doi: 10.17116/hirurgia201611236-40

Роль плазмафереза в профилактике осложнений видеоторакоскопической тимэктомии у пациентов с миастенией в сочетании с гиперплазией вилочковой железы

Д.м.н. Е.И. СИГАЛ[1, 2], А.М. СИГАЛ[1]*, к.м.н. Р.Е. СИГАЛ[1], д.м.н. М.В. БУРМИСТРОВ[1, 2], В.Р. БИКБАЕВА[1]

[1]ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия; [2]ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, Россия

Показаниями к выполнению тимэктомии являются опухоли вилочковой железы различного генеза и миастения. Наряду со стандартными хирургическими доступами (стернотомия и торакотомия) в последние десятилетия активно внедряются малоинвазивные методики: торакоскопия, роботизированная тимэктомия. Вне зависимости от доступа у пациентов с миастенией в послеоперационном периоде нередко возникают специфические для данного заболевания кризовые состояния, характеризующиеся прежде всего дыхательной недостаточностью, что требует искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Цель данного исследования — оценить эффективность плазмафереза в пред- и послеоперационных периодах как метода профилактики специфических осложнений при миастении. Цель — изучение методов профилактики миастенического криза (МК) при проведении видеоторакоскопической тимэктомии (ТЭ) — является актуальным вопросом, решение которого представлено в нашем исследовании. Материал и методы. Представлены результаты 49 видеоторакоскопических ТЭ, выполненных пациентам с миастенией в сочетании с гиперплазией вилочковой железы (ВЖ) в Республиканском клиническом онкологическом диспансере Казани с 1996 по 2015 г. Больные распределены на две группы: основная (1-я) — 28 пациентов с миастенией, принимавших ацетилхолиновые препараты, которым вне зависимости от тяжести миастении проводили плазмаферез в пред- и послеоперационных периодах; контрольная (2-я) — 21 пациент с миастенией, принимавших ацетилхолиновые препараты, которым плазмаферез проводили только при возникновении МК в качестве лечебного пособия в послеоперационном периоде; при отсутствии кризового состояния процедуру не применяли. Результаты. Согласно результатам нашего исследования, применение плазмафереза улучшило состояние у 78,6% пациентов с миастенией, что коррелирует с общемировыми данными. Вывод. Для объективной оценки эффективности видеоторакоскопической ТЭ при миастении в ближайшем послеоперационном периоде необходимо учитывать применение плазмафереза как метода профилактики послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: плазмаферез, тимэктомия, опухоли вилочковой железы, миастения, лечение.

The role of plasmapheresis in prevention of complications after thoracoscopic thymectomy in patients with myasthenia combined with thymic hyperplasia

E.I. SIGAL, A.M. SIGAL, R.E. SIGAL, M.V. BURMISTROV, V.R. BIKBAEVA

Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia; Kazan State Medical Academy, Russian Ministry of Health, Kazan, Russia

Surgical indications for thymectomy include thymus tumour of different genesis as well as myasthenia. Minimally invasive methods such as thorascopy and robot-assisted thymectomy have been widely used lately as well as standard surgical methods namely sternotomy and thoracotomy. Regardless the type of access in myasthenia patients specific crisis conditions of respiratory failure can appear in postoperative period that usually requires mechanical ventilation. This study was aimed to estimate the efficacy of pre- and postoperative plasmapheresis in prevention of specific myasthenia-associated complications.

Key words: plasmapheresis, thymectomy, thymic hyperplasia, myasthenia, treatment.

Введение

Миастения — нейромышечное заболевание, характеризующееся истощением произвольной мускулатуры, ввиду нарушения нервно-мышечной передачи, поражением поперечнополосатой мускулатуры, в 70—90% случаев связанное с изменениями в вилочковой железе (ВЖ) [1]. Тимэктомия (ТЭ) — операция по удалению ВЖ, в связи с развитием малоинвазивных доступов все чаще используется в качестве одного из методов в комплексном лечении миастении. Частота миастенических кризов (МК) в послеоперационном периоде после ТЭ, вне зависимости от хирургических доступов, по данным разных авторов варьирует от 1,1 до 18,2% [2, 3]. На сегодняшний день единого подхода к подготовке па-

© Коллектив авторов, 2016

*e-mail: sigal2@mail.ru

Таблица 1. **Количественная шкала оценки тяжести миастении QMGS, баллы**

Пункт теста	Ни один (0)	Легкий (1)	Умеренный (2)	Серьезный (3)
Раздвоение изображения бокового зрения (проверить левого или правого) в течение _____ с	61	11—60	1—10	Самопроизвольно
Направленный пристальный взгляд в течение _____ с	61	11—60	1—10	Самопроизвольно
Лицевые мышцы	Веки закрываются нормально	Действие завершено, слабость, требуется некоторое усилие	Действие завершено без усилия	Действие не завершено
Глотание 4 порций воды ($^1/_2$ стакана)	Нормально	Минимальный кашель или очистка горла	Серьезный кашель/удушье/носовая регургитация	Не может глотать — тест не удался
Речь после счета вслух от 1 до 50 (приступ дизартрии)	Ничего в 50	Приступ на 30—49	Приступ на 10—29	Приступ на 9
Правая вытянутая рука поднята на 90° в течение ___ с	240	90—239	10—89	0—9
Левая вытянутая рука поднята на 90° в течение ___ с	240	90—239	10—89	0—9
Жизненная емкость, % прогнозированный	>,=80	65—79	50—64	<50
Владение правой рукой, kgW				
мужчина	>,=45	15—44	5—14	0—4
женщина	>,=30	10—29	5—9	0—4
Владение левой рукой, kgW				
мужчина	>,=35	15—34	5—14	0—4
женщина	>,=25	10—24	5—9	0—4
Голова поднята на 45° в течение___ с	120	30—119	1—29	0
Вытянутая правая нога поднята на 45° в течение____ с	100	31—99	1—30	0
Вытянутая левая нога поднята на 45° в течение____ с	100	31—99	1—30	0

циентов с миастенией к ТЭ нет. Ряд хирургов считают, что достаточно лишь компенсации миастенических расстройств приемом ацетилхолинэстеразных препаратов, другие авторы [4] предпочитают терапию стероидами в предоперационном периоде. Также используется подход в виде проведения инфузии иммуноглобулинов в предоперационном периоде [5] или экстракорпоральных методов очистки крови, прежде всего плазмаферез [4, 6].

В связи с изложенным выше изучение методов профилактики МК при проведении видеоторакоскопической ТЭ является актуальным вопросом, решение которого представлено в нашем исследовании.

Материал и методы

В данном исследовании представлены результаты 49 видеоторакоскопических ТЭ, выполненных пациентам с миастенией в сочетании с гиперплазией ВЖ в Республиканском клиническом онкологическом диспансере Казани с 1996 по 2015 г. Больные распределены на две группы: основная (1-я) — 28 пациентов с миастенией, принимавших ацетилхолиновые препараты, которым вне зависимости от тяжести миастении проводили плазмаферез в пред- и послеоперационных периодах; контрольная (2-я) — 21 пациент с миастенией, принимавших ацетилхолиновые препараты, которым плазмаферез проводили только при возникновении МК в качестве лечебного пособия в послеоперационном периоде; при отсутствии кризового состояния процедуру не применяли. В исследование не включены пациенты, у которых морфологические изменения тимуса соответствовали тимоме или инволюции тимуса, оперативное вмешательство выполнялось из открытого доступа или произошла конверсия в ходе выполнения видеоторакоскопической ТЭ, а также больные с глазной формой миастении. Для оценки клинических проявлений миастении до- и после операции использовали шкалу Quantitative myasthenia gravis score (QMGS). Данный метод применялся ко всем больным до операции и в динамике после операции (на 3-и сутки и при выписке), на фоне отмены приема калимина за 6—8 ч до исследования. Для проведения тестов, указанных в шкале QMGS (**табл. 1**), использовали секундомер, динамометр, спирометр, $^1/_2$ стакана воды.

В 1-й группе: средний возраст составил 39,6±2,7 года; женщины — 20 (71,4%), мужчины — 8 (28,6%); среднее количество калимина, потребляемое до операции, — 2,8±0,2 таблетки в сутки. Во 2-й группе: средний возраст — 40,7±2,5 года; женщины — 16 (71,4%), мужчины — 6 (28,6%); среднее количество калимина, потребляемое до операции, — 2,8±0,2 таблетки в сутки. Для оценки тяжести миастении использовали классификацию Myasthenia

Таблица 2. **Оценка тяжести миастении по классификации MGFA (2000 г.) в 1-й и 2-й группах**

Класс тяжести по MGFA	1-я группа (n=28)		2-я группа (n=21)	
	абс.	%	абс.	%
2 A	7	12	5	23,8
2 B	11	39,2	7	33,3
3 A	3	10,7	3	14,2
3 B	7	25	6	28,6

Gravis Foundation of America — MGFA (2000 г.), оценивающую как тяжесть поражения (1—5 баллов), так и преимущественное поражение периферической (A) или бульбарной (B) мускулатуры **(табл. 2)**.

По полу (p=1,0), возрасту (p=0,755) и потреблению до операции ингибиторов ацетилхолинэстеразы (p=0,822), тяжести миастении сравниваемые группы однородны (p=0,475). Лечебный плазмаферез проводили с помощью аппарата PCS 2 Haeminitics, объем забора плазмы 600—1000 мл за один сеанс плазмафереза.

Результаты

В 1-й группе плазмаферез проводили всем пациентам в течение одной госпитализации, количество сеансов определяли по степени тяжести по MGFA: пациентам с легкой степенью тяжести (2 класс) проводили 2 сеанса до операции и 2 сеанса после операции, за исключением 1 пациента, которому провели 3 сеанса в послеоперационном периоде в связи с нарастанием слабости. Пациентам со средней степенью тяжести (3 класс) проводили 3 сеанса до операции и 3 сеанса в послеоперационном периоде.

Для объективизации клинических проявлений, как уже было сказано выше, использовали тесты QMGS **(см. табл. 1)**, измерение проводили на 3-и сутки после оперативного вмешательства. Изначально при госпитализации среднее количество баллов по шкале QMGS в обеих группах достоверно (p=0,660) не отличалось: в 1-й группе — 11,5±1,1; во 2-й группе — 12,3±1,6. Динамика изменений миастенических расстройств в послеоперационном периоде представлена на **рис. 1**.

Как мы видим, на представленном графике у пациентов, которым плазмаферез не проводился (контрольная группа), в основном наблюдалось ухудшение, так как количество баллов по шкале QMGS на 3-и сутки увеличивалось. У 3 пациентов в контрольной группе на 3-и сутки возникла дыхательная недостаточность как проявление МК, в связи с чем потребовалась интубация легких, 2 пациента после проведенного лечения (трахеостомия, ИВЛ, плазмаферез, пульс-терапия преднизалоном) выписаны на 26-е и 28-е сутки. У одной пациентки на 30-е сутки на фоне стабилизации состояния и самостоятельного дыхания возник острый инфаркт миокарда (ИМ), в результате чего наступила смерть.

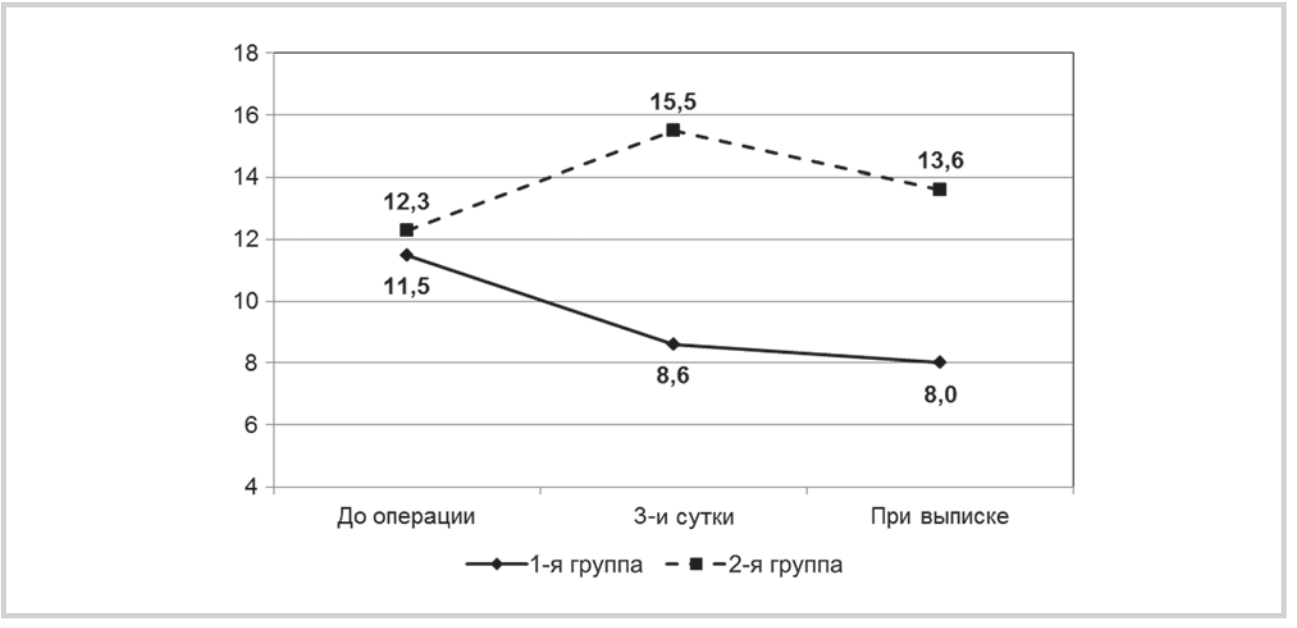

Рис. 1. **Среднее количество баллов по шкале QMGS до и после видеоторакоскопической тимэктомии.**
На 3-и сутки $p \leqslant 0{,}007$; при выписке $p \leqslant 0{,}009$.

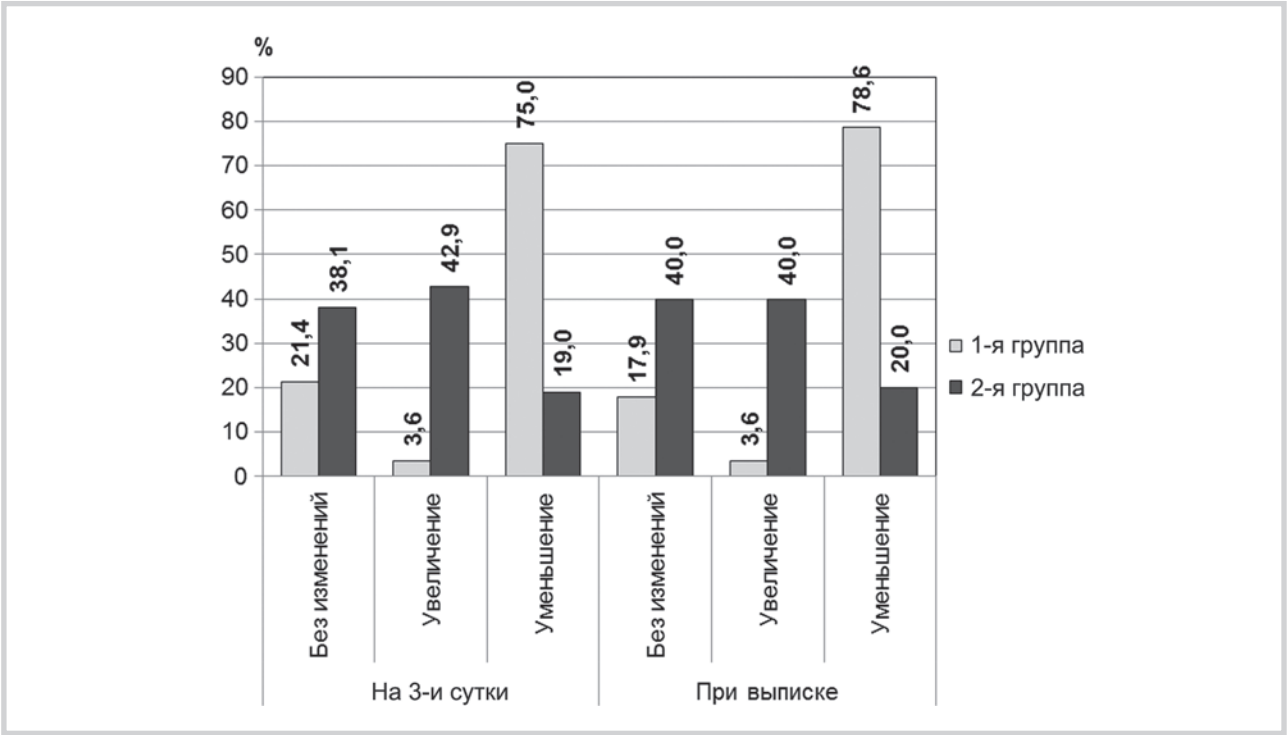

Рис. 2. **Количественный анализ динамики изменения QMGS на 3-и сутки и при выписке в обеих группах.**

Не менее наглядно выглядит количественный анализ динамики изменения QMGS **(рис. 2)**.

У большинства пациентов в 1-й группе как на 3-и сутки, так и при выписке состояние было лучше, чем до операции.

Обсуждение

Согласно результатам нашего исследования, применение плазмафереза улучшило состояние у 78,6% пациентов с миастенией, что коррелирует с общемировыми данными [7]. Незначительное ухудшение состояния больных с миастенией после оперативного вмешательства, не получавших в пред- и послеоперационных периодах плазмаферез, подтверждает предположение некоторых авторов [8] о влиянии именно плазмафереза на состояние пациента в ближайшем послеоперационном периоде, нежели непосредственно ТЭ как фактора, уменьшающего клинические проявления миастении. Из пациентов, не вошедших в исследование, выделим 2 больных, которым в качестве предоперационной подготовки проводилась инфузия иммуноглобулинов. Компенсация миастенических расстройств и двукратное снижение приема ингибиторов ацетилхолинэстеразы произошли на 3-и сутки терапии, в послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось. Данный подход с успехом применяется зарубежными клиниками [5, 7], однако высокая экономическая стоимость ограничивает распространение данной методики. Интересным представляется и изучение роли плазмафереза в предоперационной подготовке у больных с серонегативной формой миастении с антителами к тирозинкиназе. Единичный случай такого наблюдения был в нашей практике; несмотря на проведение 2 сеансов плазмафереза и видеоторакоскопической ТЭ, состояние пациентки с выраженной мышечной слабостью оставалось неизменным, что потребовало назначения глюкокортикостероидов в ближайшем послеоперационном периоде. Улучшение состояния наступило лишь через месяц после начала приема метипреда. Таким образом, роль иммунологических методов выявления различного рода антител при миастении с целью определения тактики лечения в целом и подготовки к ТЭ подлежит дальнейшему изучению.

Вывод

Применение плазмафереза в пред- и послеоперационных периодах при выполнении ТЭ больным миастенией является эффективной методикой профилактики специфических осложнений.

Для объективной оценки эффективности видеоторакоскопической ТЭ при миастении в ближайшем послеоперационном периоде необходимо учитывать применение плазмафереза как метода профилактики послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скворцов М.Б., Смолин А.И. Миастения. *Хирургическое лечение и его эффективность. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2012;4-1.
2. Spillane J, Hayward M, Hirsch NP, Taylor C, Kullmann DM, Howard RS. Thymectomy: role in the treatment of myasthenia gravis. *Journal of neurology*. 2013;260:7:1798-1801.
3. Ando T, Omasa M, Kondo T, Yamada T, Sato M, Menju T, Date H. Predictive factors of myasthenic crisis after extended thymectomy for patients with myasthenia gravis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015;48:5:705-709.
4. Романова Т.В., Белякова М.Ю., Пушкин С.Ю., Решетов А.П. Оценка эффективности тимэктомии у пациентов с миастенией. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2009;5:2.
5. Tsukada H et al. Intravenous immunoglobulin-induced hemolytic anemia after thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. *The Annals of thoracic surgery*. 2014;97:6:2175-2177.
6. Косачев В.Д., Жулев Н.М., Бечик С.Л. Обменный плазмаферез в комплексном лечении миастении. *Эфферентная терапия*. 2006;12:2:28-31.
7. Furlan JC, Barth D, Barnett C, Bril V. Cost-minimization analysis comparing intravenous immunoglobulin with plasma exchange in the management of patients with myasthenia gravis. *Muscle & nerve*. 2015.
8. Barnett C, Katzberg HD, Keshavjee S, Bril V. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis: a propensity score matched study. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014;9:1:1.