Імуномодуляція в лікуванні хворих на міастенію

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (16-17 березня, м. Яремче, Буковель)

Міастенія гравіс (хвороба Ерба-Гольдфлама) – аутоімунне захворювання, яке клінічно проявляється патологічною м'язовою стомлюваністю, що зумовлене утворенням аутоантитіл до різноманітних антигенних мішеней периферичного нейром'язового апарату.

Лікар стикається з труднощами на всіх етапах ведення пацієнтів із міастенією: складно встановити правильний діагноз, провести диференціальну діагностику зі станами, що мають схожі клінічні прояви, вирішити проблеми соціальної та психологічної адаптації хворих, а також багато інших проблем.

Основним етапам еволюції поглядів на патогенез, діагностику та лікування міастенії, стану проблеми на сьогодні та найперспективнішим напрямам у цій галузі приділила увагу **завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Вікторія Анатоліївна Гриб.**

Згідно з епідеміологічними даними (55 досліджень упродовж 1950-2007 років), захворюваність на міастенію у світі становить 5,3 на 1 млн населення на рік; поширеність – 77,7 випадку на 1 млн населення (A.R. Carr, 2010).

Початок захворювання може спостерігатися в будь-якому віці; умовно виділяють ранній початок (до 40 років) і пізній (після 40 років). Для пізнього початку міастенії характерні тяжчий перебіг і рідкість спонтанних ремісій.

Клінічні описи міастенії зроблені в 1672 році англійським лікарем T. Willias, і лише на початку XX сторіччя Weigert (1901) і Buzzard (1905) встановили зв'язок міастенії з патологією тимуса (тимомою й гіперплазією вилочкової залози). З того моменту поступово відкривалися нові аспекти патогенезу міастенії та можливості її лікування. Антихолінестеразні препарати, які сьогодні є основними засобами симптоматичної терапії міастенії, почали застосовувати з 1934 року. Кортикостероїди як імуномодулююче лікування використовують із 1970 року, цитостатики (азатіоприн) – із 1968-го. Із 1970-1980-х років почалося використання методів швидкої імунокорекції – плазмаферезу та внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ), які показані при різкому погіршенні стану, розвитку ускладнень (міастенічний криз), необхідності підготовки хворих до тимектомії та для переходу до превентивної імуномодулюючої терапії.

В етіології захворювання значну роль відіграє патологія тимуса. Провідним патогенетичним механізмом міастенії є аутоагресія гуморального імунітету й аутоімунне ураження структур, які забезпечують функціонування нервово-м'язової передачі, що зумовлює клінічні прояви захворювання. Антитіла уражають поліпептидні структури синапса, в тому числі й міоцити. Насамперед це ацетилхолінoвий рецептор (АцХР), м'язово-специфічна тирозинкіназа (MuSK), ріанодиновий рецептор (RyR), титин-протеїн, білок-4, пов'язаний із рецепторами ліпопротеїнів низької щільності,– LRP4.

Виявлення антитіл до цих структур є основою серологічної діагностики різних форм міастенії, хоча уніфікована технологія верифікації антитіл, окрім γ-субодиниці АцХР, відсутня. Антитіла до АцХР виявляють у 80-85% пацієнтів із генералізованою формою міастенії та в 70% – з очною формою (серопозитивна міастенія). Пряма кореляція між титром антитіл до АцХР і вираженістю м'язової слабкості відсутня, за даними літератури, настанов і власних спостережень.

Серонегативну міастенію, тобто відсутність антитіл до АцХР, діагностують набагато рідше – у 15-20% пацієнтів із генералізованою формою та в 30% – з очною формою міастенії. У цих випадках проводять пошук інших антитіл, хоча в Україні це не є поширеною практикою. Крім того, визначення деяких антитіл у нашій країні взагалі недоступне. Утім, використання перелічених маркерів допомагає визначитися з походженням міастенії, лікуванням та прогнозом. Наприклад, антитіла до титину (визначення є доступним в Україні) – чутливий маркер наявності тимоми; їх наявність свідчить про високу ймовірність системного червоного вовчака чи ревматоїдного артриту. Наявність антитіл до титину, RyR асоційовано з тяжким перебігом міастенії з можливим розвитком міозиту та/або міокардиту. Для пацієнтів з антитілами до MuSK (визначення можливо в «Лабораторії Др. Рьодгера», м. Київ) характерні низька ефективність антихолінестеразної та глюкокортикоїдної терапії, відсутність ефекту від тимектомії, частіші міастенічні кризи, але висока ефективність плазмаферезу.

Згідно з Міжнародним консенсусом щодо ведення пацієнтів із міастенією гравіс 2016 року, терапія цього захворювання складається з чотирьох базових напрямів:

– компенсуюча симптоматична терапія – антихолінестеразні препарати + препарати калію (крім панангіну та аспаркаму, що містять магній);

– превентивна імуномодулююча терапія (іноді пожиттєва) – кортикостероїди та інші імуносупресивні препарати;

– швидка імуномодуляція (плазмаферез та ВВІГ);

– хірургічне лікування (тимектомія).

Професор В.А. Гриб приділила увагу деяким аспектам короткотривалого імуномодулюючого лікування, зазначивши, що плазмаферез та ВВІГ може застосовуватися не тільки при загостреннях міастенії, а й при тяжкому її перебігу, відсутності ефекту від імуносупресивних препаратів навіть у максимальних дозах або за наявності протипоказань до їх використання. Плазмаферез забезпечує видалення антитіл; ВВІГ – нейтралізацію аутоантигенів, модуляцію прозапальних цитокінів.

Для короткострокової терапії плазмаферез застосовують із розрахунку 40-50 мл (в Україні – 10-12 мл) плазми на 1 кг маси тіла. Людський нормальний імуноглобулін рекомендовано для застосування при міастенії в дозі 0,4 г/кг на добу впродовж 3-7 днів. На прикладі препаратів Біовен моно та Біовен доповідач продемонструвала, як розраховувати дозу імуноглобуліну для внутрішньовенного введення. Ці препарати випускають у флаконах по 50 мл із 5% (Біовен моно) та 10% розчином (Біовен) і вмістом діючої речовини 2,5 і 5 г відповідно. При масі тіла хворого 70 кг добова доза імуноглобуліну становить 32 г (70 кг × 0,4 г). У разі використання флаконів із 10% розчином буде потрібно 320 мл розчину, тобто 6-7 флаконів.

Якщо постає питання вибору між плазмаферезом і ВВІГ, то слід враховувати таке:

– за даними Кохрейнівської бібліотеки, ефективність ВВІГ і плазмаферезу є зіставною, а ризик розвитку побічних ефектів є меншим при застосуванні ВВІГ (G.O. Skele, 2010);

– плазмаферез не можна застосовувати в пацієнтів із сепсисом і гіпопротеїнемією, а ВВІГ – за наявності ниркової недостатності та гіперкоагуляції;

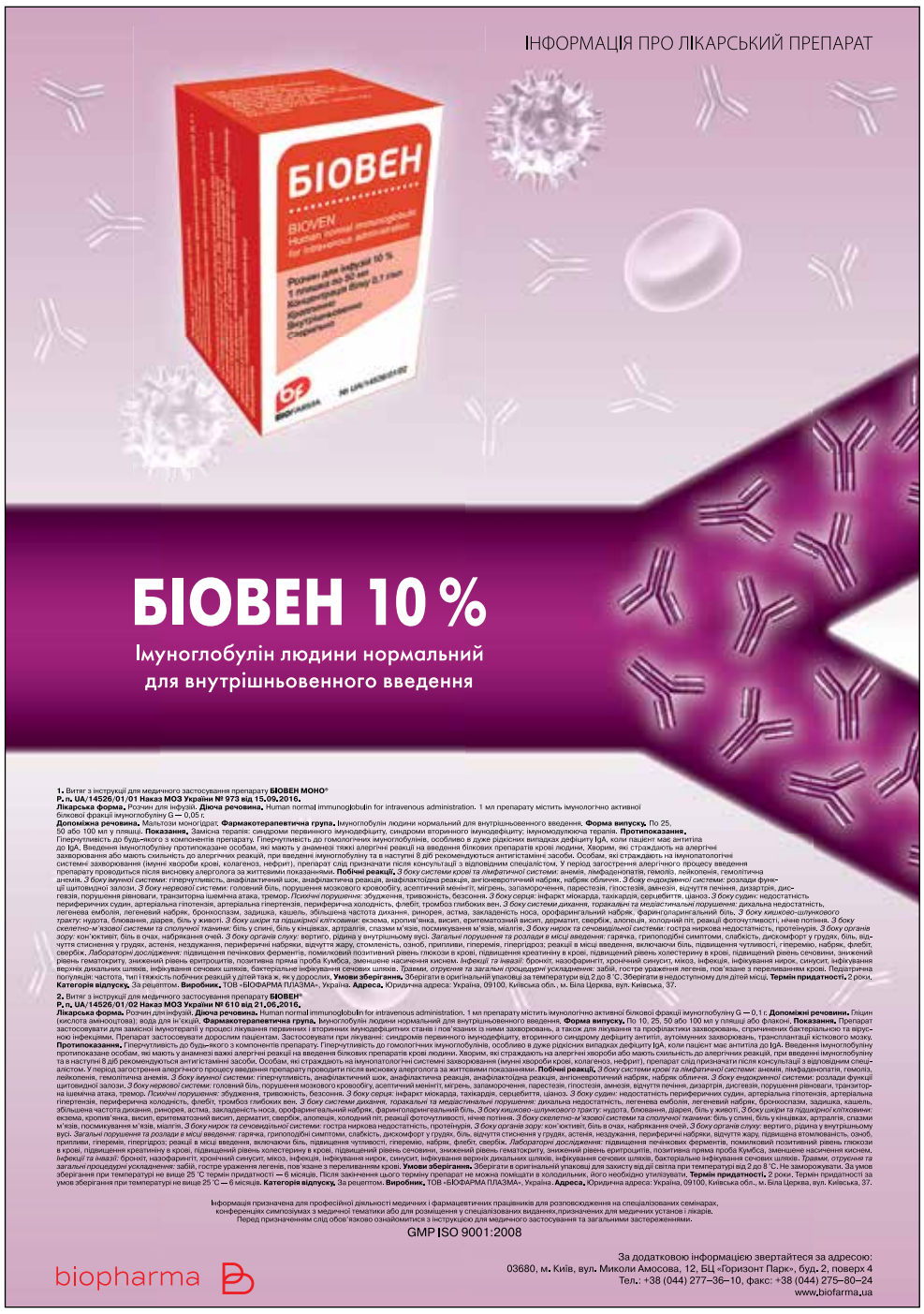
– плазмаферез є ефективнішим у пацієнтів з антитілами до MuSK.

Завідувач відділення неврології № 1 Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова Вадим Іванович Пашковський зупинився на декількох важливих питаннях щодо ведення особливих категорій хворих на міастенію, звернувши увагу на складнощі в лікуванні вагітних пацієнток. Вагітність може чинити негативний вплив на перебіг міастенії, і за такої умови як медикаментозну терапію можливо застосовувати лише ВВІГ.

В.І. Пашковський розповів про власний досвід лікування вагітних пацієнток, зауваживши, що виношування вагітності є найбільш проблематичним у разі високих титрів антитіл до АцХР. Таким хворим у клініці м. Дніпро рекомендували планувати вагітність заздалегідь і після зниження титру антитіл на тлі базисної терапії відміняли її за 2-3 міс до запланованої вагітності. Під час вагітності здійснювали планове моніторування рівня аутоантитіл і в разі його збільшення проводили курс ВВІГ. Надалі, в післяродовому періоді, відновлювали проведення базисної терапії.

Ще одне важливе питання – оптимізація лікування хворих при вираженому ступені тяжкості міастенії. Доповідач зауважив, що згідно з власними спостереженнями використання ВВІГ у схемі терапії пацієнтів із V класом за міжнародною шкалою MGFA (інтубація, що супроводжується / не супроводжується механічною вентиляцією, крім рутинного післяопераційного ведення) підвищує ефективність лікування. Так, у хворих, які отримували курс ВВІГ, повернення здатності до адекватного спонтанного дихання відбувалося на 30-40 днів раніше.

В.І. Пашковський під час доповіді оголосив власні результати застосування ВВІГ при паранеопластичному синдромі Ламберта-Ітона та в пацієнта з міастенією, які демонструють, що своєчасна діагностика та використання ВВІГ на етапі перших неврологічних проявів забезпечують стабілізацію стану. У першому випадку це дало можливість підготувати пацієнтку до операції з приводу дрібноклітинного раку легень, у другому – короткочасний курс ВВІГ і наступне призначення цитостатичної терапії зумовили стійке зниження титру антитіл до АцХР та стабілізацію стану до проведення тимектомії.

Отже, ВВІГ є ефективною терапією для лікування епізодів загострення міастенії та тривалого лікування тяжкого перебігу захворювання чи рефрактерної міастенії. Крім того, ВВІГ можна розглядати для лікування в період вагітності, а також у разі неефективності чи непереносимості превентивних, цитостатичних методів базисної терапії міастенії.

Підготувала ***Наталя Очеретяна***