

Изучение механизмов действия преднизолона на состояние нервно-мышечной передачи при ревматоидном артрите

The purpose: the investigation of prednisolone influence on the condition of nerve-muscular transmission in 30 patients ill with rheumatoid arthritis. Prednisolone taken per os (5 mg; 15 patients) and intravenously in drops (25 mg; 15 patients) influence on the condition of nerve-muscular transmission was studied. The increase of excitability threshold *mm. interossei dorsalis*, determined by means of electropunctural diagnostics device of «Prognosis-6» type ($P < 0,001$), was registered 84,7% of these patients. The monitoring of nerve-muscular transmission findings in case of prednisolone administration per os (5 mg) was evidence of decrease of initial meanings of hand muscles excitability which has the maximum degree of manifestation in 2 hours after the medicine intake (277138 V, $P < 0,001$) and remains the same within four-hour observation ($p < 0,001$). In case of intravenous prednisolone administration (25 mg) the dynamics of hand muscles excitability findings had the same trend, however, the maximum degree of decrease of hand muscles excitability threshold was achieved in an hour after intravenous introduction (180 ± 25 V, $P < 0,001$) and it remained the same within three-hour term ($P < 0,001$).

E.A. ULANOVA. Study of prednisolone mechanism influence on the condition of nerve-muscular transmission in rheumatoid arthritis

Ревматоидный артрит (РА) относится к заболеваниям, имеющим большую медицинскую и социальную значимость, обусловленную постоянными болями и прогрессированием деструкции суставов с нарушением их функции, приводящими к ранней инвалидизации пациентов, ухудшением качества жизни, развитием резистентности к лекарственным средствам и наличием побочных эффектов медикаментозной терапии [3].

Лечение больных РА проводится пожизненно и имеет определенные сложности в связи с недостаточной эффективностью как в отношении прогрессирования суставного (контрактуры и анкилозы суставов), так и нервно-мышечного синдромов (гипотрофии и атрофии мышц).

Современные исследования в патогенезе неврологических нарушений РА показали значение ишемического поражения центральной и периферической нервной системы, обусловленное дисфункцией эндотелия, наличием васкулита, ранним атеросклерозом [5] и дисрегуляцией иммунной системы вследствие выработки специфических и неспецифических аутоантител к нервной ткани и ее поражения.

К числу универсальных препаратов для лечения поражений нервной системы относят глюкокортикоиды (ГК). Это связано с широким спектром действия гормонов, которые обладают выраженным противовоспалительным эффектом, стабилизируют мембраны, снижают уровень цитокинов, простагландинов, ингибируют клеточный и гуморальный ответ, блокируют проведение болевых импульсов по С-волокам, действуют на уровне генов, кодирующих синтез белков, участвующих в развитии воспаления.

Цель исследования - изучение влияния преднизолона на состояние нервно-мышечной передачи у пациентов с ревматоидным артритом.

Материалы и методы

Обследовано 30 больных РА. Диагноз заболевания выставлялся на основании критериев ACR, 1986. Среди обследованных преобладали женщины (25 чел.). Вторая степень активности общего воспалительного процесса отмечена у 18, третья (максимальная) степень - у 12 пациентов. Ревматоидный фактор определялся в 26 случаях. У 27 пробандов диагностирована суставная форма РА. Средняя продолжительность заболевания составила $6,8 \pm 0,82$ года.

Стационарное лечение включало метотрексат в дозе 5-7,5 мг в неделю и нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак, 75-150 мг/сут). ГК назначались для подавления активности воспалительного процесса [2].

Влияние преднизолона, принятого *per os* в дозе 5 мг в 8 часов утра, изучалось у 15 больных РА. Состояние нервно-мышечной передачи оценивалось исходно, через два и четыре часа после приема преднизолона (10,12 часов дня). Количество измерений реобазы мышц кистей - 90.

Влияние внутривенного капельного введения 25 мг преднизолона на величину реобазы мышц кистей оценивалось также у 15 пациентов (90 измерений). Определялась величина реобазы *mm. interossei dorsalis* через один, два и три часа после введения.

Для верификации порога возбудимости мелких мышц кистей *mm. interossei dorsalis* использовался прибор электро-пунктурной диагностики «Прогноз-6» [4]. Применялась униполярная методика: активный точечный электрод устанавливался на двигательную точку мышцы кисти *mm. interossei dorsalis*. Индифферентный (пассивный) электрод помещался в правую кисть. Определялась полярность воздействия: торможение - положительная полярность, анод; возбуждение - отрицательная полярность, катод. Плавное поворачивая ручку прибора, увеличивали напряжение между электродами. Регистрировали минимальное значение, вызывающее сокращение *mm. interossei dorsalis* (порог возбудимости, реобаза). Помещая активный электрод на правую кисть, аналогично отмечали величину напряжения в вольтах (В), при котором происходило сокращение мышцы, с анода, а затем с катода.

Группа сравнения включала 30 здоровых лиц.

Данные обработаны с использованием

Рисунок 1 Влияние преднизолона, принятого *per os*, на возбудимость мышц больных РА (правая кисть, катод)

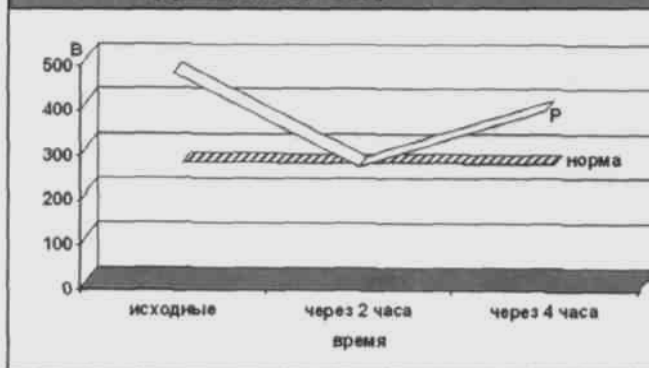


Рисунок 2 Влияние внутривенного капельного введения преднизолона (в дозе 25 мг) на возбудимость мышц больных РА (правая кисть, катод)



t-теста Стьюдента, метода частотных гистограмм.

Результаты и обсуждение

В группе сравнения значения реобазы мышц кистей для катода (правая кисть) составили $258 \pm 32,9$ В; для анода - $275 \pm 31,5$ В. Показатели левой кисти: катод - $260 \pm 33,9$ В; анод - 272 ± 32 В. У 27 обследованных (90%) значения возбудимости *mm. interossei dorsalis* располагались в интервале от 200 до 300 В. При сравнении показателей гистограмм возбудимости мышц обеих кистей на катоде и аноде более значимые изменения отмечались на катоде правой кисти ($P < 0,01$).

У пациентов с РА отмечено значительное повышение порога возбудимости *mm. interossei dorsalis*: в 84,7% случаев порог возбудимости мышц кистей превышал значения группы сравнения, составляя свыше 322 В. Исходная величина возбудимости мышц кистей у больных РА составила для катода правой кисти 485 ± 23 В. Через 2 часа после приема преднизолона отмечено уменьшение значений реобазы до 277 ± 38 В ($P < 0,001$) с постепенным последующим повышением (через 4 часа) не достигающим, однако, значений исходного уровня - 404 ± 45 В ($P < 0,001$).

Максимальное снижение порога возбудимости мышц кистей наблюдалось через 2 часа после приема преднизолона *per os* (рис. 1).

Динамика показателей реобазы мышц кистей при внутривенном введении 25 мг преднизолона была аналогична предыдущей группе и характеризовалась постепенным уменьшением порога возбудимости (рис. 2).

Исходная величина возбудимости мышц правой кисти (катод) у больных РА составила 476 ± 22 В. Через час после введения преднизолона значения уменьшились до 180 ± 25 В ($P < 0,001$), затем следовало повышение: через 2 часа - до 293 ± 46 В ($P < 0,001$), через 3 часа - до 375 ± 23 В ($P < 0,001$). Время максимального снижения реобазы мышц кистей составило один час после внутривенного введения препарата.

Современные научные исследования показали, что в основе противовоспалительных и иммуномодулирующих фармакологических эффектов ГК лежит классический «геномный» механизм. В зависимости от дозы эффекты ГК могут реализоваться на разных уровнях. В низких концентрациях ГК реализуют свое действие за счет так называемого классического геномного механизма, для реализации которого требуется значительное время (от 30 минут до нескольких часов). В средних концентрациях ГК действуют как за счет геномных, так и за счет рецепторопосредованных механизмов, а в высоких - наряду с перечисленными выше эффектами определенную роль начинает играть способность ГК влиять на физико-химические свойства биомембран клеток-мишеней. Эти данные в некоторой степени позволяют объяснить различия в противовоспалительной и иммуномодулирующей активности ГК при назначении их больным в низких (менее 10 мг), средних/высоких (около 60 мг) и в очень высоких (более 250 мг) дозах.

Мета-анализ рандомизированных контролируемых испытаний свидетельствует о том, что ГК в низких дозах эффективно контролируют клинические проявления, связанные с воспалением

суставов при РА [9], а эффект ГК-терапии в отношении замедления прогрессирования деструкции суставов сохраняется после завершения приема ГК [8]. Показание для назначения низких доз ГК наряду с подавлением воспаления суставов при обострении заболевания или развитии осложнений терапии базисными противовоспалительными препаратами - достижение ремиссии при некоторых вариантах РА [2], например у лиц пожилого возраста с характером течения, напоминающим ревматическую полимиалгию, т.е. клинически выраженным поражением мышц.

Механизм развития атрофии мышц при РА - одна из важнейших недостаточно изученных проблем ревматологии. Изменения в скелетных мышцах уже на ранних стадиях развития РА подтверждаются электрофизиологическими и гистологическими исследованиями [7]. При оценке реобазы мышц кистей использовался ток малой силы, позволяющий оценить возбудимость нервно-мышечных синапсов медленных двигательных единиц, развивающих небольшую силу при сокращении (в 1,5-2 раза меньше, чем быстрые двигательные единицы) [4]. Этот механизм мышечного сокращения принципиально отличается от метода классической и расширенной электродиагностики синусоидальными модулированными токами, когда использование высокой частоты и силы тока позволяет оценить работу преимущественно быстрых мышечных волокон, обладающих высокой скоростью сокращения и развивающих большую силу [6]. Как избыток, так и недостаток ГК изменяет иммуногистохимический профиль мышечных волокон, при этом медленные и быстрые мышцы прояв-

ляют разную пластичность [1]. Важность изучения роли ГК в регуляции функционирования скелетных мышц обусловлена их частым использованием в практической ревматологии.

Исследования показали, что применение преднизолона в терапии РА улучшает состояние нервно-мышечной передачи в синапсах: эффект совпадает с фармакологическим периодом действия препарата, при внутривенном введении наступает быстрее и характеризуется большей степенью снижения реобазы мышц кистей.

Выводы

1. У больных РА в 84,7% случаев регистрировалось повышение порога возбудимости *mm. interossei dorsalis*, определяемого с помощью прибора электропунктурной диагностики типа «Прогноз-6».

2. Динамика показателей нервно-мышечной передачи при назначении преднизолона *per os* (доза 5 мг) свидетельствует об уменьшении исходных значений возбудимости мышц кистей, имеющем максимальную степень выраженности через 2 часа после приема препарата и сохраняющимся в пределах 4-часового наблюдения.

3. При внутривенном применении преднизолона (доза 25 мг) динамика показателей реобазы мышц кистей имела аналогичную направленность, однако максимальная степень снижения порога возбудимости мышц кистей достигалась через 1 час после внутривенного введения и сохранялась в течение 3 часов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валиуллин В.В. Нейротрофический контроль и гуморальная регуляция пластичности скелетной мышцы: автореф. дис... д-ра биол. наук. - Саранск, 1996.
2. Лечение ревматоидного артрита: клинич. рекоменд. / под общ. ред. Е.Л. Насонова. - М.: Алмаз, 2006.
3. Насонов Е.Л. // Тер. Архив. - 2004. - Т. 58, №5-С.5-7.
4. Пат. № 8433 С2 РФ. Способ электродиагностики ревматоидного артрита/Е.А.Уланова, И.В.Григорьев, И.В.Козловский // Афишный бюллетень. Вынаход-твы, карысныя мадэл і прамысловыя узоры. - 2006. - №4. - С.37.
5. Спирин Н.Н., Лизова Н.В., Шилкина Н.П., Буланова В.А. // Ревматология. - 2003, - № 2. - С. 46.
6. Улащик В.С., Лукомский И.В. Основы общей физиотерапии. - Минск; Витебск, 1997.
7. Bekkelung S.J., Melegren S.J., Proven A. et al. // Brit. J. Rheumatol. - 1996. - Vol. 35, N 11. - P. 1116-1131.
8. Jacobs J.W.G., van Everdinger A.A., Verstappen S.M.M., Bijlsma J.W.J. // Arthritis Rheum. - 2006. - N 54. - P. 1422-1428.
9. Wassenberg S., Rau Я., Steinfeld P., Zeidler H. // Arthritis Rheum. - 2005. - N 52. - P. 3371-33480.

Поступила 16.02.2009 г.