

ОЧНА ФОРМА МІАСТЕНІЇ, АСОЦІЙОВАНА ІЗ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ВИЛОЧКОВОЇ ЗАЛОЗИ: ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Б.В. Задорожна, В.М. Шевага, А.В. Паєнок

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Клінічна та експериментальна патологія Т.18, №1 (67). С.148-152.

DOI:10.24061/1727-4338.XVIII.1.67.2019.222

E-mail:
bozhenazadorozhna@gmail.com

Резюме. Описано клінічний випадок розвитку у хворого очної форми міастенії на ґрунті гіперплазії вилочкової залози та наведено особливості його диференційної діагностики з іншими міастенічними синдромами. Встановлено, що проведення відеоторакоскопічної тимектомії сприяло одужанню пацієнта.

Ключові слова: міастенія, гіперплазія вилочкової залози.

Клиническая и экспериментальная патология Т.18, №1 (67). С.148-152.

ОЧНАЯ ФОРМА МИАСТЕНИИ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Б.В. Задорожная, В.М. Шевага, А.В. Паенюк

Резюме. Описан клинический случай развития у больного очной формы миастении на почве гиперплазии вилочковой железы и представлены особенности его дифференциальной диагностики с другими миастеническими синдромами. Установлено, что проведение видеоторакоскопической тимэктомии способствовало выздоровлению пациента.

Ключевые слова: миастения, гиперплазия вилочковой железы.

Clinical and experimental pathology. Vol.18, №1 (67). P.148-152.

OCULAR MYASTHENIA ASSOCIATED WITH THYMUS HYPERPLASIA: PECULIARITIES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

B. V. Zadorozhna, V.M. Shevaga, A. V. Payenok

Abstract. The clinical case report describes the ocular myasthenia development associated with thymus hyperplasia and represents the peculiarities of differential diagnostics with the other clinical syndromes of myasthenia. It has been determined that video-assisted thoracoscopic thymectomy has a beneficial effect on the course of the disease and promotes the patient's recovery.

Key words: myasthenia gravis, thymic hyperplasia.

Вступ

Міастенія - аутоімунний нервово-м'язовий розлад, що клінічно характеризується патологічною слабкістю і стомлюваністю скелетних м'язів та пов'язаний з ушкодженням ацетилхолінових рецепторів постсинаптичної мембрани поперечно-смугастих м'язів специфічними комплементфіксуючими антитілами. Захворюваність міастенією сягає від 4 до 10 випадків на мільйон населення за рік. Розповсюдженість становить 1 випадок на 7200 - 22000 жителів [1, 2]. Хворіють в основному люди віком до 40 років, тобто особи працездатного віку. Серед них співвідношення чоловіків та жінок 1:3. Після 40 років співвідношення чоловіків до жінок становить 1:2 [2, 3, 4].

Етіологія захворювання мультифакторіальна. Значну роль відіграє ураження тимуса - у понад 70,0 % пацієнтів фіксується лімфофолікулярна гіперплазія або тимома. Розглядається також можливість HLA-асоційованих імунних механізмів (HLA-DR3, HLA-B5, HLA-B8). Антитіла й автореактивні клітини уражають поліпептидні структури, розташовані на постсинаптичній

мембрані та в міоциті [5]. Імунопатологічне ураження структур постсинаптичної мембрани та міоцита за наявності міастенії знижує щільність м'язового ацетилхолінового рецептора, змінює конфігурацію та функціональний стан нервово-м'язового синапсу, що призводить до суттєвого зниження показника надійності нервово-м'язової передачі [5].

Клінічні прояви міастенії різноманітні та включають окуломоторні, бульбарні порушення, слабкість жувальних і мимічних м'язів, м'язів шиї та кінцівок. Поширеність патологічного процесу на різні групи м'язів може бути досить варіабельною: від одностороннього птозу до залучення практично всіх довільних м'язів [6]. Показаннями до хірургічного лікування є наявність тимому, ураження процесом краніобульбарних м'язів, а також прогресуючий перебіг міастенії. Ефективність тимектомії на сьогодні становить 50-80 %. Протипоказаннями до операції є тяжкі соматичні захворювання, гостра фаза міастенії з бульбарними та дихальними розладами або міастенічний криз [7].

Незважаючи на широке вивчення міастенії, діагностична та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №1 (67)

тика цього захворювання залишається складною, що зумовлено характерним для міастенії поліморфізмом перебігу захворювання. Різноманітність неврологічних симптомів, які є наслідком ураження різних структур периферичної та центральної нервової системи, ураження різних відділів м'язової системи та аутоімунна природа міастенії значною мірою ускладнюють діагностику, особливо в дебюті захворювання. На сьогодні відсутня єдина точка зору на проведення хірургічного лікування міастенії, вибору методу оперативного лікування і немає чітких пояснень позитивного ефекту тимектомії у більшості та відсутності його у частини хворих. Різним морфологічним змінам у вилочковій залозі при міастенії відповідають характерні порушення як клітинного, так і гуморального імунітету [8]. Очевидність зв'язку клінічної картини міастенії з патологічними змінами у вилочковій залозі, органі, якому відводиться головна роль у патогенезі цього захворювання, робить актуальним вивчення питання ефективності хірургічного лікування хворих із зазначеною патологією. Тому приводимо власне спостереження.

Опис клінічного випадку

Пацієнт А., 42 роки, скерований на консультацію до невропатолога офтальмологами зі скаргами на двоїння в очах, яке незначно виражене зранку після сну та наростає до вечора. На очному дні: диски зорових нервів блідо-рожеві, межі чіткі, на правому оці - артерії звужені, хід судин звивистий. Центральна гострота зору: праве око - 1,0, ліве око - 1,0.

Хворим себе вважає близько місяця, відколи періодично з'являється двоїння в очах. Появу захворювання пов'язує із різкою зміною клімату та стресом. За цей час хворий самостійно обстежився, пройшовши магнітно-резонансну томографію на апараті GE Signa HD x t 1,5 T голови (висновок: поодинокі дрібні вогнища в білій речовині головного мозку, як наслідок тривалого вазоспазму), шийного та грудного відділів хребта (висновок: дегенеративні зміни шийного та грудного відділу хребта у вигляді незначного остеохондрозу та спондилозу: протрузія диска C4-C5, центральна протрузія диска Th8 - Th9) та езофагогастроуденоскопію (висновок: недостатність кардії, еритрематозна гастропатія.)

Анамнез життя не обтяжений. Шкідливих звичок немає. Соматично здоровий.

При неврологічному огляді: у свідомості, адекватний, контактний, дещо емоційно лабільний. Нюх збережений. Легкий птоз правої повіки, наростаючий на фоні провокаційних проб. Зіниці однакові. Фотореакції живі. Рухи очних яблук дещо обмежені дозовні та правого очного яблука - вгору. Розладів чутливості на обличчі не виявлено. Точки виходу трійчастого нерва не болочі. Обличчя видимо симетричне. Ністагму немає. Глотковий рефлекс збережений. Ковтання не порушене. Язик висовує по серединній лінії. Сухожилкові рефлексів рівномірні, S=D. Парезів, паралічів не виявлено. Сила і тонус м'язів кінцівок збережені. Патологічні стопні та менінгелльні знаки не викликаються. Розладів чутливості не виявлено. У позі Ромберга стійкий. Координаторні проби виконує задовільно.

Пацієнту проведено обстеження: в загальному та біохімічному аналізі крові, загальному аналізі сечі та коагулограмі значних змін не виявлено, креатинфосфокіназа в межах референсних значень.

Під час дослідження рівня гормонів щитоподібної залози усі показники в межах референсних значень.

Концентрація антитіл до ацетилхолінових рецепторів становила $< 0,07$ nmol/l, тобто була в межах референсних значень ($< 0,4$ nmol/l).

Електроенцефалографія патологічних змін не виявила.

При дуплексному скануванні брахіоцефальних артерій гемодинамічно значущих змін кровотоку не виявлено.

Ультразвукове дослідження щитоподібної залози патологічних змін не виявило.

Проведена клінічна прозерина проба (1 мл 0,05 % прозерину внутрішньом'язово з оцінкою через 30 хвилин) чітко виявляла характерну реакцію - значне зменшення симптомів впродовж 2-3 годин після введення прозерину.

При електронейроміографії ознак порушення нервово-м'язової передачі за міастенічним типом не виявлено.

За час динамічного спостереження за хворим у нього посилювалися скарги на двоїння в очах та на рісптоз правої повіки, хоча інших патологічних змін при повторних дослідженнях неврологічного статусу не визначалося. Хворий консультований нейрохірургом і з метою виключення аневризми задньої сполучної артерії хворому проведено мультиспіральну комп'ютерну томографію голови. У мозковому режимі видимих патологічних змін не виявлено. При ангіорежимі верифіковано гіпоплазію A1 сегменту правої передньої мозкової артерії.

Виконана мультиспіральна комп'ютерна томографія органів грудної клітки верифікувала гіперплазію вилочкової залози (рис.).

Протокол обстеження: паренхіма правої та лівої легень без видимих вогнищевих чи інфільтративних включень, плевральні синуси вільні, листки плеври не потовщені, просвіт трахеї та головних бронхів збережений, поодинокі паратрахеальні, параезофагальні та аортпульмональні лімфатичні вузли розміром 5-15 мм без ознак патологічної трансформації, перикардальна сумка без патологічного вмісту, листки перикарду не потовщені.

У передньоверхньому середостінні візуалізується тканинне включення неправильної ромбовидно-подовгастої форми, однорідної структури, із чіткими рівномірними контурами, з ознаками фрагментації та гіперконтрастності, максимальними поперечними розмірами 30 x 25 мм, вертикально до 50 мм, без ознак інвазії в суміжні судинно-тканинні структури.

Дегенеративні зміни грудного відділу хребта без патологічного ураження кісткових структур.

М'які тканини грудної клітки без особливостей.

Висновок: КТ-картина гіперплазії вилочкової залози.

Консультований онкологом. Підтверджено гіперпла-



Рисунок. Гіперплазія виличкової залози (МСКТ)

зію виличкової залози. Верифіковано очну форму міастенії. Рекомендовано видалення виличкової залози.

Пацієнту проведена відеоторакоскопічна тимектомія справа. Патоморфологічний висновок: гіперплазія тимуса, лімфатичний вузол у стані спокою. У стабільному стані через 1 тиждень пацієнт із повним регресом скарг та неврологічної симптоматики виписаний під нагляд дільничного хірурга.

Ретроспективний аналіз даного клінічного випадку засвідчив про розвиток у хворого очної форми міастенії на ґрунті гіперплазії виличкової залози. Розвиток захворювання хворий пов'язував із різкою зміною клімату та стресом.

З моменту звернення пацієнта за медичною допомогою до проведення відеоторакоскопічної тимектомії пройшло 3 місяці. Відомо, що з моменту виникнення первинних ознак захворювання до встановлення достовірного діагнозу проходить певний строк, незважаючи на простоту клінічних проявів та загальнодоступність діагностичних тестів [9, 10, 11, 12]. Причиною є, мабуть, відносна рідкість цієї нозології. У конкретному клінічному спостереженні зменшення строку ранньої діагностики дало можливість визначити адекватну індивідуальну тактику, яка призвела до повного регресу скарг та неврологічної симптоматики.

Першими проявами захворювання стали очорухові розлади, які наростали впродовж дня, під вечір.

При неврологічному дослідженні симптомів порушення рефлекторної, чутливої сфер та дифузного зниження м'язової сили не виявлено. За час динамічного спостереження за хворим у нього посилюлися скарги на двоїння в очах та наріс птоз правої повіки, хоч інших патологічних змін при повторних дослідженнях неврологічного статусу не визначалося.

Прозеринова проба чітко виявляла характерну реакцію - значне зменшення симптомів упродовж 2-3 годин після введення прозерину. Ритмічна електростимуляція м'язів не виявила міастенічної реакції виснаження, що

підтвердило дані про те, що при очних формах чутливість ритмічної стимуляції не перевищує 60%. Дослідження органів середостіння виявило гіперплазію виличкової залози.

Концентрація антитіл до ацетилхолінових рецепторів у крові хворого була у межах референсних значень. За даними зарубіжної літератури, у крові 80-85% пацієнтів із генералізованою та у приблизно 50% хворих із очною формою міастенії виявляються антитіла до рецепторів ацетилхоліну [13, 14]. Серонегативна форма міастенії відзначається у 21% хворих, що підтверджує необхідність подальшого вивчення інших імунологічних механізмів вивчення міастенії [15, 16].

Ультразвукові, електроенцефалографічні методи та магнітнорезонансна томографія теж значних змін не виявили. У конкретному клінічному випадку вони слугували диференційній діагностиці міастенії та міастенічного синдрому, який може супроводжувати ряд інших захворювань. У вказаному випадку дифдіагноз проводився із розсіяним енцефаломієлітом, пухлиною стовбура головного мозку, аневризмою задньої сполучної артерії та соматичними хворобами із міастенічним синдромом. Під час проведення диференційного діагнозу потрібно враховувати темпи початку і розвитку захворювання, наявність вогнищевих неврологічних симптомів, регрес симптоматики після лікування. Для визначення характеру і форми процесу важливе значення мають додаткові методи дослідження, особливо спеціальні методи дослідження у діагностиці міастенії.

Висновки

1. Описане клінічне спостереження демонструє сприятливий перебіг очної форми міастенії на фоні проведеної відеоторакоскопічної тимектомії.

2. У патогенезі міастенії значну роль відіграє стан загрудинної залози - центрального органа імунної системи.

3. Враховуючи наявність хворих із серонегативними формами міастенії, перспективним є подальший пошук імунологічних механізмів міастенії з метою встановлення нових додаткових маркерів захворювання.

4. Адекватний сучасний підхід до діагностики та лікування міастенії з урахуванням наведених даних може допомогти компенсувати стан хворого.

5. Лікувальна тактика у хворих міастенією має проводитися якнайшвидше, визначатися із урахуванням форми захворювання, особливостей його клінічного перебігу та параметрів інших сучасних додаткових досліджень. Що швидше та найповніше буде проведений аналіз даних, то ефективнішими будуть результати проведеного лікування.

Перспективи подальших досліджень

Планується подальше дослідження клінічних форм і особливостей перебігу міастенії та проведення повноцінного і адекватного лікування цієї категорії хворих.

Список літератури

1. Гусев ЕИ, редактор. Неврология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1040 с.
2. Пономарева ЕН. Миастения: клиника, патогенез, дифференциальная диагностика, тактика ведения. Минск: ООО "МЕТ"; 2002. 175 с.
3. Chen XJ, Qiao J, Xiao BG, Lu CZ. The significance of titin antibodies in myasthenia gravis-correlation with thymoma and severity of myasthenia gravis. *J. Neurol.* 2004;251:1006.
4. Vernino S, Lennon VA. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. *Clin. Cancer Res.* 2004;10:7270.
5. Оржешковський ВВ. Сучасні підходи до діагностики та лікування міастенії гравіс. *Неврологія. Кардіологія.* 2011;9:80-83.
6. Оржешковський ВВ. Ліко-індуковані порушення нервово-м'язової передачі. *Ліки України.* 2010;4:30-32.
7. Grehl H, Reinhardt F. Checkliste Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2005. - P. 670-678.
8. Кузин МИ, редактор. Хирургические болезни: учебник. Москва: Медицина; 2002. 784 с.
9. Лайсек РИ, Барчи РЛ. Миастения. Москва: Медицина; 1984. 272 с.
10. Передерий ВГ, Земсков АМ, Бычкова НГ. Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. Киев. 1995. 210 с.
11. Попов НН, Лавров ВФ, Солошенко ЭН. Клиническая иммунология и аллергология. Москва: ООО "Рейнфор"; 2004. 624 с.
12. Скрипниченко ДФ, Шевнюк ММ. Диагностика и лечение миастении. Киев: Здоров'я; 1991. 152 с.
13. Skeie GO, Apostolskib S, Evolic A, Gilhusd NE, Illae I, Harmsf L, [et al.]. MelmsGuidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur. J. Neur.* 2010;17:1-10.

Відомості про авторів:

Задорожна Б.В. - д.мед.н., професор кафедри реабілітації та нетрадиційної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Шевага В.М. - д.мед.н., професор кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Паснок А.В. - д.мед.н., професор, завідувач кафедри невропатології та нейрохірургії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Сведения об авторах:

Задорожная Б.В. - д.мед.н., профессор кафедры реабилитации и нетрадиционной медицины ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого

Шевага В.Н. - д.мед.н., профессор кафедры неврологии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №1 (67)

14. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *The New England Journal of Medicine.* 2016;6:511-522.

15. Кальбус ОІ. Імунологічні підтипи міастенії серед дорослих хворих в Україні. *Вісник ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія".* 2018;1:44-46.

16. Шевага ВМ, Паснок АВ, Задорожна БВ. Невропатологія: підручник. Київ: Медицина; 2009. 656 с.

References

1. Gusev EI, redaktor. *Neurologija: nacional'noe rukovodstvo [Neurology. National leadership].* Moskva: GJeOTAR-Media; 2009. 1040 s. (in Russian)
2. Ponomareva EN. *Miastenija: klinika, patogenez, differencial'naja diagnostika, taktika vedenija [Myasthenia: clinic, pathogenesis, differential diagnostics, tactics of conduct].* Minsk: ООО "MET"; 2002. 175 s. (in Russian)
3. Chen XJ, Qiao J, Xiao BG, Lu CZ. The significance of titin antibodies in myasthenia gravis-correlation with thymoma and severity of myasthenia gravis. *J. Neurol.* 2004;251:1006.
4. Vernino S, Lennon VA. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. *Clin. Cancer Res.* 2004;10:7270.
5. Orzheshkovskiy VV. *Suchasni pidkhody do diahnostryky ta likuvannia miasteni havis [Modern approaches to the diagnosis and treatment of myasthenia gravis].* *Nevrolohiia. Kardiolohiia.* 2011;9:80-83. (in Ukrainian)
6. Orzheshkovskiy VV. *Liko-indukovani porushennia nervovom'iazovoi peredachi [Drug-induced Impairments of Neuromuscular Transmission].* *Liky Ukrainy.* 2010;4:30-32. (in Ukrainian)
7. Grehl H, Reinhardt F. *Checkliste Neurologie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2005;1:670-678.
8. Kuzin MI, redaktor. *Hirurgicheskie bolezni: uchebnik [Surgical illnesses].* Moskva: Medicina; 2002. 784 s. (in Russian)
9. Lajsek RP, Barchi RL. *Miastenija [Myasthenia].* Moskva: Medicina; 1984. 272 s. (in Russian)
10. Perederij VG, Zemskov AM, Bychkova NG. *Immunnyj status, principy ego ocenki i korrekcii immunnyh narushenij [Immune status, the principle of its evaluation and correction of immune disorders].* Kiev. 1995. 210 s. (in Russian)
11. Popov NN, Lavrov VF, Soloshenko JeN. *Klinicheskaja immunologija i allergologija [Clinical Immunology and Allergology].* Moskva: ООО "Reinfor"; 2004. 624 s. (in Russian)
12. Skripnichenko DF, Shevnjuk MM. *Diagnostika i lechenie miasteni [Diagnosis and treatment of myasthenia].* Kiev: Zdorov'ja; 1991. 152 s. (in Russian)
13. Skeie GO, Apostolskib S, Evolic A, Gilhusd NE, Illae I, Harmsf L, [et al.]. *MelmsGuidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders.* *Eur. J. Neur.* 2010;17:1-10.
14. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *The New England Journal of Medicine.* 2016;6:511-522.
15. Kalbus OI. *Imunolohichni pidtypy miasteni sered doroslykh khvorykh v Ukraini [Immunological subtypes of myasthenia gravis among adult patients in Ukraine].* *Visnyk VDNZU "Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia".* 2018;1:44-46. (in Ukrainian)
16. Shevaha VM, Paienok AV, Zadorozhna BV. *Neuropatolohiia: pidruchnyk [Neuropathology].* Kyiv: Medytsyna; 2009. 656 s. (in Ukrainian)

Паснок А.В. - д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой невропатологии и нейрохирургии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого

Information about authors:

Zadorozhna B.V. - MD, Ph.D., Dr.Sc., Professor at the Department of Rehabilitation and Alternative Medicine FPGE of Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Shevaha V.M. - MD, Ph.D., Dr.Sc., Professor at the Department of Neurology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Payenok A.V. - MD, Ph.D., Dr.Sc., Professor, Head of the Department of Neuropatology and Neurosurgery FPGE of Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Стаття надійшла до редакції 15.02.2019

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

© Б.В. Задорожна, В.М. Шевага, А.В. Паснок, 2019
