффектов, а также по изменению базовых доз получаемой до Октагама терапии АХЭП, преднизолона, а также по динамике показателей ЭМГ, что представлено ниже в сводных таблицах №3-4. При этом нарушения функции мышц туловища и конечностей оценивались по стандартной пяти балльной шкале, где минимальное снижение силы мышц оценивалось в 4 балла.

Таблица №3.

Динамика неврологического статуса при лечении Октагамом.

№ п/п	Показатели неврологического статуса	До лечения		После лечения	
		1-я группа взрослые	2-я группа, дети	1-я группа, взрослые	2-я группа, дети
1	Слабость круговой мышцы глаз, в баллах	n=20; 2,8±0,72	n=5; 2,5±1,0	n=20; 4,05±0,38	n=5 3,5±0,5
2	Птоз: односторонний двусторонний	n=7; n=13	n=2; n=2	n=3; n=5	n=1; n=0
3	Двоение	n=16	n=3	n=7	n=2
4	Гипомимия: выраженная негрубая	n=14; n=9	n=3; n=2	n=7; n=10	n=1; n=2
5	Нарушения при глотании, поперхивания	n=22	n=2	n=10	n=1
6	Назопалия, дизартрия	n=22	n=2	n=11	n=1
7	Слабость дыхательной мускулатуры	n=21	n=2	n=12	n=1
8	Слабость сгибателей шеи, в баллах	n= 25; 2,64±0,88	n=4; 2,5±0,5	n=14; 4,05±0,12	n=2; 3,5±0,5
9	Слабость в проксимальных мышцах рук, в баллах	n=23; 2,31±0,77	n=4; 2,0±1,0	n=23; 4,19±0,31	n= 4, 3,5±0,5
10	Слабость в дистальных мышцах рук, в баллах	n=25; 2,59±0,86	n=4; 2,5±1,0	n=25; 4,41±0,48	n=4; 4,0±0,5
11	Слабость в проксимальных мышцах ног, в баллах	n=25; 2,45±0,71	n=4; 2,75±0,75	n=25; 4,09±0,19	n=4; 4,25±0,375
12	Слабость в дистальных мышцах ног, в баллах	n=25; 2,78±0,96	n=2; 3,5±0,5	n=25; 4,42±0,47	n=2; 4,5±0,5

Как следует из данных, представленных в таблице №3, у пациентов объективно отмечалось после инфузий Октагама нарастание силы по всем группам мышц в 1,5 и более раз. При этом в целом, пациенты также отмечали и субъективное улучшение в виде общей

легкости при движении, дыхании, разговоре на протяжении всего дня, что катamnестически сохранялось до 3-4 месяцев. Изменение доз базовых препаратов на фоне приема Октагама можно проследить в таблице №4.

Таблица №4.

Динамика доз базовых препаратов при лечении Октагамом.

Группы пациентов	Калимин 60 мг (в таблетках, в сутки);		Преднизолон / метилпред, (мг в сутки);	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1 Взрослые	n=25; 120-600 мг/сут; в среднем 310,31±139,69мг	60-240 мг/сут; в среднем 138,75±49,92мг	n=21; 60-120 мг/сут;	n=10; 20-50 мг/сут;
2 Дети	n=5; 30-180 мг/сут	n=3; 30-90мг/сут	n=4; 20-60мг/сут	n=1; 10мг/сут; ч/д

Все электромиографические обследования были проведены на фоне отмены антихолинэстеразных препаратов не менее, чем за 6 часов до начала исследования. Повторные обследования проводились в тех же условиях. Оценивалось состояние нервно-мышечной передачи в *m.deltoideus* и *m.abductor digiti minimi* по следующим критериям:

1) амплитуде негативной фазы М-ответа в ответ на одиночный супрамаксимальный стимул локтевого нерва в области запястья и дельтовидной мышцы в точке Эрба;

2) декременту амплитуды пятого М-ответа к первому (%) при стимуляции мышцы частотой 3 имп/с;

Средняя амплитуда мышцы *Abductor digiti minimi* до введения Октагама – $11,34 \pm 3,36$; после введения – $15,08 \pm 1,78$; *Deltoidaeus* – до введения – $16,38 \pm 4,01$; после курса Октагама – $19,63 \pm 2,62$. После лечения исследования показали, что на фоне лечения Октагамом в мышцах больных миастенией, как правило, регистрировались нормальные параметры М-ответов, выявлялся декремент при стимуляции частотами 3 и 50 имп/с, но был, значительно менее выражен, чем до лечения. В 20% исследованных мышц отмечался феномен посттетанического облегчения (ПТО) более 120% и в 60% мышц выявлялся феномен посттетанического истощения (ПТИ). Величина декремента при низкочастотной стимуляции в мышцах обследованных больных была пропорциональна степени их клинического поражения. Улучшение клинического состояния отмечалось: после первой инфузии – у 4 больных; после второй – у 7; после третьей – у 9; после четвертой – у 5; после пятой – у 5. Из побочных эффектов при введении препарата в 1 случае отмечалось повышение АД; в 2 случаях – негрубое снижение АД; симптомы изменения АД сопровождались головной болью и головокружением, что сразу купировалось симптоматическими препаратами. В 4 случаях было чувство подташнивания, в 2 случаях – парестезии в виде ползания мурашек в области носогубного треугольника и в дистальных отделах рук. При этом, в итоге, пациенты отмечали в конце курса лечения значительное – 70% - или умеренное – 20% - улучшение состояния. 10% больных субъективно улучшения не чувствовали, хотя клинически отмечалось нарастание силы в мышцах, вследствие чего была несколько снижена доза базовых препаратов. Возникшее улучшение состояния у данных пациентов отмечалось на период от 3 до 6 месяцев и поддерживалось регулярными повторными курсами введения октагама в случаях необходимости (интеркуррентные заболевания, беременность) при нарастании мышечной слабости миастенического типа. За данные 2 года наблюдений не отмечалось ни одного криза. Преимущество октагама перед традиционно применяемыми в лечении миастении препаратами состоит в том, что он быстро и эффективно восстанавливает жизненно важные функции у больных в период обострения миастенического процесса и практически не имеет побочных эффектов.

Выводы: Таким образом, полученные данные указывают, что гаммаглобулины класса G (Октагам) являются эффективным средством снижения степени миастенической слабости с первых суток поступления в стационар пациентов с экзacerbацией миастении - как у больных перенесших ранее тимэктомию, так и у неоперированных пациентов, не зависимо от наличия или отсутствия тимомы, без существенных побочных эффектов в большинстве случаев – 70%. Данная терапия позволяет существенно снизить дозы принимаемых базовых препаратов и при повторных курсах предотвращать развитие кризов любого типа при миастении.

Эти выводы согласуются с данными полученными другими авторами [2,3,4,10,11], и указывают на целесообразность использования Октагама при миастении для лечения экзacerbаций миастенического процесса и во избежание миастенических/холинэргических кризов.

Литература:

1. Гехт Б.М., Ланцова В.Б., Сепп Е.К. Роль антител к ацетилхолиновому рецептору в патогенезе миастении // Неврологический журнал. 2003. — Т.8. - Приложение 1. - С. 35-37.
2. Гехт Б.М., Санадзе А.Г., Ипполитов И.Х., Гурфинкель Ю.И., Сиднев Д.В., Меркулова Д.М., Щербакова Н.И., Середкин Е.А., Гуркина Г.Т., Соколова В.И., Примеров В.Н., Павлова И.Г. Лечение кризов при миастении. М., 2000. - 26 с.
3. Гехт Б.М., Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Щербакова Н.И. Сравнительный анализ эффективности человеческого иммуноглобулина (октагама) и других методов патогенетической терапии у больных миастенией // Неврологический вестник. 2003. – Приложение №1. - С. 45-48.
4. Жусупова А.С., Попандопуло П.Х., Агеева О.В., др. Результаты применения препарата ОКТАГАМ™ 10% (внутривенного человеческого иммуноглобулина G) у пациентов с миастенией в Республике Казахстан. // Медицина. - 2012. - С. 72-75.
5. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Сковорова В.И., Гехт А.Б. "Неврология": Национальное руководство, - М. «ГЭОТАР-Медиа», 2010 г. – С. 822-836.
6. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Капитонова Ю.А., Галкина О.И., Давыдова Т.В. Антитела к титину при миастении у лиц пожилого возраста и миастении, сочетающейся с тимомой // Аллергология и иммунология. - 2004. -Т.5. - №1. -С. 198-200.
7. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Гехт Б.М., Хлебникова Н.Н., Чугунова Н.А., Щербакова Н.И. Антитела к ацетилхолиновому рецептору в диагностике миастении и других форм, связанных с патологией нервно-мышечной передачи // Неврологический журнал. - 2003. – Т.8. - Приложение 1. – С.19-20.
8. Сепп Е.К., Ланцова В.Б. Миастения // М., 2002. 64 с.
9. Сиднев Д.В., Санадзе А.Г., Щербакова Н.И., Галкина О.И., Карганов М.Ю. Антитела к ацетилхолиновым рецепторам в сыворотке крови больных с различными клиническими формами миастении // Патогенез. - 2006. – Т.4. - №1. - С.66-67.
10. Щербакова Н.И. Патогенетические обоснования стратегии и тактики лечения миастении: автореф. дис. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук. - Москва: 2008. - 50 с.
11. Arsura E., Brunner N.G, Namba T., Grob D. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis // Arch Intern Med. 1986. - V.146. - № 7 - P.1365-1368.
12. Kalb B., Matell G., Pirskanen R., Lambe M. Epidemiology of myasthenia gravis: a population-based study in Stockholm, Sweden. Neuroepidemiology. 2002. - V.21. - № 5 - P.221-225.
13. Pekmezovic T., Lavnrc D., Jarebinski M., Apostolski S. Epidemiology of myasthenia gravis // Srp Arh Celok Lek. 2006. - V.134. -№ 9 - P.453-456.
14. Phillips L.H. The epidemiology of myasthenia gravis // Semin Neurol. -2004. V.24. № 1 - P. 17-20.
15. Romi F., Skeie G.O., Aarli J.A., Gilhus N.E. The Severity of Myasthenia Gravis Correlates With the Serum Concentration of Titin and Ryanodine Receptor Antibodies // Arch Neurol. 2000. - V.57. - P. 15961600.

16. Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, Hato N, Yamada H, Jie C, Kobayashi N, Mominoki K, Abe Y, Ueda N, Matsuda S. Induction of myasthenia by immunization against muscle specific kinase // J Clin Invest. 2006. — V.116. № 4 - P.1016-1024.

17. Somnier F.E. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis // Neurology. 2005. - V.65. - № 6 - P.928-930.

18. Vincent A. Immunology of disorders of neuromuscular transmission // Acta Neurol Scand Suppl. 2006. - V. 183. - P: 1-7.

19. Vincent A., Leite M.I. Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis // Curr Opin Neurol. 2005. - V. 18. -N.5. - P.519-525.

Тұжырым

МИАСТЕНИЯ: ЕМДЕУДІҢ ЗАМАНАУИ ӘДІСТЕРІ

Каймак Т.В., Калиева А.К., Тургамбаева А.Т., Бикбаев Р.М.

Семей қ. Мемлекеттік медициналық университет,

Семей қаласының Мемлекеттік медицина университетінің Медициналық орталығы

Жұмыс Семей қ. ММУ МО неврологиялық мәліметтері бойынша миастения кезіндегі октагаманы қолдану тиімділігінің клиникалық талдауына арналған. Октагаманы 30 пациентке қолдану нәтижелерінде әрескел емес жанама әсерлері кезіндегі оның нақты тиімділігі анықталған, ол базалық АХЭП және преднизолонның дозаларын едәуір төмендетуге, сол сияқты аурудың күйзелістік асқынуларын болдырмауға мүмкіндік береді. Оның иммундық және иммундық емес тез болатын компенсаторлық әсерлерін ескерумен осы патологиялар кезіндегі таңдау препараты ретінде октагамаларды ұсынуға мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: миастения, иммуноглобулиндер, емдеу, октагамалар.

Summary

MYASTHENIA GRAVIS: MODERN APPROACHES TO TREATMENT

Kaymak T.V., Calieva A.K., Turgambaeva A.T., Bikbaev R.M.

State Medical University of Semey,

Medical Center of the Semey State Medical university

The article is devoted to the clinical analysis of Octagam' efficiency in case of the myasthenia on the data of the neurologic hospital patients research in Medical Centre of Semey State Medical University. The clinical experience of use Octagam at 30 of the patients has revealed it higher efficiency and absence of any side-effects, expressed in significant reduction of all clinical symptoms of the myasthenia, that has allowed to lower doses of basic AHEP and Prednisololum, and also to avoid the exacerbations of this disease. It allows to recommend Octagam as a choice preparation in this pathology, account its immune and not immune quickly coming compensatory effects.

Key words: myasthenia, the immunoglobulins, treatment, Octagam.

УДК 616.72-002:616.72-007.248-071.3

Ногеева М.Г.

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы
Кафедра амбулаторно-поликлинической терапии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СУСТАВНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РЕАТИВНЫМ АРТРИТОМ

Аннотация

В статье представлены клинические особенности суставного синдрома больных реактивным артритом в зависимости от форм заболевания.

Ключевые слова: реактивный артрит, суставной синдром, клиническая картина.

Известно, что заболевания опорно-двигательного аппарата занимают ведущее место среди всех причин первичной инвалидности взрослого населения, исходя из этого, проблему своевременной диагностики и рационального лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата и, в частности, патологии суставов, относят к одной из наиболее актуальных в деятельности врача общей практики [1]. Суставный синдром - практически универсальное проявление ревматических заболеваний, его дифференциальный диагноз лежит в основе определения нозологической формы, а значит, служит обоснованием выбора терапевтического подхода. В развернутых стадиях заболевания, когда налицо орга-

нические изменения органов и тканей, диагностическая проблема значительно упрощается. Серьезный анализ требуется в дебюте, часто представленном исключительно артралгиями. Среди хронических воспалительных заболеваний суставов одним из, наиболее часто, встречающихся является реактивный артрит (РеА).

РеА относят к группе серонегативных спондилоартропатий, которые представляют большой интерес для врачей-ревматологов, ортопедов, травматологов, врачей общей практики, что связано со значительным ростом урогенитальной патологии, венерических заболеваний, болезней кишечника, вирусных и инфекционных болезней.