

ТУМУРОВ ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**КЛИНИЧЕСКИЕ, ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С
МИАСТЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ЛАМБЕРТА-ИТОНА**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва

2020г.

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Санадзе Александр Георгиевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Захарова Мария Николаевна**
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии" «Научный центр неврологии», 6-е неврологическое отделение, заведующая

доктор медицинских наук, профессор **Сидорова Ольга Петровна**
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.М.Ф. Владимирского», кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей, профессор кафедры

Ведущая организация

Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита состоится « » _____ 2020 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан « » _____ 2020 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



А.Н.Боголепова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Нарушения нервно-мышечной передачи, клинически проявляющиеся слабостью и патологической утомляемостью, характерны для всех форм патологии нервно-мышечного синапса и могут выявляться при уменьшении квантового освобождения медиатора, нарушении пространственных взаимоотношений пре- и постсинаптических структур, изменении функционального состояния ацетилхолинэстеразы и уменьшении плотности ацетилхолиновых рецепторов на постсинаптической мембране. Изучение клинических аспектов синаптических болезней свидетельствует об их фенотипической близости, однако анализ частоты вовлечения в патологический процесс различных мышечных групп может существенно отличаться. Этот факт, определяемый как клинический паттерн, является основой диагностики и дифференциации миастении и миастенического синдрома Ламберта-Итона (МСЛИ) [Санадзе, 2012; Kesner и др., 2018; Sanders, Guphill, 2014]. В связи с этим, выделение клинического паттерна МСЛИ является актуальной клинической задачей.

Характерным электрофизиологическим отличием МСЛИ от миастении является увеличение амплитуды М-ответов в серии стимулов высокой частоты – инкремент. Однако и при МСЛИ и при миастении стимуляция мышцы низкими частотами выявляет уменьшение амплитуды и площади последующих М-ответов в серии – декремент. Величина декремента отражает степень снижения надежности нервно-мышечной передачи, но не может определить конкретные механизмы патологии, приводящие к этому снижению. В этой связи, анализ декремента М-ответов в серии низкочастотной стимуляции в мышцах больных МСЛИ и миастенией является актуальным электрофизиологическим критерием, позволяющим не только дифференцировать различные формы синаптических болезней, но и определить различные механизмы нарушения нервно-мышечной передачи.

По данным разных авторов у большинства больных с МСЛИ (50-70%) выявляются признаки паранеопластического процесса [Kesner и др., 2018;

Titulaer и др., 2011]. Из них у 90% обнаруживается мелкоклеточная карцинома (МКК) легкого [Titulaer и др., 2011b; Titulaer и др., 2011a]. В большинстве случаев манифестация МСЛИ предшествует обнаружению опухоли в среднем от 11 месяцев до 2-х лет [Санадзе, 2012; Titulaer и др., 2011; Wirtz и др., 2003]. Клиническая картина, нейрофизиологические данные и результаты серологических методов исследования свидетельствуют о схожести форм МСЛИ, что существенно затрудняет своевременную диагностику больных с наличием онкологического процесса и как следствие приводит к отсрочке патогенетической терапии. В связи с высокой вероятностью выявления онкологического процесса, поиск дифференциально-диагностических критериев МСЛИ, с наличием и отсутствием бронхогенной карциномы, является актуальной теоретической и практической задачей.

Цель исследования изучение клинического паттерна и особенностей нарушения нервно-мышечной передачи у пациентов с МСЛИ.

Задачи исследования:

Определить клинические особенности двигательных нарушений у больных с МСЛИ.

Изучить электрофизиологические характеристики, отражающие состояние нервно-мышечной передачи у больных с МСЛИ.

Изучить клинические и электрофизиологические особенности вегетативных расстройств у пациентов с МСЛИ.

Определить клинические, электрофизиологические и иммунологические признаки паранеопластической формы МСЛИ.

Научная новизна.

Впервые в клинической практике на основании обследования большой группы пациентов с аутоиммунной патологией нервно-мышечного синапса выделен клинический паттерн двигательных нарушений МСЛИ, который используется для диагностики и дифференциальной диагностики.

Применен новый подход к изучению состояния нервно-мышечной передачи, основанный на анализе соотношений амплитуды 4-ого М-ответа к 1-ому и 9-ого М-ответа к 1-ому во время низкочастотной ритмической стимуляции, позволяющий в условиях снижения фактора надежности нервно-мышечной передачи оценить состояние механизмов секреции и мобилизации медиатора. При низкочастотной ритмической стимуляции мышц выявлены отличия, свидетельствующие о вовлеченности в патологический процесс пре- и постсинаптического звена нервно-мышечного соединения, которые, в конечном счете, и определяют особенности клинического паттерна у больных с аутоиммунными синаптическими заболеваниями.

На репрезентативной выборке пациентов с МСЛИ был выполнен подробный клинический и электрофизиологический анализ вегетативных расстройств. Впервые для количественной оценки тяжести вегетативных расстройств у больных МСЛИ использована шкала Composite Autonomic Symptom Score - 31 (COMPASS-31). Это обстоятельство позволяет оценить выраженность вегетативной дисфункции и степень ее компенсации на фоне различных методов патогенетического лечения.

Практическая значимость работы.

Изучение клинического паттерна и данных электронейромиографического обследования с применением функциональных проб позволили разработать дифференциально-диагностические критерии МСЛИ, которые определили стратегию и тактику последующей терапии.

Сопоставление клинических характеристик заболевания с особенностями показателей ритмической стимуляции мышц расширяет представления о преимущественной локализации патологического процесса в нервно-мышечном синапсе при МСЛИ и миастении. Полученные в работе данные позволяют рассматривать низкочастотную ритмическую стимуляцию как ценную электрофизиологическую методику, позволяющую определить

пре- и постсинаптический уровень нарушения нервно-мышечной передачи, что создаёт предпосылки для использования соответствующих показателей в качестве критерия заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту:

Выявленные клинико-электрофизиологические и иммунологические особенности у пациентов с МСЛИ и миастенией позволяют дифференцировать эти заболевания.

Электрофизиологическим выражением нарушений процессов секреции, мобилизации и рецепции ацетилхолина в мышцах пациентов с МСЛИ и миастенией является различная последовательность изменения параметров М-ответа при низкочастотной ритмической стимуляции.

Клинико-электрофизиологические характеристики и концентрация антител к ПЗКК типа Р/Q у пациентов с паранеопластической и идиопатической формами МСЛИ значимо не различаются.

Объекты исследования.

Пациенты с установленными диагнозами МСЛИ и миастения.

Предмет исследования

Клинические, электрофизиологические и иммунологические данные пациентов с МСЛИ.

Методология исследования.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России №185 от 20.05.2019.

Метод исследования – ретроспективный с серией проспективных наблюдений. Для осуществления поставленных целей были использованы клинические, электрофизиологические и серологические методы исследования. Проведена статистическая обработка полученных данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

В соответствии с формулой специальностей 14.01.11 – нервные болезни, которые охватывают проблемы изучения этиологии, патогенеза,

диагностики, лечения и профилактики болезней нервной системы, в представленном исследовании показано наличие клинических, электрофизиологических и иммунологических особенностей у пациентов с МСЛИ.

Соответствие диссертации области исследования

Диссертационное исследование Д.А. Тумурова включает в себя изучение клинических, электрофизиологических и иммунологических особенностей различных форм МСЛИ, направленное на усовершенствование диагностики и дифференциальной диагностики МСЛИ с использованием неинвазивного метода – непрямой ритмической стимуляции нервов и соответствует п. № 5 (Заболевания периферической нервной системы), п. № 19 (Нейровизуализационные и инструментальные методы исследования в неврологии) паспорта специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Внедрение в практику

Полученные результаты внедрены в практику работы консультативного центра ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» ДЗМ, а также в практическую и учебную деятельность ГБУЗ «Научно-практического психоневрологического центра имени З.П. Соловьева» ДЗМ.

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 3 печатные работы в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Личное участие автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке задач, обосновании выводов и практических рекомендаций. Автором лично проводилось клиническое обследование пациентов, включенных в исследование, самостоятельно выполнялось ЭМГ исследование, а также статистический анализ данных.

Апробация работы

Основные результаты исследования доложены и обсуждены: на XIII

ежегодной конференции «Вейновские чтения», Москва, 9-11 февраля 2017, на XI Всероссийском съезде неврологов, IV Конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, Санкт-Петербург, 15-19 июня 2019 и на конференции с международным участием «Мультидисциплинарные проблемы профилактики и лечения болезней мозга», Москва, 27-28 ноября 2019.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России 5 ноября 2019 протокол №48.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 151 странице, иллюстрирована 25 таблицами, 31 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав, посвященных результатам исследования, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 198 источника (23 отечественных и 175 зарубежных).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач нами был проведен анализ данных 80 пациентов (40 с МСЛИ и 40 пациентов с миастенией) в возрасте от 16 до 79 лет. Средний возраст составлял $42,47 \pm 17,1$ лет. Среди них было 46 женщин (57,5%) и 34 мужчин (42,5%). Исследования выполнялись в Московском Миастеническом центре на базе ГБУЗ «ГКБ № 51» ДЗМ и ГБУЗ «НПЦ им. Соловьева» ДЗМ. Метод исследования – ретроспективный с серией проспективных наблюдений. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (№185 от 20.05.2019), все пациенты перед выполнением исследовательских процедур прошли процедуру подписания информированного согласия.

В исследование включались пациенты с паранеопластической и идиопатической формами МСЛИ, генерализованной миастенией.

Диагноз МСЛИ у пациентов был установлен на основании данных клинического обследования, результатах электронейромиографического исследования, а также повышенной концентрации антител к потенциалзависимым кальциевым каналам (ПЗКК) типа P/Q.

Диагноз миастении у пациентов основывался на данных клинического обследования, фармакологической пробы с подкожным введением антихолинэстеразных препаратов, результатах электронейромиографического исследования, а также повышенной концентрации антител к ацетилхолиновому рецептору (АХР).

Клинические методы исследования в себя оценку анамнестических данных и неврологического статуса. Были зарегистрированы демографические показатели, включающие возраст, пол, курение сигарет, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний. Сведения были взяты из данных амбулаторных карт и историй болезни, а также при опросе пациентов и их родственников.

Клинический неврологический осмотр проводился по общепринятой методике [Гусев Е.И. и др., 2009] включал подробный сбор анамнеза, оценку наличия и частоты вовлечения в патологический процесс различных групп мышц, определения признаков и симптомов вегетативной дисфункции. Была проведена количественная оценка мышечной силы с использованием шкалы оценки двигательного дефицита MRC (Medical Research Council Muscle Scale). Производилась оценка выраженности вегетативных нарушений у пациентов с МСЛИ с помощью специализированной шкалы COMPASS-31 (Composite Autonomic Symptom Score 31).

Нейрофизиологические методы исследования.

Исследование нервно-мышечной передачи проводилось всем пациентам из групп исследования и выполнялось на электромиографах

"Keypoint G4" (Medtronic, США) и "Нейро-МВП-4" (Нейрософт, Российская Федерация).

Последовательность проведения диагностических исследований при изучении функционального состояния нервно-мышечной передачи включала в себя: определение параметров М-ответа в ответ на одиночный супрамаксимальный стимул, изучение изменений параметров М-ответа при стимуляции мышцы различными частотами, оценка раннего и позднего декрементов параметров М-ответов в серии 9 импульсов, ритмическая стимуляция с функциональными пробами.

Регистрация вызванного кожного симпатического потенциала (ВКСП) проводилась на электромиографах "Keypoint G4" (Medtronic, США) и "Нейро-МВП-4" (Нейрософт, Российская Федерация), запись осуществлялась согласно методическим рекомендациям (Одинак М.М. и др., 1999). Для оценки вегетативной дисфункции оценивались латентный период и амплитудные показатели ВКСП.

Иммунологические методы

Иммунологическое исследование выполнялось в лаборатории физико-химической и экологической патофизиологии (до 2014 года лаборатория полисистемных исследований) ФГБНУ «НИИОПП» (руководитель – доктор биологических наук, профессор М.Ю. Карганов).

Концентрацию антител к ПЗКК типа Р/Q, АХР и титину определяли радиоиммунологическим методом с помощью коммерческих тест-систем "LEMS Assay", "ACHRAV Assay RIA" и "Titin Antibody" (DLD Diagnostika GmbH, Германия).

Статистическая обработка полученных данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0 и SPSS 17.0. Результаты исследования вносились в базу данных Microsoft Excel 2010. Качественные данные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Количественные данные проверялись на нормальность распределения с

помощью теста Колмогорова-Смирнова и были представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и интерквартильного размаха ($Me [Me25\%; Me75\%]$).

Для выявления статистических различий количественных переменных между группами исследования, использовался Т-критерий Стьюдента (для данных с нормальным распределением) и непараметрический критерий Манна-Уитни (для выборок с отличным от нормального распределением).

При оценке качественных признаков использовался критерий χ^2 Пирсона.

Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-й уровень значимости).

Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r) и последующим установлением его значимости по критерию t .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинического исследования пациентов с МСЛИ и миастенией.

В проведенном нами исследовании у 12 (30%) больных с МСЛИ было выявлено онкологическое заболевание (1-ая подгруппа): 10 (83%) пациентов с МКК легкого; 1 (8%) пациент с лимфогранулематозом и 1(8%) пациент с аденокарциномой желудка. У остальных 28 (70%) пациентов с МСЛИ (2-ая подгруппа) в ходе наблюдения в течение более 2-х лет признаков неопластического процесса, на момент проведения исследования, не было выявлено. Расхождение с данными литературы в распространенности паранеопластической формы в нашей группе больных МСЛИ объясняется характером отбора пациентов, удовлетворяющих критериям включения.

В группе пациентов с МСЛИ средний возраст больных с паранеопластической формой составил $57 \pm 7,6$ лет, с идиопатической формой

43,07±15,1 лет. При этом следует отметить то обстоятельство, что пациенты с идиопатической формой заболевания имели два возрастных пика манифестации заболевания - 30 и 50 лет. Средний возраст больных с миастенией составил 38,1±19,7 лет.

Продолжительность периода времени от манифестации заболевания до постановки правильного диагноза в группе пациентов с МСЛИ составила 7[5;9] месяцев, в группе больных с миастенией 5[4,5;7]. По данному параметру группы исследования значимо не различались, причины запоздалой диагностики рассматриваемых патологий мы видим в недостаточной осведомленности врачей первичного звена, которые, как правило, первыми сталкиваются с данными пациентами. Следует отметить то обстоятельство, что у пациентов с паранеопластической формой МСЛИ данный показатель был существенно ниже, по сравнению с больными идиопатической формой, и составил 5[4;5.5] и 8 [7;9,5] месяцев соответственно. Продолжительность периода от манифестации МСЛИ до обнаружения опухоли была в среднем 12 месяцев с колебаниями от 0 до 11 месяцев (у 1 пациентки на момент первичного осмотра была выявлена МКК легкого) в случаях сочетания с МКК легкого и от 27 до 48 месяцев для больных с опухолями внелегочной локализации. По нашему мнению, данное наблюдение отражает более стремительное развитие заболевания у пациентов с паранеопластической формой и более раннюю обращаемость таких больных за специализированной медицинской помощью.

Соотношение мужчин и женщин в подгруппе больных с паранеопластической формой составило 3:1. В то время как в подгруппе пациентов с идиопатической формой нами было отмечено преобладание лиц женского пола. Преобладание мужчин среди пациентов с паранеопластической формой можно объяснить большей распространенностью курения и более высоким риском развития МКК легкого в мужской популяции. В нашей работе распространенность курения (20 и более пачек/лет) у пациентов с паранеопластической формой была

достоверно выше, чем в подгруппе больных с идиопатической формой и составила 83% и 13%, соответственно ($p < 0,001$). По нашему мнению, данное наблюдение подчеркивает роль курения в развитие паранеопластической формы МСЛИ.

Нами были обнаружены клинические особенности распределения мышечной слабости у пациентов с МСЛИ и миастенией. Так, частота поражения мышц проксимальных отделов нижних конечностей у больных МСЛИ и миастенией составила 95% и 45%, соответственно ($p < 0,001$), проксимальных отделов верхних конечностей 45% и 77% соответственно ($p = 0,003$), дистальных отделов конечностей 37% и 14% соответственно ($p = 0,017$), поражение мимической мускулатуры 40% и 77% соответственно ($p = 0,006$), экстраокулярной мускулатуры 17% и 77% соответственно ($p < 0,001$), бульбарной мускулатуры 20% и 45% соответственно ($p = 0,015$), частота поражения мышц шеи составила 7% и 29% соответственно ($p = 0,006$), реже отмечалось поражение дыхательной мускулатуры 2% и 18% ($p = 0,01$).

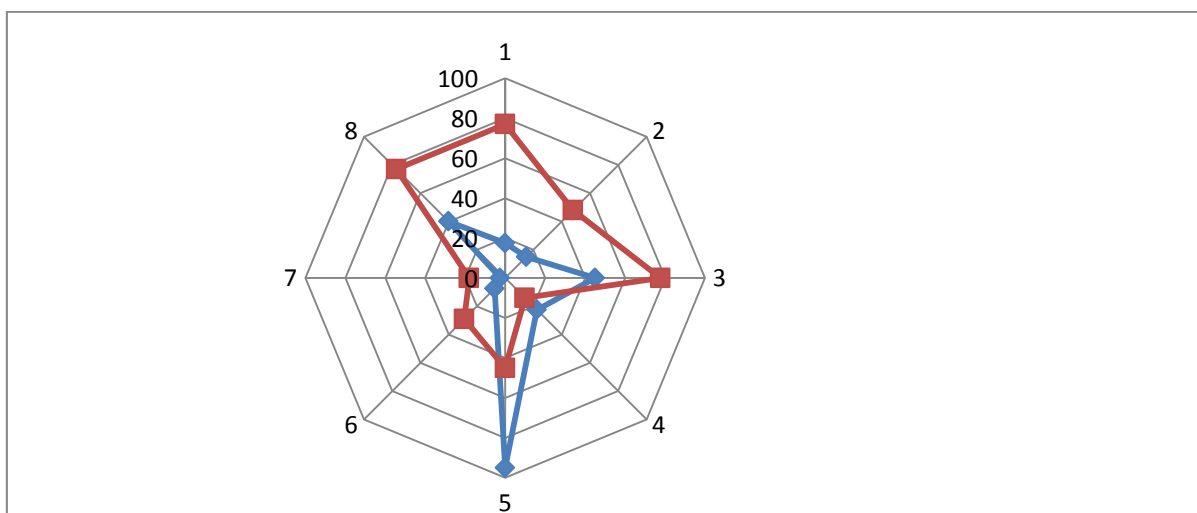


Рисунок 1 – Паттерн поражения отдельных мышечных групп у больных с МСЛИ и миастенией.

Отдельная ось координат – частота выявления (%) слабости отдельных групп мышц, выявляемые у больных. 1 - слабость экстраокулярной мускулатуры, 2 - бульбарные нарушения, 3 - слабость проксимальных мышц верхних конечностей, 4 – слабость дистальных мышц конечностей, 5 - слабость проксимальных мышц нижних конечностей, 6 – слабость мышц шеи, 7 – слабость дыхательных мышц, 8 – слабость мимической мускулатуры.

Анализ паттерна мышечной слабости у пациентов с паранеопластической и идиопатической формами МСЛИ показал частое вовлечение в патологический процесс мышц проксимальных отделов нижних конечностей (91% и 96% соответственно, $p=0,527$), проксимальных отделов верхних конечностей (50% и 43% соответственно, $p=0,677$), дистальных отделов конечностей (25% и 21% соответственно, $p=0,804$) и мимической мускулатуры (41% и 39% соответственно, $p=0,888$). Реже отмечалось поражение экстраокулярной (16% и 17% соответственно, $p=0,605$) и бульбарной мускулатуры (25% и 17% соответственно, $p=0,605$), реже выявлялось поражение мышц шеи (8% и 7% соответственно, $p=0,896$) и дыхательной мускулатуры (ни одного случая в 1-й подгруппе и 3% во 2-й подгруппе, $p=0,507$). Как видно из представленных данных паттерн поражения отдельных мышечных групп у пациентов с паранеопластической и идиопатической формами МСЛИ достоверно не различался.

Частота случаев выпадения или снижения сухожильных рефлексов у больных с МСЛИ составила 72% (29 пациентов). В группе пациентов с миастенией не выявлялось случаев выпадения или снижения сухожильных рефлексов. Анализ частоты случаев выпадения или снижения сухожильных рефлексов у пациентов с паранеопластической и идиопатической формами МСЛИ показало, что данная частота составила (75% и 71% соответственно) и достоверно не различалась в указанных подгруппах исследования ($p=0,440$).

При оценке клинических проявлений установлено, что помимо двигательных нарушений больше чем у половины (52,5%) пациентов с МСЛИ наблюдались вегетативные нарушения: жалобы на сухость во рту предъявляли 21 (52,5%) пациент, на сухость глаз 17 (42%), на сухость кожных покровов 19% (47%) пациентов с МСЛИ. В группе больных с миастенией жалоб и анамнестических указаний на вегетативные нарушения не отмечалось.

В проделанной работе впервые была использована русифицированная шкала COMPASS-31 для количественной оценки выраженности вегетативной дисфункции у больных МСЛИ. Показатели выраженности вегетативных нарушений по шкале COMPASS-31 у пациентов МСЛИ колебались от 4,7 до 46,1 ($28,3 \pm 10,3$) баллов. Так, значение выраженности вегетативных нарушений по шкале COMPASS-31 имело тенденцию к увеличению в группе пациентов с паранеопластической формой МСЛИ ($33,04 \pm 10,5$), хотя не достигло статистически значимой разницы ($p=0,06$) по сравнению с группой пациентов с идиопатической формой ($25,7 \pm 14,04$).

Таким образом, изучение частоты встречаемости различных клинических проявлений у больных с МСЛИ определило специфический клинический паттерн, способствующий проведению дифференциальной диагностики с миастенией. У пациентов с МСЛИ редко выявляется поражение экстраокулярной и бульбарной мускулатуры, расхождение в тяжести предъявляемых жалоб и объективным снижением мышечной силы, нарастание мышечной силы при повторных движениях в противоположность тому, что наблюдается при миастении. Типичными симптомами МСЛИ также являются снижение или выпадение сухожильных рефлексов и вегетативные нарушения.

Результаты электрофизиологических методов исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено исследование нервно-мышечной передачи методом низкочастотной стимуляции.

Таблица 1. Средние величины амплитуды М-ответа и декремента амплитуды М-ответа при непрямой супрамаксимальной стимуляции частотой 3 имп/сек в дистальной мышце у пациентов МСЛИ и миастенией.

показатели М-ответа, MD \pm SD	МСЛИ			Миастения n=40	p*	p**
	1 подгруппа	2 подгруппа	Общая			
	n=12	n=28	n=40			
амплитуда A1, мВ	3,8 \pm 3,56	3,26 \pm 1,97	3,36 \pm 2,26	7,73 \pm 1,8	<0,001	0,421

амплитуда А2, мВ	3,43±3,13	2,9±1,81	3,01±2,04	6,45±1,42	<0,001	0,359
амплитуда А3, мВ	3,08±2,71	2,57±1,64	2,67±1,82	5,7±1,34	<0,001	0,211
амплитуда А4, мВ	2,96±2,63	2,24±1,43	2,39±1,67	5,26±1,36	<0,001	0,359
амплитуда А5, мВ	2,78±2,43	2,12±1,37	2,25±1,57	5,21±1,38	<0,001	0,359
амплитуда А9, мВ	2,74±2,39	2,02±1,32	2,16±1,54	5,46±1,36	<0,001	0,303
Декремент А4/А1, %	29,25±10,4	32,6±7,1	30,3±8,93	31,7±9,51	>0,05	0,154
Декремент А9/А1, %	33,33±13,72	36,77±7,69	34,1±10,3	30,1±9,5	>0,05	0,138
Поздний/ранний декремент амплитуды М- ответа, %	122,43±5,84	122,71±11,6	122,6±10,6	90,9±5,8	<0,001	0,634

Примечание: р* – достоверность различий между группами МСЛИ и миастении (t-критерий Стьюдента), р** - достоверность различий (t-критерий Стьюдента) между подгруппами (1-паранеопластическая, 2-идиопатическая формы МСЛИ), n- число обследованных лиц, М±Std –средние значения каждого параметра со стандартным отклонением.

Как видно из представленных в таблице 1 данные, изменения амплитуды и площади М-ответов в серии из 9 стимулов у больных МСЛИ носили прогрессирующий характер, т.е. отношение значения «позднего» декремента к «раннему», определяемое по формуле: $\frac{\text{значение "позднего" декремента}}{\text{значение "раннего" декремента}} \times 100$, у пациентов с МСЛИ было достоверно выше. Так, в группе больных с МСЛИ соотношение «позднего» декремента к «раннему» составило 122,6±10,6. В свою очередь, у пациентов с миастенией характер изменений амплитуды и площади М-ответов в серии из 9 стимулов был регрессирующий. Так, значение соотношения «позднего» декремента амплитуды М-ответа к «раннему» у больных с миастенией составило 90,9±5,8 (p<0,001).

Из представленных в таблице 1 данных видно, что амплитуда М-ответа, величина и характер декремента амплитуды М-ответа при низкочастотной РС в исследованных мышцах у больных

паранеопластической и идиопатической формами МСЛИ значительно не различались.

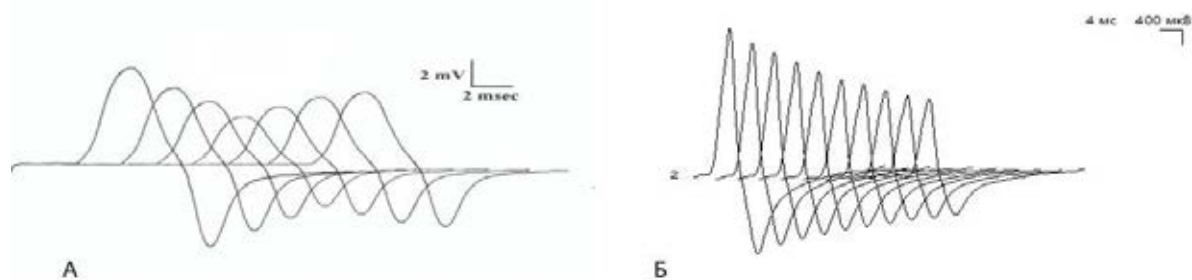


Рисунок 2 - Паттерн низкочастотной РС у пациентов с миастенией (А) и МСЛИ (Б).

Таким образом, результаты ЭМГ исследования показали, что при равных показателях снижения надежности нервно-мышечной передачи паттерн изменений амплитуды и площади М-ответа при низкочастотной ритмической стимуляции существенно отличался в группах больных с МСЛИ и миастенией (рисунок 2). Прогрессивный характер декремента амплитуды и площади М-ответа, выявленный у наших пациентов с МСЛИ, отражает нарушенный механизм мобилизации медиатора, вследствие нарушения функционального состояния ПЗКК. Частичное восстановление амплитуды и площади последующих М-ответов в серии низкочастотных стимулов, после максимального снижения к 4-ому стимулу, у пациентов с миастенией указывает на сохранность процесса мобилизации ацетилхолина. Исследование состояния нервно-мышечной передачи различных по полу и возрасту, наличию или отсутствию онкологического заболевания, пациентов с МСЛИ определило основные ЭМГ характеристики: сниженная амплитуда М-ответа; выраженный инкремент амплитуды М-ответа при высокочастотной ритмической стимуляции и после произвольного мышечного сокращения; прогрессирующий характер декремента амплитуды М-ответа при низкочастотной РС.

Данное наблюдение имеет не только теоретическое значение, подтверждающее различия механизмов нарушения нервно-мышечной передачи при миастении и МСЛИ, но и практическое, которое позволяет в протоколе низкочастотной РС обосновано говорить о нарушении нервно-мышечной передачи «миастенического» типа.

Анализ иммунологических показателей.

В нашем исследовании антитела к ПЗКК типа P/Q в сыворотке крови выявлены у 30 пациентов с МСЛИ из 35. У остальных 5 пациентов отсутствие антител к ПЗКК может быть объяснено недостаточной либо низкой концентрацией антител в сыворотке данных пациентов. Однако, что более вероятно, данные случаи относятся к так называемым серонегативным формам МСЛИ. Стоит отметить, что у пациентов с отсутствием антител к ПЗКК типа P/Q клинический паттерн значимо не отличался.

В нашем исследовании антитела к ПЗКК типа P/Q не были обнаружены ни у одного пациента из группы миастении. Это свидетельствует о различных механизмах, лежащих в основе миастении и МСЛИ.

При проведении корреляционного анализа не было выявлено взаимосвязи между титром антител к ПЗКК типа P/Q и возрастом - $r=-0,18$, $p>0,05$; полом - $r=0,11$, $p>0,05$; длительностью заболевания - $r=-0,36$, $p>0,05$; фактом наличия или отсутствия опухоли - $r=-0,41$, $p>0,05$; фактом наличия других аутоиммунных заболеваний - $r=-0,15$, $p>0,05$, а также клиническими проявлениями МСЛИ: наличием птоза и глазодвигательных расстройств - $r=-0,2$, $p>0,05$; слабостью бульбарной мускулатуры - $r=-0,06$, $p>0,05$; наличие вегетативных нарушений - $r=-0,06$, $p>0,05$; мозжечковой атаксией - $r=-0,15$, $p>0,05$.

Сопоставление титра антител к ПЗКК типа P/Q с электрофизиологическими данными нервно-мышечной передачи: амплитудой негативной фазы М-ответа и значение отношения «позднего»

декремента к «раннему» не выявило корреляцию между этими параметрами ($r=-0,29$; $p>0,05$ и $r=-0,2$; $p>0,05$ соответственно).

Анализ клинических и электронейромиографических показателей 4 пациентов МСЛИ с повышенной концентрацией антител к АХР (более 0,4 Нмоль/л) не выявил признаков миастении ни по характеру распределения двигательных нарушений, ни по реакции на введение антихолинэстеразных препаратов, ни по характеристикам ритмической стимуляции мышц, отражающим состояние нервно-мышечной передачи.

Антитела к титину определяли у 6 пациентов с МСЛИ. Уровень антител колебался от 0,26 до 0,95 ($0,63 \pm 0,22$) УЕ. Ни в одном случае повышения уровня антител к титину более 1,0 УЕ выявлено не было.

В исследуемых параметрах нами не было получено достоверных иммунологических критериев, позволяющих дифференцировать паранеопластическую и идиопатическую формы МСЛИ, что не противоречит более ранним исследованиям.

На основании полученных результатов клинического, электрофизиологического и иммунологического обследований пациентов нами был предложен алгоритм обследования пациентов с подозрением на МСЛИ и миастению.

ВЫВОДЫ

1. Изучение характера распределения двигательных расстройств у больных МСЛИ и миастенией позволяет выделить клинические паттерны болезней, проявляющиеся при МСЛИ преимущественной слабостью мышц ног и тазового пояса, тогда как при миастении преобладанием экстраокулярных и бульбарных нарушений. Отличия паттернов является основой дифференциальной диагностики.

2. У пациентов с МСЛИ и миастенией последовательность изменений параметров М-ответа в серии низкочастотных стимулов (регрессивный и прогрессивный) указывает на различия механизмов нарушения передачи импульса с нерва на мышцу.
3. Паранеопластическая и идиопатическая формы МСЛИ не имеют четко очерченных клинико-электрофизиологических паттернов, позволяющих различать данные формы заболевания.
4. Изучение концентрации антител к ПЗКК типа Р/Q в сыворотке крови пациентов с МСЛИ показало высокую информативность и специфичность метода – 85%. Однако, наличие и отсутствие канцероматозного процесса, а также тяжесть клинических и электрофизиологических проявлений у больных с МСЛИ не зависят от концентрации антител к ПЗКК типа Р/Q.
5. Вегетативные нарушения являются распространенным клиническим признаком МСЛИ. На стадии развернутой клинической картины они встречаются в 70% случаев, структура вегетативных расстройств у больных различными формами МСЛИ достоверно не различается. Выраженность вегетативных нарушений по шкале COMPASS 31 ($p=0,06$) и параметры ВКСП у пациентов с МСЛИ, как с наличием, так и с отсутствием онкологического заболевания достоверно не различалась.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основе клинико-инструментальных данных предложены диагностические критерии МСЛИ. Представленные критерии целесообразно использовать в клинической практике в диагностике заболеваний нервно-мышечного синапса.
2. Предложенный метод анализа параметров М-ответов в серии стимулов низкой частоты, основанный на изучении отношения 9-го М-ответа к 1-ому и 4-го к 1-ому, подтверждает различия механизмов нарушения

нервно-мышечной передачи при МСЛИ и миастении, и позволяет отражать в электронейромиографическом заключении тип нарушения нервно-мышечной передачи.

3. В связи с тем, что формы МСЛИ не различаются по клиническим, электрофизиологическим и иммунологическим данным, рекомендовано сохранять онкологическую настороженность в течение первых 2-х лет от дебюта заболевания.
4. Целесообразно использовать специализированную шкалу COMPASS-31 (Composite Autonomic Symptom Score 31) для количественной оценки выраженности и динамики вегетативных нарушений у пациентов с МСЛИ.

Перспективы дальнейшей разработки темы.

Перспективным исследованием по проблематике настоящей диссертационной работы следует считать дальнейшее изучение клинико-электрофизиологических и иммунологических особенностей паранеопластической формы МСЛИ с целью ранней диагностики данной формы заболевания и назначения патогенетической терапии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тумуров Д.А., Санадзе А.Г. Декремент амплитуды М-ответа при низкочастотной стимуляции мышц больных миастенией и миастеническим синдромом Ламберта-Итона. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** 2017. -Т. 117. -№ 2. С. 93-96.
2. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Тумуров Д.А. Серонегативный непаранеопластический миастенический синдром Ламберта-Итона. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** 2017. -Т. 117. -№ 5. С. 77-80.
3. Санадзе А.Г., Тумуров Д.А. Распространенность и тяжесть вегетативных расстройств у пациентов с миастеническим синдромом Ламберта-Итона. // **Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова.**

Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом – 2019. – Т. 119. – №. 5. – С. 282.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

МСЛИ – миастенический синдром Ламберта-Итона

ПЗКК – потенциалзависимый кальциевый канал

АХР – ацетилхолиновый рецептор

ЭМГ – электромиография

ВКСП – вызванный кожный симпатический потенциал

ПТО – посттетаническое облегчение

УЕ – условная единица

MRC – Medical Research Council Muscle Scale

COMPASS-31 – Composite Autonomic Symptom Score 31