

Терехина О.Г.¹, Волкова Л.И.¹, Мотус И.Я.²

Результаты хирургического лечения миастении

1 - ГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург; 2 - ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиатрии» Минздравсоцразвития России, г.Екатеринбург

Terechina O.G., MD L.I.Volkova, MD Motus I.Y.

Results of surgical treatment of myasthenia gravis

Резюме

Миастения относится к синаптическим болезням человека. Аутоиммунный процесс возникает в результате аутоагрессии с образованием антител и аутореактивных Т-клеток, направленных к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата полипептидной природы. Вилочковая железа - тимус - является первичным органом для развития и дальнейшей дифференцировки Т-клеток. Исследования показали значительное увеличение количества зрелых Т-лимфоцитов и тимических В-клеток, продуцирующих выработку антител к ацетилхолиновым и риаинодиновым рецепторам, тинин-белку у больных миастенией. В настоящее время время тимэктомия является обязательным этапом лечения пациентов с серопозитивной миастенией (с регистрацией антител к ацетилхолиновым рецепторам) в возрасте до 45-55 лет. Проведение тимэктомии приводит к удалению источника антигенов и антител, и направлено на достижение полной стойкой клинической ремиссии, улучшению течения миастенического процесса.

Ключевые слова: миастения, тимус, вилочковая железа, тимэктомия, тимомы, гиперплазия

Summary

Myasthenia refers to synaptic human diseases. Autoimmune disease resulting from autoaggression accompanying creating of antibodies and autoreactive T-cells directed to different antigenic targets of polypeptide nature peripheral neuromotor apparatus. The thymus gland is the primary organ for the further development and differentiation of T cells. Studies show a significant increase in the number of mature T-cells and thymic B cells producing an antibody response to acetylcholine and ryanodine receptor-tinin protein in patients with myasthenia gravis. Currently, thymectomy is an obligatory stage of treatment of patients with seropositive myasthenia gravis (with registration of antibodies to acetylcholine receptors) at the age of 45-55 years. Thymectomy removes the source of antigens and antibodies, and is aimed at achieving of full persistent clinical remission and improving the myasthenic clinical course.

Keywords: myasthenia gravis, thymus, thymectomy, thymoma, hyperplasia

Введение

Миастения – аутоиммунное заболевание, относится к наиболее распространенным синаптическим болезням человека и связано с образованием аутоиммунных антител, направленных на различные антигенные мишени периферического нейромоторного аппарата. Тимус (вилочковая железа) – первичный орган для развития и дифференцировки Т-клеток [1]. Железа локализуется в переднем средостении под грудиной и покрыта соединительнотканной капсулой. Эпителиальная клеточная сеть внутри тимуса наполнена лимфоцитформирующими клетками, которые интенсивно пролиферируют в раннем возрасте. Несмотря на то, что с возрастом тимус подвергается инволюции, в нем сохраняются пролиферативные свойства.

Механизм включения вилочковой железы в патогенез миастении до настоящего времени полностью

не изучен. Допускают, что при миастении разрушается эпителиальный барьер, который отделяет медуллярный эпителий от экстрапаренхиматозных пространств, содержащих лимфоидную ткань, характерную для периферических лимфоузлов [2]. Участки вилочковой железы, расположенные вблизи зародышевых центров, содержат гипертрофированные клетки медуллярного эпителия, антигенпредставляющие интердигитальные клетки, Т и В - лимфоциты. Возможно, именно с этим связано начало иммунного ответа на интактные или измененные аутоантигены [3].

У больных миастенией выделяют 3 варианта состояния вилочковой железы: норма, гиперплазия, тимомы.

Гиперплазия вилочковой железы чаще обнаруживается у женщин моложе 40 лет, и эффективность в этой группе пациентов тимэктомии очень высока (по данным некоторых авторов до 100 %) [3, 4].

Тимомы – опухоли, развивающиеся из ткани вилочковой железы, могут быть органоспецифическими (доброкачественные тимомы – типы А, В, АВ; и злокачественные) и органонеспецифическими (лимфомы, тератомы, нейроэндокринные и стромальные опухоли) [5, 6].

Революционные успехи в лечении миастении были связаны с внедрением в практику антихолинэстеразных препаратов (1932-34 гг.), тимэктомии (1939 г.), искусственной вентиляции легких (1960 г.) и глюкокортикоидной терапии (1966 г.). В последние 2 десятилетия широко применяются сорбционные методы (плазмаферез, иммуноферез), с начала 90-х годов – с успехом используется внутривенный нормальный человеческий иммуноглобулин.

В настоящее время тимэктомия является обязательным этапом лечения пациентов с серопозитивной миастенией (с регистрацией антител к ацетилхолиновым рецепторам) в возрасте до 45-55 лет или в случаях с тимомой [7, 8]. В старшей возрастной группе методом выбора воздействия на вилочковую железу является лучевая терапия. Проведение тимэктомии приводит к удалению источника антигенов и антител, и направлено на достижение полной стойкой клинической ремиссии, улучшению течения миастенического процесса [9].

Материалы и методы

В исследование было включено 20 пациентов, находившихся на диспансерном учете в ГБУЗ СО «СОКБ №1» и перенесших оперативное лечение в пульмоцентре г. Екатеринбурга. При оценке степени выраженности двигательных нарушений использовалась шкала SzoborA. (1976 г.). При анализе характера течения, степени генерализации, степени тяжести двигательных расстройств и степени компенсации двигательных нарушений применялась классификация, предложенная Гехтом Б.М. (1965 г.). Клиническая картина заболевания у 14 пациентов соответствовала миастении, генерализованной форме; у 6 человек – локальной (глазной) форме миастении. Все случаи были чувствительны к антихолинэстеражным и глюкокортикоидным препаратам, различной степени компенсации, преимущественно средней степени тяжести течения. У всех пациентов при проведении КТ исследования средостения выявлено образование переднего средостения.

Средний возраст в группе исследования – $38,5 \pm 2,4$ лет. Пациентов в возрасте до 30 лет – 7, от 30 до 55 лет – 10 и в группе старше 55 лет – 2 больных.

В связи с установленным диагнозом, по достижении компенсации миастенического процесса, пациенты были направлены в пульмоцентр для проведения оперативного лечения.

У всех пациентов была проведена трансстеральная продольная тимэктомия с удалением тканей средостения и последующим наложением скоб и (или) швов.

Результаты оперативного лечения были проанализированы в сроки от 6 мес. до 2-х лет после оперативного лечения.

Оценка морфологических изменений удаленных тимом была произведена в соответствие гистогенетической классификации опухолей, предложенную экспертами ВОЗ в 1999 г. [5].

Для оценки отдаленных результатов хирургического лечения была использована известная схема Keynes в модификации ФХК [6] (табл. 1).

Результаты и обсуждение

В результате морфологического исследования вилочковой железы после тимэктомии (табл. 2), у 5 пациентов была выявлена тимома переднего средостения, у 7 пациентов – гиперплазия тимуса, атрофия тимуса у 1 пациента, жировая ткань и возрастная инволюция тимуса у 7 пациентов.

У большинства пациентов с глазной формой миастении выявлялась гиперплазия (истинная или фолликулярная) вилочковой железы, у 2-х пациентов – атрофия и инволюция тимуса и у 1-го пациента – тимома (доброкачественная опухоль). Гиперплазия вилочковой железы (истинная и фолликулярная) была характерна для 3 пациентов в возрасте до 30 лет, у 3 больных возрастной группы старше 50 лет (51-58 лет) при гистологическом исследовании вилочковой железы выявлена атрофия, истинная инволюция и тимома – доброкачественная опухоль тимуса.

В группе пациентов с миастенией, генерализованной формой, преобладали пациенты старше 50 лет (1 пациент – 48 лет). По гистологической структуре чаще выявлялась жировая клетчатка с дольками вилочковой железы обычного строения или признаками лимфоидной гиперплазии.

В раннем послеоперационном периоде у 12 пациентов отмечались боли в области послеоперационного рубца, что, возможно, связано с травматизацией тканей и установкой послеоперационных скоб в грудине. У 3 пациентов течение осложнилось нагноением послеоперационной раны, у 1 пациентки в дальнейшем развился медиастинит, остеомиелит грудины и сепсис. Во всех случаях были проведены повторные курсы антибактериальной терапии с положительным эффектом. В последующем пациенты проходили курсы лечения в условиях неврологического отделения ГБУЗ СО «СОКБ №1».

В течение первых 6-ти месяцев стабилизация процесса отмечалась у 80 % всех прооперированных пациентов.

Из 6 пациентов с миастенией, глазной формой, 5 – уже в течение первых 6-ти месяцев после тимэктомии, были переведены на минимальные поддерживающие дозы глюкокортикоидов (ГКС) – до 10-15 мг через день. У одного пациента отмечается выраженный положительный эффект в виде отмены глюкокортикоидных и антихолинэстеразных препаратов. При динамическом наблюдении в течение последующего года у 1 пациента отмечено стабильное течение заболевания с минимальным проявлением – легким двоением при исследовании акта конвергенции.

Таблица 1. Оценка отдаленных результатов хирургического лечения

Характеристика	Результат
Эффект А (отличные результаты лечения)	Пациенты с полным восстановлением утраченных функций, трудоспособные, не нуждающиеся в проведении какой-либо терапии миастении
Эффект В (хорошие результаты)	Больные, состояние которых значительно улучшилось после операции на фоне АХЭ, дозировки которых уменьшились в 2-раза или лечение поддерживающими дозами преднизолона
Эффект С (удовлетворительный результат)	Больные с незначительными улучшениями самочувствия при некотором уменьшении дооперационных дозировок АХЭ и с любой степенью улучшения на фоне высоких доз ГКС препаратов
Эффект D (ухудшение)	Больные, у которых не получено эффекта от оперативного лечения, состояние ухудшается на фоне прогрессирования миастении
Эффект E	Летальный исход в различные сроки послеоперационного периода

Таблица 2. Гистологические изменения вилочковой железы

Результаты гистологического исследования	Количество больных (n=20)
1. Возрастная норма (лимф компонент + жировая ткань 90%)	8
2. Тимома:	5
Тимома А (веретено-клеточная)	1
Тимома В2 (лимфоцитарно-эпителиальная)	1
Тимома АВ	1
Тимома В3 – злокачественная (карцинома)	1
Тимома злокачественная (атипичная) светлоклеточная	1
3. Гиперплазия:	7
Гиперплазия тимуса (лимфоидная)	3
Гиперплазия тимуса (фолликулярная)	2
Гиперплазия тимуса истинная	2

У 13 пациентов с миастенией, генерализованной формой, в послеоперационный период отмечено улучшение состояния, что позволило в течение первых 6-ти месяцев снизить дозу ГКС препаратов на 10-15 мг, а концу первого года уменьшить до возможно минимально поддерживающей дозы (от 30 до 40 мг через день); у 2-х пациентов удалось отменить ГКС (после тимэктомии компенсация достигалась на поддерживающей дозе пиридостигмина бромид (калимина) 1-2 табл. – 60-120 мг в сутки).

Анализ клинического течения заболевания в послеоперационный период у пациентов с миастенией, генерализованной формой, позволил выделить два варианта течения болезни: в одну группу были объединены пациенты со стабилизацией патологического процесса (n=7), во вторую вошли пациенты с умеренным эффектом (n=6) - с «плавающей» симптоматикой заболевания, с периодами обострений и ремиссий, но отличавшиеся более мягким течением болезни, по сравнению с дооперационным периодом. «Злокачественное» течение отмечено у 1 пациента 58 лет данной группы с поражением

скелетной и глоточно-лицевой мускулатуры. У данного пациента при проведении гистологического исследования выявлена злокачественная тимома В3 (карцинома тимуса). Поэтому дополнительно после тимэктомии была проведена рентгенотерапия на область тимуса. Тем не менее, в наблюдаемый период было отмечено стабильно тяжелое течение с неполной компенсацией состояния на проводимой терапии – сохранялась необходимость приема высоких доз ГКС до 1,5мг на кг массы, для компенсации состояния к иммуносупрессивной терапии добавлен цитостатик – азатиоприн 100мг в сутки. В послеоперационный период у пациента дважды развивались миастенические кризы. В настоящее время (спустя 2 года после оперативного лечения) предпринимаются попытки постепенного снижения дозы ГКС.

Более благоприятное течение заболевания наблюдалось у пациентки 71 года со злокачественной атипичной тимомой (злокачественная атипичная тимома 1 типа, светлоклеточная). Значительная положительная динамика заболевания в ранний послеоперационный период позволила пациентке принять решение об отказе от

ГКС терапии. Ухудшение возникло через 2 месяца на фоне психоэмоционального стресса, что потребовало возобновления приема преднизолона в дозе 30 мг через день. Лечение в течение 2х недель привело к стабилизации процесса, что позволило в последующем перейти на поддерживающие дозы препарата (20 мг через день).

Выводы

1) У большинства пациентов с генерализованной и локальной формами миастении после тимэктомии отмечена положительная динамика неврологических нарушений, что подтверждает важную патогенетическую роль тимуса. Достоверных закономерностей между особенностями течения болезни и морфологическими изменениями в вилочковой железе не выявлено.

2) Высокая степень тяжести течения заболевания характерна для пациентов с новообразованиями переднего средостения – тимомы, которые могут как значительно увеличиваться в росте, так и приобретать инфильтрирующий злокачественный рост.

3) Проведение тимэктомии позволяет перевести большинство пациентов (до 80%) на минимально под-

держивающие дозы ГКС и АХЭ-препаратов в связи с достижением стабилизации процесса, снижения количества и тяжести обострений, уменьшения клинических проявлений заболевания – патологической мышечной утомляемости.

4) Наиболее благоприятное течение миастении в послеоперационном периоде отмечено в случаях генерализованных форм с инициальными глазными симптомами заболеваниями. В этих случаях после тимэктомии отмечался практически полный регресс симптоматики на минимально поддерживающих дозах ГКС. ■

Терехина О.Г., д.м.н. Волкова Л.И., ГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург; д.м.н. Мотус И.Я., ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиатрии» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Волкова Лариса Ивановна – д.м.н., заведующая кафедрой нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, 620102, г. Екатеринбург, ул.Волгоградская, 185, vli@okb1.ru

Литература:

1. Ragheb S., Lisak R.P. The thymus and myastheniagravis. ChestSurgClin. N. Am. 2001; 11 (2); 311-327.
2. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы. М.: Литтерра, 2012.
3. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М: Медицина; 1996.
4. Ветшев П., Ипполитов И., Животов В. Генерализованная миастения. Конспект врача. 2002.
5. Histological Typing of Tumours of The Thymus. Ed. J. Rossai. Geneva; 1999.
6. Ветшев П.С., Шкроб О.С., Ипполитов И.Х. и др. Опухоли тимуса у больных миастенией. Неврологический журнал. 1998; 4: 32-35.
7. Шкроб О.С., Гехт Б.М., Ветшев П.С. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения миастении при опухолевых поражениях вилочковой железы. Хирургия. 1987; 11: 121-125.
8. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С. и др. Болезни вилочковой железы. М.: Триада-Х; 1998.
9. Сепп Е.К., Ланцова В.Б. Миастения. Клиника, диагностика, лечение и патофизиология. М.; 2002.