

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТИМЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С МИАСТЕНИЕЙ

**Т.В. Романова** — ГОУ ВПО Самарский ГМУ Росздрава, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, кандидат медицинских наук; **М.Ю. Белякова** — Областная клиническая больница им. М.И. Калинина, неврологическое отделение, ординатор; **С.Ю. Пушкин** — Областная клиническая больница им. М.И. Калинина, заведующий отделением торакальной хирургии, кандидат медицинских наук; **А.П. Решетов** — Областная клиническая больница им. М.И. Калинина, отделение торакальной хирургии, ординатор. E-mail: romanovdit@mail.ru.

## EFFICACY EVALUATION OF THYMECTOMY IN MYASTHENIA PATIENTS

**T.V. Romanova** — Samara State Medical University, Department of Traumatology, Orthopedy and Extreme Surgery, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **M.J. Belyakova** — Kalinin Regional Clinical Hospital, Department of Neurology, Attending Physician; **S.J. Pushkin** — Kalinin Regional Clinical Hospital, Head of Department of Thoracic Surgery, Candidate of Medical Science; **A.P. Reshetov** — Kalinin Regional Clinical Hospital, Department of Thoracic Surgery, Attending Physician.

Дата поступления — 28.11.08 г.

Дата принятия в печать — 22.04.09 г.

**Т.В. Романова, М.Ю. Белякова, С.Ю. Пушкин и соавт. Оценка эффективности тимэктомии у пациентов с миастенией. Саратовский научно-медицинский журнал, 2009, том 5, № 2, с. 234–237.**

Проанализировано состояние 71 пациента с миастенией после проведения тимэктомии. Длительность наблюдения составила от 6 месяцев до 9 лет. Гиперплазия вилочковой железы была отмечена при гистологическом исследовании операционного материала у 46,5% больных. Опухолевые поражения тимуса выявлены в 50,7% случаев, из них в 16,7% отмечен инвазивный рост тимомы. В двух случаях (2,8%) выявлена атрофия вилочковой железы. Отличный и хороший эффект хирургического лечения получен у 73,8% прооперированных больных, в том числе при гиперплазии тимуса в 76,7% и при тимомах — в 69,7%. Отмечена зависимость эффекта от срока проведения операции после начала заболевания, возраста пациентов к моменту операции. Так, отличный и хороший результат получен у 82% больных, прооперированных в течение первых двух лет после манифестации заболевания.

**Ключевые слова:** миастения, тимэктомия, эффективность.

**T.V. Romanova, M.J. Belyakova, S.J. Pushkin, et al. Efficacy Evaluation of Thymectomy in Myasthenia Patients. Saratov Journal of Medical Scientific Research, 2009, vol. 5, № 2, p. 234–237.**

The condition of 71 patients with myasthenia after thymectomy has been analyzed. Supervision has been carried out from 6 months till 9 years. Thymic hyperplasia has been marked at histological research of operational material in 46,5% of patients. Thymic tumors have been revealed in 50,7% of cases, thymomas have been noticed in 16,7% of cases. In 2 cases (2,8%) atrophy of the thymus gland has been revealed. The excellent and good effects of surgical treatment have been received at 73,8 % of patients, in case of thymic hyperplasia in 76,7 %, and at thymic tumors — in 69,7%. Efficiency dependence includes surgery term according to the disease onset and the age of patients by the moment of operation. Thus, the excellent and good results have been received in 82 % of patients operated within the first two years after the onset of the disease.

**Key words:** myasthenia, thymectomy, efficiency.

<sup>1</sup>Миастения является аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется мышечной слабостью и патологической утомляемостью, обусловленными нарушением нервно-мышечной проводимости в результате образования аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам [2,3,4,5,7]. Среди всех аутоиммунных болезней человека миастения занимает особое место в связи с тем, что механизмы ее развития тесно связаны с патологическими изменениями тимуса [1,4,5,6,10,12,14]. Миастения — практически единственное заболевание данной группы, при котором показатель улучшения состояния после тимэктомии достигает 60–80% [4,5,12,15]. Необходимость удаления тимуса у молодых пациентов с прогрессирующим течением генерализованной миастении подчеркивается большинством авторов [1,4,5,8, 12]. Тем не менее до настоящего времени недостаточно четко разработаны критерии отбора пациентов для оперативного лечения, схема подготовки к операции и ведения больных в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.

В 1999 году на базе Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина и кафедры неврологии и нейрохирургии Самарского государственного медицинского университета был создан центр диагностики и лечения миастении. К настоящему времени на учете в центре состоят 296 пациентов с миастенией. Проведено клинико-эпидемиологическое

исследование, в процессе которого выявлены особенности течения заболевания в Самарской области, оценены различные терапевтические схемы. Внедрен комплексный подход к диагностике и ведению пациентов данной группы, включающий как консервативный, так и хирургический аспекты. Внедрение обязательного компьютерного (КТ) или магнитно-резонансного (МРТ) томографического исследования переднего средостения всем пациентам с миастенией позволило выявить в 53% случаев патологию вилочковой железы: у 58,0% гиперплазию, у 41,4% — тимому, у двух пациентов (1,3%) по данным МРТ выявлены признаки атрофии вилочковой железы. Тимэктомия проведена 71 больному, что составило 45,5% всех пациентов с патологией тимуса.

**Целью** настоящей работы явилась оценка эффективности тимэктомии у всех прооперированных пациентов. Оценивалась степень компенсации процесса в послеоперационном периоде в соотношении с возрастом больных, длительностью течения заболевания, характером изменений вилочковой железы, иммунологическими показателями.

**Материалы и методы.** Было проанализировано состояние 71 пациента с миастенией, прооперированных в отделении торакальной хирургии Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина в рамках деятельности областного центра диагностики и лечения миастении. Диагноз миастении всем прооперированным больным был поставлен на основании клинических, электромиографических данных, положительной прозеринового пробы, изменений на

Ответственный автор — **Романова Татьяна Валентиновна**  
443071, г. Самара, Волжский проспект, 39А-10,  
тел. (846) 242 02 65, E-mail: romanovdit@mail.ru.

КТ или МРТ переднего средостения. Длительность наблюдения за пациентами после операции составила от 6 месяцев до 9 лет. Всем больным была выполнена тимэктомия через продольный трансстернальный доступ. При тимоме выполнялась расширенная трансстернальная тимомтизмия.

Под нашим наблюдением находились также 29 пациентов, которым операция тимэктомии была проведена в клиниках других городов: в Москве — у 20 больных, у остальных 9 — в Санкт-Петербурге, Минске, Томске. Длительность катамнестического наблюдения составила от 3 лет до 31 года.

Из 71 больного, прооперированного в нашем центре, у 66 человек (93%) была генерализованная форма миастении, у 5 (7%) — локальные формы: глазная (3) и краниальная (2). У всех больных с локальными формами при проведении КТ или МРТ исследования переднего средостения были получены данные, характерные для тимомы, что делало показания к операции абсолютными независимо от выраженности миастенического процесса. Большая часть пациентов с генерализованной формой миастении имела степень тяжести клинических проявлений от IIb до IVa по международной клинической классификации [16]. Показанием к операции служило прогрессирующее течение заболевания, вовлечение в процесс краниобульбарной мускулатуры, наличие опухоли вилочковой железы. Среди исследованных больных было 58 (81,7%) женщин и 13 (18,3%) мужчин в возрасте от 15 до 64 лет. Распределение больных по возрасту к моменту операции представлено в табл. 1.

Таблица 1

Возраст больных к моменту операции		
Возраст в годах	Абсолютное число больных	%
До 20 включительно	11	15,5
21–30	20	28,2
31–40	16	22,5
41–50	14	19,7
51 и старше	10	14,1
Всего	71	100

До операции все пациенты принимали калимин. 87% пациентов получали иммуносупрессивную терапию преднизолоном или метипредом по схеме 1–1,5 мг/кг/сут. через день. В 75% случаев за 2–3 недели до операции был проведен курс плазмафереза. К моменту проведения операции все больные были в достаточно компенсированном состоянии с минимальной выраженностью миастенических симптомов, с отсутствием бульбарных и дыхательных нарушений на фоне постоянного приема калимина в дозе 120–240 мг в сутки и, в большинстве случаев, преднизолона в дозе 25–45 мг через день.

Как видно из табл. 1, более 50% пациентов были в возрасте от 21 до 40 лет. Все больные, прооперированные в возрасте старше 50 лет, имели позднее начало миастении и визуализационные данные за тимому. Злокачественные варианты тимомы были выявлены при гистологическом исследовании у половины из данной группы больных. Все они в послеоперационном периоде получали курсы лучевой терапии. У одного пациента из данной группы гистологически была определена гиперплазия тимуса и

еще у одного — атрофия вилочковой железы с участками лимфоидной гиперплазии.

Для оценки полученных результатов использовали схему G. Keynes (1949) в модификации: А — отличный эффект, В — хороший, С — удовлетворительный, D — отсутствие эффекта, Е — летальность. За отличный эффект принимали полное восстановление двигательных функций, работоспособность без медикаментозной поддержки; за хороший эффект — значительное улучшение состояния, практически полное восстановление двигательной функции и работоспособности при уменьшении суточной дозы калимина по сравнению с дооперационной в 2 раза и более и отсутствии необходимости в иммуносупрессивной терапии; за удовлетворительный эффект — незначительное улучшение двигательной функции при постоянном приеме калимина и иногда преднизолона, отсутствие прогрессирования заболевания. Оценить эффект операции удалось у 65 пациентов (91,5%). Оценка результатов проводилась не ранее чем через 6 месяцев после произведенной операции.

**Результаты и их обсуждение.** Гиперплазия вилочковой железы была отмечена при гистологическом исследовании операционного материала у 33 пациентов (46,5%). Опухолевые поражения тимуса выявлены у 36 больных (50,7%), из них в 16,7% отмечен инвазивный рост тимомы. В 2 случаях (2,8%) выявлена атрофия вилочковой железы. На рис. 1 приведены результаты хирургического лечения по данным Самарского миастенического центра.

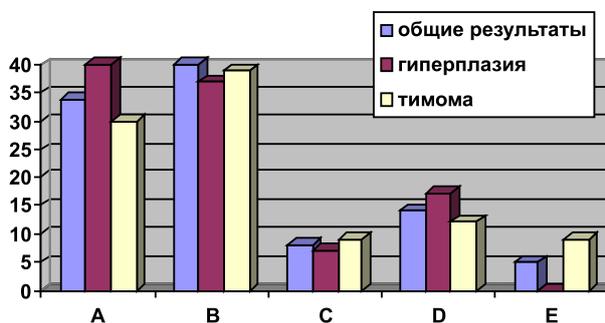


Рис. 1. Оценка отдаленных результатов операции у больных с миастенией (n=65).

По оси абсцисс — оценка результатов по схеме G. Keynes у всех пациентов (серые столбцы), у больных с гиперплазией тимуса и с тимомой (темные столбцы) и с тимомой (белые столбцы). По оси ординат — частота выявления (в процентах)

Оценка результатов проводилась на март 2008 года, когда период наблюдения за пациентами составил от 6 месяцев до 9 лет. Улучшение состояния происходило в сроки от месяца до полутора лет. Так, некоторые больные переходили из группы С в группу В или из группы В в группу А. У двух пациентов через год после операции наступило некоторое ухудшение состояния, и они перешли из группы В в группу С. Ни у одного больного из группы А за период наблюдения не наступило ухудшения состояния.

Как видно из диаграммы, отличный и хороший результат (группы А и В) получен у 73,8% всех прооперированных больных, в 76,7% случаев при гиперплазии тимуса и в 69,7% при тимоме. Летальность составила 4,2% (3 наблюдения) от общего числа прооперированных. Все умершие пациенты

имели опухоль вилочковой железы. Один летальный исход наступил на 7-е сутки после операции от ДВС-синдрома. Один случай летальности связан с развитием миастенического криза в послеоперационном периоде и длительной ИВЛ (более 1,5 месяцев). Один случай смерти на фоне злокачественной тимомы произошел через год после операции на фоне продолженного роста опухоли (рост опухоли продолжался, несмотря на проведение двух курсов лучевой терапии).

В табл. 2 приведены результаты хирургического лечения в зависимости от длительности заболевания до операции. Как видно из таблицы, отличный и

стижении полной ремиссии после операции родили здоровых детей, одна из них — двоих.

Группа пациентов с гиперплазией вилочковой железы была разделена на две подгруппы согласно концепции, предложенной В.П. Харченко, Г.А. Галил-Оглы, П.С. Ветшевым и О.В. Зайратьянц [10]. В группу с I формой генерализованной миастении отбирались пациенты с преимущественным поражением скелетных и глазных мышц, но с отсутствием бульбарных нарушений. По данным иммунологического исследования, у больных данной группы было нормальное абсолютное число всех лимфоцитов и Т-лимфоцитов, повышенное число 0- и В-лимфоцитов и повышен

Таблица 2

Исходы хирургического лечения в зависимости от длительности заболевания до операции

Результаты/Срок	До 1 года Абс. (%)	1–2 года абс. (%)	2–3 года абс. (%)	Более 3 лет Абс. (%)	Всего Абс. (%)
А	13(20)	4(6,1)	0(0)	4(6,3)	21(32,4)
В	14(21,5)	6(9,2)	1(1,5)	9(13,8)	30(46,0)
С	3(4,7)	0(0)	1(1,5)	1(1,5)	5(7,7)
Д	1(1,5)	1(1,5)	1(1,5)	3(4,7)	6(9,2)
Е	1(1,5)	2(3,2)	0(0)	0(0)	3(4,7)
Итого	32(49,2)	13(20)	3(4,5)	17(26,3)	65(100)

Таблица 3

Оценка эффективности операции в зависимости от возраста пациентов (в %).

Результаты/Возраст	До 20 лет	21–30 лет	31–40 лет	41–50 лет	Старше 51 года
А	55,5%	50%	22%	18%	10%
А+В	77,5%	77,8%	66,7%	43,8%	60%

хороший эффект получен у 82% пациентов, прооперированных в течение первых двух лет после манифестации заболевания.

Были проанализированы результаты хирургического лечения в зависимости от возраста больного к моменту вмешательства (табл. 3).

Как видно, лучшие результаты получены в группе пациентов молодого возраста: до 30 лет с результатом А и до 40 лет — с результатом А+В, и особенно наглядно — среди имеющих отличные результаты (А), то есть тех больных, которые после операции не нуждались в медикаментозной поддержке и вели обычный образ жизни. Пять молодых женщин по до-

индекс Т-хелперы/Т-супрессоры. В I группу было включено 15 пациентов (14 женщин и 1 мужчина), средний возраст которых составил  $23 \pm 4,2$ . Отличный и хороший результат хирургического лечения получен в 87% случаев.

В группу со II формой генерализованной миастении отбирались пациенты с выраженными бульбарными нарушениями и отсутствием специфических иммунологических изменений. Во время операции у этих больных не было выявлено значительного увеличения размеров железы, а в трех случаях гистологическое заключение свидетельствовало об атрофии вилочковой железы с участками лимфоидной гиперплазии. Во II группу было включено 10 пациентов (7 женщин и 3 мужчины), средний возраст которых составил  $38 \pm 11,4$ . Отличный и хороший результат операции получен в 80% наблюдений. Сопоставление по отличным результатам (А) показывает 60% в группе I и 20% в группе II пациентов с полной безмедикаментозной ремиссией после операции.

При анализе 29 результатов операций, проведенных в других клиниках страны, выявлены следующие закономерности:

1. В одном случае известен сорокалетний катамнез (операция произведена в 1967 году, после операции проведен один курс лучевой терапии): безмедикаментозная ремиссия 21 год, затем ухудшение до развития миастенического криза. В настоящее время — удовлетворительная компенсация на фоне

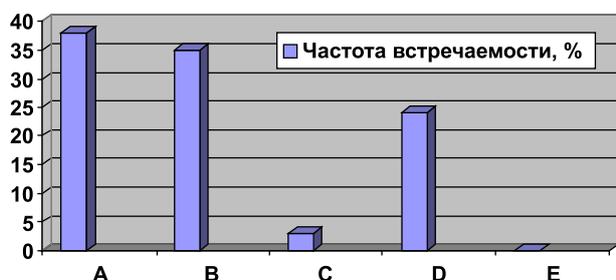


Рис. 2. Отдаленные результаты оперативных вмешательств, произведенных в других клиниках страны, по состоянию на третий год после операции (n=29). По оси абсцисс — оценка результатов по схеме А. Кеупеус. По оси ординат — частота выявления

приема калимина в дозе 180 мг/сут. и преднизолона в дозе 30 мг через день.

2. У 9 больных известен катамнез от 21 до 29 лет. В пяти случаях отмечалась безмедикаментозная ремиссия от 6 до 20 лет. В настоящее время все пациенты получают калимин, трое принимают глюкокортикоиды, 1 пациент — азатиоприн. Состояние всех больных стабильное.

3. В семи случаях операция не привела к улучшению состояния.

Обобщенный результат операций на третий год после вмешательства у этой группы больных представлен на рис. 2.

Наглядно показано, что результаты операций у этой группы больных вполне сопоставимы с данными, полученными в Самарском центре. Отличный и хороший результат получен в 72,5% случаев. Однако, как выявлено при длительном наблюдении, большинство ремиссий заканчиваются через 6–20 лет и наступает некоторое ухудшение состояния.

Таким образом, эффективность тимэктомии при миастении в настоящее время общепризнана, и полученные данные подтверждают это положение. Сравнение представленных результатов и данных литературы подчас затруднено из-за некоторых различий подходов и интерпретации степени улучшения состояния больных: показатели (А+В) варьируют от 58,7% [1] до 88% [15].

Большинство авторов отмечают зависимость улучшения состояния после тимэктомии от возраста пациента и срока проведения операции после манифестации болезни [1,4,5,15]. Некоторые подчеркивают, что эффект операции значительно лучше у пациентов с гиперплазией тимуса, чем с тимомой [11,15]. По нашим данным, достоверных различий не выявлено ( $t=0,6$ ). Исключение составляет показатель летальности.

Как показывает длительное катамнестическое наблюдение после операции, ремиссия рано или поздно заканчивается. Тем не менее, по нашему мнению, это несколько не умаляет эффективности тимэктомии при миастении, так как период ремиссии существенно удлиняет жизнь пациентов, значительно повышает качество жизни, дает возможность молодым пациентам решить ряд жизненно важных проблем (учеба, выбор работы, вступление в брак, рождение детей и др.). Ни у кого из наблюдаемых нами пациен-

тов после операции не развилось злокачественного, не поддающегося медикаментозному контролю прогрессирующего заболевания.

#### Библиографический список

1. Гаджиев, С.А. Диагностика и хирургическое лечение миастении / С.А. Гаджиев, Л.В. Догель, В.Л.Ваневский. — Л.: Медицина, 1971. — С. 255.
2. Критерии диагностики и принципы лечения миастении и миастенических синдромов. Методические рекомендации / Б.М. Гехт, А.Г. Санадзе, Д.В. Сиднев, Л.Ф. Касаткина. М.: Нефть и газ, 2001. — С. 56.
3. Гехт Б.М. Миастения: диагностика и лечение / Б.М. Гехт, А.Г. Санадзе // Неврологический журнал. — 2003 (приложение) 1: 49–52.
4. Кузин, М.И. Миастения / М.И. Кузин, Б.М. Гехт. — М.: Медицина, 1996. — С. 182–199.
5. Лайсек, Р.П. Миастения / Р.П. Лайсек, Р.Л. Барчи. — М.: Медицина, 1984. — С. 233–246.
6. Ланцова, В.Б. Иммунобиохимические особенности тимуса при миастении / В.Б. Ланцова, Е.К. Сепп // Неврологический журнал. — 2003 (приложение) 1: 45–52.
7. Лобзин, В.С. Миастения / В.С. Лобзин. — М.: Медгиз. — 1960. — С. 108–124.
8. Пономарева, Е.Н. Миастения / Е.Н. Пономарева. — Минск: Мет., 2002. — С. 146–164.
9. Седышев, Д.В. Особенности восстановительной терапии больных миастенией после тимэктомии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.В. Седышев. — Н. Новгород, 2005. — С. 24.
10. Болезни вилочковой железы / В.П. Харченко, Д.С. Саркисов, П.С. Ветшев и др. — М.: Триада-Х, 1998. — С. 71–88.
11. Клинико-морфологический анализ опухолей вилочковой железы у больных миастенией / М.М. Шевнюк, Д.И. Кривицкий, А.Ф. Федотова и др. // Врач. дело, 1988. — № 8. — С. 75–77.
12. Buckingham, J.M. The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study / J.M. Buckingham, F.M. Howard. — Ann. Surg. 1976; 184: 453–457.
13. Prognosis of myasthenia gravis: a retrospective study of 380 patients / V. Cosi, A. Romani, M. Lombardi et al. // J. Neurol. — 1997. — № 244. — P. 548–555.
14. Eymard, B. Role of the thymus in the physiopathology of myasthenia / B. Eymard, S. Berrih-Aknin Rev. Neurol. — 1995; 151: 6–15.
15. Thymectomy in myasthenia gravis: comparison of outcome in Santiago, Cuba and Nottingham, UK / N. Shahrizaila, O.A. Pacheco, D.G. Vidal et al. // J. Neurol. 2005; 252: 1262–1266.
16. Validity and reliability of two muscle strength scores commonly used as endpoints in assessing treatment of myasthenia gravis / T. Sharshar, S. Chevret, M. Mazighy et al. J. Neurol. 2000; 247: 286–290.