



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.4.045>



Рушкевич Ю.Н., Труханова И.С.✉, Павловская Т.С., Лихачев С.А., Анацкая Л.Н.,
Ходулев В.И., Астапенко А.В., Гвищ Т.Г., Ключник С.Г., Корбут Т.В., Григорович Т.В.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Миастенический синдром Ламберта – Итона: собственное клиническое наблюдение, обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Рушкевич Ю.Н. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Труханова И.С. – написание статьи, редактирование, оформление, сбор материалов, обзор литературы; Павловская Т.С. – редактирование; Лихачев С.А. – редактирование; Анацкая Л.Н. – редактирование; Ходулев В.И. – выполнение обследований и их анализ, редактирование; Астапенко А.В. – редактирование; Гвищ Т.Г. – сбор и анализ клинических данных, обзор литературы; Ключник С.Г. – сбор и анализ клинических данных, обзор литературы; Корбут Т.В. – сбор и анализ клинических данных, обзор литературы; Григорович Т.В. – выполнение обследований и их анализ, обзор литературы.

Информированное согласие: авторы получили подписанное информированное согласие пациента на опубликование его данных в медицинском издании.

Подана: 17.11.2023

Принята: 11.12.2023

Контакты: irinka623218@gmail.com

Резюме

Миастенический синдром Ламберта – Итона относится к редким аутоиммунным заболеваниям нервно-мышечной передачи, при котором происходит образование антител против потенциалзависимых кальциевых каналов пресинаптических нервных окончаний. Выделяют паранеопластическую и аутоиммунную формы данного заболевания. Чаще всего встречается паранеопластическая форма миастенического синдрома Ламберта – Итона. Диагностика данного заболевания осуществляется на основании жалоб и клиники: мышечной слабости, снижения глубоких рефлексов, вегетативной дисфункции, выявления антител к потенциалзависимым кальциевым каналам типа P/Q и данных электронейромиографии. Диагностика и лечение миастенического синдрома Ламберта – Итона вызывают значительные сложности, что обусловлено редкостью патологии, неспецифичностью клинической картины, малой доступностью лабораторного подтверждения, высокой вероятностью выявления онкопатологии. В статье изложен современный обзор литературы и представлен клинический случай с результатами собственного диагностического поиска.

Ключевые слова: миастенический синдром Ламберта – Итона, аутоиммунное заболевание, антитела к потенциалзависимым кальциевым каналам, паранеопластическая форма

Rushkevich Yu., Trukhanova I.✉, Pavlovskaya T., Likhachev S., Anatskaya L., Khodulev V., Astapenko A., Hvishch T., Kliunchyk S., Korbut T., Grigorovich T.
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: Own Clinical Observation, Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Rushkevich Yu. – concept and design of the study, editing; Trukhanova I. – article writing, editing, design, collection of materials, literature review; Pavlovskaya T. – editing; Likhachev S. – editing; Anatskaya L. – editing; Khodulev V. – execution of surveys and their analysis, editing; Astapenko A. – editing; Hvishch T. – collection and analysis of clinical data, literature review; Kliunchyk S. – collection and analysis of clinical data, literature review; Korbut T. – collection and analysis of clinical data, literature review; Grigorovich T. – implementation of surveys and their analysis, literature review.

Informed consent: the authors obtained signed informed consent from the patient for publication of his data in a medical journal.

Submitted: 17.11.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: irinka623218@gmail.com

Abstract

Lambert-Eaton myasthenic syndrome is a rare autoimmune disease of neuromuscular transmission in which antibodies are formed against voltage-gated calcium channels at presynaptic nerve endings. There are paraneoplastic and autoimmune forms of this disease. The most common paraneoplastic form of Lambert-Eaton myasthenic syndrome occurs. Diagnosis of this disease is carried out on the basis of complaints and clinical picture: muscle weakness, decreased deep reflexes, autonomic dysfunction, detection of antibodies to voltage-gated calcium channels of the P/Q type and electroneuromyography data. Diagnosis and treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome causes significant difficulties, which is due to the rarity of the pathology, the non-specificity of the clinical picture, the low availability of laboratory confirmation, and the high probability of detecting oncopathology. The article presents a modern review of the literature and presents a clinical case with the results of our own diagnostic search.

Keywords: Lambert-Eaton myasthenic syndrome, autoimmune disease, antibodies to voltage-gated calcium channels, paraneoplastic form

■ ВВЕДЕНИЕ

Миастенический синдром Ламберта – Итона (МСЛИ) относится к редким аутоиммунным заболеваниям нервно-мышечной передачи, при котором происходит образование антител против потенциалзависимых кальциевых каналов (ПЗКК) пресинаптических нервных окончаний, что приводит к подавлению высвобождения ацетилхолина и развитию мышечной слабости [1–3]. Наиболее часто МСЛИ встречается в рамках паранеопластического синдрома (50–70%), из которого чаще диагностируют мелкоклеточную карциному легкого (МККЛ) [4]. Оставшаяся часть приходится на аутоиммунные случаи МСЛИ и часто совпадает с другими дизиммунными заболеваниями [5]. Отмечается генетическая предрасположенность к МСЛИ: неопухольевый МСЛИ ассоциирован с HLA-B8 (HLA-класс I) и HLA-DR3 и -DQ2 (HLA-класс II). Генотипы



HLA-B8 (HLA-класс I) и HLA-DR3 и -DQ2 (HLA-класс II) также отмечаются и при других аутоиммунных заболеваниях, в частности при миастении [3]. Выделяют также антитела против SRY-фактора транскрипции белка 1 (SOX1). Антитела к SOX1 определяются у 67% пациентов с паранеопластической формой МСЛИ, у 22–32% пациентов с МККЛ без МСЛИ и у 36% пациентов с аутоиммунной формой МСЛИ [1, 4].

Паранеопластические неврологические синдромы включают в себя группу неврологических нарушений, которые возникают в результате ложного иммунного ответа, направленного на нервную систему, обусловленного отдаленной опухолью. Данные нарушения часто появляются до выявления основного новообразования [6].

Заболеваемость паранеопластическими неврологическими синдромами варьирует от 1,6 до 8,9 млн/год [7]. Распространенность МСЛИ оценивается как 1/250 000–1/333 300 по всему миру. Примерно от 60% до 75% пациентов с МСЛИ – мужчины, тогда как миастенией чаще болеют женщины. Среди пациентов с паранеопластической формой МСЛИ преобладают мужчины, и выявляется длительный продолжительный анамнез курения [1]. Аутоиммунная форма МСЛИ развивается как у мужчин, так и у женщин всех возрастов [8]. Средний возраст дебюта паранеопластической формы МСЛИ – 60 лет, при аутоиммунной форме отмечается два пика дебюта: в возрасте 35 лет и 60 лет [4].

К характерным клиническим проявлениям МСЛИ относятся проксимальная мышечная слабость, преимущественно в нижних конечностях, дисфункция вегетативных нервов, снижение глубоких рефлексов [1, 8]. Кроме того, при данном заболевании отмечается характерный электрофизиологический феномен в виде увеличения амплитуды М-ответов в серии стимулов высокой частоты – инкремент [4].

Диагностика и лечение МСЛИ вызывают значительные сложности, что обусловлено редкостью патологии, неспецифичностью клинической картины, малой доступностью лабораторного подтверждения, высокой вероятностью выявления онкопатологии.

■ ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Anderson H.J. в 1953 году впервые представил клинический случай заболевания у пациента с проксимальной мышечной слабостью, наличием бронхиального новообразования и регрессом симптомов после удаления опухоли. Heathfield K.W. и Williams J.R. в 1954 году опубликовали клиническое наблюдение пациента с прогрессирующей проксимальной мышечной слабостью, у которого через 18 месяцев от дебюта заболевания была выявлена МККЛ. Lambert E.H. в 1956 году опубликовал серию клинических случаев 6 пациентов, у которых отмечалось «миастеноподобное» заболевание и МККЛ, на электромиографии (ЭМГ) выявлено наличие нарушений нервно-мышечной проводимости. Eaton L.M. и Lambert E.H. в 1957 году выделили электронейромиографические (ЭНМГ) особенности у пациентов с нервно-мышечным заболеванием при МККЛ – временный инкремент амплитуды М-ответа при высокочастотной ритмической стимуляции нерва или после кратковременного произвольного сокращения исследуемой мышцы, а также клинические характеристики заболевания: проксимальная мышечная слабость, патологическая мышечная утомляемость, снижение глубоких рефлексов, временное увеличение силы мышцы после кратковременного произвольного ее сокращения [1, 4].

■ ПАТОГЕНЕЗ

Посредниками в передаче электрического импульса являются ПЗКК, которые встречаются в различных клетках организма. В нейрональных клетках ПЗКК расположены на пресинаптической мембране терминали аксона. Потенциал действия вызывает активацию ПЗКК, в результате происходит вход ионов кальция внутрь клетки, что приводит в движение везикулы ацетилхолина в сторону пресинаптической мембраны, с последующим высвобождением ацетилхолина в синаптическую щель. Выделяют четыре типа ПЗКК: P/Q, N, L и T. В развитии МСЛИ ведущая роль принадлежит ПЗКК типа P/Q. При МСЛИ вырабатываются антитела к ПЗКК, снижается высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель, что клинически проявляется мышечной слабостью [1, 4].

■ КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно классификации МСЛИ выделяют 2 формы – паранеопластическую (связана с МККЛ в 50–60% случаев) и аутоиммунную, при которой онкопатология не является (сочетается с аутоиммунными заболеваниями в 40–50% наблюдений) [4, 5, 8]. При паранеопластической форме МСЛИ могут выявляться и другие новообразования: немелкоклеточная и смешанная карцинома легкого, рак предстательной железы, тимомы, лимфопролиферативные заболевания. Диагноз МСЛИ может предшествовать установлению диагноза МККЛ на срок от 5 до 6 лет [3].

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Классические проявления МСЛИ – это триада симптомов: мышечная слабость, снижение глубоких рефлексов, вегетативная дисфункция [4, 9, 10]. Наиболее распространена мышечная слабость в проксимальных отделах нижних конечностей и тазовом поясе. При этом пациенты отмечают затруднения при подъеме со стула и спуске по лестнице, во время ходьбы. Часто встречается и слабость в проксимальных отделах верхних конечностей, но она менее выражена в сравнении со слабостью в нижних конечностях [1, 4]. Вовлечение мышц, как правило, симметрично. Глазодвигательные нарушения диагностируются редко, степень выраженности их, как правило, минимальная. Также относительно редко встречаются нарушения глотания и речи. Данные симптомы обычно появляются на более поздних стадиях МСЛИ. Дыхательная недостаточность возникает нечасто, как правило, на поздних стадиях. У 10% пациентов может присутствовать мозжечковая симптоматика [1–4].

Вегетативная дисфункция при МСЛИ относится к часто встречающимся признакам данного заболевания. Наиболее характерные проявления вегетативной дисфункции у пациентов с МСЛИ: выраженная сухость во рту, синдром сухого глаза, нарушения потоотделения, ортостатическая гипотензия, запоры, импотенция, могут отмечаться металлический привкус во рту, парестезии, миалгии, затруднения мочеиспускания [1, 4, 8, 11].

По данным наблюдения Тумурова Д.А., наиболее частые симптомы, выявляемые при осмотре у пациентов с МСЛИ, были представлены в виде мышечной слабости (92%), снижения или отсутствия глубоких рефлексов (92%); нарушения функции черепных нервов выявлены у 62% пациентов (наиболее часто определялся птоз) [4].

При осмотре выявляется гипо-/арефлексия (при отсутствии выраженной мышечной атрофии), мышечная слабость, для которой характерна клиническая диссоциация



в виде несоответствия жалоб пациента на выраженную слабость и легкой степени пареза, выявляемой при осмотре.

Во время осмотра пациентов можно обнаружить нарастание силы мышц при постоянной мышечной стимуляции или физических упражнениях. К характерным феноменам относятся симптом Ламберта или тест с рукопожатием, при котором пациент пожимает руку врача. В начале движения сила рукопожатия пациента будет снижена, но затем, в течение первых 2–3 секунд, нарастает до нормальной силы [1–4].

■ ДИАГНОСТИКА

Подтверждением диагноза служат определение антител к ПЗКК типа Р/Q (выявляются более чем у 90% пациентов с МСЛИ), данные клинической нейрофизиологии (исследование нервной проводимости, повторяющаяся стимуляция и ЭМГ) [10]. Однако наличие ПЗКК Р/Q-типа не является специфичным для МСЛИ, так как оно может быть связано с рядом неврологических состояний, другими аутоиммунными нарушениями. У 64% пациентов с МСЛИ и МККЛ диагностируют антитела против SOX1, в 30–40% случаев – антитела к ПЗКК N-типа (чаще при МККЛ) [3, 10]. Учитывая вероятность выявления генетической предрасположенности, определяют HLA-профиль.

При стимуляционной ЭНМГ у пациентов с МСЛИ регистрируются М-ответы низкой амплитуды. При исследовании сенсорных волокон скорость проведения и амплитуда потенциала действия обычно не изменяются. Однако, если МСЛИ является следствием паранеопластических состояний, эти параметры могут изменяться в результате развития полиневропатии. Во время ритмической низкочастотной стимуляции нерва (3 Гц) выявляется декремент амплитуды М-ответа, достигающий максимального снижения к 4–5-му стимулу. При проведении высокочастотной (тетанической) стимуляции нерва (20–50 Гц) регистрируется повышение (инкремент) амплитуды М-ответа, которое определяется отношением двухсотого М-ответа к первому. Также для МСЛИ характерен феномен «посттетанического облегчения» или «постактивационного облегчения». Эти феномены определяются отношением амплитуды М-ответа, полученного через 10 сек. после тетанической стимуляции (20–50 Гц), к амплитуде М-ответа до тетанизации или максимального произвольного усилия (10 сек.) к амплитуде максимального произвольного усилия. Отмечается повышение амплитуды более чем на 100%. При игольчатой электромиографии спонтанная активность не регистрируется, могут выявляться потенциалы двигательных единиц, как нормальной, так и сниженной длительности. Максимальное произвольное усилие показывает интерференционный паттерн. При исследовании отдельных мышечных волокон наблюдается увеличение джиттера (запаздывание второго потенциала к первому) или блокирование второго ответа [10, 11].

В связи с частым развитием МСЛИ на фоне злокачественных новообразований необходимо стремиться к проведению диагностического онкопоиска. Первоначальным исследованием является КТ или МРТ грудной клетки, при отрицательных результатах выполняется ПЭТ-сканирование [3].

Обследование для скринингового онкопоиска следует повторять каждые 4–6 месяцев в течение 2 лет у пациентов с фенотипами высокого риска и имеющих антитела высокого риска. Это обусловлено выявлением большинства новообразований в течение 2 лет после появления паранеопластических неврологических синдромов.

Диагностические критерии паранеопластических неврологических синдромов [7]
Diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes [7]

Критерий	Баллы
Клинический уровень	
Фенотипы высокого риска	3
Фенотипы среднего риска	2
Определенный фенотип, эпидемиологически не связанный с раком	0
Лабораторный уровень	
Антитела высокого риска (>70% ассоциаций с раком)	3
Антитела промежуточного риска (30–70%)	2
Антитела более низкого риска (<30%) или отрицательные	0
Рак	
Установлен, соответствует фенотипу и антителам (если присутствуют) или не соответствует, но экспрессия антигена продемонстрирована	4
Не найден (или не согласуется), но период последующего наблюдения <2 лет	1
Не найден и наблюдался ≥2 лет	0
Диагностический уровень	
Определенный	28
Вероятный	6–7
Возможный	4–5
Не паранеопластический неврологический синдром	<3

Аналогичный подход используется и в отношении пациентов с фенотипами высокого риска наряду с наличием антител промежуточного риска, у которых отмечаются определенные демографические характеристики (пожилой возраст и курение) или имеются сопутствующие антитела, для которых характерна частая связь с новообразованием (например, антитела P/Q ПЗКК и SOX1 в МСЛИ). К методам «золотого стандарта» обнаружения паранеопластических неврологических синдромов относятся иммуногистохимию/иммунофлуоресценцию тканей головного мозга. Иммуногистохимия головного мозга не имеет диагностического значения для 2 антител (ПЗКК типа P/Q, антитела к рецептору глицина), а для антитела SOX1 ее диагностическая значимость остается неопределенной [7].

К фенотипам высокого риска паранеопластических неврологических синдромов относят следующие: энцефаломиелит, лимбический энцефалит, быстро прогрессирующий мозжечковый синдром, опсиклонус-миоклонус, сенсорная нейропатия, желудочно-кишечная псевдообструкция (энтеральная нейропатия), МСЛИ [7].

Диагностические критерии паранеопластических неврологических синдромов были предложены F. Graus, A. Vogrig и др. в 2021 году (см. таблицу).

■ ЛЕЧЕНИЕ

Лечение МСЛИ направлено на снижение выраженности патологических проявлений, в первую очередь мышечной слабости [10].

Фармакологические варианты лечения включают пиридостигмин и амифампридин, блокаторы ПЗКК. Другие варианты лечения, которые включают гуанидин, внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), иммуносупрессивную терапию (преднизолон,



азатиоприн, циклоспорин, микофенолат), ритуксимаб, плазмаферез, применяются в лечении умеренной, тяжелой и рефрактерной мышечной слабости [11].

Пациентам с легкими проявлениями мышечной слабости рекомендуется динамическое наблюдение [1]. В случае обнаружения злокачественных новообразований активное лечение может способствовать улучшению состояния пациента или излечению МСЛИ [11].

В мировой практике препаратом первой линии лечения МСЛИ является амифампридин. В декабре 2009 г. данное лекарственное средство было впервые одобрено Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA), в 2010 году – рекомендовано в качестве терапии первой линии при МСЛИ. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило использование амифампридина для взрослых в ноябре 2018 г. [10]. Форма соли 3,4-амифампридина более стабильна в сравнении с основной формой [1]. Амифампридин блокирует пресинаптические потенциалзависимые калиевые каналы в окончаниях двигательных нервов, что способствует длительной деполяризации, в результате «дефектные» ПЗКК остаются открытыми, что вызывает повышение концентрации кальция в окончаниях двигательных нервов и облегчение пресинаптического высвобождения ацетилхолина. В настоящее время существует только одна одобренная форма амифампридина – Firdapse. К побочным эффектам амифампридина относят транзиторную парестезию (10%), очень редко судороги (особенно если препарат назначался в высоких дозах), удлинение интервала QT, боль в животе, диспепсию, головокружение и тошноту. Амифампридин одобрен для применения у взрослых и детей в возрасте от 6 лет. Начальная суточная доза амифампридина (для взрослых) для приема внутрь составляет 15–30 мг и распределяется на 3–4 приема. Дозу можно увеличивать на 5 мг в сутки каждые 3–4 дня до достижения оптимального ответа. Максимальная разовая доза препарата составляет 20 мг, суточная – 80 мг [9, 11]. Объединенные результаты рандомизированных клинических исследований продемонстрировали, что 3,4-амифампридин улучшает показатели мышечной силы и амплитуды мышечного потенциала действия [1].

Также к препаратам первой линии для лечения МСЛИ относится гуанидин, который увеличивает высвобождение ацетилхолина. В связи с большим количеством побочных эффектов (нефротоксичность, желудочно-кишечные расстройства, анорексия, диарея, раздражение желудка, угнетение костного мозга) его использование было ограничено [10].

В Республике Беларусь лекарственные средства амифампридин, гуанидин не зарегистрированы.

При наличии умеренной и сильной мышечной слабости широко используется пиридостигмин, прием которого показан пациентам с МСЛИ. По сравнению с другими ингибиторами ацетилхолинэстеразы пиридостигмин обладает лучшей переносимостью. Доза, рекомендуемая для лечения МСЛИ, от 30 мг до 180 мг, 30–60 мг 3 раза в сутки. Доза препарата зависит от побочных эффектов и клинического ответа. К побочным эффектам относятся тошнота, спазмы в животе, диарея [10, 11].

Альтернативным вариантом терапии первой линии для лечения рефрактерной мышечной слабости считается ВВИГ. Суммарная доза 2 г/кг эффективна в течение 2–5 дней, поддерживающая терапия проводится в течение 4–12 недель с повторными инфузиями. Данный вид лечения является эффективным для пациентов, которые

изначально ответили на ВВИГ. Из побочных эффектов следует отметить отклонения от нормы лабораторных показателей, сыпь, головную боль, редко тромбоз глубоких вен [10].

Ритуксимаб рекомендуется назначать, когда другие лекарственные средства не дают клинического ответа. Это химерное моноклональное антитело, которое связывается с рецептором CD20, оказывает цитотоксическое действие на В-клеточные лимфоциты и приводит к остановке иммунного ответа. Пациентам с МСЛИ назначается стандартная доза 375 мг/м² один раз в неделю в течение 4 недель, а затем 1 раз в месяц в течение следующих 2 месяцев. Из побочных эффектов отмечают нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (аритмия, острый коронарный синдром), анафилаксию, аллергические реакции, тошноту и рвоту [10].

У пациентов с рефрактерным характером течения заболевания положительный эффект показал плазмаферез. Рекомендуемый протокол проведения плазмафереза для миастении – это пять обменов в течение 7–14 дней. Поскольку протоколы проведения плазмафереза при МСЛИ в настоящее время не разработаны, на практике используют протокол плазмафереза для лечения миастении [10].

Преднизолон и азатиоприн – наиболее часто используемые иммунодепрессанты, могут использоваться отдельно или в комбинации. Циклоспорин может принести пользу пациентам с МСЛИ, которые являются кандидатами на иммуносупрессию, но не могут принимать азатиоприн или плохо реагируют на него. Улучшение можно наблюдать через 1–2 месяца после начала приема циклоспорина, при этом максимальный ответ обычно наблюдается через 3–4 месяца.

С целью повышения осведомленности врачей-неврологов о данной редкой патологии мы приводим описание собственного клинического наблюдения.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент М., 31 год, поступил в неврологическое отделение с жалобами на слабость в ногах, преимущественно в бедрах, боль в левой стопе, дискомфорт 4–5 пальцев левой стопы, слабость в руках (не может поднять 2-литровую бутылку). Отмечает постепенное нарастание слабости в ногах.

Анамнез заболевания

Считает себя больным с мая 2020 г., когда на фоне полного благополучия появилась боль в пояснице, затем спустя 2 недели присоединились тяжесть в бедрах, больше справа, прихрамывание на правую ногу. Было выполнено оперативное лечение в июне 2020 г. – дискэктомия L4–L5. После операции отмечал уменьшение хромоты на правую ногу, однако тяжесть в ногах сохранялась, усиливалась при ходьбе, требовалось остановиться, пройдя 10–20 метров. С декабря 2020 г. появилась слабость и тяжесть в руках, усилилась слабость в ногах. Лечился амбулаторно. Принимал ипидакрин, витамины группы В – без эффекта. В августе 2021 г. самостоятельно прошел МРТ ПК ОП, в сентябре 2021 г. – МРТ ШОП и ГОП (выявлены дегенеративно-дистрофические изменения шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника) и МРТ ГМ + МРА (патологических изменений не выявлено). УЗИ нервных стволов нижних конечностей от 05.11.2021: признаков поражения исследованных нервных стволов не выявлено. Анализ спинномозговой жидкости 14.09.2021: о. белок 0,18 г/л, глюкоза 3 ммоль/л, хлориды 117,5 ммоль/л, цитоз 5 мкл. ЭНМГ 05.11.2021 – заключение:

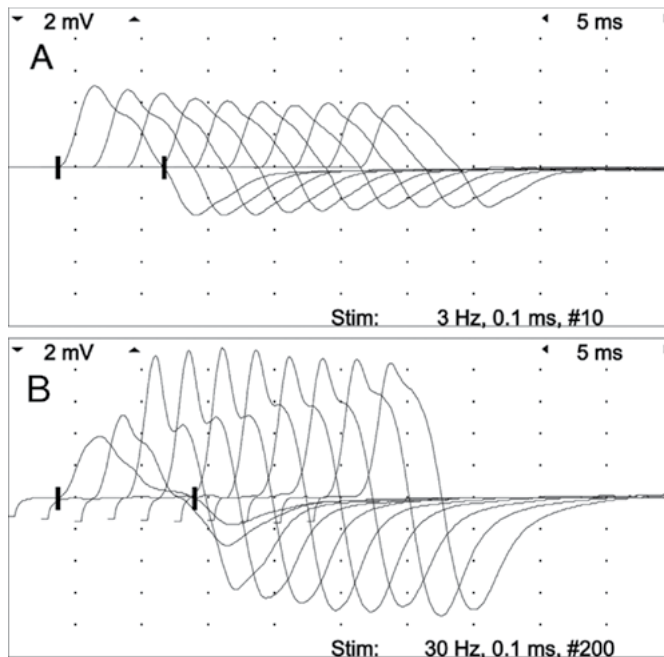


выявлено выраженное аксональное поражение сенсорных и моторных порций нервов нижних конечностей, М-ответ с бедренных нервов не получен. Стационарное лечение в неврологическом отделении областной больницы в ноябре 2021 г. с диагнозом: аксональная сенсомоторная полиневропатия с преимущественным поражением нижних конечностей, легкие двигательные, умеренные сенсорные нарушения. Эффекта от проведенного лечения не отмечал. ЭНМГ 07.04.2022: ЭМГ-признаки поражения преимущественно моторных волокон нервов нижних конечностей (в большей степени бедренных) аксонального характера, динамика от 25.02.2022 положительная на фоне глюкокортикостероидной терапии. ЭНМГ 07.07.2022: отрицательная динамика (некоторое снижение амплитуды М-ответа с обоих бедренных нервов, по мало- и большеберцовым нервам без динамики). ЭНМГ 18.11.2022: ЭМГ-признаки остаточных явлений перенесенного полиневритического поражения преимущественно моторных волокон нервов нижних конечностей аксонального характера в проксимальных отделах. Стационарное лечение в РНПЦ ННХ в декабре 2022 г., клинический диагноз: аксональная, преимущественно моторная полинейропатия в стадии регресса без двигательных и сенсорных нарушений. Сопутствующий диагноз: состояние после оперативного лечения (дискэктомия L4–L5 2020 г.). Синдром гиперпролактинемии. ЭНМГ 28.12.2022: убедительных данных за патологию нервов нижних конечностей не выявлено. Игольчатая ЭНМГ 10.01.2023: отмечается снижение амплитуды М-ответов при исследовании n. femoralis dex. et sin. (VM dex 48 m/s, RF 40 m/s, VM sin 46 m/s, RF sin 42 m/s). Анализ спинномозговой жидкости 04.01.2023: общий белок 0,48, цитоз 6/3, лимфоциты 5, моноциты 1, глюкоза 2,82 ммоль/л, лактат 1,47 ммоль/л, натрий 144 ммоль/л, хлориды 116,3 ммоль/л. БАК от 26.12.2022: КФК 165 ед/л. ЭНМГ 27.01.2023: при проведении игольчатой ЭМГ зарегистрирована спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций и потенциалов фасцикуляций. Амплитуда ПДЕ существенно не увеличена. Количество полифазных ПДЕ умеренно увеличено, в ряде мышц незначительно. Длительность ПДЕ существенно уменьшена. При построении гистограммы распределения ПДЕ по длительности 2-я стадия (острой денервации). Выявлен нейрогенный паттерн изменений. ЭНМГ 23.01.2023: ЭМГ-признаки выраженного снижения амплитуд М-ответов. ЭНМГ 11.01.2023: снижена амплитуда М-ответов при исследовании бедренных нервов с 2 сторон. С учетом низкой амплитуды М-ответа и снижения длительности ПДЕ данные могут соответствовать заинтересованности на первично-мышечном уровне. Повторное стационарное лечение в РНПЦ ННХ в феврале 2023 г., клинический диагноз: миастенический синдром Ламберта – Итона, вероятно, аутоиммунного генеза, с легким нижним проксимальным парапарезом. Сопутствующий диагноз: состояние после дискэктомии L4–L5 2020 г. Обследование: КТ ОГК 10.03.2023 – данных за объемный воспалительный процесс не выявлено. ЭНМГ 09.03.2023: ЭНМГ-данные первично-мышечного уровня поражения. ЭНМГ 15.03.2023: имеется нарушение нервно-мышечной передачи на пресинаптическом уровне. ЭНМГ 17.03.2023: имеется нарушение нервно-мышечной передачи с m. abductor digiti minimi sin. на пресинаптическом уровне. УЗИ нервных стволов 09.03.2023: признаков патологии нервных стволов верхних и нижних конечностей не выявлено. УЗИ мышц 03.03.2023: исследованы мышцы шеи, туловища, верхних и нижних конечностей. Мышцы нормальной толщины, структуры и эхогенности, по УЗ-характеристикам мышцы правой и левой стороны симметричны. Определяются фасцикуляции редкой частоты в мышцах обеих верхних конечностей

и в мышцах задней области бедер обеих нижних конечностей. В других мышцах – не выявлено. С целью уточнения диагноза (выполнены лабораторные тесты) повторно госпитализирован в РНПЦ ННХ.

Наследственный анамнез: не отягощен. Неврологический статус: сознание ясное, ориентирован верно. Черепные нервы: зрачки равновелики, реакция зрачков на свет прямая и обратная сохранена, движения глазных яблок в полном объеме, ни-стагма и диплопии нет, лицо симметрично, язык по средней линии. Сила мимической мускулатуры достаточная. Рефлексов орального автоматизма нет. Сила в верхних конечностях 5 баллов, сила в мышцах тазового пояса 3 балла, в нижних конечностях проксимально 3 балла, дистально 5 баллов. Диффузная мышечная гипотония. Гиперестезия стоп. Атрофий, гипотрофий, фасцикуляций не выявлено. Диаметр бедер и голеней без существенной разницы. Глубокие рефлексы равновеликие: с верхних конечностей обычной живости, с нижних конечностей очень низкие. Пальценосовую, коленно-пяточную пробу выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Патологических и менингеальных знаков нет. Походка миопатическая с фронтальной девиацией туловища при ходьбе. Из положения сидя встает с затруднением. Обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, электрокардиограмма – без особенностей. Прозериновый тест 14.03.2023: отрицательный. АТ к миелину, IgG от 03.04.2023 (in vitro) <1:10 (референсные значения <1:10). АТ к скелетным мышцам (AStMA), IgG от 03.04.2023 <1:20 (референсные значения <1:20), АТ к АХР от 27.03.2023 – 0,25 нмоль/л (норма <0,45), АТ к потенциалзависимым кальциевым каналам типа P/Q от 06.05.2023 – 157,50 (норма <40,00), типа N – 5,72 ratio (<10 nieobecne), Anty-GD1b – negatywny, Anty-GM1 – negatywny, Anty-GQ1b – negatywny, АТ к MuSK от 06.05.2023 <0,1 (норма <6,25). Генетический анализ (полноэкзомное секвенирование ДНК) 19.04.2023: отрицательный. Электронейромиография 15.03.2023 – заключение: имеется нарушение нервно-мышечной передачи на пресинаптическом уровне.

Пациент неоднократно направлялся на ЭНМГ-исследование периферических нервов и игольчатую электромиографию с целью определения наличия невропатических или миопатических изменений. При электрофизиологическом исследовании было выявлено снижение амплитуды М-ответов и снижение длительности ПДЕ при отсутствии спонтанной активности мышечных волокон. Сенсорные волокна были интактны. Полученные данные трактовались как невропатические или первично-мышечные изменения. Только после исследования нервно-мышечной передачи были получены данные, свидетельствующие о повреждении на уровне пресинаптической мембраны. Результаты ранее проведенных электрофизиологических исследований также укладывались в патологию на этом уровне. При электронейромиографии (от 15.03.2023) проведение пробы на постактивационное облегчение показало повышение амплитуды М-ответа с мышцы, разгибающей пальцы стопы, на 557%, а с мышцы, отводящей пятый палец кисти, на 239,7%. При проведении ритмической стимуляции с частотой 3 Гц с дельтовидной мышцы зарегистрирован декремент амплитуды М-ответа 33,1% (отношение пятого М-ответа к первому) и 37,1 (отношение десятого к первому), а с мышцы, отводящей пятый палец кисти, 10% и 16% соответственно. Высокочастотная стимуляция локтевого нерва 30 Гц показала инкремент амплитуды М-ответа с мышцы, отводящей пятый палец кисти, который составил 300% (отношение двухсотого М-ответа к первому).



М-ответы, записанные с мышцы, отводящей пятый палец кисти, при ритмической стимуляции локтевого нерва с частотой 3 Гц (А) и 30 Гц (В)
M-responses recorded from the abductor fifth carpi muscle during rhythmic stimulation of the ulnar nerve with a frequency of 3 Hz (A) and 30 Hz (B)

На рисунке представлена запись М-ответов с мышцы, отводящей пятый палец кисти, при ритмической стимуляции локтевого нерва.

На основании клинических данных, результатов лабораторной диагностики (положительный результат на антитела к ПЗКК типа Р/Q), выявления инкремента на ЭНМГ, отрицательного результата онкопоиска установлен клинический диагноз: миастенический синдром Ламберта – Итона аутоиммунного генеза (АТ к потенциалзависимым кальциевым каналам типа Р/Q 157,5) с умеренным нижним проксимальным парапарезом.

Проведенное лечение: лечебный плазмаферез № 3 (180% ОЦП), холина альфосцерат внутримышечно, пиридостигмин. На фоне проведенного лечения пациент отмечает нестойкий положительный эффект в виде уменьшения мышечной слабости.

Поздняя диагностика была связана с редкостью описываемой патологии, клиническим полиморфизмом, противоречивыми данными ЭНМГ, а также наблюдением под «маской» других заболеваний: вертеброгенной радикулопатии, полиневропатии, миопатии.

Согласно диагностическим критериям паранеопластических неврологических синдромов у данного пациента отмечается 6 баллов, что относится к вероятному риску выявления паранеопластических неврологических синдромов. В связи с тем что

в течение 2 лет у пациента не был обнаружен рак, то диагностический критерий понижен до 5 баллов, что относится к вероятному паранеопластическому неврологическому синдрому. Наличие сопутствующих антител с высокой связью с новообразованием Р/Q ПЗКК требует регулярного проведения (1 раз в 6 месяцев) расширенного онкопоиска в течение последующих трех лет.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МСЛИ представляет собой редкое аутоиммунное заболевание нервно-мышечных синапсов, приводящее к подавлению высвобождения ацетилхолина и развитию мышечной слабости. Паранеопластическая форма МСЛИ отмечается более чем в половине случаев и чаще связана с МККЛ. Другая часть МСЛИ приходится на аутоиммунные случаи и часто совпадает с другими аутоиммунными заболеваниями. Лечение МСЛИ в первую очередь направлено на уменьшение мышечной слабости, включает использование таких лекарственных средств, как амифампридин, гуанидин и пиридостигмин. При рефрактерной мышечной слабости пациентам назначают ВВИГ, метилпреднизолон, ритуксимаб, плазмаферез. Диагноз аутоиммунного МСЛИ в приведенном клиническом наблюдении был установлен на основании жалоб, клиники, лабораторных (антитела к потенциалзависимым кальциевым каналам типа Р/Q) и нейрофизиологических (по данным ЭНМГ отмечалось нарушение нервно-мышечной передачи на пресинаптическом уровне) данных. Рассмотренный клинический случай представляет интерес в связи с редкой встречаемостью этой патологии и трудностью диагностического поиска.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhang N., Hong D., Ouyang T. 3,4-diaminopyridine treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol.* 2021;21(1):371. doi: 10.1186/s12883-021-02405-3
2. Meriney S.D., Tarr T.B., Ojala K.S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: mouse passive-transfer model illuminates disease pathology and facilitates testing therapeutic leads. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2018;1412(1):73–81. doi: 10.1111/nyas.13512
3. Jayarangaiah A., Theetha Kariyanna P. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *StatPearls.* 2022. Available at: <https://www.statpearls.com/point-of-care/24011>
4. Tumurov D.A. *Clinical, electrophysiological and immunological characteristics of patients with myasthenic Lambert-Eaton syndrome* (PhD Thesis). Moscow, 2019; 146 p. (in Russian)
5. Ivanovski T., Miralles F. Lambert-Eaton Myasthenic syndrome: early diagnosis is key. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2019;9:27–37. doi: 10.2147/DNND.S192588
6. Jitrapaikulsan J., Paul P., Thakolwiboon S. Paraneoplastic neurological syndrome: an evolving story. *Neurooncol Pract.* 2021;8(4):362–374. doi: 10.1093/nop/npab002
7. Graus F., Vogrig S., Muñiz-Castrillo S. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(4):e1014. doi: 10.1212/NXI.0000000000001014
8. Bubuioc A.M., Kudebayeva A., Turuspekova S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Vestnik KazNMU.* 2021;4:262–268. doi: 10.53065/kaznmu.2021.89.13.043
9. Amifampridine for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Australian Prescriber.* 2022;45(5):176. doi: 10.18773/austprescr.2022.056
10. Anwar A., Saleem S., Ahmed M. Recent Advances and Therapeutic Options in Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Cureus.* 2019;11(8):e5450. doi: 10.7759/cureus.5450
11. Pascuzzi R.M., Bodkin C.L. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: New Developments in Diagnosis and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022;18:3001–3022. doi: 10.2147/NDT.S296714