

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.74-009.17-06:616.832.522]-036.1

РАЗВИТИЕ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА У БОЛЬНОГО С МИАСТЕНИЕЙ: СЛУЧАЙНОЕ СОЧЕТАНИЕ ИЛИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ВЗАИМОСВЯЗАННЫЕ СОСТОЯНИЯ?**Н.И. Щербакова, Л.Ф. Касаткина, Г.Т. Гуркина, В.В. Шведков, А.В. Васильев, И.А. Завалишин, В.А. Рудниченко, И.Г. Ретинская**

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Боковой амиотрофический склероз (БАС) по фенотипическим проявлениям может имитировать миастению, что в ряде случаев становится причиной ошибочной диагностики синаптического заболевания. Истинное сосуществование миастении и БАС в клинической практике встречается крайне редко. Представлен случай развития БАС у 43-летнего мужчины, страдающего около 5 лет миастенией. Клинико-электрофизиологические исследования позволили поставить диагноз шейно-грудной формы БАС. В работе проводится электрофизиологический анализ «миастенического» и «нейронального» блоков нервно-мышечной передачи. Высказывается предположение об относительно более мягком течении БАС при его сочетании с миастенией. Описанный клинический пример, поддерживает гипотезу об аутоиммунной природе развития отдельных случаев БАС.

Ключевые слова: миастения, БАС, антитела к ацетилхолиновому рецептору, нервно-мышечная передача, декремент М-ответа, игольчатая электромиография, потенциалы двигательных единиц, блоки проведения возбуждения, иммуносупрессивная терапия.

AN UNUSUAL CASE OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS IN A PATIENT WITH MYASTHENIA GRAVIS: RANDOM COMBINATION OR PATHOGENESIS RELATED CONDITIONS?**N.I. Shcherbakova, L.F. Kasatkina, G.T. Gurkina, V.V. Shvedkov, A.V. Vasiliev, I.A. Zavalishin, V.A. Rudnichenko, I.G. Retinskaya**

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) sometimes imitate myasthenia gravis patients, it causes the misdiagnosis of synaptic disease. At the same time true coexistence of myasthenia gravis and ALS is extremely rare in the clinical practice. We describe such rare condition of combination of myasthenia gravis and ALS and present detailed clinical and electrophysiological analysis with evidences of the pathogenic link between autoimmune and neurodegenerative diseases. The clinical and electrophysiological studies allowed us to mark out a new pathological process as a cervical-thoracic form of ALS. The results of the study confirm the idea that some cases of motor neuron disease are caused by autoimmune mechanism.

Key words: myasthenia gravis, ALS, antibodies to acetylcholine receptor, neuromuscular transmission, decrement CMAP, needle electromyography, motor unit potentials, motor conduction block, immunosuppressive treatment.

В настоящее время не вызывает сомнений, что диагноз «боковой амиотрофический склероз» (БАС) объединяет весьма неоднородные по патогенезу группы больных [1—3]. Среди множества гипотез

о механизмах повреждения и гибели мотонейронов при БАС рассматриваются: эксайтотоксичность, вызванная сверхактивацией глутаматных рецепторов; мутация гена супероксиддисмутазы, окислительный стресс с усилением свободнорадикальных реакций и активацией микроглии, дефицит нейротрофических факторов и др. [1, 4, 5]. В последние годы накапливается все больше доказательств вовлечения аутоиммунных механизмов в патогенез отдельных случаев БАС [4—10]. Это связано с обнаружением у ряда больных типичных признаков аутоиммунных заболеваний, таких как циркулирующие иммунные комплексы в сыворотке крови, высокая частота определенных типов гистосовместимости (HLA): А3 и В12, характерных для быстрого или медленного характера прогрессирования заболевания, выявление в сыворотке аутоантител к L-типу потенциалзависимых Ca²⁺-каналов терминалей аксона у 40—60% пациентов с БАС, а также ассоциации с другими аутоиммунными заболеваниями [5, 6, 8, 9, 11, 12].

Несмотря на довольно часто описываемое в литературе сходство больных БАС с миастенией рядом клинических и электрофизиологических характери-

Сведения об авторах:

Щербакова Наталья Ивановна — д-р мед. наук, ст. научн. сотрудник ФГБУ НЦН РАМН, e-mail: shnata@inbox.ru

Касаткина Любовь Филипповна — д-р биол. наук, проф., ст. научн. сотрудник ФГБУ НЦН РАМН;

Гуркина Галина Тихоновна — врач-невролог высшей категории научно-консультативного отд-ния ФГБУ НЦН РАМН;

Шведков Виктор Васильевич — канд. мед. наук, зав. научно-консультативным отд-ем ФГБУ НЦН РАМН;

Васильев Алексей Владимирович — канд. мед. наук ст. научн. сотрудник нейроинфекционного отд-ния ФГБУ НЦН РАМН;

Завалишин Игорь Алексеевич — д-р мед. наук, проф., руководитель нейроинфекционного отд-ния ФГБУ НЦН РАМН;

Рудниченко Виталий Александрович — врач-невролог первой категории научно-консультативного отд-ния ФГБУ НЦН РАМН;

Ретинская Инна Георгиевна — канд. мед. наук, врач-невролог первой категории научно-консультативного отд-ния ФГБУ НЦН РАМН.

стик [6, 10, 13—19], а также выявление в сыворотке примерно у 20—25% пациентов с БАС антител (АТ) к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) поперечно-полосатой мускулатуры [20], истинное сосуществование этих двух заболеваний встречается крайне редко [7, 18].

Клинический случай

Мужчина 43 года славянской национальности, наблюдавшийся 5 лет с диагнозом миастения, в июле 2012 г. обследован в НЦ неврологии РАМН из-за прогрессирующего амиотрофического паралича мышц рук, не отвечающего на антихолинэстеразные препараты (АХЭП) и иммуносупрессивную терапию.

Родился в срок от первой беременности, массой тела 4 кг, ростом 51 см, у здоровых родителей (матери 24 года, отцу 26 лет). Родители не состоят в кровном родстве. Младший брат 35 лет здоров. Наличие родственников, больных нервно-мышечными заболеваниями, отрицает. Рос и развивался нормально. Прививки выполнены соответственно календарю, без осложнений. В 7 лет перенес ветрянку оспу. В раннем школьном возрасте отмечались частые простудные заболевания, ангины. В 10 лет перенес тонзиллэктомию. По окончании школы стал военным. Женат, имеет здорового сына 11 лет. Вредных привычек нет. До 36 лет не болел, занимался любительским спортом, справлялся с тяжелыми физическими нагрузками. В 2006 г. перенес операцию под общим обезболиванием с применением курарепоподобных миорелаксантов по поводу острого болевого синдрома в поясничной области. Во время операции выявлена аномалия развития в виде врожденного перекрута мочеочечника. Отмечен затрудненный выход больного из наркоза (апноэ более 3 ч). Примерно через год после операции появились первые признаки миастении.

Заболел в январе 2007 г., когда появились слабость мышц лица, изменение речи, «носовой» оттенок голоса и поперхивание при глотании. В течение первой недели заболевания присоединились опущение век, двоение, слабость мышц шеи. Была отмечена динамичность симптомов: жалобы усиливались к вечеру, после утомления или волнения и уменьшались утром, в покое и после отдыха в течение дня. Диагноз миастении установлен в апреле 2007 г. на основании типичного клинического распределения слабости мышц, «утомляемого» характера симптомов, наличия декремента М-ответа в мимической мускулатуре (-56%) при стимуляции частотой 3 имп/с и положительной реакции на АХЭП. При исследовании сыворотки больного выявлено повышение титра АТ к АХР поперечно-полосатой мышцы — 16,7 нмоль/л (норма менее 0,5 нмоль/л).

Объективно (апрель 2007 г.): птоз, нарастающий при фиксации взора, ограничение движений глазных яблок в стороны с диплопией. Затруднения глотания и речи. Подвижность мягкого нёба ограничена, назолалия. Снижена сила мимической мускулатуры и передней группы мышц шеи до 3 баллов (по 5-балльной шкале А. Szobor, 1965). Кашлевой толчок и экскурсия грудной клетки достаточные. Сила в мышцах рук, ног и туловища 5 баллов. Синдром патологической мы-

шечной утомляемости. Сухожильные рефлексы с рук и ног средней живости, симметричные. Тонус мышц не изменен, нарушений чувствительности нет.

В связи с наличием бульбарного синдрома наряду с симптоматическим лечением (калий 60 мг 4 раза в сутки и хлористый калий по 1 г 3 раза в сутки) начата терапия преднизолоном в дозе 1 мг на 1 кг массы тела (80 мг через день). В течение 2 мес состояние больного значительно улучшилось. При компьютерной томографии (КТ) переднего средостения выявлено уплотнение жировой клетчатки в проекции тимуса, что не позволяло исключить тимому. В июне 2007 г. больному выполнена тимэктомия трансстернальным доступом. Гистология: гиперплазия вилочковой железы с большим числом зародышевых центров. Спустя 2 мес после операции почувствовал себя практически здоровым, вернулся к обычной жизни. В течение 3 лет сохранялась ремиссия миастении, позволявшая проводить постепенное снижение дозы преднизолона (по 5 мг каждые 3 мес).

В сентябре 2010 г. на фоне приема 15 мг преднизолона развилась экзacerbация миастении с нарушением речи и глотания, рецидивом птоза, двоения, слабости мышц шеи. В этот период впервые больной обратил внимание на присоединение к симптомам миастении необычной слабости в мышцах рук. Стало трудно поднимать руки (проксимальная слабость), позже добавилась «неловкость» при выполнении мелких движений пальцами (дистальная слабость). Слабость в руках отличалась малой динамичностью в течение дня и отсутствием обратимости после приема калимина. Вскоре заметил похудание мышц плечевого пояса. Таким образом, у больного в период обострения миастении присоединился новый клинический синдром — амиотрофический паралич рук. В ноябре 2011 г. при игольчатой электромиографии (ЭМГ) выявлен нейрональный характер поражения мышц конечностей. Из-за тяжести миастении больному назначен метипред по 80 мг через день и сандимун неорал по 200 мг в сутки, что привело к стойкой ремиссии миастении, но не повлияло на течение амиотрофического паралича рук. В июле 2012 г. госпитализирован в ФБГУ НЦН РАМН.

Объективно: птоза, глазодвигательных нарушений нет. Слабость мимических мышц — 2—3 балла. Бульбарного синдрома нет, глоточные рефлексы сохранены. Подвижность языка не ограничена, атрофий и фасцикуляций в мышцах языка нет. Мандибулярный рефлекс не оживлен. Сила мышц шеи хорошая. Экскурсия грудной клетки не ограничена, диафрагму напрягает достаточно. Выраженная слабость в мышцах плечевого пояса. Руки висят вдоль тела (рис. 1, а). Может отводить в стороны или приподнимать руки не более чем на 5—10°. Снижение силы в двуглавых мышцах 1 балл, в трехглавых мышцах 2—3 балла. Слабость сгибателей и разгибателей кистей — 1 балл, кисти «свисают». В ногах снижение силы только в пояснично-подвздошных мышцах 4 балла. Атрофии мышц плечевого пояса (дельтовидные, трапециевидные, над- и подостные мышцы) (рис. 1, б), атрофии мышц тенаров и гипоте-



Рис. 1. Больной М., 43 года (фотографии публикуются с письменного согласия пациента). *а* – атрофический парез мышц плечевого пояса с висющими руками. Стрелкой указан рубец от тимэктомии; *б* – атрофии мышц плечевого пояса (трапециевидные, над- и подостные мышцы); *в* – «уплощение» ладоней, атрофии мышц тенаров и гипотенаров, феномен «разделенной ладони» «split hand» за счет преобладания атрофии мышц тенаров: короткой мышцы, отводящей большой палец кисти (срединный нерв, С6-Тh1), и первой дорсальной межкостной мышцы (локтевой нерв, С8-Тh1); *г* – умеренная гипотрофия мышц первого межкостно-промежутка, парез сгибателей кисти.

наров (рис. 1, *в*). Умеренные гипотрофии первого межкостного промежутка (рис. 1, *г*). Фасцикуляции в мышцах грудной клетки, плечевого пояса. Мышечный тонус в руках снижен, в ногах не изменен. Сухожильные рефлексы с рук не вызываются, с ног — средней живости, патологических стопных знаков нет. Нарушений чувствительности нет.

Введение прозерина (2 мл 0,05% раствора) увеличило силу краниобульбарной, дыхательной мускулатуры, мышц шеи и проксимальных мышц ног, однако существенно не изменило степень паралича рук.

Результаты ритмической стимуляции различных мышц до и после введения прозерина (2 мл 0,05% раствора подкожно) представлены в табл. 1.

Детальный анализ нарушений нервно-мышечной передачи (НМП) при ритмической стимуляции позволил выявить «классические» электрофизиологические черты миастении в круговой мышце глаза, двубрюшной, диафрагмальной и трапециевидной мышцах. В этих мышцах наблюдались практически нормальные параметры амплитуды 1-го М-ответа, значительное уменьшение амплитуды М-ответа при

стимуляции частотой 3 имп/с (декремент) от -22 до -50%, выявлялось соответствие степени декремента М-ответа выраженности пареза мышцы, типичное соотношение «ступеней» уменьшения амплитуды (А) М-ответа на каждый из 5 электрических стимулов: $A1 > A2 > A3 \geq A4 \geq A5$, а также регистрировались «классические» изменения функционального состояния НМП в пробах с максимальным мышечным усилием — феномены «облегчения» и «истощения», характерные для миастении (рис. 2).

Характер блока НМП в дельтовидной и трехглавой мышцах имел ряд отличий. В наиболее атрофичной дельтовидной мышце, отмечалось критическое снижение исходного М-ответа (< 1 мВ) и не выявлялось достоверного декремента. В более сохранной, гипотрофичной трехглавой мышце, на фоне исходно сниженного М-ответа, наблюдался декремент от -21 до -38%. Обращало внимание, что соотношение «ступеней» уменьшения М-ответов было непостоянным при повторных сериях: как характерное для постсинаптического блока ($A1 > A2 > A3 \geq A4 \geq A5$), так и артефактное ($A1 = A2 > A3 > A4 > A5$, $A1 \geq A2 \geq A3 > A4 = A5$),

Таблица 1.

Основные ЭМГ параметры до- и после введения прозерина

Мышца	Сила мышцы, баллы (норма 5 баллов)		Амплитуда М-ответа, мВ		Декремент амплитуды М-ответа 3/с, % (норма -9—11%)	
	фон	прозерин	фон	прозерин	фон	прозерин
Круговая мышца глаза (лицевой нерв)	2	4	1,4 ($N \geq 0,9$)	2,0 ($N \geq 0,9$)	-48	-12
Двубрюшная мышца (тройничный нерв)	—*	—*	3,3 ($N \geq 0,9$)	3,6 ($N \geq 0,9$)	-22	-12
Диафрагма (диафрагмальный нерв)	—*	—*	0,87 ($N \geq 3,0$)	1,62 ($N \geq 3,0$)	-38	0
Трапециевидная мышца (добавочный нерв)	3	4	2,4 ($N \geq 3,5$)	3,2 ($N \geq 3,5$)	-20	-6
Дельтовидная мышца (подмышечный нерв)	0—0,5	1	0,8 ($N \geq 4,5$)	2,2 ($N \geq 4,5$)	0	-20—-32
Трехглавая мышца (лучевой нерв)	1—2	2—3	3,3 ($N \geq 5,0$)	5,6 ($N \geq 5,0$)	-21—-38	-48—-52
Мышца, отводящая большой палец кисти, короткая (ОБП) (срединный нерв)	2	2,5—3	3,6 ($N \geq 3,5$)	5,7 ($N \geq 3,5$)	-18	-21—-32
Мышца, отводящая мизинец кисти (ОМК) (локтевой нерв)	2	2,5—3	5,2 ($N \geq 5,0$)	5,7 ($N \geq 5,0$)	-12	-12—-18

—* — в диафрагме и двубрюшной мышце сила по 5-балльной шкале не измеряется; фон — отмена АХЭП не менее чем на 6 ч; прозерин — через 40 мин после введения прозерина.

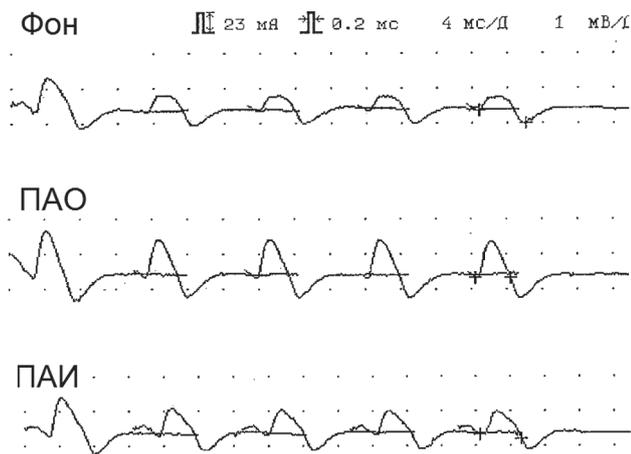


Рис. 2. Ритмическая стимуляция круговой мышцы глаза (лицевой нерв) частотой 3 имп/с.

Фон — ритмическая стимуляция мышцы в покое, амплитуда первого М-ответа 1,46 мВ (норма > 0,9 мВ), декремент -48%. ПАО (постактивационное облегчение) — ритмическая стимуляция мышцы сразу после окончания максимального мышечного усилия. Амплитуда первого М-ответа 1,48 мВ, декремент -27%. ПАИ (постактивационное истощение) — ритмическая стимуляция мышцы в покое через 2 мин после выполнения максимального мышечного усилия. Амплитуда первого М-ответа 1,32 мВ, декремент -41%.

когда серия стимулов совпадала с фасцикуляциями в мышце. При этом электрофизиологическим эквивалентом фасцикуляций были повторные разряды М-ответов (рис. 3).

Игольчатая электромиография проведена больному в динамике с интервалом 9 мес (ноябрь 2011 г., август 2012 г.). Во всех мышцах параметры ПДЕ были резко увеличены и изменены по «нейрональному» типу, выявлялись признаки текущего денервационного процесса средней степени выраженности. Процесс реиннервации, электрофизиологическим проявлением которого являются гигантские ПДЕ,

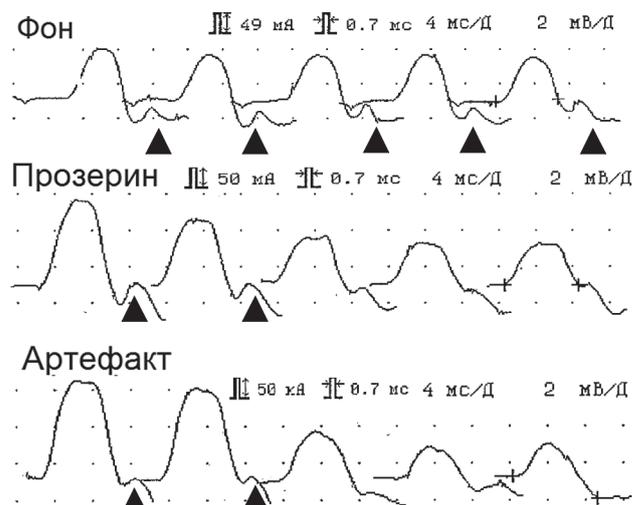


Рис. 3. Ритмическая стимуляция трехглавой мышцы (лучевой нерв) до и после введения прозерина.

Фон — амплитуда первого М-ответа 3,32 мВ (резко снижена, норма от 5 мВ и выше), декремент -21%. Прозерин — амплитуда первого М-ответа 5,66 мВ (норма), декремент -58%. Артефакт — пример «артефактной» серии (совпала с фасцикуляцией в мышце). Амплитуда первого М-ответа 5,7 мВ (норма), артефактный декремент -48%. Стрелками указаны повторные разряды в мышце.

был наиболее представлен в передней большеберцовой мышце, где амплитуда отдельных ПДЕ более чем в 13 раз превышала верхние границы нормы. Однако при повторном обследовании через 9 мес эффективность реиннервации значительно снизилась (уменьшились параметры ПДЕ, оставаясь при этом увеличенными), в мышце ноги выросла выраженность денервации. В то же время нельзя не отметить, что после курса иммуносупрессивной терапии в ранее обследованных большеберцовой, двуглавой и первой межкостной мышцах уменьшилась выраженность спонтанной активности и ПФц, что можно

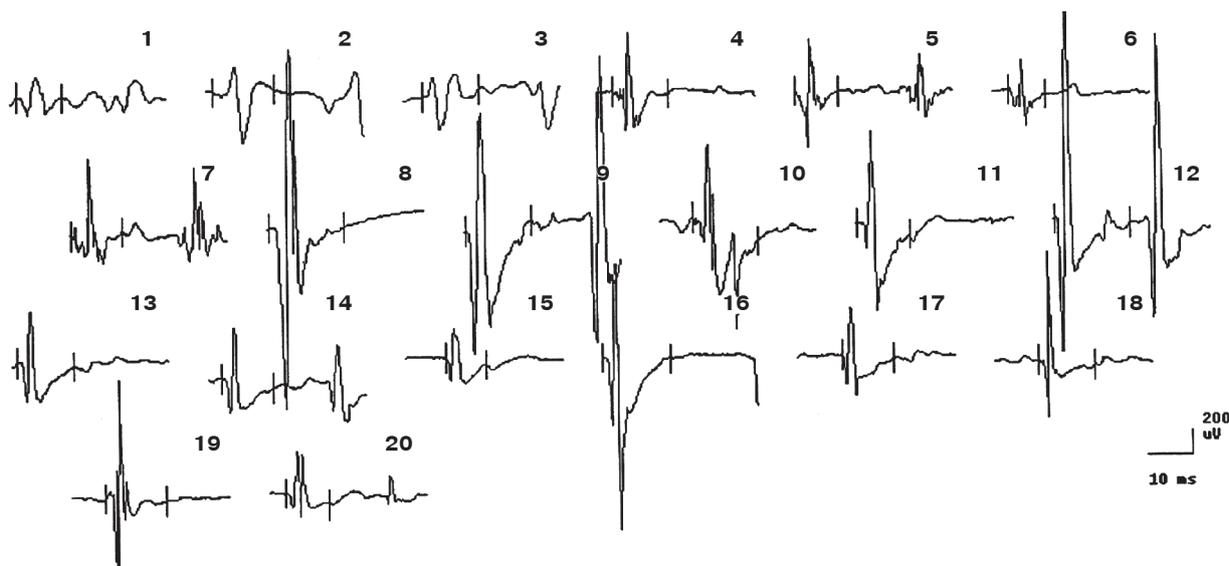


Рис. 4. ПДЕ, зарегистрированные в мышце — общем разгибателе пальцев.

ПДЕ № 1-3, 6, 13-15, 17, 20 имеют нормальные или уменьшенные параметры, характерные для миастении, ПДЕ № 8-12, 16, 18, 19 — характерны для неврогенной патологии и не встречаются при миастении.

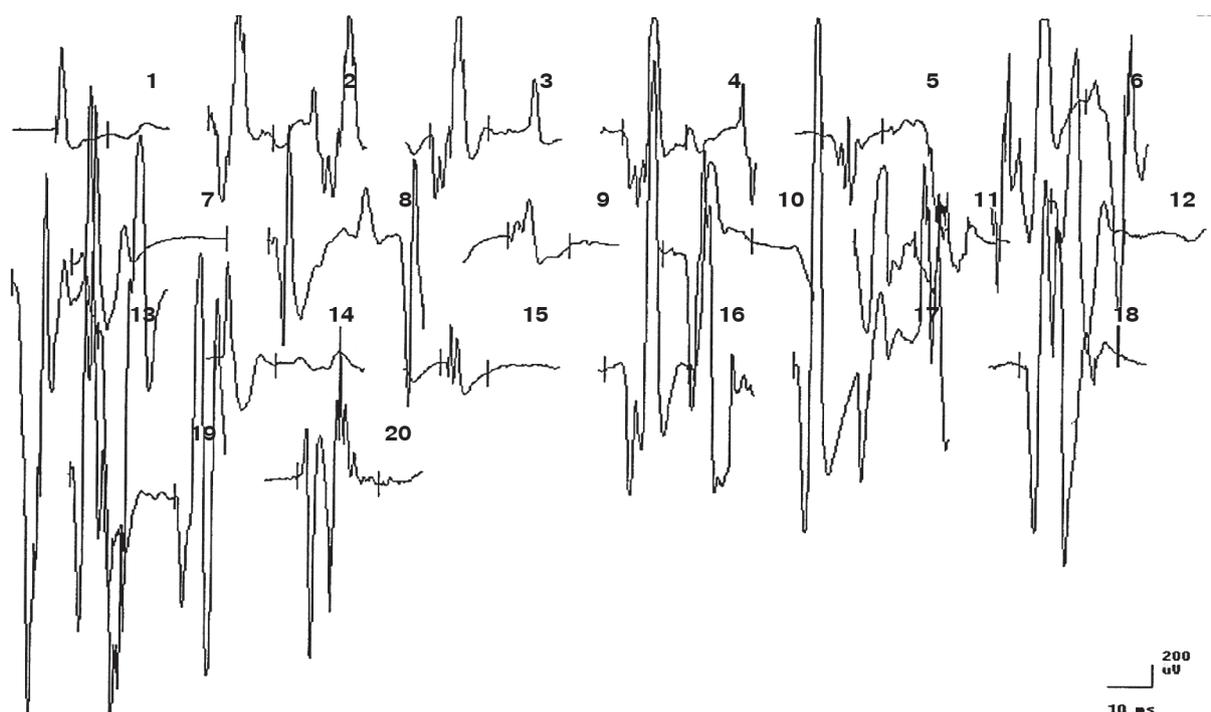


Рис. 5. ПДЕ, зарегистрированные в дельтовидной мышце.

Преобладают гигантские ПДЕ «нейронального» типа. Зарегистрировано лишь 4 ПДЕ нормальных параметров (№1, 5, 9, 15), которые могут встречаться при миастении.

расценивать как снижение активности гибели мотонейронов, чего не наблюдается у больных с БАС. Обращало внимание, что во всех исследованных мышцах больного, наряду с наличием укрупненных и гигантских ПДЕ «нейронального» типа, регистрировались и отдельные ПДЕ уменьшенных параметров, характерных для миастении (рис. 4, 5).

ПДЕ № 1-3, 6, 13-15, 17, 20 имеют нормальные или уменьшенные параметры, характерные для миастении, ПДЕ №№ 8-12, 16, 18, 19 — характерны для неврогенной патологии и не встречаются при миастении.

Преобладают гигантские ПДЕ «нейронального» типа. Зарегистрировано лишь 4 ПДЕ нормальных параметров (№1, 5, 9, 15), которые могут встречаться при миастении.

Несмотря на выявление типичных для БАС характеристик при игольчатой ЭМГ, отсутствие клинических признаков поражения «верхнего» мотонейрона требовало объективизации вовлечения в патологический процесс пирамидных путей. С этой целью была проведена транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС): время центрального проведения по кортико-цервикальным и кортико-люмбальным пирамидным путям находилось в пределах нормы. Сохранность «верхнего» мотонейрона диктовала необходимость исключения у больного мультифокальной моторной невропатии (ММН). Для этого была проведена оценка проводящей функции аксонов периферических нервов с определением скорости распространения возбуждения (СРВ) с использованием методики «inching», позволяющей выявить локальные блоки

проведения возбуждения [19]. Не выявлено снижения СРВ по срединному и локтевому нервам и не обнаружено локальных блоков проведения возбуждения.

В ходе дополнительных клинических, электрофизиологических, нейровизуализационных, лабораторных исследований были исключены ММН, шейная миелопатия, воспалительная миопатия и системный воспалительный процесс. Таким образом, результаты проведенных исследований подтвердили, что у больного с генерализованной миастенией, верифицированной данными анамнеза, клинической картиной, нарушениями нервно-мышечной передачи, повышенным титром АТ к АХР, положительной реакцией на АХЭП, иммуносупрессивную терапию и тимэктомия, на 4-м году заболевания присоединилась болезнь мотонейрона.

Обсуждение

В литературе встречается немало наблюдений о схожести клинических симптомов БАС и миастении [3, 14, 16—22]. Динамичная слабость, утомляемость, патологический декремент М-ответа в клинически пораженных мышцах и положительная реакция на АХЭП нередко могут стать причиной ошибочного диагноза миастении у больных с БАС [3, 12, 13, 20]. Фенотипическое сходство этих заболеваний связано с поражением нервно-мышечных синапсов и нарушением синаптической передачи, которые при миастении являются ключевыми механизмами патогенеза, а при БАС сопровождают определенные стадии де- и реиннервации мышечных волокон [4, 23]. Своеобразие развития БАС заключается в так называемом «dying back»-феномене [14, 23—26], когда ранним

проявлением патологии мотонейрона является утрата нейротрофического контроля над мышцей с поражением дистальных участков аксонов, развитием аксональной дегенерации, денервации и снижением надежности нервно-мышечной передачи [4, 20, 26, 27]. Денервация мышцы и изменения синаптической передачи, такие как снижение частоты и амплитуды миниатюрных потенциалов концевой пластинки (МПКП), а также увеличение квантового состава нейромедиатора — вот те события, которые последовательно наблюдаются у больных с БАС [4, 12]. Предполагается, что в основе снижения надежности НМП у больных с БАС лежит как денервация, так и неэффективность компенсаторной иннервации (спраутинга) с образованием незрелых и функционально неполноценных синапсов [4, 10, 25, 26]. Показано, что декремент М-ответа при низкочастотной стимуляции (2—3 имп/с) встречается более чем у половины больных с БАС и имеет те же характеристики, что и при миастении: феномены «облегчения» и «истощения» на фоне функциональных проб, уменьшение при локальном охлаждении мышцы, увеличение при введении кураре и обратимость после введения АХЭП [13, 14].

В нашем случае предоставилась уникальная возможность увидеть сосуществование у одного и того же больного истинного «миастенического» и «нейронального» декрементов и сопоставить их характеристики. Типичный для миастении блок НМП наблюдали в круговой мышце глаза, двубрюшной, трапециевидной и диафрагмальной мышцах, с отсутствием исходного уменьшения 1-го М-ответа, характерным паттерном декремента М-ответа при стимуляции частотой 3 имп/с, положительными феноменами «облегчения» и «истощения» и обратимостью декремента на фоне прозерина. НМП в мышцах рук, вовлеченных в нейрональный процесс, отличалась исходным снижением 1-го М-ответа, сопоставимым с выраженностью гипотрофии, преобладанием декремента в наиболее фасцикулирующих мышцах (трехглавая), его нестабильностью с разным соотношением «ступеней» падения М-ответа в сериях из 5 стимулов, и «неповторяемостью» декремента при повторных сериях. Особенности характера «нейронального» декремента в целом совпадают с описаниями других авторов, которые указывают, что декремент наиболее часто обнаруживается в наиболее атрофированных мышцах и его выраженность коррелирует с выраженностью фасцикуляций в мышце [13, 15, 17, 29, 30].

Многие исследователи подчеркивают, что значения декремента у больных с БАС никогда не достигают высоких степеней, как это наблюдается при миастении, обращают внимание на преобладание декремента в мышцах, иннервируемых срединным нервом по сравнению с мышцами, получающими иннервацию от локтевого нерва [14, 23, 27, 28]. В нашем случае степень «нейронального» декремента была сопоставима с декрементом мышц с миастеническим дефектом — круговой глаза, двубрюшной, диафрагме (от -12 до -48%). Так же, как и другие авторы, мы наблюдали преобладание атрофии мышц тенаров над гипотенарами с формированием так называемого

клинического синдрома «split hand» — «разделенной руки», специфичного для больных с БАС [19, 27]. В нашем исследовании декремент в мышце ОБП, иннервируемой срединным нервом, преобладал над декрементом в мышце, ОМК, иннервируемой локтевым нервом (-22 и -12% соответственно). Мышца, ОМК, иннервируемая локтевым нервом, была высокоустойчива и к высокочастотной стимуляции (40 имп/с).

По наблюдению исследователей в отличие от миастении декремент у больных с БАС не является кумулятивным, т.е. не усугубляется по мере прогрессирования заболевания, а наоборот, исчезает вместе со снижением М-ответа [14, 28]. Действительно в нашем случае в наиболее атрофичной дельтовидной мышце наряду с критическим снижением М-ответа (< 1 мВ) не выявлялось достоверного декремента. В то же время все мышцы больного — и пораженные миастенией, и вовлеченные в нейрональный процесс были чувствительны к прозерину, что проявлялось истинным приростом амплитуды и площади М-ответа, хотя не всегда сопровождалось уменьшением декремента. При этом клинически увеличению силы мышцы на фоне прозерина сопутствовало нарастание частоты фасцикуляций.

В то же время возможности метода ритмической стимуляции в диагностики БАС весьма ограничены. Решающую роль в постановке диагноза БАС играет методика игольчатой ЭМГ [1, 22, 23]. Так, в нашем случае анализ параметров ПДЕ уже на ранних клинических стадиях заболевания выявил их изменения по «неврогенному» типу, когда происходит параллельное увеличение их амплитуды и длительности. Особенности развития нейронального процесса на фоне более давней миастении отражались в одновременном «сосуществовании» в мышцах потенциалов с уменьшенной длительностью, характерных для миастении, и потенциалов со значительно увеличенными параметрами, характерных для БАС. При этом обращало на себя внимание относительно более мягкое, чем обычно при БАС, течение нейронального процесса в данном случае у больного, страдающего миастенией. Наблюдалась даже положительная динамика на фоне курса иммуносупрессивной терапии, что проявлялось в более медленном укрупнении ПДЕ и снижении выраженности спонтанной активности мышечных волокон и ПФЦ при обследовании через 9 мес после лечения больного. В то же время трудно предсказать дальнейшее течение этих двух заболеваний при таком сочетании, поскольку опыт ведения подобных больных в мировой практике еще не накоплен.

Действительно, истинное сочетание миастении и БАС крайне редко встречается в клинической практике, мы нашли только 2 подобных клинических наблюдения в зарубежной литературе [7, 18]. В первом случае авторы представили описание развития симметричного дистального амиотрофического паралича рук у 63-летней женщины с миастенией из Японии, спустя 4 мес после тимомэктомии, охарактеризовав это состояние как «подострую моторную нейропатию, ассоциированную с миастенией и тимомой» [7].

Однако возможно в связи с тем обстоятельством, что большая отреагировала полным восстановлением дистального паралича на фоне комбинированной терапии человеческим иммуноглобулином, глюкокортикоидами и повторных курсов плазмафереза, или за недостаточностью предоставленных авторами доказательств, этот случай признан спорным [8, 10, 12]. Во втором случае, наоборот, аутоиммунная миастения с высоким титром АТ к АХР (22,5 нмоль/л, при норме менее 0,4 нмоль/л) присоединилась к БАС через 3 мес лечения рилузолем [18]. При этом авторы не исключают роли токсического действия рилузольа на нервно-мышечные синапсы, поскольку на фоне отмены препарата проявления миастении несколько уменьшились. Интересно, что развитие аутоиммунной миастении в данном случае произошло у больного с семейной аутосомно-доминантной формой БАС [18]. В отечественной литературе описан один случай сочетания миастении и БАС у больной с поздним началом миастении, подтвержденной повышением концентрации аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам и уровня антител к титин-протеину [13]. Авторы задают вопросы, является ли это действительно сочетанием двух болезней или это трансформация миастении в БАС, или даже имела место изначально неверная трактовка диагноза миастении. Однако наличие всех четырех критериев для подтверждения диагноза миастении (клинического, фармакологического, электрофизиологического и иммунологического) позволило им исключить вариант ошибочной диагностики миастении [13].

Аутоиммунные механизмы БАС убедительно продемонстрированы в экспериментах с аутоиммунными животными моделями заболевания, на нервно-мышечных препаратах мыши или крысы, а также разнообразным иммунопатологическим воздействием сыворотки больных БАС на нейромоторный аппарат человека [6, 10, 26]. Исследования показали, что сыворотка больных БАС вызывает демиелинизацию, аксональную дегенерацию периферических нервов и дегенерацию мышечных волокон, а также индуцирует выраженные нарушения синаптической активности, начиная с увеличения частоты спонтанных асинхронных выделений ацетилхолина (Ах), завершаясь полным прекращением нервно-мышечной передачи [10, 26].

Показано, что иммуноглобулины сыворотки больных БАС после внутрибрюшинного введения или внутримышечной инъекции у мышей вызывают увеличение концентрации (Ca^{2+}) в терминалях аксона, синаптических пузырьках, митохондриях, шероховатом эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи, изменяя токи кальция в указанных структурах. К настоящему времени накоплены доказательства, что аутоантитела к Ca^{2+} -каналам приводят к дегенерации и гибели мотонейронов у человека. Было обнаружено, что иммуноглобулины, полученные из сывороток пациентов с БАС, связываются с L-типом потенциал-зависимых кальциевых каналов (ПКК), увеличивают Ca^{2+} -ток и вызывают повреждение и гибель мотонейронов *in vitro* [4, 5, 26]. Электрофизиологические исследования на животных показали, что иммуноглобулины увеличивают Ca^{2+} -токи и освобождение

медиатора [5]. Накапливаются данные, что сыворотки 40—60% пациентов с БАС демонстрируют высокую иммунореактивность против L-типов ПКК [1, 26]. В физиологических условиях нервно-мышечная передача опосредуется P/Q-типом ПКК, через которые осуществляется основной поток ионов Ca^{2+} в терминаль аксона. L-тип ПКК экспрессируется в терминалях двигательного нерва только в стадии высокого синаптического ремоделирования, например, после лечения ботулиническим токсином типа А, при регенерации синапсов после перерезки двигательного нерва, в период созревания синапсов в мышцах новорожденных грызунов. Показано, что уже через несколько недель воздействия иммуноглобулинами сыворотки больных БАС происходит синаптическое ремоделирование, и НМП начинает осуществляться посредством как P/Q, так и L-типами ПКК [26]. Кроме того, в настоящее время уточнена роль L-типа ПКК. Выяснено, что эти каналы регулируют рециркуляцию синаптических везикул («vesicle recycling»). Предполагается, что если L-типы ПКК напрямую не связаны с синаптической передачей, они могут влиять на доступность синаптических везикул к выделению и регулировать высвобождение медиатора [4, 5, 26].

Дополнительным доказательством участия аутоиммунных процессов в патогенезе БАС стало недавнее обнаружение повышенного уровня интерлейкинов (ИЛ), ИЛ-17 и ИЛ-23 в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости больных с БАС. Увеличение этих цитокинов считается проявлением активации Т-хелперов-17, которые предположительно могут играть решающую роль в аутоиммунном поражении кортико-спинальных путей и передних рогов [26]. Кроме того показано, что 19% пациентов с БАС и около 20% их родственников имеют аутоиммунные заболевания щитовидной железы [24, 26]. Представлено интересное, но спорное наблюдение, что высокая частота определенных HLA-антигенов А3 и В12 ассоциируется соответственно с быстрым и медленным прогрессированием течения БАС [24, 26].

Однако, несмотря на то что в многочисленных экспериментах убедительно представлены аутоиммунные механизмы заболевания, до конца неясно, играют ли они ключевую роль в патогенезе или являются как «эпифеномен», сопровождающий определенные стадии заболевания. Самым веским контраргументом аутоиммунной концепции БАС остается то, что до настоящего времени ни одним видом иммуносупрессивной терапии не удалось подавить или хотя бы замедлить развитие болезни [26]. Применение кортикостероидов, азатиоприна, циклофосфамида, циклоспорина или их комбинации, а также терапия плазмаферезом или внутривенным иммуноглобулином не повлияли на прогрессирование заболевания [2, 10, 24, 29]. Неэффективным оказался и метод тотального облучения лимфоидной ткани [14, 26]. Самое большое, чего удавалось в некоторых случаях достичь, — это временно уменьшить электрофизиологические проявления болезни, в частности улучшить показатели НМП и уменьшить выраженность спонтанной активности мышечных волокон и

потенциалов фасцикуляций [10]. Хотя негативные эффекты обескураживают, многие авторы связывают неудачный опыт иммуносупрессивной терапии БАС с ее применением на поздних стадиях заболевания [10, 30]. Известно, что появление первых симптомов БАС — это лишь формальное начало заболевания, поскольку клиническая манифестация проявляется, как правило, после гибели 60—80% спинальных мотонейронов [1, 10]. До сих пор недостаточно известно о самых ранних этапах БАС и фазах течения этого заболевания, нет точных представлений о том, на какой стадии заболевания риск проведения иммуносупрессивной терапии может быть оправдан.

Вместе с тем уже сейчас понятно, что для того, чтобы эффективно повлиять на столь многофактор-

ный дизрегуляторный процесс при БАС, могут потребоваться комбинации самых разнонаправленных видов воздействия: на механизмы окислительного повреждения и подавление активности свободнорадикальных процессов, на потерю нейтрофического контроля и поддержку трофическими факторами, на глутамат-опосредованную токсичность и устранение хронического воспаления [1, 4, 5, 10].

Описанный клинический пример дает основания поддержать гипотезу об аутоиммунной природе некоторых случаев БАС, направлен на привлечение внимания специалистов в плане потенциально возможной курабельности заболевания, поскольку главной и конечной целью всех исследований БАС остается разработка его эффективного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Завалишин И.А., Васильев А.В., Брылев Л.В. Этиология и патогенез. В кн.: Завалишин И.А., ред. Боковой амиотрофический склероз: Руководство для врачей. М.: Евразия+, 2007: 353—424.
2. Olarte M.R., Schoenfeldt R.S., McKiernan G., Rowland L.P. Plasmapheresis in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 1980; 8(6): 644—5.
3. Pinto S., de Carvalho M. Amyotrophic lateral sclerosis patients and ocular ptosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2008; 110(2): 168—70.
4. Крыжановский Г.Н. Фундаментальные механизмы и общие закономерности дизрегуляторной патологии нервной системы // Дизрегуляторная патология нервной системы / Под ред. Е.И. Гусева, Г.Н. Крыжановского — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — С.19—170.
5. Зефирова А.Л., Сутдикова Г.Ф. Каналопатии. В кн.: Гусев Е.И., Крыжановский Г.Н., ред. Дизрегуляторная патология нервной системы. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2009: 298—9.
6. Appel S.H., Stockton-Appel V., Stewart S.S., Kerman R.H. Amyotrophic lateral sclerosis. Associated clinical disorders and immunological evaluations. *Arch. Neurol.* 1986; 43(3): 234—8.
7. Asanuma K., Saida K., Ohta M., Konishi T. Subacute motor neuropathy associated with myasthenia gravis and thymoma. *Rinsho Shinkeigaku.* 1999; 39(7): 739—44.
8. Okuyama Y., Mizuno T., Inoue H., Kimoto K. Amyotrophic lateral sclerosis with anti-acetylcholine receptor antibody. *Intern. Med.* 1997; 36(4): 312—5.
9. Oldstone M.B., Wilson C.B., Perrin L.H., Norris F.H., Jr. Evidence for immune-complex formation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 1976; 2(7978): 169—72.
10. Pagani M.R., Gonzalez L.E., Uchitel O.D. Autoimmunity in amyotrophic lateral sclerosis: past and present. *Neurol. Res. Int.* 2011; 2011: 497080.
11. Antel J.P., Arnason B.G., Fuller T.C., Lehrich J.R. Histocompatibility typing in amyotrophic lateral sclerosis // *Arch. Neurol.* - 1976. — Vol. 33, № 6. — P. 423—425.
12. Pinto S., de Carvalho M. Amyotrophic lateral sclerosis patients and ocular ptosis // *Clin Neurol Neurosurg.* — 2008. — Vol. 110, № 2. — P.168—170.
13. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф. Необычное сочетание миастении с поздним началом болезни и бокового амиотрофического склероза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2010. — Т.110. — №11. — С.52—55.
14. Denys E.H., Norris F.H., Jr. Amyotrophic lateral sclerosis. Impairment of neuromuscular transmission. *Arch. Neurol.* 1979; 36: 202—5.
15. Killian J.M., Wilfong A.A., Burnett L., Appel S.H., Boland D. Decremental motor responses to repetitive nerve stimulation in ALS. *Muscle & Nerve.* 1994; 17(7): 747—54.
16. Kim J.Y., Park K.D., Kim S.M., Sunwoo I.N. Repetitive nerve stimulation test in amyotrophic lateral sclerosis with predominant oropharyngeal manifestations. *Clin. Neurol.* 2011; 7(1): 31—3.
17. Kimura J. Consequences of peripheral nerve demyelination: basic and clinical aspects. *Can. J. Neurol. Sci.* 1993; 20(4): 263—70.
18. Restivo D.A., Bianconi C., Ravenni R., De Grandis D. ALS and myasthenia: an unusual association in a patient treated with riluzole. *Muscle & Nerve.* 2000; 23: 294—5.
19. Yamashita S., Sakaguchi H., Mori A. et al. Significant CMAP decrement by repetitive nerve stimulation is more frequent in median than ulnar nerves of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve.* 2012; 45(3): 426—8.
20. Mulder D.W., Lambert E.H., Eaton L.M. Myasthenic syndrome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 1959; 9: 627—31.
21. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог: Издательство Таганрогского государственного радиотехнического университета; 1997.
22. Noseworthy J.H., Rae-Grant A.D., Brown W.F. An unusual subacute progressive motor neuropathy with myasthenia-like features. *Can. J. Neurol. Sci.* 1988; 15(3): 304—9.
23. Меркулова Д.М., Никитин С.С., Меркулов Ю.А., Касаткина Л.Ф. Электродиагностика и патофизиология // Боковой амиотрофический склероз. Руководство для врачей / Под ред. И.А. Завалишина — М.: Евразия+, 2007 — С.131—194.
24. Appel S.H., Stewart S.S., Appel V. et al. A double-blind study of the effectiveness of cyclosporine in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* 1988; 45(4): 381—6.
25. Bjornskov E.K., Dekker N.P., Norris F.H. Jr., Stuart M.E. Endplate morphology in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* 1975; 32(10): 711—2.
26. Fischer L.R., Culver D.G., Tennant P., Davis A.A., Wang M., Castellano-Sanchez A., Khan J., Polak M.A., Glass J.D. Amyotrophic lateral sclerosis is a distal axonopathy: evidence in mice and man. *Exp. Neurol.* 2004; 185(2): 232—40.
27. Eisen A., Kuwabara S. The split hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2012; 83(4): 399—403.
28. Wang F.C., De Pasqua V., Gérard P., Delwaide P.J. Prognostic value of decremental responses to repetitive nerve stimulation in ALS patients. *Neurology.* 2001; 57(5): 897—9.
29. Brown R.H., Hauser S.L., Harrington H., Weiner H.L. Failure of immunosuppression with a ten- to 14-day course of high-dose intravenous cyclophosphamide to alter the progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* 1986; 43(4): 383—4.
30. Drachman D.B., Chaudhry V., Cornblath D. et al. Trial of immunosuppression in amyotrophic lateral sclerosis using total lymphoid irradiation. *Ann. of Neurol.* 1994; 35(2): 142—50.