

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ МИАСТЕНИИ**

**О. В. Лапшина** — ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, заочный аспирант кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО; **Е. А. Антипенко** — ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО, доцент, доктор медицинских наук; **А. В. Густов** — ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО, профессор, доктор медицинских наук.

**THE EFFICIENCY OF COMPLEX TREATMENT OF DIFFERENT VARIANTS OF MYASTHENIA GRAVIS**

**O. V. Lapshina** — Privolzhskiy Research Medical University, Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Faculty of Additional Professional Education, Post-graduate Student; **E. A. Antipenko** — Privolzhskiy Research Medical University, Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Faculty of Additional Professional Education, Professor, Assistant Professor, Doctor of Medical Science; **A. V. Gustov** — Privolzhskiy Research Medical University, Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Faculty of Additional Professional Education, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 24.02.2018 г.

Дата принятия в печать — 01.03.2018 г.

**Лапшина О. В., Антипенко Е. А., Густов А. В. Эффективность комплексного лечения различных вариантов миастении. Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (1): 145–148.**

**Цель:** оценить влияние комплексного восстановительного лечения на клинические проявления и состояние окислительного гомеостаза у пациентов с различными вариантами миастении. **Материал и методы.** Произведен анализ показателей биохемилюминесценции, мышечной силы по данным шкал QMGS и MD-ADL, инструментальных методов исследования (ЭНМГ и ФВД) до и после лечения у 117 больных миастенией. Для сравнительного анализа независимых выборок использовался U-критерий Манна — Уитни, а для парных сравнений применялся критерий Вилкоксона. **Результаты.** Представлена динамика окислительного гомеостаза, клинической картины, показателей инструментальных методов исследования (ЭНМГ, ФВД) у больных миастенией с тимомой, без тимомы и перенесших тимэктомию на фоне комплексного лечения с применением антиоксидантной терапии. Во всех исследуемых группах на фоне комплексного лечения с применением антиоксидантной терапии отмечается увеличение активности антиоксидантной защиты организма и снижение активности свободно-радикального окисления, что коррелирует с клиническим улучшением во всех группах пациентов. **Заключение.** Применение антиоксидантной терапии в составе комплексного восстановительного лечения больных миастенией патогенетически обосновано, особенно у пациентов без тимомы.

**Ключевые слова:** миастения гравис, тимома, тимэктомия, антиоксидантная терапия, окислительный гомеостаз, перекисное окисление липидов.

**Lapshina OV, Antipenko EA, Gustov AV. The efficiency of complex treatment of different variants of myasthenia gravis. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (1): 145–148.**

**The aim:** to evaluate the effect of complex restorative treatment on clinical manifestations and the state of oxidative homeostasis in patients with different variants of myasthenia gravis. **Material and Methods.** The analysis of indicators of biochemiluminescence, muscle strength according to the scales QMGS and MG-ADL, instrumental methods of research (ENMG and respiratory function) before and after treatment in 117 patients with myasthenia gravis is carried out. For comparative analysis of independent samples was used Mann — Whitney U-test, and for paired comparisons was used the Wilcoxon test. **Results.** The dynamics of oxidative homeostasis, clinical picture, indicators of instrumental methods of research (ENMG, respiratory function) in patients with myasthenia gravis, without thymoma and underwent thymectomy on the background of complex treatment with the use of antioxidant therapy is presented. In all studied groups against the background of complex treatment with application of antioxidant therapy increase in activity of antioxidant protection of organism and decrease in activity of free radical oxidation that correlates with clinical improvement in all groups of patients is noted. **Conclusion.** The use of antioxidant therapy in complex rehabilitation of patients with myasthenia gravis is pathogenetically justified, especially in patients without thymoma.

**Key words:** myasthenia gravis, thymoma, thymectomy, antioxidant therapy, oxidative homeostasis, lipid peroxidation.

**Введение.** Миастения — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся нарушением нервно-мышечной передачи вследствие образования аутоантител к различным аутоантигенным эпитопам периферического нейромышечного аппарата, клинически проявляющееся слабостью и патологической мышечной утомляемостью [1]. Распространенность миастении колеблется от 4,8 до 20,0 на 100000 человек [1–5]. Тяжесть заболевания, приводящая к инвалидизации пациентов, и частота летальных исходов определяют высокую актуальность поиска наиболее эффективных методов лечения этой патологии.

По данным отечественных ученых, важным звеном патогенеза ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе миастении, является активация свободно-радикального окисления как типового патологическо-

го процесса. Повышенное содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), обусловленное избытком аутоантител и нарушением процессов их элиминации, приводит к активации свободнорадикальных процессов, и в первую очередь перекисного окисления липидов, вследствие взаимодействия ЦИК с мембранным аппаратом клетки, что усугубляет течение заболевания [6].

Ключевыми симптомами при всех формах миастении являются слабость и патологическая мышечная утомляемость, усиливающиеся на фоне физических нагрузок и уменьшающиеся после отдыха или приема антихолинэстеразных препаратов [7]. Следствием развития миастении являются нарушение трудоспособности и нередко инвалидизация больных, снижение качества их жизни, что обуславливает высокую медицинскую и социальную значимость проблемы [2, 8, 9].

Наличие большого количества разнообразных антигенных детерминант и образуемых к ним аутоантител при миастении позволяет сделать вывод о

неоднородности данного заболевания, что следует учитывать при разработке новых методов диагностики и лечения [1, 4, 10].

**Цель:** оценить влияние комплексного восстановительного лечения на клинические проявления и состояние окислительного гомеостаза у пациентов с различными вариантами миастении.

**Материал и методы.** Наблюдались 117 пациентов с миастенией, среди них с генерализованной миастенией 102 человека, с глазной формой миастении 14 человек, с бульбарной формой 1 человек. Средний возраст пациентов составил  $50,32 \pm 1,4$  года (от 18 до 77 лет), из них 86 женщин и 31 мужчина. Все обследуемые больные наблюдались в неврологической клинике ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». Клиническая оценка проводилась с помощью количественной шкалы оценки мышечной слабости (QMGS); оценка тяжести миастении осуществлялась по клинической классификации MGFA; оценка влияния миастении на повседневную деятельность — по опроснику MG ADL. Анализировали уровень перекисного окисления липидов методом индуцированной биофлуоресценции с помощью биолюминометра (БХЛ-07), сопряженного с компьютером IBMPC/AT в диалоговом режиме для определения показателей перекисного окисления липидов. Динамика клинических симптомов в ходе терапии объективировалась с помощью декремент-теста электронной миографии (ЭНМГ) на аппарате «НейроВМП-4» (г. Иваново) и исследования функции внешнего дыхания на спирометре «Diamant» (Санкт-Петербург). Исследование носило характер открытого наблюдательного сравнительного проспективного. Больным миастенией тяжелой степени тяжести, что соответствовало, по клинической классификации MGFA, V классу, антиоксидантная терапия не применялась ввиду тяжести состояния. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России (протокол №13 от 20 ноября 2013 г.). Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение диагностических и терапевтических мероприятий. Тема включена в план научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Было сформировано три группы пациентов, которые отличались между собой наличием или отсутствием тимомы. В первую группу вошли 14 пациентов с тимомой, что подтверждалось результатами МСКТ (аппарат Toshiba Aquilion 64 (Япония)). Вторую группу составили 83 человека без тимомы. В третьей

группе оказались 20 пациентов, перенесших тимэктомию. Все пациенты получали общепринятую базовую терапию, включавшую глюкокортикостероидную, антихолинэстеразную терапию, препараты калия. В каждой группе часть пациентов (в первой 57%, во второй и третьей по 35%) получали дополнительно антиоксидантную терапию в виде внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора в количестве 6 процедур через день в концентрации 2.2–2.4 мг/л (эта процедура входит в номенклатуру медицинских услуг, по данным приказа Минздрава России от 13.10.2017 №804н).

Оценивалась динамика клинической картины, показателей перекисного окисления липидов, ЭНМГ (декремент-теста), функция внешнего дыхания. Оценка проводилась до начала терапии и по окончании курса стационарного лечения (через 2 недели).

Кроме того, была сформирована контрольная группа здоровых людей (42 человека), сопоставимая с группами пациентов по возрастному-половым характеристикам для сравнения показателей процессов свободнорадикального окисления.

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета программ Statistica. При описании результатов исследования количественные данные представлены в виде  $M (\pm \sigma)$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $\sigma$  — стандартное отклонение. Расчет доверительного интервала проводился откорректированным методом Вальда, уровень доверия 95%. Если по результатам теста выборки не соответствовали нормальному закону распределения, то данные представлялись в виде медианы  $Me$  и интерквартильного интервала в формате  $Me [Q1; Q3]$ , а для сравнения признаков между собой применялись непараметрические методы оценки. Для сравнительного анализа независимых выборок использовался  $U$ -критерий Манна — Уитни, а для парных сравнений применялся критерий Вилкоксона.

**Результаты.** В первой группе по шкале QMGS и MG ADL не выявлено достоверных различий между пациентами, получавшими только базовую терапию, и пациентами, получавшими базовую и антиоксидантную терапию ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). Аналогичная картина отмечена при оценке ЭНМГ (декремент-теста): с круговой мышцы глаза на фоне озонотерапии показатели улучшились на 2% больше, чем у пациентов без озонотерапии, с дельтовидной мышцы на 1,5% соответственно. При оценке показателей функции внешнего дыхания у пациентов на фоне озоноте-

Таблица 1

**Динамика показателей мышечной силы у пациентов с тимомой по шкале QMGS и MG ADL до и после лечения на фоне комплексной терапии**

До лечения			
Показатели	Базовая терапия, $Me$ (интерквартильный размах)	Базовая терапия с применением антиоксидантной терапии, $Me$ (интерквартильный размах)	Критерий Манна-Уитни, $U$ -test, $p$ -level
QMGS, баллов	15 [14,25; 15,75]	15 [14,5; 15,25]	0,949717
MG ADL, баллов	6,5 [6; 7,75]	8 [7,5; 8]	0,490842
После лечения			
Показатели	Базовая терапия, $Me$ (интерквартильный размах)	Базовая терапия с применением антиоксидантной терапии, $Me$ (интерквартильный размах)	Критерий Манна-Уитни, $U$ -test, $p$ -level
QMGS, баллов	9 [9; 9,75]	8 [5,5; 9]	0,344988
MG ADL, баллов	4,5 [4; 5]	5 [4; 5]	0,572761

Таблица 2

**Динамика показателей мышечной силы у пациентов без тимомы по шкале QMGS и MG ADL до и после лечения на фоне комплексной терапии**

До лечения			
Показатели	Базовая терапия, Ме (интерквартильный размах)	Базовая терапия с применением антиоксидантной терапии, Ме (интерквартильный размах)	Критерий Манна-Уитни, U-test, p-level
QMGS, баллов	15,5 [12,5; 17]	15 [14; 16]	0,707626
MG ADL, баллов	7 [6,25; 9]	7 [7; 8]	0,293137
После лечения			
Показатели	Базовая терапия, Ме (интерквартильный размах)	Базовая терапия с применением антиоксидантной терапии, Ме (интерквартильный размах)	Критерий Манна-Уитни, U-test, p-level
QMGS, баллов	9 [6; 11]	5 [1; 9]	0,000126
MG ADL, баллов	4 [3,25; 6]	3 [1; 3]	0,000097

Таблица 3

**Динамика показателей мышечной силы у пациентов, перенесших тимэктомию, по шкале QMGS и MG ADL до и после лечения на фоне комплексной терапии**

До лечения			
Показатели	Базовая терапия, Ме (интерквартильный размах)	Базовая терапия с применением антиоксидантной терапии, Ме (интерквартильный размах)	Критерий Манна-Уитни, U-test, p-level
QMGS, баллов	16 [14; 23]	15 [15; 15]	0,311378
MG ADL, баллов	7 [6; 15]	7 [7; 8]	0,699174
После лечения			
Показатели	Базовая терапия, Ме (интерквартильный размах)	Базовая терапия с применением антиоксидантной терапии, Ме (интерквартильный размах)	Критерий Манна-Уитни, U-test, p-level
QMGS, баллов	10,5 [9; 14,25]	5 [3; 6,5]	0,002620
MG ADL, баллов	5 [4; 7,25]	3 [2; 3]	0,000754

рапии ЖЕЛ и ФЖЕЛ улучшались на 2% больше, чем у пациентов, не получавших озонотерапию ( $p > 0,05$ ).

Во второй группе у пациентов на фоне озонотерапии отмечалось улучшение клинической картины в виде большего уменьшения общего количества баллов на 3,5 балла и на 1 балл по шкалам QMG и MG-ADL соответственно, достоверно отличавшееся от группы пациентов, не получавших озонотерапию ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

При оценке ЭНМГ (декремент-теста) с круговой мышцы глаза на фоне озонотерапии показатели улучшились на 7% больше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов без озонотерапии, с дельтовидной мышцы на 3,5% соответственно ( $p > 0,05$ ). При оценке показателей функции внешнего дыхания у пациентов на фоне озонотерапии ЖЕЛ улучшалась на 4% и ФЖЕЛ на 6% больше, чем у пациентов, не получавших озонотерапию ( $p < 0,05$ ).

В третьей группе на фоне базового лечения с применением антиоксидантной терапии отмечалось улучшение клинической картины в виде уменьшения общего количества баллов на 4,5 балла и на 2 балла по шкалам QMG и MG ADL соответственно, достоверно отличавшееся от пациентов, не получавших озонотерапию ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

При оценке ЭНМГ (декремент-теста) с круговой мышцы глаза на фоне озонотерапии показатели улучшились на 5% больше, чем у пациентов без озонотерапии, с дельтовидной мышцы на 3% соответственно ( $p > 0,05$ ). При оценке показателей функции внешнего дыхания у пациентов без озонотерапии ЖЕЛ улучшалась на 0,5% больше, однако ФЖЕЛ на

1,5% больше увеличилась у пациентов, получавших озонотерапию в лечении ( $p > 0,05$ ).

Полученные результаты показателей перекисного окисления липидов свидетельствуют о повышении активности антиоксидантной системы (в виде улучшения показателей  $I_{\max}$ , светосуммы (S), tg (-2 $\alpha$ )) и о снижении свободнорадикального окисления (в виде уменьшения основания Шиффа, диеновых и триеновых конъюгатов) у всех больных на фоне озонотерапии, причем значения коррелировали с тяжестью течения миастении.

**Обсуждение.** По итогу оценки комплексной восстановительной терапии у больных миастенией во всех исследуемых группах на фоне озонотерапии увеличивалась активность антиоксидантной защиты организма и снижалась активность свободнорадикального окисления, что достоверно доказывают полученные данные при объективном исследовании. Выводы из полученных данных соотносятся с мнением отечественных и зарубежных авторов о том, что применение озона в лечебных целях восстанавливает метаболизм поврежденных тканей путем повышения интенсивности работы антиоксидантной системы, корректирует нарушение процессов перекисного окисления липидов [11, 13, 14].

Считается, что положительная динамика показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности свидетельствует об изменении структуры и функции клеточных мембран, в которые встроены ферменты, каналы, рецепторы, переходящие в активное состояние, в результате чего обеспечивается нормализация метаболического процесса, включая энергообеспечение. Можно предполагать, что активация механизмов антиоксидантной защиты

клеточных структур приводит к снижению интенсивности воздействия аутоиммунных реакций на структурные компоненты клеточной мембраны и рецепторов, в результате чего улучшается проводимость рецепторов, в том числе ацетилхолиновых, что обуславливает патогенетическую обоснованность применения антиоксидантной терапии в виде озонотерапии в составе комплексного лечения больных при миастении [11].

Общепризнано, что перекисное окисление липидов с образованием свободнорадикальных частиц является типовым патологическим процессом, возникающим вследствие альтерации клеточных структур независимо от природы этиологического фактора [11].

В проведенном нами исследовании впервые произведена оценка показателей свободнорадикального окисления у пациентов с миастенией, их динамика на фоне комплексного лечения. Выявлена зависимость показателей прооксидантной и антиоксидантной защиты организма от степени тяжести миастении. Обнаружено, что чем тяжелее протекает миастения, тем более выраженные нарушения наблюдаются в показателях окислительного гомеостаза. Ранее отечественными авторами были получены аналогичные результаты при применении озонотерапии в составе комплексного восстановительного лечения пациентов с рассеянным склерозом и другими заболеваниями нервной системы [12].

В представленной работе впервые произведен анализ динамики клинической картины у пациентов с тимомой, без тимомы и перенесших тимэктомию на фоне лечения с применением антиоксидантной терапии в виде озонотерапии.

В результате анализа полученных результатов выявлено, что на фоне комплексного восстановительного лечения больных миастенией наблюдается улучшение состояния, однако только у пациентов без тимомы это подтверждается данными инструментальных исследований. У пациентов с тимомой и перенесших тимэктомию не получено статистически значимой динамики показателей электронейромиографии и функции внешнего дыхания на фоне лечения, при наличии положительной динамики по данным клинических шкал. Полученные результаты могут быть интерпретированы следующим образом: миастения, в патогенезе которой играет роль развитие тимомы, протекает с необратимыми структурными изменениями нервно-мышечного синапса, что и обуславливает меньшую результативность терапии. Возможный механизм этого явления заключается в возникновении пула Т-лимфоцитов-киллеров, тропных к рецепторам постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса, под влиянием специфических антител класса Ig G3.

**Заключение.** Таким образом, во всех исследуемых группах на фоне озонотерапии увеличивается активность антиоксидантной защиты организма и снижается активность свободнорадикального окисления, что коррелирует с клиническим улучшением во всех группах пациентов. Клиническое улучшение подтверждается статистически достоверными данными ЭНМГ (декремент-теста) и показателями функции внешнего дыхания у пациентов без тимомы.

Результаты исследования свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности могут свидетельствовать об изменении структуры и функции клеточных мембран, в которые встроены ферменты, каналы, рецепторы, переходящие в активное состояние под воздействием терапии, что обеспечивает нормализацию метаболического процесса, энергообеспечения, тем самым улучшая проводимость в рецепторах, в том числе ацетилхолиновых.

Полученные результаты позволяют утверждать, что применение антиоксидантной терапии в составе комплексного восстановительного лечения больных миастенией патогенетически обосновано, особенно у пациентов без тимомы.

Результат проведенной работы открывает новые горизонты в рамках исследования этиологии, патогенеза и лечения миастении.

**Конфликт интересов** не заявляется.

**Авторский вклад:** концепция и дизайн исследования — А. В. Густов; получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи — О. В. Лапшина, Е. А. Антипенко; утверждение рукописи для публикации — А. В. Густов.

## References (Литература)

- Sanadze AG. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. Moscow: LitTerra, 2012; 255 p. Russian (Санадзе А. Г. Миастения и миастенические синдромы. М.: ЛитТерра, 2012; 255 с.).
- Romanova TV. Optimisation of diagnostic and therapeutic care for patients with myasthenia gravis (analysis of the experience of the regional myasthenic center). Practical medicine 2012; 57 (2): 153–157. Russian (Романова Т. В. Пути оптимизации диагностической и лечебной помощи больным миастенией (анализ опыта работы регионального миастенического центра). Практическая медицина 2012; 57 (2): 153–157).
- Shkol'nik VM, Kal'bus AI, Baranenko AN, et al. Myasthenia gravis: modern approaches to diagnosis and treatment. Ukrainian neurological journal 2014; 31 (2): 12–17. Russian (Школьник В. М., Кальбус А. И., Бараненко А. Н. и др. Миастения: современные подходы к диагностике и лечению. Украинский неврологический журнал 2014; 31 (2): 12–17).
- Romanova TV. Optimization of approaches to prognostication and treatment of myasthenia gravis in a regional specialized center: DSc diss. Samara, 2016; 296 p. Russian (Романова Т. В. Оптимизация подходов к прогнозированию течения и лечению миастении в условиях регионального специализированного центра: дис. ... д-ра мед. наук. Самара, 2016; 296 с.).
- Smolin AI. Myasthenia gravis: clinical course options, differentiated treatment and patients' quality of life: PhD diss. Irkutsk, 2015; 127 p. Russian (Смолин А. И. Миастения: варианты клинического течения, дифференцированное лечение и качество жизни пациентов: дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2015; 127 с.).
- Vasil'eva EM, Bakanov MI. Biochemical changes in neurological pathology. Biomedical chemistry 2005; (6): 581–602. Russian (Васильева Е. М., Баканов М. И. Биохимические изменения при неврологической патологии. Биомедицинская химия 2005; (6): 581–602).
- Smolin AI. Modern aspects of clinic and diagnostic of myasthenia gravis. Siberian Medical Journal 2013; (3): 14. Russian (Смолин А. И. Современные аспекты клиники и диагностики миастении. Сибирский медицинский журнал 2013; (3): 14).
- Hoffmann S, Ramm J, Griftner U, et al. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. Brain and Behavior 2016; 6 (10): 1–8.
- Koopman WJ, LeBlanc N, Fowler S, et al. Hope, coping, and quality of life in adults with myasthenia gravis. Canadian Journal of Neuroscience Nursing 2016; 38 (1): 56–64.
- Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. Clinical and Experimental Immunology 2014; 175 (3): 408–418.
- Maslennikov OV, Kontorshnikova KN. Practical ozone therapy: a Handbook. N. Novgorod: Vektor — TiS, 2003; 52 p. Russian (Масленников О. В., Конторщикова К. Н. Практическая озонотерапия: пособие. Н. Новгород: Вектор-ТиС, 2003; 52 с.).
- Gustov AV, Kontorshnikova KN, Potehina JuP. Ozone therapy in neurology. N. Novgorod: Izdatel'stvo NizhGMA, 2012; 192 p. Russian (Густов А. В., Конторщикова К. Н., Потехина Ю. П. Озонотерапия в неврологии. Н. Новгород: Изд-во НижГМА, 2012; 192 с.).
- Zanardi I, Borrelli E, Valacchi G, et al. Ozone: a multifaceted molecule with unexpected therapeutic activity. Current Medicinal Chemistry 2016; 23 (4): 304–314.
- Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Ozone: a new therapeutic agent in vascular diseases. American Journal of Cardiovascular Drugs 2011; 11 (2): 73–82.