

В. В. Саченко¹, С. М. Метельский¹, В. М. Борисов², А. Н. Януль², В. Г. Лебецкий³

ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ МИАСТЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С НОВООБРАЗОВАНИЕМ ТИМУСА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ЛИТЕРАТУРНЫЕ СВЕДЕНИЯ

ГУ «432 ГВКМЦ ВС РБ»¹,

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в УО «БГМУ»²,
УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро»³

В статье представлено описание клинического наблюдения миастении гравис, ассоциированной с новообразованием тимуса (тимомогенный вариант миастении гравис), а также литературные данные по проблеме. Диагноз новообразования вилочковой железы был верифицирован только при патологоанатомическом исследовании. При жизни пациента оперативное лечение и гистологическая верификация не проводились.

Ключевые слова: миастения, вилочковая железа, тимома, лекарства.

V. V. Sachenko, S. M. Metelsky, V. M. Borisov, A. N. Yanul, V. G. Lebetzki

MYASTHENIA GRAVIS ASSOCIATED WITH NEOPLASM OF THE THYMUS: CASE REPORT AND LITERATURE DATA

This paper describes the clinical observation of myasthenia gravis associated with neoplasm of the thymus (timomogenny option myasthenia gravis), and data from the literature on the problem. Diagnosis neoplasms of the thymus gland was verified only atpostmortem examination. During the life of the patient's surgery and histological verification were carried out.

Key words: myasthenia gravis, the thymus, thymoma, drugs.

Клинический случай. Пациент И., 1934 г.р. (80 лет), поступил на лечение в пульмонологическое отделение 432 ГВКМЦ 23.01.15 г. с жалобами на выраженную одышку при незначительной физической нагрузке. Объективно: состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы бледные. Дыхание жесткое, проводится во все отделы, ослаблено. Хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные. АД 105/60 мм рт.ст. ЧСС 80 в 1 мин. Живот доступен пальпации, безболезненный. Стул, диурез – без особенностей.

Анамнез заболевания. Проявления миастении отмечал с 1998 г., когда появилось двоение в глазах и правосторонний птоз. В июле 2005 г. стал отмечать ухудшение жевания, глотания, получал лечение – пиродистигмина бромид (калимин) 60 мг по 1 т 3 р/д, однако с февраля 2014 г. отмечал ухудшение (после оперативного лечения по поводу паховой грыжи), принимал 600 мг (10 табл.) калимина в сутки, но отмечал ухудшение самочувствия – ухудшилось жевание, глотание, слабость мышц шеи, слабость в руках. 29.12.14 г. консультирован в миастеническом центре в РНПЦ неврологии и нейрохирургии, произведена коррекция лечения, рекомендовано снижение калимина до 7–8 табл. в сутки, прием медрола через день в возрастающих дозах до 56 мг/сутки, оротат калия, спиринолактон, омепразол. Однако указанные рекомендации пациент не соблюдал – дозу калимина

самостоятельно снизил до 1–3 табл./сутки, достигнута доза медрола в 48 мг, но препарат принимался нерегулярно с перерывами более 1-х суток.

С 2010 года наблюдался по поводу новообразования переднего средостения, осматривался онкологом по месту жительства, рекомендован томографический контроль в динамике. Морфологически диагноз верифицирован не был.

С 04.01.15 г. по 22.01.15 г. находился на лечении в ЦРБ по поводу пневмонии в верхней доле правого легкого. Выписан из больницы по настоянию родственников для продолжения обследования и лечения в 432 ГВКМЦ.

Перенесенные заболевания: ИБС: стенокардия напряжения, ФК II. Атеросклеротический кардиосклероз. ХСН ФК III (NYHA), IIIA. Атеросклероз аорты. Артериальная гипертензия II степени, риск 4. Хронический бронхит, обострение. Хроническая язва 12-перстной кишки. Хронический гиперпластический ларингит. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы 1 степени. Новообразование переднего средостения. Оперативное лечение по поводу паховой грыжи слева (февраль 2014 г.).

Результаты лабораторных методов исследования: Общий анализ крови от 23.01.15 г.: гемоглобин 93 г/л, эритроциты $2,77 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $4,1 \times 10^9/л$, тромбоциты $37 \times 10^9/л$; от 26.01.15 г.: гемоглобин 68 г/л, эритроциты $2,09 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $1,0 \times 10^9/л$,

тромбоциты $10 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 78 мм/ч; от 29.01.15 г.: гемоглобин 112 г/л, эритроциты $3,65 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $0,9 \times 10^9/\text{л}$ (лимф. 84,3%, мон. 4,3%, гран. 11,4%), тромбоциты $35 \times 10^9/\text{л}$. **Общий анализ мочи** от 26.01.15 г.: св.желт., прозр, уд.в. – 1016 г/л, кисл, белок 0,035 г/л, цил. гиалин – 0–1. в п.зр, зерн – 0–1, лейкоц. 1–2, эр 1–2 в п.зр; от 29.01.15 г.: желт., мутн., уд.в. – 1020 г/л, кисл, белок 0,138 г/л, сахар – отр, цил. гиалин – ед. в п.зр, зерн – 0–1, лейкоц. 1–2, эр 6–8 в п.зр, бактерии ++. **Биохимический анализ крови** от 26.01.15 г.: белок 52,0 г/л, креатинин 97,0 мкмоль/л, мочеви́на 7,0 ммоль/л, билирубин общий – 10,0 мкмоль/л, АЛТ 36,0 Е/л, АСТ 44,0 Е/л, ГГТП 33,0 Е/л, ЩФ 191,0 Е/л, глюкоза 7,8 ммоль/л, K^+ 4,90 ммоль/л, Na^+ 140,2 ммоль/л, Cl^- 105,0 ммоль/л; от 29.01.15 г.: креатинин 183,9 мкмоль/л, мочеви́на 25,1 ммоль/л, АЛТ 507,5 Е/л, АСТ 346,0 Е/л, K^+ 3,21 ммоль/л, Na^+ 147,4 ммоль/л, Cl^- 99,4 ммоль/л. **Группа крови** от 26.01.15г.: В (III), Rh+. **Коагулограмма** от 26.01.15 г.: АЧТВ 48 сек, тромбиновое время 12 сек, ПТИ 89%, фибриноген 7,8 г/л, РФМК 21×10^{-2} г/л, этаноловая проба положит; от 28.01.15 г.: АЧТВ 120 сек, ПТИ 95%, фибриноген 5,77 г/л, этаноловая проба положит. **Анализ мокроты на микрофлору** от 26.01.15г.: получен рост *Str.pneumoniae* $10^6/\text{мл}$. При определении чувствительности к АБ рост культуры не получен. **Общий анализ мокроты** от 26.01.15г.: лейкоциты 6–10 в п.зр., мицелий и споры патогенных грибов (+). **КЩС** от 20.01.15 г.: рН 7,455 (N 7,340–7,440), pO_2 и pCO_2 – в норме, SaO_2 77,4% (N 95–99%).

Результаты инструментальных и аппаратных методов исследования: **ЭКГ** от 23.01.15 г.: ритм синусовый, ЧСС 67 в 1 мин. Нормальное положение ЭОС; от 28.01.15 г.: фибрилляция предсердий, ЧСС 125–145; от 29.01.15 г.: ритм синусовый, ЧСС 94 в 1 мин. Диффузные нарушения процессов реполяризации. **Рентгенография ОГК** от 26.01.15 г.: правосторонняя верхнедолевая очаговая пневмония в стадии разрешения. Новообразование переднего средостения слева; от 28.01.15 г.: свежих очаговых и инфильтративных изменений не определяется. Усиление, деформация легочного рисунка в нижней доле правого легкого за счет фиброзных изменений. Ограниченный локальный участок уплотнения легочной ткани в проекции верхней доли левого легкого. В проекции каудальной части корня левого легкого, на фоне левого контура сердца тень полусферовидной формы – образование переднего средостения. Тени дыхательной трубки и электродов; от 29.01.15 г.: отрицательная динамика – справа в базальных отделах, над куполом диафрагмы на фоне деформированного легочного рисунка отмечается появление пневмонической инфильтрации, правый купол диафрагмы в указанной проекции не дифференцируется. Легочные поля справа несколько сниженной прозрачности вероятно за счет небольшого количества жидкости. Тени электродов и дыхательной трубки. **ФГДС** от 26.01.15 г.: заключение: гастропатия с единичны-

ми геморрагическими эрозиями. Недостаточность кардии. Рубцовая деформация луковицы 12-ти перстной кишки. **УЗИ ОБП** от 26.01.15 г.: из-за тяжести состояния пациент осмотрен с одной позиции «лежа на спине». Заключение: без экоструктурной патологии. **Стернальная пункция** от 29.01.15 г.: заключение: очень скудная клеточность костно-мозгового пунктата, миелоцитарный росток беден клетками, встречаются единичные нормобласты, мегакарициты отсутствуют.

В связи с прогрессирующей анемией с тяжелой лейкоцито-, тромбоцитопенией, гипоальбуминемией, осматривался хирургом – данных за острое кровотечение не выявлено, рекомендовано дообследование – ФБС с целью верификации диагноза новообразования средостения. Производились переливания эритроцитарной массы, альбумина, тромбоцитарной массы. Консультирован неврологом, диагноз и лечение согласованы.

Получал лечение: режим I, диета M, калимин, мелдрол 48мг через день, верошпирон, лебел, лизиноприл, омегаприл, амброксол, флуконазол, анальгин, димедрол, парацетамол, гемотрансфузии эритроцитарной массы, переливание тромбоцитарной массы, альбумина.

В процессе лечения состояние пациента было тяжелым, нестабильным с периодами нарастания дыхательной недостаточности. 28.01.15 г. в 11 ч. 20 мин – наступила потеря сознания, остановка сердечной деятельности. Констатирована клиническая смерть. Начаты реанимационные мероприятия, вызвана бригада ОИТР. Проведенные реанимационные мероприятия были эффективными – восстановлен сердечный ритм, больной находился на дальнейшем лечении в ОИТР, получал респираторную поддержку – ИВЛ. Во время лечения осматривался неврологом. Лечение в отделении интенсивной терапии: гидроксипропилкрахмал, гидрокарбонат натрия, преднизолон, дофамин, атропин, адреналин, амиодарон, эритроцитарная масса, диазепам, мексидел, анальгин, димедрол, дексаметазон, калимин, хлорид калия, меропенем.

Несмотря на проводимое лечение, 30.01.15 г. в 03 ч 40 мин у пациента развилась остановка сердечной деятельности. Констатирована клиническая смерть. Начата сердечно-легочная реанимация на фоне продолжающейся ИВЛ в режиме Bilevel (FiO_2 –100%), закрытый массаж сердца (2:30), адреналин, атропин, гидрокарбонат натрия, преднизолон, дофамин. На кардиомониторе во время проведения реанимационных мероприятий сохранялся идиовентрикулярный ритм с исходом в асистолию. 30.01.15 г. в 04 ч 20 мин констатирована биологическая смерть. Реанимационные мероприятия прекращены.

Заключительный клинический диагноз: Основное заболевание: Новообразование переднего средостения. **Осложнения:** Миастения зрелого возраста, генерализованная (глазная, глоточно-лицевая) форма, 2б класс тяжести с неполной компенсацией на фоне приема антихолинэргических препаратов.

Панцитопения неустановленной этиологии (паранеопластическая): анемия, нейтропения, тромбоцитопения тяжелой степени. Пневмония в нижней доле правого легкого, тяжелое течение. Пневмомиоз. Дыхательная недостаточность III степени. Клиническая смерть от 28.01.15 г. Постреанимационная болезнь. **Сопутствующие заболевания:** ИБС: стенокардия напряжения, ФК II. Атеросклеротический кардиосклероз. ХСН ФК III (NYHA), IIIA. Атеросклероз аорты. Артериальная гипертензия II степени, риск 4. Хронический бронхит, обострение. Хроническая язва 12-перстной кишки, нестойкая ремиссия. Эрозивный гастрит. Состояние после операции по поводу паховой грыжи слева (2014 г.). Хронический гиперпластический ларингит. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы 1 степени.

Патологоанатомический диагноз: Основное заболевание: Атипичная тимома, тип ВЗ (гистологически – высокодифференцированная тимическая карцинома, базалоидный тип) на фоне смешанной медуллярно-кортикальной тимомы тип АВ, инкапсулированный вариант, 1 стадия (по унифицированной системе Масаоки). **Осложнения основного заболевания:** Паранеопластический синдром с выраженными аутоиммунными нарушениями: генерализованная миастения, панцитопения (анемия, нейтропения, тромбоцитопения тяжелой степени – по клинико-лабораторным данным). Нижнедолевая правосторонняя полисегментарная серозно-гнойно-фибринозная пневмония. Пневмомиоз. Клиническая смерть с успешной реанимацией от 28.01.15 г. Постреанимационная болезнь с развитием постаноксической энцефалопатии (клинико-морфологические данные). Отек вещества головного мозга. Прогрессирование явлений легочно-сердечной недостаточности. Интерстициально-альвеолярный отек легких. Сопутствующие заболевания: ИБС: мелкоочаговый диффузный атеросклеротический кардиосклероз при стенозирующем атеросклерозе коронарных артерий легкой степени и артериальной гипертензии (масса сердца 420 г., толщина стенки левого желудочка 2,3 см). Атеросклероз аорты и ее ветвей. Хронический бронхит. Дисгормональная гиперплазия предстательной железы. Хроническая язва 12-ти перстной кишки, ремиссия. Хронический гиперпластический ларингит. Грыжесечение по поводу паховой грыжи слева (2014 г.).

Патологоанатомический эпикриз: обнаружена тимическая карцинома, развившаяся на фоне длительно существующей медуллярно-кортикальной тимомы, проявлявшейся генерализованной миастенией зрелого возраста. На фоне выраженных аутоиммунных нарушений, у пациента развилась панцитопения и правосторонняя полисегментарная нижнедолевая пневмония с нарастающими явлениями легочно-сердечной недостаточности, что и послужило непосредственной причиной смерти. Совпадение заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов по основному заболеванию, важнейшим смертель-

ным осложнением и ведущим сопутствующим заболеваниями, при своевременной их диагностике.

По результатам патологоанатомического вскрытия проведено заседание лечебно-консультативной комиссии, дефектов оказания медицинской помощи и расхождений диагнозов не выявлено.

Комментарии и литературные сведения. Миастения гравис (МГ) – патологическое состояние, проявляющееся мышечной слабостью, вследствие дефекта передачи нервного импульса на уровне синаптического аппарата. Миастения гравис – аутоиммунное органоспецифическое заболевание с установленным антигеном и антителами [6]. В патогенезе МГ основными мишенями аутоиммунных реакций являются альфа-субъединицы ацетилхолиновых рецепторов (АХР), расположенные на постсинаптической мембране, и ионные каналы аксонов, так называемая серопозитивная форма МГ [3].

В настоящее время проблеме миастении уделяется большое внимание специалистами практически всех отраслей медицинской науки. Первые сведения о миастении гравис были опубликованы Thomas Willis в 1672 г. Заболевание встречается по всему миру и его распространенность на 1 млн населения колеблется от 45 случаев в Италии до 142 в США. В Республике Беларусь, по данным Е. Н. Пономаревой, ее распространенность составляет 52,7 случая, а заболеваемость – 4,8 случая на 1 млн населения [1, 2, 3].

Проявляясь клинически единственным симптомом – патологической мышечной слабостью, МГ с трудом распознается. Трудности подстерегают врача на всех этапах общения с больными миастенией. Трудно поставить правильный диагноз, провести дифференциальную диагностику с близкими патологическими состояниями, выбрать оптимальную стратегию и тактику лечения, решить проблемы социальной и психологической адаптации пациентов, вопросы о возможности беременности и родов, а так же множество других проблем, возникающих при общении с данной категорией пациентов, нуждающихся в наблюдении и общении с врачом на протяжении долгих лет болезни. Существует мнение, что МГ подвержено в основном население мегаполисов. По данным Российского миастенического центра, уровень заболеваемости в Москве и Московской области в 1,5–2 раза выше, чем в других регионах России. В Минске распространенность МГ в 3 раза выше (137,8 случая), чем в целом по республике [3]. Однако, по мнению М. И. Кузина, Б. М. Гехта, этот факт связан в большей степени с более высоким уровнем диагностики в столицах [4].

Миастении гравис подвержены лица в широком возрастном диапазоне: дети (неонатальная МГ), подростки (ювенильная МГ), взрослые (МГ зрелого возраста) и пожилые (МГ пожилого возраста). 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 [5, 6].

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

Клиническая классификация миастении гравис.

1. По характеру течения миастенического процесса: миастенические эпизоды; миастенические состояния; прогрессирующая миастения; злокачественная миастения.
 2. По степени генерализации двигательных расстройств:
 - А. Локальные формы: глазная; глоточно-лицевая; скелетно-мышечная.
 - Б. 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-, нормоплазии или атрофических изменениях);
 - тимомогенная (с указанием характера тимомы).
- По выявлению антител выделяют:*
1. Серопозитивную МГ.
 2. Серонегативную МГ.

У 15–20% пациентов с клиническими проявлениями МГ в сыворотке крови отсутствуют антитела к АХР. Такие формы миастении называют «серонегативными».

Клинические проявления МГ связаны с патологической утомляемостью и слабостью мышц, которые носят динамический характер в течение суток, зависят от объема, продолжительности физической нагрузки и уменьшаются после отдыха [1–3]. Классическими симптомами МГ являются избирательная слабость глазных, лицевых, бульбарных мышц, мышц конеч-

ностей и туловища; мышечная слабость без болевого синдрома в сочетании с нормальными или даже оживленными сухожильно-периостальными рефлексами и отсутствием расстройств чувствительности; значительное уменьшение слабости под влиянием АХЭП [8].

Таким образом, на симптоматику миастении гравис существенное влияние оказывают возраст пациентов и особенности течения болезни. Поэтому значимым фактором является постоянное информирование врачей различных медицинских специальностей о таких состояниях и тактике диагностического поиска.

Литература

1. Пономарева, Е. Н., Кузьменок О. И., Синевич П. А. Миастения гравис (эпидемиология, клинические формы, современный взгляд на патогенез) / Медицинские новости, 1998. – № 9. – С. 3–7.
2. Пономарев, В. В. Аутоиммунные заболевания в неврологии / Минск: Беларус. навука, 2010. – 259 с.
3. Пономарева, Е. Н. Миастения: клиника, патогенез, дифференциальная диагностика, тактика ведения / Минск: Мет, 2002. – 175 с.
4. Кузин, М. К, Гехт Б. М. Миастения / М.: Медицина, 1996. – 224 с.
5. Лайсек, Р. П., Барчи Р. Л. Миастения: Пер. с англ. / 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., Ильина Н. А. Нервно-мышечные болезни / М.: Медицина, 1982. – 352 с.
8. Гусев, Е. И., Крыжановский Г. Н. Дизрегуляторная патология нервной системы / М.: Мед. Информ. агентство. – 2009. – С. 312–313.
9. Nakajima, J, Okumura M, Yano M, Date H, Onuki T, Haniuda M, Sano Y; Japanese Association for Research of Thymus. Myasthenia gravis with thymic epithelial tumour: a retrospective analysis of a Japanese database. / Eur J Cardiothorac Surg. 2015 Nov 3. pii: evz380.
10. Breiner, A, Widdifield J, Katzberg HD, Barnett C, Bril V, Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. / Neuromuscul Disord. 2015 Oct 27. pii: S0960-8966(15)00762-2. doi: 10.1016/j.nmd.2015.10.009.

Поступила 16.11.2015 г.