

Клинические проявления и лечение больных миастенией

Валикова Т.А., Алифирова В.М., Пугаченко Н.В., Баженова О.А.

Clinical features and treatment strategy in myasthenia

Valikova T.A., Alifirova V.M., Pugachenko N.V., Bazhenova O.A.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Валикова Т.А., Алифирова В.М., Пугаченко Н.В., Баженова О.А.

Проведено обследование и лечение 20 больных с различными формами миастении, находившихся под наблюдением от 2 до 10 лет. Проанализированы провоцирующие факторы, особенности течения заболевания в зависимости от формы, степени тяжести и выраженности клинических проявлений. Описаны критерии диагностики миастении и методы лечения.

20 patients with the various forms of myasthenia were observed for the period from 2 to 10 years. There are trigger factors, features of different forms of disease described. The diagnostic criteria of diagnostics myasthenia and methods of treatment are described.

Введение

Миастения — аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, при котором происходит выработка антител к никотиновым ацетилхолиновым рецепторам постсинаптической мембраны мышц. Это приводит к нарушению прохождения импульсов от нервной к мышечной клетке. Большое значение в патогенезе миастении играют изменения в вилочковой железе, которые встречаются у 60% больных [1, 4, 5]. Опухоль тимуса обнаруживается у 30% пациентов [2].

Клинически миастения проявляется слабостью и патологической мышечной утомляемостью поперечно-полосатых мышц. По данным разных авторов [1–4, 6], удаление вилочковой железы дает хорошие клинические результаты (улучшение состояния или выздоровление) от 60 до 80%.

Изучение клинических особенностей миастении, разработка диагностических критериев и методов лечения начались с 1670 г., когда Willis впервые описал клиническую картину заболевания. Вместе с тем до сих пор врачи не всегда своевременно диагностируют данную патологию. Это обусловлено, по-видимому, тем, что выявленные клинические признаки болезни не всегда соответствуют жалобам пациентов и

представлению врача о характере патологического процесса. Лечение миастении остается достаточно сложной проблемой для врачей поликлинической практики. В связи с этим решено еще раз провести анализ особенностей клинических данных больных миастенией, определить диагностические критерии заболевания и обсудить методы лечения.

Материал и методы

В неврологической клинике за 5 лет было обследовано и проведено лечение с последующим наблюдением 20 больных миастенией (13 женщин и 7 мужчин). Возраст пациентов от 14 до 69 лет (средний возраст мужчин $(36,0 \pm 2,5)$ года, женщин — $(29,0 \pm 3,9)$ года). Период наблюдения 11 больных составлял 10 лет. При этом пациенты поступали в стационар для проведения планового лечения от 1 до 3 раз в год.

По клиническим формам [1] больные были распределены следующим образом: генерализованная — 16, глазная — 2, фарингеальная — 2. В зависимости от степени тяжести течения патологического процесса больные с генерализованной формой были разделены на три группы [7]. В первую группу вошли 4 человека с легкой степенью тяжести, во вторую — 7 со средней

степенью и в третью — 5 с тяжелыми клиническими проявлениями. При определении групп учитывали следующие клинические признаки: выраженность мышечной слабости, наличие атрофий мышц, частоту и тяжесть проявления миастенических кризов, выраженность дыхательных нарушений, длительность пребывания на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), выраженность и тяжесть осложнений.

Для подтверждения диагноза миастении проводили прозериновую пробу, электронейромиографию (ЭНМГ), компьютерную томографию (КТ) переднего средостения. Тимостаза была выявлена у 9 больных, все они были оперированы с положительным результатом.

Всем пациентам с диагностированной миастенией проводилась базисная терапия: калимин в сочетании с препаратами калия. Плазмаферез получили 18 больных, 12 из них дважды в течение года. При тяжелых формах миастении назначали преднизолон в дозе 1–1,5 мг/кг массы тела в сутки с постепенным снижением дозы, 2 пациентам было проведено лечение циклофосфаном в дозе 8 г на курс (400 мг через день), 1 больному осуществлен курс иммуноглобулина G (октагам) в дозе 2 г на курс лечения.

Результаты и обсуждение

По характеру течения заболевания больные были распределены следующим образом:

1. Миастенические эпизоды были отмечены у 2 женщин в возрасте 21 и 24 года с глазной формой миастении, у которых мышечная слабость глазных мышц была незначительной (ЭНМГ подтвердила миастению) и длилась соответственно 1 и 1,5 года. Они принимали по 0,5 таблетки прозерина 2 раза в день, а затем в связи с улучшением препарат был отменен. На ЭНМГ исчезла миастеническая реакция.

2. Миастенические состояния (стационарная форма) отмечались у 9 больных. В течение 1–2 лет заболевание, как правило, прогрессировало, а в последующем на фоне постоянного приема препаратов патологический процесс стабилизи-

ровался (доза калимина оставалась неизменной, больные получали плазмаферез 1–2 раза в год).

3. Прогрессирующая форма миастении выявлена у 9 пациентов. При этом симптомы мышечной слабости постепенно нарастали, и в патологический процесс вовлекались все новые мышечные группы. В клинику они поступали в тяжелом состоянии, часто в реанимационное отделение, где им проводили ИВЛ, интенсивную терапию для поддержания жизненно важных функций, гормональную терапию и плазмаферез.

В последующем, через 3–4 года, прогрессирование прекращалось, мышечная слабость уменьшалась, состояние стабилизировалось, доза калимина оставалась постоянной.

4. Миастенические кризы были диагностированы у 5 больных. Они развивались во всех случаях после вирусных инфекций у женщин, на фоне беременности или сразу после родов. Больные поступали в реанимационное отделение, где проводилась интенсивная терапия, ИВЛ.

На момент поступления больных в клинику длительность заболевания составляла от 4 мес до 2 лет. На поликлиническом уровне диагноз миастении был установлен у 12 больных. У остальных пациентов были диагностированы следующие заболевания: ишемический инсульт в стволе головного мозга (2 пациента в возрасте 34 и 41 года), стволовой энцефалит (2 женщины, 21 и 25 лет), миопатия (мужчина, 35 лет), рассеянный склероз (женщина, 25 лет), невралгия лицевого нерва (2 пациентки), клещевой энцефалит (1 больная). При анализе истории болезни установлено, что первыми предположительными диагнозами у больных миастенией являлись вегетативно-сосудистая дистония (5 пациентов), астенический невроз (3 человека), диссоциативное расстройство (4 пациента). Это указывает на сложность диагностики миастении на ранних стадиях заболевания, что связано, по-видимому, с непостоянством жалоб больных и клинических проявлений заболевания, отсутствием четких критериев диагностики патологии.

Провоцирующими факторами развития миастении у наблюдаемых больных являлись острые вирусные инфекции (7 больных), беременность (4), роды (в 4 случаях), психоэмоциональный стресс (3 человека), травмы (2 пациента).

Первыми симптомами заболевания были слабость и патологическая утомляемость глазных мышц, двоение, птоз, нарастающие в вечерние часы и при физической нагрузке. У 4 больных патологический процесс вызвал слабость и нарастающую утомляемость фарингеальных мышц, что проявилось дисфонией (назалалией или осиплостью голоса), дисфагией, отвисанием подбородка, слабостью жевательных мышц.

При генерализованной форме миастении (16 человек) больные предъявляли жалобы на слабость и утомляемость в мышцах ног, рук, туловища, хотя первые симптомы у 12 больных были отмечены со стороны глазодвигательных мышц. В последующем, к моменту поступления в клинику, в патологический процесс вовлеклись мышцы конечностей, туловища, дыхательная мускулатура.

Генерализация патологического процесса с краниальных мышц происходила в различные сроки от начала заболевания: от 6 мес у 7 больных до 5 лет — у 13. Однако в последующем прогрессирование заболевания прекращалось, и патологический процесс стабилизировался, а у 4 больных произошло выздоровление. Они прекратили принимать калимин, на ЭНМГ отсутствовали изменения, характерные для миастении. До конца причина столь благоприятного течения миастении не установлена.

Ниже приведено два наблюдения.

Больная М., 19 лет, наблюдалась в клинике с 2001 г. (6 лет). Болеет с 2000 г., в 12 лет после острой респираторной инфекции развился птоз справа, который значительно уменьшился через 2 мес. В поликлинике был установлен диагноз невротии глазодвигательного нерва, проведена сосудистая терапия. В 2001 г. птоз усилился, присоединилась слабость мимических мышц. Лечилась амбулаторно с диагнозом невротии лицевого нерва без улучшения. Через 4 мес

появились общая слабость, атрофии мышц плечевого пояса. Была проведена МРТ головного мозга. Патологических изменений выявлено не было. Больная поступила в клинику для установления диагноза.

При поступлении объективно: птоз век, больше выраженный справа, ограничение движений глазных яблок в стороны, поперечная улыбка, губы трубочкой не складываются, голос с носовым оттенком, глотание свободное. Сила в руках 3 балла, тонус снижен, рефлексы средней живости, равные. Мышцы плечевого пояса атрофированы, отмечался симптом крыловидных лопаток. Сила в нижних конечностях достаточная, рефлексы живые, тонус сохранен. Патологических знаков, координаторных и чувствительных нарушений не было обнаружено.

Была проведена проба с физической нагрузкой. После 10 приседаний мышечная слабость резко усилилась, вырос птоз, появилась диплопия. Прозериновая проба дала положительный результат. Через 20 мин после внутримышечного введения 1 мл прозерина мышечная сила выросла, птоз значительно уменьшился. На ЭНМГ выявлена миастеническая реакция. На КТ переднего средостения патологии не отмечено. Общие анализы крови и мочи без патологии.

Был установлен диагноз: миастения, генерализованная форма, средней степени тяжести. Назначен калимин 60 мг в сутки и калий хлор 2 г в сутки. При выписке из стационара больная отметила значительное улучшение состояния: исчез птоз, уменьшилась общая слабость.

В 2002 г. после вирусной инфекции вновь усилился птоз, появилась осиплость голоса и выросла общая слабость. Доза калимина была постепенно увеличена до 180 мг в сутки. Значительного эффекта от проводимой терапии отмечено не было. В том же году больной была проведена операция по удалению вилочковой железы. Послеоперационный период протекал без осложнений. С этого времени пациентка принимает калимин 120 мг в сутки, калий нормин 2 г в сутки и 2 раза в год курсы плазмафереза по 5 сеансов. Состояние остается стабильным. Атрофии исчезли через год после

операции, мышечная сила восстановилась, глазодвигательных и бульбарных нарушений нет.

Больная А., 23 года, наблюдается в клинике с 2004 г. Впервые слабость мышц при жевании и глотании пациентка отметила в 2003 г. Постепенно присоединилась слабость мышц век. Был поставлен диагноз: клещевой энцефалит, и назначена витаминотерапия. Через 4–5 мес после вирусной инфекции появилась общая слабость, стала быстро уставать при ходьбе, с трудом поднималась по лестнице. В 2004 г. поступила в клинику для обследования.

При поступлении объективно: двусторонний птоз, ограничение движений глазных яблок, слабость круговой мышцы рта, жевательных, щечных мышц, голос с носовым оттенком, глоточный рефлекс живой. Сила в руках 3 балла, в ногах 4 балла, тонус мышц сохранен, глубокие рефлексы живые равные, патологических знаков нет, координация в конечностях и чувствительность сохранены. Прозериновая проба положительная. На ЭНМГ – миастеническая реакция, на КТ переднего средостения патологии не выявлено. Анализы крови и мочи без изменений. Больной был поставлен диагноз: миастения, генерализованная форма, средней степени тяжести.

Назначен калимин 240–300 мг/сут (4–5 таблеток), дозу титровали с 30 мг/сут, калий нормин 2 г/сут. Больная выписана из клиники со значительным улучшением. Мышечная слабость исчезла, жевание восстановилось, осталась легкая утомляемость век. В апреле 2005 г. после вирусной инфекции остро развился миастенический криз. Появилась генерализованная мышечная слабость, диплопия, нарушение жевания, глотания, дыхания. По скорой помощи больная поступила в отделение реанимации, где было проведено 5 сеансов плазмафереза, пульс-терапия метилпреднизолоном 1 000 мг/сут через день № 3. Ежедневно получала хлорид калия 3 г/сут. Постепенно состояние улучшилось, мышечная сила восстановилась. Дозу преднизолона после пульс-терапии постепенно снизили до 60 мг/кг массы тела в сутки, рекомендовали прием калимина до 4–5 таблеток и 2 г хлорида калия в день.

В январе 2006 г. проведена тимэктомия. После операции улучшения больная не отметила, доза калимина осталась прежней, а в последующем пациентка самостоятельно увеличила ее до 8–10 таблеток в сутки, гормоны не принимала.

В феврале 2007 г. поступила в клинику с тяжелым миастеническим кризом на фоне беременности 6 нед (генерализованная мышечная слабость, тетрапарез, нарушение глотания и дыхания). По медицинским показаниям беременность была прервана. Больная находилась в реанимационном отделении. Проведено лечение: ИВЛ, 5 сеансов плазмафереза, преднизолон 1,5 мг/кг массы тела в сутки внутривенно капельно, хлорид калия 3 г/сут. Постепенно состояние больной улучшилось. Через месяц была выписана, доза преднизолона 60 мг/сут, калимина 6 таблеток (360 мг), калий нормин 2 г/сут.

В июне 2007 г. после легкой вирусной инфекции вновь развился тяжелый миастенический криз с тетраплегией, нарушением дыхания. Проведена ИВЛ, плазмаферез, гормонотерапия преднизолоном 1,5 мг/кг массы тела в сутки, хлористый калий. На ИВЛ находилась 10 дней. Постепенно состояние больной улучшилось, дыхание, мышечная сила восстановились. Выписана из стационара через месяц в хорошем состоянии. Назначен преднизолон в дозе 60 мг/кг массы тела в сутки, калимин 6 таблеток (360 мг/сут), калий нормин 2 г/сут. Дана рекомендация снижать дозу преднизолона на 2,5 мг каждые 10–15 дней.

Таким образом, при анализе данных историй болезни обращает на себя внимание следующее: провоцирующими факторами развития и обострения заболевания были вирусные инфекции и у женщин беременность. Первыми симптомами болезни были мышечная слабость век, жевательных мышц, усиливающиеся при физической нагрузке. Генерализация патологического процесса происходила через несколько месяцев. Тимэктомия больным была проведена в первые 2–3 года после начала заболевания. В первом наблюдении после операции состояние пациентки стабилизировалось, а во втором

продолжали наблюдаться миастенические кризы, доза калимина оставалась высокой, больная находится на поддерживающей дозе преднизолонa 30 мг/с.

На основании анализа литературных и собственных данных следует считать, что диагностическими критериями миастении являются:

1. Патологическая мышечная утомляемость определенных мышц (глазных, фарингеальных, верхних и нижних конечностей), возникающая к вечеру или при физической нагрузке. Для ее выявления необходимым является проведение пробы с физической нагрузкой на любые мышечные группы, что приводит к нарастанию мышечной слабости в пораженных мышцах.

2. Положительная проба с прозеринем. Для подтверждения патологической мышечной утомляемости применяют фармакологическую пробу с антихолинэргическими препаратами, которые улучшают нервно-мышечную проводимость (прозерин 0,05%-й 1,0 внутримышечно). Через 15–20 мин отмечается уменьшение мышечной слабости и нарастание времени выполнения физических нагрузок. По собственным данным, полное восстановление двигательных нарушений при проведении пробы с прозеринем отмечалось у 20% больных, значительное улучшение выявлено у 75% и 5% пациентов не отметили уменьшения слабости, хотя на лечение прозеринем или калимином они отвечали.

3. Наличие миастенической реакции при проведении ЭНМГ. Стимуляционная ЭНМГ позволяет регистрировать изменения вызванного электрического ответа мышцы (М-ответ). При миастении регистрируется, как правило, нормальный М-ответ, а при стимуляции мышц электрическим током частотой 50 Гц наблюдается снижение (декремент) амплитуды более 20%.

4. Определение титра антител к холинорецепторам и антител к мышцам. К сожалению, в настоящий момент этот метод исследования недоступен.

При наличии патологической мышечной утомляемости в обязательном порядке необходимо проводить КТ переднего средостения для выявления опухоли вилочковой железы.

Диагноз миастении несомненен при наличии трех критериев и сомнителен при наличии одного критерия.

После проведения всех диагностических мероприятий больным осуществлялась базисная терапия антихолинэстеразными препаратами. Прозерин назначался в стационаре на стадии установления окончательного диагноза. Затем, как правило, было рекомендовано применение калимина форте 60 мг. Дозу калимина титровали с 15 мг 2–3 раза в день до 1 таблетки (60 мг) 3–4 раза и более в день. Доза препарата зависела от формы и степени тяжести клинических проявлений. Одновременно назначались препараты калия 2–3 г/сут. Если состояние больного продолжало ухудшаться, нарастала мышечная слабость и происходила генерализация процесса, присоединяли преднизолон в расчете 1–1,5 мг/кг массы тела ежедневно (12 больных). В последующем дозу глюкокортикоидов очень медленно снижали до поддерживающей. При улучшении состояния больного и стабилизации патологического процесса преднизолон постепенно отменяли. При ухудшении состояния вновь возвращались к исходной дозе преднизолонa с последующим очень медленным снижением по 0,25–0,5 мг в 10–15 дней. В случае развития миастенического криза больных госпитализировали в отделение реанимации для ИВЛ. Одновременно проводили плазмаферез и пульс-терапию метилпреднизолоном 1 000 мг/сут внутривенно капельно 3–5 раз на курс с последующим назначением преднизолонa в дозе 1,0–1,5 мг/кг массы тела в сутки с постепенным снижением дозы.

Плазмаферез проводили 18 больным курсами по 4–5 сеансов с обменом плазмы от 20–30 мл/кг массы тела. Все пациенты отмечали улучшение состояния: 10 из них уменьшили дозу калимина, 8 человек дозу препарата не меняли, хотя отмечали улучшение общего состояния. Длительность положительного эффекта плазмафереза составляла от 2 до 5 мес.

Всем больным (9 человек) с выявленной опухолью вилочковой железы была проведена тимэктомиа. Полностью выздоровели и были из наблюдения 7 пациентов, а 3 больных умень-

шили дозу калимина. Ухудшения состояния у наблюдаемых лиц отмечено не было. Необходимо отметить высокую эффективность прозерина у больного со злокачественной опухолью вилочковой железы. Пациент обратился после операции (тимэктомии) по поводу двустороннего полного птоза, длящегося более 2 мес. После назначения прозерина, а затем калимина птоз значительно уменьшился.

У 11 больных тимомы не было. Вместе с тем было оперировано 8 больных. На оперативное лечение направлялись больные с генерализованной формой миастении в первые 2 года заболевания в возрасте до 60 лет. У 10 пациентов отмечен положительный эффект через 1–2 мес. Ухудшения состояния выявлено не было.

В заключение следует еще раз обратить внимание на необходимость своевременной

диагностики миастении, определения формы и тяжести патологического процесса, что позволит своевременно осуществить правильную стратегию и тактику лечения.

Литература

1. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М., 1996. С. 189.
2. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С. и др. Болезни вилочковой железы. М.: Трида-Х, 1998. С. 215.
3. Buckinham J.M., Howard F.M. et al. The value the thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study // Ann. Surg. 1976. V. 184. P. 50–70.
4. Lisak R. Myasthenia gravis: Surgery of the thymus // Ed. J.-C. Giviel. Berlin: Springer Verlag, 1990. P. 165–181.
5. Vikira M.L., Cailatt-Zusman S. et al. Identification by genomic typing of non DR3 HLA class associated with myasthenia gravis // J. Neuroimmunol. 1993. V. 47. P. 115–122.
6. Vincnt A. Neuroimmunology of miastenia gravis // Brain Behav. Immun. 1988. V. 2. P. 346–351.
7. Neurol J. Szobor a Myasthenia gravis. 1976. V. 14. P. 439–446.