

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ МИАСТЕНИИ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, НЕСАХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

*Клецкова И. К., Русаленко М. Г., Навменова Я. Л., Махлина Е. С.,
Цуканова С. А., Хаданович С. А., Писпанен Е. В., Марченко С. В., Латицкий Р. А.*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии
человека», г. Гомель, Республика Беларусь*

Реферат. Миастения — тяжелое хроническое заболевание, ведущим клиническим проявлением которого является мышечная слабость. Заболевание характеризуется непредсказуемостью течения и неблагоприятным прогнозом. Как и большинство аутоиммунных заболеваний, миастения может встречаться в сочетании с другой нозологической формой («overlap-синдром»), что значительно затрудняет диагностику. Представляет интерес изучение каждого клинического случая сочетания нескольких аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: миастения, дыхательная недостаточность, электронейромиография, антихолинэстеразные препараты, плазмаферез.

Введение. Миастении гравис (МГ) подвержены лица широкого возрастного диапазона: дети (неонатальная МГ), подростки (ювенильная МГ), взрослые (МГ зрелого возраста) и пожилые (МГ пожилого возраста) [1, 2]. В большинстве исследований подчеркивается преобладание МГ у женщин (соотношение женщины:мужчины = 1,5:1) со средним возрастом заболевших среди женщин 41,7 года и среди мужчин 60,3 года [3]. Патогенез миастении сложен, опосредован выработкой аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам на постсинаптических мембранах, снижением их числа и нарушением деполаризации постсинаптической мембраны [4]. Затрудняют диагностику полиморфный и преходящий характер жалоб, гетерогенность клинической картины, волнообразное течение заболевания [5].

Классификация миастении за последние годы претерпела существенные изменения. Наиболее распространена систематизация МГ, предложенная Б. М. Гехт и Н. А. Ильиной [6, 7] и дополненная Е. Н. Пономаревой. Клиническая классификация МГ:

1. По характеру течения миастенического процесса:
 - миастенические эпизоды;
 - миастенические состояния;
 - прогрессирующая миастения;
 - злокачественная миастения.
2. По степени генерализации двигательных расстройств:
 - локальные формы: глазная, глоточно-лицевая, скелетно-мышечная;
 - генерализованные формы: без миастенических кризов, с миастеническими кризами.
3. По степени тяжести двигательных расстройств:
 - легкая;
 - средней степени тяжести;
 - тяжелая.
4. По восстановлению двигательных функций на прием антихолинэргических препаратов (АХЭП) и кортикостероидов (КС):
 - полная компенсация;
 - неполная компенсация;
 - плохая компенсация.
5. По отношению к вилочковой железе:
 - тимогенная (при гипер- и нормоплазии или атрофических изменениях);
 - тимомогенная (с указанием характера тимомы).
6. По выявлению антител:
 - серопозитивная;
 - серонегативная.

У 15–20 % пациентов с клиническими проявлениями МГ в сыворотке крови отсутствуют антитела к ацетилхолиновым рецепторам. Такие формы миастении называют «серонегативными». У 50 % этих пациентов в крови определяются антитела к специфической мышечной тирозинкиназе. При отсутствии антител к ацетилхолиновым и мускариновым рецепторам говорят о «дважды серонегативной» миастении (7–8 % пациентов).

Цель работы — анализ клинического случая успешного лечения тяжелой формы впервые выявленной МГ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, несхарным диабетом и первичным гипотиреозом.

Материалы и методы. Пациентка Л., 57 лет, поступила в отделение эндокринологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» 15.06.2018 с жалобами на выраженную общую слабость, шум в голове, бессонницу, одышку при минимальной физической нагрузке, периодические приступы затрудненного дыхания с чувством нехватки воздуха и потерей сознания, требующие интенсивной терапии с использованием ИВЛ.

Из анамнеза: страдает сахарным диабетом в течение 7 лет, принимала десмопрессин в дозе 0,2 по 1 таблетке 3 раза в день. Адекватность терапии оценивалась по удельному весу мочи. Сахарным диабетом 2-го типа страдает около 3 лет, принимает гликлазид 30 мг в сут, повышения уровня глюкозы крови выше 8 ммоль/л при самоконтроле не отмечала. Ухудшение состояния началось с августа 2017 г., когда появились и стали нарастать общая слабость, адинамия, смазанность речи, одышка при минимальной физической нагрузке. За осень 2017 г. дважды переболела пневмонией — лечилась амбулаторно. В связи с прогрессирующим ухудшением общего состояния в январе 2018 г. была госпитализирована в неврологическое отделение центральной районной больницы (ЦРБ) по месту жительства с подозрением на инфаркт головного мозга. При поступлении выполнена КТ головного мозга: данных о нарушении мозгового кровообращения не получено. В отделении состояние ухудшилось до критического с развитием диспноэ и потерей сознания, в связи с чем пациентка была переведена в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) и подключена к аппарату ИВЛ. На рентгенограмме органов грудной клетки отмечались признаки нижнедолевой пневмонии, субателектаза обоих легких. На аппаратном дыхании пациентка находилась 2 недели. После экстубации была переведена на лечение в неврологическое отделение, где состояние повторно ухудшилось с развитием диспноэ. После повторного эпизода респираторной поддержки 16.03.2018 была выполнена трахеостомия. В ЦРБ помимо известной ранее эндокринной патологии у пациентки был выявлен первичный гипотиреоз, назначен левотироксин натрия 100 мкг в сут. Для уточнения диагноза и коррекции лечения пациентка была переведена из ЦРБ в областную больницу по месту жительства, откуда в последующем была выписана с диагнозом: «Дисциркуляторная энцефалопатия сложного генеза (диабетическая, дисметаболическая, атеросклеротическая). Диабетическая автономная нейропатия с преходящими дыхательными нарушениями. Диабетическая нефропатия. ХПН. ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Неполная блокада ПНПГ. Н2А. Артериальная гипертензия II степени, риск 4. Двусторонний

гидроторакс, субателектаз обоих легких на фоне недостаточности кровообращения ДН 0-I. Трахеостомия от 10.05.2018. Сахарный диабет 2-го типа. Несахарный диабет».

В областной больнице среди прочих обследований была выполнена электронейромиография (ЭНМГ), расшифровка к выписке не прилагалась. Заключение: «Миастеническая реакция отрицательная».

После выписки состояние пациентки оставалось нестабильным с эпизодами выраженной дыхательной недостаточности, требующими повторных госпитализаций с респираторной поддержкой.

Поскольку дисфункцию дыхательной системы связывали с электролитными нарушениями на фоне эндокринной патологии и диабетической автономной нейропатией, пациентка была направлена на госпитализацию в эндокринологическое отделение ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ».

При поступлении: состояние пациентки средней степени тяжести. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Пастозность голеней и стоп. Температура тела 36,6 °С. Положение вынужденное полусидя в связи с ухудшением дыхания в позиции лежа. Дышит через трахеостому. Частота дыхательных движений: 17 в мин. Дыхание жесткое, умеренно ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, хрипы единичные проводные. АД 130/80 мм рт. ст. Пульс 80 уд./мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание не затруднено.

Выполнена рентгенография органов грудной клетки: инфильтративных и очаговых изменений не выявлено. Корни уплотнены, не расширены. Синусы запаяны. Тень сердца расширена умеренно.

Лабораторные данные: в общем анализе крови отмечалось снижение уровня эритроцитов до $3,17 \times 10^{12}/л$, гемоглобина до 92 г/л. В биохимических анализах крови снижение содержания общего белка до 52 г/л, гипокалиемия до 3,3 ммоль/л, гипонатриемия до 128 ммоль/л, гипомагниемия, гипохлоремия до 89 ммоль/л, гипоальбуминемия до 27 г/л, повышение уровня С-реактивного белка, общего билирубина до 24,7 мкмоль/л, снижение содержания трансферрина до 1,43 г/л, железа до 5,7 нмоль/л. Гипергликемия до 7,8 ммоль/л. Показатель гликированного гемоглобина 6,2 %. В коагулограмме: повышение уровня фибриногена до 6,8 г/л. В общем анализе мочи выявлена лейкоцитурия (18–25 лейкоцитов в поле зрения). Остальные показатели в пределах референсных значений.

Пациентка осмотрена врачом-неврологом 15.06.2018. В неврологическом статусе: в сознании, астенизирована, дышит через трахеостому. Нистагма нет. Мягкое небо подвижно. Глоточный рефлекс снижен. Дисфония. Объем активных движений в конечностях сохранен. Мышечный тонус снижен. Гипотрофия скелетных мышц. Сила в конечностях уменьшена до 4 баллов. Сухожильные рефлексы равновелики, снижены. Патологический синдром Бабинского с двух сторон. Гипестезия конечностей по полиневритическому типу. В позе Ромберга пошатывание. Положительный симптом патологической мышечной утомляемости.

Состояние пациентки ухудшилось 18.06.2018: появились жалобы на общую слабость, чувство нехватки воздуха и невозможность глубокого вдоха при попытках спонтанного дыхания, малопродуктивный кашель. Была выполнена ретрахеостомия в условиях операционной, но несмотря на восстановление проходимости дыхательных путей спонтанное дыхание оставалось недостаточно эффективным. Для дальнейшего лечения пациентка была переведена в ОАРИТ на продленную вспомогательную вентиляцию легких. В отделении реанимации продолжился диагностический поиск причины рецидивирующей дыхательной недостаточности. По данным КТ органов грудной клетки от 19.06.2018: картина двухсторонней полисегментарной плевропневмонии, релаксация мембранозной части трахеи. Была назначена интенсивная антибактериальная (цилапанем и левофлоксацин) и противогрибковая (флуконазол) терапия, учитывая длительность лечения в предыдущих стационарах. Проводилась трахеобронхоскопия, пациентка была консультирована торакальным хирургом, ЛОР-врачом, что позволило исключить декомпенсированный стеноз гортани как ведущую причину дыхательных расстройств. По данным ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 89/мин ЭОС типа QIII SI. Нагрузка на правый желудочек. Диффузные изменения в миокарде левого желудочка. По данным эхокардиографии: кальциноз аортального клапана. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Глобальная систолическая функция миокарда левого желудочка сохранена. Функционирующий бicuspidальный аортальный клапан. Оснований для развития застойной сердечной недостаточности не выявлено. Однако несмотря на эффективность антибактериальной терапии, подтвержденной выраженной положительной динамикой КТ-картины и клинико-лабораторными данными, и быструю нормализацию электролитного состава крови при коррекции дозы десмопрессина, а также стабильную гликемию при минимальной дозе сахароснижающей терапии у пациентки сохранялась выраженная мышечная слабость и недостаточная эффективность самостоятельного дыхания, что требовало постоянной респираторной поддержки. Для исключения органической патологии ЦНС пациентке была выполнена МРТ головного мозга — патологии не выявлено.

Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии, консилиумом врачей ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» от 21.06.2018 с участием заведующего кафедрой неврологии УО «Гомельского государственного медицинского университета» было решено выполнить повторную ЭНМГ. Заключение: «При проведении игольчатой

миографии спонтанной активности не получено. Потенциалы двигательных единиц со склонностью к сужению, с пр., *Deltoideus 3a* стадия денервационно-реиннервационного процесса, с *Rectus femoris (n. femoralis)* и *Biceps brachii (n. musculocutaneus)* 2 ст., что может свидетельствовать в пользу мышечной дистрофии исследованных мышц. При проведении тетанизации получен патологический М-декремент при 2-кратном повторе, что может свидетельствовать о нарушении нервно-мышечной передачи».

Так как определить наличие антител к ацетилхолиновому рецептору, а также к специфической мышечной тирозинкиназе для верификации диагноза миастении не представлялось возможным, было решено начать пробную терапию миастенического синдрома антихолинэстеразными препаратами (Калимин (местинон): 60 мг (1 таблетка) 3 раза в день внутрь с дальнейшей коррекцией дозы), нейромидин 1,5 % 1,0 внутримышечно 1 раз в день № 10 с динамическим контролем ЭНМГ. При проведении пробной терапии был получен четкий положительный клинический эффект. Учитывая тяжелую, угрожающую жизни форму заболевания, требующую постоянной респираторной поддержки, пациентке показана на фоне продолжающейся терапии антихолинэстеразными препаратами пульс-терапия метилпреднизолоном по 500 мг в сут внутривенно через день № 5 с последующим переходом на прием метилпреднизолона внутрь с постепенным уменьшением дозы. Для снижения риска первоначального ухудшения состояния при пульс-терапии консилиумом врачей назначен курс лечебного плазмафереза, составивший 3 сеанса с интервалом между каждым 3-е сут. В ходе каждого сеанса аппаратного непрерывного автоматического плазмафереза у пациентки с учетом ростовесовых параметров и актуальных показателей гематокрита было изъято 43 % объема циркулирующей плазмы с адекватным плазмозамещением кристаллоидными и коллоидными растворами.

К концу 2-й недели проведения специфической терапии: общее состояние пациентки средней тяжести. Сознание ясное, адекватна, ориентирована. Телосложение правильное. Кожные покровы бледно-розовые, сухие, теплые. Лимфоузлы не увеличены. Зрачки S = D, узкие, реакция зрачков на свет сохранена. Температура тела 36,4 °С. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 77 уд./мин, ритмичный. АД 135/80 мм рт. ст. Дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Дыхание спонтанное, адекватное, через трахеостому. Общее число дыханий 12–14 в мин: SpO₂ 98 %. Кислородонезависима. Язык влажный. Живот не вздут, мягкий, безболезненный при пальпации. Перитонеальные симптомы отсутствуют. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Стул 1 раз за сут, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез за сут до 2000 мл; отеков нет.

ЭНМГ от 04.07.2018: «Патологического М-декремента на момент осмотра не выявлено. Динамика положительная (на фоне приема местинона 180 мг/сут, медрола 64 мг/сут).

Пациентка переведена в эндокринологическое отделение, где была продолжена проводимая терапия: внутрь местинон, метипред, десмопрессин, тироксин, гликлазид, аспикард, метопролол, рамиприл, омегапразол, диаферрум; внутримышечно нейромидин, нейровит. Назначена ЛФК.

Результаты и их обсуждение. 18.07.2018 пациентка была выписана домой в удовлетворительном состоянии с диагнозом: «Миастения зрелого возраста, генерализованная форма, с нарушением функции дыхания, V класс тяжести. Несахарный диабет, медикаментозная субкомпенсация. Сахарный диабет 2-го типа (Hb A1c 6,2 % от 18.06.2018). Диабетическая полинейропатия, смешанная форма — моторная, автономная вегетативная. Первичный гипотиреоз, медикаментозная компенсация. Дисциркуляторная энцефалопатия сложного генеза (диабетическая, дисметаболическая, атеросклеротическая) II степени с микроочаговой неврологической симптоматикой, стадия субкомпенсации. Двусторонняя полисегментарная плевропневмония неуточненной этиологии. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, III. Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 4. Ожирение 3-й степени. ЖКБ: хронический калькулезный холецистит. Стеатогепатоз. Железодефицитная анемия легкой степени. Состояние после трахеостомии от 16.03.2018, ретрахеостомии от 18.06.2018. Хронический трахеобронхит. OU-фоновая ангиопатия, витреальная деструкция, осложненная катаракта».

Рекомендации при выписке:

- наблюдение эндокринолога, невролога, ЛОР, хирурга по месту жительства;
- диета: гипокалорийная, гипохолестериновая, сбалансированная по белкам, жирам и углеводам с ограничением легкоусвояемых углеводов, животных жиров, соли (до 5 г/сут), жидкости (до 1,5 л);
- режим дозированной физической нагрузки; утренняя гигиеническая, лечебная гимнастика ежедневно по тренирующему режиму двигательной активности;
- инсулинотерапия на время приема поддерживающей терапии метилпреднизолоном: подкожно перед завтраком генно-инженерный инсулин короткого действия (моноинсулин ЧР) 8–10 ед.; подкожно перед обедом генно-инженерный инсулин короткого действия (моноинсулин ЧР) 8–10 ед.; подкожно перед ужином генно-инженерный инсулин короткого действия (моноинсулин ЧР) 8–10 ед.;

- самоконтроль гликемии обязателен: утром натощак, через 2 ч после еды. Ночная гликемия в 02:00 — 1 раз в неделю.
- ведение дневника самоконтроля; контроль Hb A1c 2 раза в год. Целевой уровень Hb A1c <7,5 %; целевые уровни глюкозы натощак/перед едой <7,5 ммоль/л; через 2 ч после еды <10 ммоль/л;
- коррекция сахароснижающей терапии эндокринологом по месту жительства;
- гипотензивная терапия: метопролол 25 мг по 1 таблетке 2 раза в день; коррекция дозы под контролем АД, ЧСС. ЭКГ по месту жительства;
- выполнение рекомендаций невролога:
 - 1) верошпирон 0,05 мг по 1 таблетке 1 раз в день;
 - 2) продолжить поддерживающую терапию метилпреднизолоном:
 - а) медрол 19.07.2018 — 24 мг/сут до 11:00, 20.07.2018 — 64 мг/сут до 11:00, 21.07.2018 — 24 мг/сут до 11:00, 22.07.2018 — 64 мг/сут до 11:00, 23.07.2018 — 20 мг/сут до 11:00 и т. д. до приема 64 мг медрола в сут через день; затем прием медрола 64 мг через день со снижением дозы медрола на каждый 4-й день прием на 4 мг. В случае ухудшения состояния — возвращение к прежней дозе медрола; оставить на поддерживающей дозе 16 мг через день до 1 года;
 - б) на фоне приема медрола прием омепразола 20 мг 2 раза в день через день во время приема основной дозы медрола;
 - в) препараты оротата калия 0,5 г по 1 таблетке 3 раза в день через день во время приема основной дозы медрола;
 - г) местинон 60 мг по 1 таблетке 3 раза в день постоянно;
 - д) консультация в миастеническом центре ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» в плановом порядке;
- левотироксин 100 мкг за 30 мин до завтрака, под контролем тиреоидных гормонов;
- контроль УЗИ щитовидной железы и анализа крови на тиреоидные гормоны через 12 мес. (в поликлинике по месту жительства);
- минирин (десмопрессин) 0,2 г 2,5 таблетки в день под контролем диуреза;
- контроль общего и биохимического (электролиты) анализов крови в динамике.

Заключение. Таким образом, на симптоматику миастении существенное влияние оказывают:

- возраст пациентов;
- сопутствующая патология;
- особенности течения заболевания.

Проявляясь клинически единственным симптомом — патологической мышечной слабостью, миастения гравис с трудом распознается. Трудности подстерегают врача на всех этапах общения с лицами, больными миастенией. Трудно поставить правильный диагноз, провести дифференциальную диагностику с близкими патологическими состояниями, выбрать оптимальную стратегию и тактику лечения, поэтому значимым фактором для выявления этой тяжелой патологии является постоянное информирование врачей различных медицинских специальностей о возможности атипичных проявлений этого заболевания и тактике диагностического поиска.

Литература

1. Пономарева, Е. Н. Миастения гравис (эпидемиология, клинические формы, современный взгляд на патогенез) / Е. Н. Пономарева, О. И. Кузьменок, П. А. Синевич // Мед. новости. — 1998. — № 9. — С. 3–7.
2. Пономарев, В. В. Аутоиммунные заболевания в неврологии / В. В. Пономарев. — Минск : Беларус. навука, 2010. — 259 с.
3. Пономарева, Е. Н. Миастения: клиника, патогенез, дифференциальная диагностика, тактика ведения / Е. Н. Пономарева. — Минск : Мет, 2002. — 175 с.
4. Кузин, М. К. Миастения / М. К. Кузин, Б. М. Гехт. — М. : Медицина, 1996. — 224 с.
5. Лайсек, Р. П. Миастения : пер. с англ. / Р. П. Лайсек, Р. Л. Барчи. — М. : Медицина, 1984. — 272 с.
6. Kaminski, H. J. Myasthenia Gravis and Related Disorders / Totowa : Humana Press Inc., 2009. — 320 p.
7. Гехт, Б. М. Нервно-мышечные болезни / Б. М. Гехт, Н. А. Ильина. — М. : Медицина, 1982. — 352 с.

**A CLINICAL CASE OF NEWLY DIAGNOSED MYASTHENIA IN COMBINATION
WITH DIABETES MELLITUS, DIABETES INSIPIDUS, PRIMARY HYPOTHYROIDISM**
*Kletskova I. K., Rusalenko M. G., Navmenova Y. L., Makhlina E. S., Tsukanova S. A., Khadanovich S. A.,
Pispanen E. V., Marchenko S. V., Lapitsky R. A.*

*State Institution “Republican Research and Practice Center for Radiation Medicine and Human Ecology”,
Gomel, Republic of Belarus*

In the article “A clinical case of newly diagnosed myasthenia in combination with diabetes mellitus, diabetes insipidus, primary hypothyroidism” by Kletskova I. K., Rusalenko M. G., Navmenova Y. L., Makhlina E. S.,

Tsukanova S. A., Khadanovich S. A., Pispanen E. V., Marchenko S. V., Lapitsky R. A. described the successful treatment of newly diagnosed myasthenia combined with diabetes mellitus, diabetes insipidus and primary hypothyroidism.

Myasthenia is a chronic disease, the leading clinical manifestation of which is muscle weakness. It is characterized by unpredictability and unfavorable prognosis. Like most autoimmune diseases, myasthenia may occur in combination with another nosological form (“overlap-syndrome”), which makes diagnosis much more difficult. It is of interest to study each clinical case of a combination of several autoimmune diseases.

Keywords: myasthenia, respiratory failure, electromyographic research, anticholinesterase agents, plasmapheresis.

Поступила 08.06.2018