

МИАСТЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ТИМОМОЙ

Клинический опыт свидетельствует, что миастения, ассоциированная с тимомой, имеет свои особенности. В связи с этим рассмотрим опухоль вилочковой железы тимому. Известно, что тимус находится в средостении — анатомической области, расположенной посредине грудной полости, между правой и левой медиастинальными плеврами. В настоящее время термин «тимома» применяется для обозначения новообразований, имеющих связь с эпителием паренхимы тимуса (Борисова Т. Н. [и др.], 2014). Тимома — самая частая опухоль передне-верхнего средостения; на неё приходится до 10–20 % всех новообразований средостения. В отличие от других заболеваний, даже при макроскопической инвазии окружающих структур, гистологические признаки злокачественности определяются редко. В зависимости от соотношения эпителиальных и лимфоидных структур вилочковой железы рассматриваются различные гистологические варианты тимом. Согласно классификации опухолей вилочковой железы ВОЗ (2004), по гистологической структуре выделяют следующие *типы тимом*:

- тип А (веретенноклеточная, медуллярная);
- тип АВ (смешанная);
- тип В1 (богатая лимфоцитами, лимфоцитарная, в основном кортикальная, органоидная);
- тип В2 (кортикальная);
- тип В3 (эпителиальная, атипическая, сквамозидная);
- микронодулярная тимома;
- метапластическая тимома;
- микроскопическая тимома;
- склерозирующая тимома;
- липофиброденома.

В терминологии используются определённые обозначения. Тип А (от первой буквы в слове «atrophic» — атрофический) характеризует клетки вилочковой железы взрослых; тип А имеет сходство клеток опухолей с медуллярными светлыми эпителиальными клетками тимуса. Тип В (обозначение связано со словом «bioactive») представляет биологически активный тимус ребёнка. Известно, что типы В1, В2, В3 имеют мультицентрический рост у трети пациентов, у половины больных эти типы отличаются инвазивностью.

Тип С (применяется, чтобы обозначить карциному — «carcinoma») — карцинома тимуса — встречается реже других эпителиальных опухолей вилочковой железы, приблизительно в 1–7 % случаев.

Кроме того, классифицируют тимомы и в зависимости от наличия и степени инвазии, которая определяется по критериям А. Masaoka [et al.] (1981), в модификации Y. Shimosato, K. Mukai (1997). Определение стадии тимомы проводится на основе патоморфологических исследований. Выделяют 4 стадии:

- I — полностью инкапсулированная опухоль без инвазии в медиастинальную жировую клетчатку; $T_1N_0M_0$.
- II — инфильтрация в пределах жировой клетчатки; $T_2N_0M_0$.
- III — инфильтрация медиастинальной плевры или перикарда или прилежащих органов; $T_3N_0M_0$: а) отсутствие инвазии крупных сосудов; б) инвазия крупных сосудов.
- IV: а) опухоль с имплантацией плевры и перикарда; $T_4N_0M_0$; б) опухоль с лимфогенными метастазами $T_{1-4}N_{1-2}M_0$; в) опухоль с гематогенными метастазами $T_{1-4}N_{0-2}M_1$.

Следует подчеркнуть, что доброкачественными считаются только инкапсулированные опухоли, без имплантационных, лимфогенных или гематогенных метастазов.

Среди злокачественных тимом выделяются два типа образований:

- злокачественные тимомы 1-го типа:
 - или инвазивные;
 - или с имплантатами по перикарду и плевре;
 - или с метастазами в лимфатические узлы, или с отдалёнными метастазами;
- злокачественные тимомы 2-го типа: все карциномы тимуса.

Нередко тимомы длительное время растут бессимптомно и обнаруживаются только случайно при рентгене лёгких. Наша пациентка 52 лет перенесла ОРВИ, после чего у неё отмечался кашель в течение 2 нед. Участковый терапевт назначил рентген лёгких, который выявил образование в переднем средостении. При ретроспективном изучении флюорограмм на снимках ещё 5 лет назад можно было заподозрить наличие данного образования. КТ средостения позволила установить диагноз тимомы. Клинически миастенических проявлений не было, ЭНМГ — без отклонений от нормы. Проведена операция тимэктоми, патоморфологические исследования выявили тимому тип В1, III стадии; $T_3N_0M_0$. Спустя год после тимэктоми у пациентки обнаружили сочетанную патологию в виде диффузного заболевания соединительной ткани — очаговой склеродермии. Катамнез в течение 14 лет: рецидива тимомы не было, самочувствие удовлетворительное, работает по своей специальности (инженер).

Клинические проявления тимомы зависят от компрессии и инвазии интраторакальных структур, от наличия сочетанных иммунодефицита и аутоиммунных заболеваний. Впервые ассоциация между тимомой и иммунодефицитом была описана Робертом Гудом в 1954 г.

Тимомы с иммунодефицитным состоянием называются синдром Гуда (Goods-синдром) и характеризуется комбинированным иммунодефицитом, включающим низкое содержание или отсутствие В-клеток, гипогаммаглобулинемию и дефекты Т-клеточного иммунитета в виде CD4-лимфопении, обратного соотношения CD4- и CD8-клеток, повторные бронхо-лёгочные заболевания. С одной стороны, среди взрослых пациентов с гипогаммаглобулинемией у 3–6 % выявляются тимомы. С другой стороны, среди больных с тимомой 6–11 % имеют гипогаммаглобулинемию (Kelesidis T., Yang O., 2010). Спектр инфекций у пациентов с Goods-синдромом достаточно широк. Повторные синуситы, лёгочные осложнения встречаются у 60 % таких больных; кандидозные поражения — в 24 %; бактериемия — в 14 %; диарея, обусловленная инфекцией — в 12 %; цитомегаловирусная инфекция — в 10 % случаев (Oritani K., 2000). У таких больных часто развиваются инфекционные заболевания с поражением нервной системы. Описан случай церебрального токсоплазмоза у пациентки 54 лет с Goods-синдромом (Sasson S. C. [et al.], 2016). До развития данного синдрома у пациентки выявлялась метастатическая тимома, прежде леченная химиотерапией, и миастения, по поводу которой больная получала микофенолата мофетил, внутривенный иммуноглобулин ежемесячно и ингибитор АХЭ пиридостигмин. Лабораторные исследования выявили отсутствие В-клеток, гипогаммаглобулинемию, дефекты клеточного иммунодефицита.

Механизм развития Goods-синдрома окончательно не установлен. Есть данные о том, что Т-лимфоциты, изолированные из тимом, могут ингибировать продукцию иммуноглобулинов В-лимфоцитами и дифференцировку этих клеток у здоровых лиц (Hayward A. R. [et al.], 1982). Считают, что у пациентов с тимомой и персистирующей инфекцией необходимо исследовать количество В-клеток, уровень гамма-глобулинов, показатели Т-клеточного иммунитета для исключения Goods-синдрома.

Тимомы часто ассоциируются с аутоиммунными заболеваниями. Это связывают с нарушениями функций эпителия тимуса. В 95 % случаев тимомы развиваются из тимических эпителиальных клеток в связи с недостаточной экспрессией аутоиммунного регулятора AIRE (autoimmune regulator). Последний функционирует как фактор транскрипции, отвечающий за экспрессию рестрикционных антигенов периферических тканей в мозговом веществе тимуса, и индуцирует толерантность к этим антигенам через делецию (негативную селекцию) аутореактивных Т-лимфоцитов.

Чаще всего тимомы ассоциируются с миастенией, реже — с гипогаммаглобулинемией, системной красной волчанкой. Миастения сочетается с опухолью вилочковой железы тимомой в 15 % случаев в Европе и в 48 % случаев — в Китае. Считают, что большой процент тимом,

выявляемый у китайцев, превышающий данный показатель в 2–3 раза, по сравнению с европейцами и японцами, обусловлен воздействием вируса герпетической группы Эпштейна–Барр, геном которого представлен в ДНК тимом у этих больных (Tech R. [et al.], 1989). Действительно, вирус Эпштейна–Барр обладает значительным повреждающим воздействием на ткань тимуса (McGuire L. J. [et al.], 1988).

У больных с миастенией наблюдается повышение титра антител к вирусам группы герпеса, особенно высок титр к данным возбудителям при наличии тимомы (Pegonne C. [et al.], 1990). Согласно статистике, у пациентов с тимомой миастения развивается в 30–50 % случаев. Пациенты с тимомой в большинстве случаев имеют антитела к АХР. Считают, что неопластическая трансформация вилочковой железы вызывает иммунный ответ к ацетилхолиновому рецептору (Cavalcante P. [et al.], 2013). В то же время антитела к мышечной специфической тирозинкиназе у пациентов с тимомой выявляются редко; часто обнаруживаются антитела к рецептору рианодина и титина. Причины нарушения толерантности к собственным тканям при миастении могут различаться у лиц с тимической гиперплазией, с тимомой и у тех, у кого нет очевидности вовлечения вилочковой железы в патологический процесс. Проведённое сравнительное обследование этих трёх групп пациентов позволило установить, что средний возраст дебюта миастении у больных с гиперплазией тимуса или тимомой был существенно ниже (меньше 20 лет), чем при миастении без патологии вилочковой железы (Karni A. [et al.], 2016). По статистике, тимическая гиперплазия встречалась чаще у женщин, чем у мужчин. Частота окулярной и генерализованной форм миастении не различались в обследованных группах, так же как электронейромиографические и серологические данные по уровню антител к АХР.

Выше мы отмечали тесную функциональную связь между тимусом и другими железами внутренней секреции. Известны случаи, когда тимомы развивались у пациентов, ранее имевших опухоли эндокринных желёз иной локализации.

Приводим наше совместное с А. С. Кузьмичёвым, А. Б. Маркочевым, Т. В. Глазновой наблюдение метакронных опухолей паращитовидной и вилочковой желёз у юной пациентки (Кузьмичёв А. С. [и др.], 2000). Больная Б., 16 лет, поступила в хирургическую клинику с жалобами на общую слабость, жажду, боли в ногах, деформацию нижних конечностей. Давность заболевания — 2 года. Наследственность не отягощена.

Объективно: состояние средней тяжести. Ходит с поддержкой. Выраженная вальгусная деформация нижних конечностей. Кожный покров бледный, сухой. Мышечная масса, тонус снижены, сила мышц — 4 балла. На нижней челюсти справа апулид размером 2×2 см.

Дистальные фаланги пальцев кистей деформированы по типу «бараньих палочек». Щитовидная железа увеличена за счёт левой доли, где пальпируется эластичный узел размером 4×3 см, смещающийся при глотании. На рентгенограммах костей — выраженный остеопороз, в дистальных фалангах кистей определяется субпериостальная резорбция, в правой бедренной, левой большеберцовой и основных фалангах кистей — кисты. Эпифизиолиз правой бедренной кости. Сцинтиграфия щитовидной железы с ^{99m}Tc: латеральный контур левой доли деформирован. Пальпируемое образование не накапливает радиофармпрепарат. УЗИ: щитовидная железа расположена обычно. Левая доля представлена узловым образованием размерами 2×1,5×3 см, гомогенно пониженной эхоплотности с чётким гладким контуром. Ренография: умеренное симметричное снижение секреторной и выделительной функции почек. Анализ мочи: белок 0,033 г/л, относительная плотность 1,010, оксалаты (++) . Кальций крови — ионизированный 1,45 ммоль/л (норма — 0,9–1,3 ммоль/л), фосфор неорганический — 0,6 ммоль/л (норма — 0,66–1,29 ммоль). Диагностирована аденома паращитовидной железы, гиперпаратиреоз. Операция (А. С. Кузьмичев) — удалена аденома левой верхней паращитовидной железы размерами 4×3 см. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная получала препараты кальция в течение 1 мес. до исчезновения признаков гипопаратиреоза и нормализации содержания кальция. Гистологическое исследование: фолликулярно-трабекулярная аденома из главных клеток.

Осмотрена через полгода после операции. Самочувствие хорошее, жалоб нет, имеются явления вальгусной деформации нижних конечностей. В течение нескольких лет чувствовала себя хорошо, работала медицинской сестрой. Однако спустя 5 лет после операции стала отмечать поперхивание при глотании, онемение мягкого нёба, языка. Эти явления усиливались к концу дня. Больная обследовалась амбулаторно, но диагноз был неясен, поэтому она была госпитализирована. При повторном поступлении предъявляла жалобы на невозможность глотания, онемение мягкого нёба и языка, с трудом питается через трубочку жидкой пищей, похудела на 5 кг за 3 мес. При осмотре контактна, эмоционально лабильна. Пониженного питания. Кожный покров обычной окраски. Лицо несколько маскообразное, «неподвижный взор». Наблюдалось появление полуптоза при повторных движениях глазных яблок в горизонтальной плоскости (окулопальпебральный феномен Лобзина), патологическая утомляемость жевательных мышц, утомляемость и слабость круговых мышц глаз после повторных зажмуриваний, носовой оттенок голоса к концу продолжительного разговора. Патологическая мышечная утомляемость значительно нарастала к вечеру. Язык по средней линии, глоточный рефлекс снижен.

Прозериновая проба слабоположительная (++) . После физической нагрузки на электронейромиограмме отмечалось резкое снижение амплитуды, уменьшение продолжительности электроактивности, выраженное снижение токов действия, что обозначалось как миастеническая реакция. Содержание кальция, фосфора в сыворотке крови в пределах нормы. Выявлены отчетливые изменения в иммунологическом статусе: снижение количества Т-лимфоцитов (CD3+), Т-супрессоров (CD8+), увеличение содержания Т-хелперов (CD4+) и клеток, экспрессирующих рецепторы ИЛ-2 (CD25+). Эти показатели составляли соответственно 55,1; 17,4; 51,4 и 34,8 % против контрольных значений — 59,9; 25,1; 36,1 и 24,6 %. Компьютерная томография средостения: в его переднем отделе на уровне верхнего края рукоятки грудины определяется образование размером 3,4×2,2 см, плотностью 30–38 ед. НФ. Получала прозерин внутримышечно по 1 мл 3 раза в день за 30 мин до приёма пищи, калимин — по 1 таблетке 4 раза в день. Установлен диагноз: тимомы, миастения, глоточно-лицевая форма. Операция (А. С. Кузьмичев): стернотомия. В верхней трети переднего средостения выявлена увеличенная вилочковая железа размером 4×6×1,5 см, состоящая из двух долей желтоватого цвета с чёткими контурами. Произведена тимэктомия. Послеоперационное течение без осложнений, выписана на 18-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии. Гистологическое заключение: тимолипома (А. Б. Маркочев). Регресс миастенического синдрома наступил через 1,5 мес. после операции, глотание восстановилось. Принимала антихолинэстеразный препарат калимин 1–2 таблетки в день. Таким образом, у больной, оперированной ранее по поводу аденомы паращитовидной железы, через 5 лет диагностирована доброкачественная опухоль вилочковой железы. Через 3 года после тимэктомии постепенно была проведена отмена ингибитора АХЭ, ещё через 2 года наша пациентка родила здоровую девочку. Хотелось бы отметить, что в этой семье у старшей сестры нашей пациентки выявлен рассеянный склероз, что свидетельствует об особенностях иммунного ответа, о предрасположенности к иммуноопосредованным заболеваниям.

Наше клиническое наблюдение подтверждает положение о связи между функциональным состоянием паращитовидной и вилочковой желёз. О последней свидетельствует и клинический случай ассоциации аортопульмональной эктопии паращитовидной железы и тимолипомы (Abu Abeeleh M. [et al.], 2016). Известно, что эктопическая паращитовидная аденома является одной из главных причин гиперпаратиреоза. Описан 47-летний пациент с сахарным диабетом, гипертензией и миастенией с персистирующей гиперкальциемией. После обследования, включавшего исследование уровня паратгормона в крови, КТ средостения, сцинтиграфию, были выявлены эктопическая

паращитовидная железа, увеличенный тимус и новообразование средостения. Оперативное вмешательство (тимэктомия) с последующим гистологическим исследованием позволило установить, что у пациента была ассоциация эктопической паращитовидной аденомы и тимолипомы. Уровни кальция и паратгормона в крови нормализовались через 48 ч после операции.

При сочетании миастении с тимомой патологический аутоиммунный процесс не ограничивается нервно-мышечным соединением, а сопровождается поражением претерминального и мышечного субстрата (Гехт Б. М. [и др.], 1986). Описан клинический случай: 72-летняя женщина с прогрессирующей слабостью проксимальных мышц и миалгиями, с аутоантителами к рецептору рианоидина и титину (Stefanou M. I. [et al.], 2016). У этой пациентки диагностированы миастения, ассоциированная с тимомой, и верифицированный исследованием биоптата миозит. Описаны случаи ассоциации тимомы с миастенией и диффузными заболеваниями соединительной ткани. У пациентки 46 лет миастения дебютировала патологической мышечной утомляемостью рук и ног, нарушением глотания, опущением век (Naomi A. [et al.], 2016). Лабораторные данные: повышение уровня антител к АХР (130 нмоль/л); антинуклеарные антитела, увеличение титра антител к антирибонуклеиновому протеину, что свидетельствовало в пользу миастении и диффузного заболевания соединительной ткани. КТ средостения выявила тимому. После тимэктомии был установлен диагноз — тимомы типа В1. Действительно, тимомы часто ассоциируются с аутоиммунными заболеваниями, прежде всего с миастенией. Нередко тимомы сочетаются с несколькими иммуноопосредованными болезнями. Так, описан пациент 90 лет, у которого сначала была диагностирована асимптомная тимомы, позже выявлены генерализованная миастения, изолированная эритроидная аплазия с картиной тяжёлой анемии (Majzoub N. M., Salem Z. M., 2016). Хотя миастения часто ассоциируется с тимомой, только недавно описаны случаи ассоциации этого нервно-мышечного заболевания с карциномой вилочковой железы (Kurihara N. [et al.], 2016). Известно, что тимомы могут сосуществовать с другими новообразованиями.

Приводим наше совместное с торакальным хирургом проф. А. Ф. Романчишенным *клиническое наблюдение*. Пациентка 50 лет поступила в больницу с жалобами на общую слабость, утомляемость, затруднения при глотании, нечёткость речи, «осиплость голоса», которые развивались постепенно в течение нескольких месяцев. Ночью в связи с расстройствами дыхания и глотания, развитием тетрапареза, была переведена в реанимацию, потребовалось подключение к аппарату ИВЛ, зондовое питание. Артериальное давление при поступлении в стационар 160/90, пульс 74 уд./мин. Наблюдалась с диагнозом остро-

го нарушения мозгового кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне на основании выявленного бульбарного синдрома в сочетании с тетраплегией на фоне повышения артериального давления. КТ головного мозга без патологии, что, как мы знаем, не исключает диагноза острого нарушения мозгового кровообращения в вертебральном бассейне. Приводим неврологический статус при первом осмотре. Пациентка в сознании, лежит с открытыми глазами; на ИВЛ, глотает через зонд. Контакт затруднён, так как говорить не может, не пишет (тетраплегия). Договорились с пациенткой, что отвечать на вопросы она будет закрыванием глаз при положительном ответе. Зрачки $D = S$, фотореакции сохранены. Наружная офтальмоплегия — движения глазных яблок отсутствуют. Выявляется тетраплегия; мышечный тонус снижен, $D = S$; глубокие рефлексы низкие, $D = S$; патологических знаков нет. Чувствительность сохранена. Мочится через катетер. Менингеальных симптомов нет. Общепринятые миастенические пробы Лобзина и Мэри Уокер проверить не представляется возможным из-за тяжести состояния, наличия офтальмоплегии. Поэтому по нашей просьбе пациентка 20 раз закрывала и открывала глаза, после чего возникли двоение и птоз с обеих сторон. Это свидетельствовало о наличии миастенического синдрома. Прозериновая проба слабоположительная (++) . КТ средостения выявила новообразование вилочковой железы. Тимомы? На рис. 3 представлена компьютерная томография средостения нашей пациентки. Электромиография обнаружила постсинаптические нарушения нервно-мышечной передачи. УЗИ органов брюшной полости и малого таза: гигантская фибромиома матки (размеры соответствуют 25 нед. беременности)? Саркома матки? На консилиуме рассматривался вопрос о сочетанной патологии: тимомы с миастенией у пациентки с гигантской фибромиомой матки или саркома матки с метастазами в средостение? Принято решение о проведении тимэктомии. У пациентки торакальным хирургом профессором А. Ф. Романчишенным удалена тимомы, гистологическое исследование выявило тимомы типа В1.

На рис. 4 приведена фотография макропрепарата новообразования средостения пациентки. После операции на фоне терапии ингибиторами АХЭ (прозерин, калимин) в сочетании с гормональной терапией наступило улучшение состояния: купированы дыхательные расстройства, проявления бульбарного пареза, наружной офтальмоплегии, постепенно исчезли двигательные нарушения. Пациентка была выписана домой, получала калимин и преднизолон *per os*. Через 2 мес. вновь госпитализирована: удалена гигантская фибромиома матки. Спустя 6 мес. постепенно была отменена гормональная терапия. Ещё через 3 года начато снижение дозы калимина с последующей отменой лекарственного препарата. В течение 17 лет находится под наблюдением,

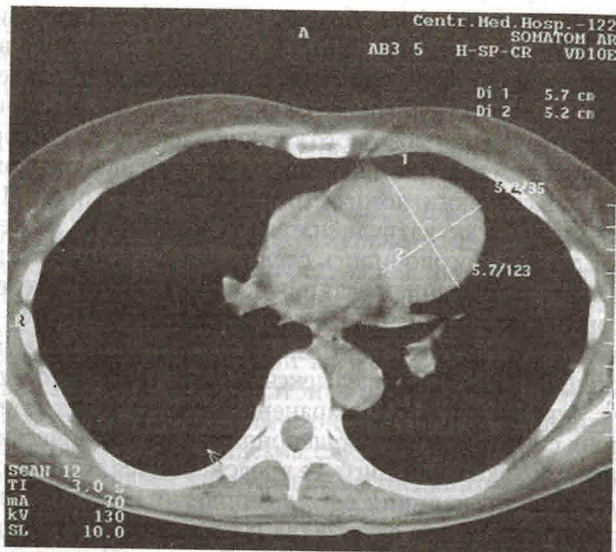


Рис. 3. Компьютерная томография средостения. В переднесреднем средостении слева определяется патологическое объемное образование с чётким контуром размера-ми 5,5×5,0 см, плотно прилежащее к сердечной сумке

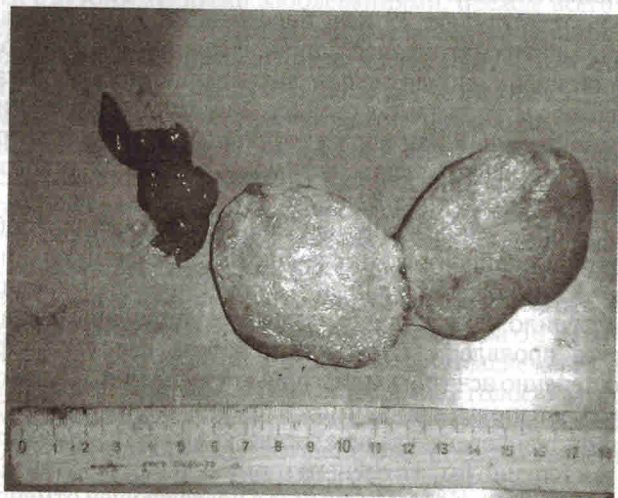


Рис. 4. Макропрепарат новообразования средостения

рецидива тимомы не было, чувствует себя удовлетворительно. Приводим результаты обследования нашей пациентки: КТ средостения; стимуляционная ЭМГ; результаты ЭМГ через 20 мин после внутривенного введения 3,0 мл 0,05 % раствора прозерина; макропрепарат опухоли средостения. Таким образом, наличие тимомы с миастенией в сочетании с гигантской фибромиомой матки создало трудности дифференциальной диагностики.

Как отмечалось выше, тимома может ассоциироваться с инфекциями, в частности с церебральным токсоплазмозом. Туберкулёз средостения часто встречается в эндемичных регионах, в то же время ассоциация с тимомой и миастенией является редкой. Однако такие случаи с ухудшением течения миастении при развитии туберкулёза описаны в научной литературе (Valoogan G. J. [et al.], 2016). Это объясняют тем, что иммуносупрессивная терапия, применяемая у пациентов с миастенией и тимомой, может повысить восприимчивость к туберкулёзу.

Приводим наше *клиническое наблюдение*. Пациент Н., 56 лет, поступил в неврологическое отделение с направительным диагнозом острого нарушения мозгового кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне, с жалобами на общую слабость, «попёрхивание» при глотании, нечёткость речи, одышку в покое, усиливающуюся при физической нагрузке. Из анамнеза известно, что 10 лет назад впервые появились двоение, шаткость походки. Обследовался амбулаторно; на основании анамнеза (подъёмы артериального давления периодически до 160/90 мм рт. ст.), клинических проявлений и выявленных изменений сосудистого характера на МРТ головного мозга не было; наблюдался и лечился с диагнозом хроническая церебральная ишемия. В течение двух лет состояние ухудшалось, нарастала мышечная утомляемость. При неврологическом осмотре выявлялся миастенический синдром. После проведения КТ средостения была обнаружена тимома, поставлен диагноз паранеопластическая генерализованная миастения и сделана операция тимэктомии, назначен калимин и преднизолон постоянно по 10 мг/сут. Спустя 3 года выявлен туберкулёз лёгких (инfiltrативная форма), получал изониазид, рифампицин, канамицин, стрептомицин, этамбутол. Через пять лет после осмотра фтизиатром снят учёта по туберкулёзу. Однако ещё спустя год впервые поступил в неврологическое отделение Мариинской больницы Санкт-Петербурга с направительным диагнозом ухудшение течения генерализованной миастении, с выраженными нарушениями дыхания. При неврологическом осмотре очаговая неврологическая симптоматика не выявлялась, миастенические пробы: окулопальпебральный феномен Лобзина и проба Мэри Уокер были слабopоложительными. Связать выраженные нарушения дыхания с экзacerbацией генерализованной миастении не представлялось возможным. На КТ органов

МИАСТЕНИЯ И БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Известно, что в ряде случаев возникает необходимость в проведении дифференциального диагноза между миастенией и боковым амиотрофическим синдромом (БАС), при котором на ранних стадиях болезни ведущей жалобой может быть повышенная мышечная утомляемость. Кроме того, электронейромиографическое исследование в ряде случаев выявляет декремент.

По современным представлениям, БАС представляется собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, для которого характерно поражение центрального и периферического нейронов. В последние годы особое внимание уделяется изучению генетики БАС: наряду со спорадическими (95 % случаев), описаны аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные формы (Горбунова В. Н. [и др.], 2000). Постепенно по мере развития болезни у пациентов развиваются смешанный спастико-атрофический парез и нарушения дыхания, требующие искусственной вентиляции лёгких. В большинстве случаев диагностика БАС при развёрнутой клинической картине не вызывает сложностей. Однако на ранних стадиях болезни нередко возникают трудности из-за схожести симптомов с другими заболеваниями (Захарова М. Н. [и др.], 2016). Так, в клинической практике приходится сталкиваться со случаями ошибочной диагностики БАС у пациентов с миастенией. В последние годы показано, что наличие у пациентов с миастенией антител к мышечной специфической киназе в большинстве случаев ассоциируется с развитием бульбарного паралича и мышечных атрофий. Описаны 4 случая миастении, серопозитивной по антителам к мышечной специфической киназе, когда сначала ставился диагноз БАС (Huijbers M. G. [et al.], 2016). Правильной диагностике способствовали следующие проявления болезни: медленное прогрессирование, развитие диплопии, отсутствие признаков вовлечения в патологический процесс верхнего моторного нейрона, клиническое улучшение при назначении адекватной терапии миастении. При обследовании 256 пациентов с диагнозом БАС, согласно Эль-Эскориальским критериям (Revised El Escorial Criteria, 1998), дебютировавшим бульбарным синдромом, антитела к мышечной специфической киназе не выявлялись ни у одного больного. В спорных случаях предлагается исследование уровня антител к мышечной специфической киназе в крови для исключения БАС.

Вопросы дифференциальной диагностики миастении и ранних стадий БАС могут быть сложными, но проблема патогенетической взаимосвязи данных заболеваний представляется ещё более трудной. В последние годы проведены исследования, показавшие, что развитию БАС нередко предшествуют аутоиммунные заболевания, такие как рассеянный склероз, болезнь Бехчета, язвенный колит, гранулематоз Вегенера (Hemminki K. [et al.], 2009). Позднее по материалам всех госпиталей Великобритании 1999–2011 гг. проведено изучение риска развития БАС у пациентов с аутоиммунными заболеваниями (Turner M. R. [et al.], 2013). Установлено, что бронхиальная астма, целиакия, рассеянный склероз, миастения, микседема, полимиозит, синдром Шегрена, системная красная волчанка выявляются у пациентов с БАС достоверно чаще, чем в популяции, при этом аутоиммунные заболевания предшествуют развитию нейродегенеративного процесса. В настоящее время в клинической практике и в научной литературе мы стали встречать случаи ассоциации миастении и БАС. При анализе материалов 18 центров для пациентов с БАС во Франции за 12 лет удалось выявить 6 случаев, когда у больных имелось сочетание миастении и БАС; каждое из заболеваний отвечало имеющимся в настоящее время критериям диагностики данных болезней (Del Mar Amador M. [et al.], 2016).

У этих пациентов в 83 % случаев дебют БАС начался со слабости мышц конечностей. Первыми симптомами миастении в половине случаев были глазодвигательные расстройства, у 33 % пациентов — генерализованная мышечная утомляемость, у 17 % — бульбарные нарушения. Временной интервал между развитием первого и второго заболевания колебался от 6 до 319 мес., медиана — 19 мес. У всех пациентов выявлялись антитела к АХР. Считают, что ассоциация миастении с БАС может вызываться дисфункцией иммунного ответа. У пациентов с БАС показано раннее вовлечение нервно-мышечных синапсов в патологический процесс с последующей дегенерацией мотонейронов (Gotaas H. [et al.], 2016).

В гл. 1 (подразд. 1.4), посвящённой патогенезу миастении, мы приводили данные о роли антител к белку 4 (LRP4) в развитии нарушений нервно-мышечной передачи. Исследования, проведённые в Греции и Италии, по изучению уровня антител к LRP4 в сыворотке крови пациентов с БАС выявили их у 23,4 % больных с данным заболеванием, тогда как при других болезнях нервной системы — только в 3,6 % случаев; у практически здоровых лиц они отсутствовали. Показано персистрирование антител к LRP4 у 5 из 6 пациентов, тестируемых в течение 10 мес. Важно отметить, что у 6 из 7 обследованных больных БАС, имевших антитела к LRP4 в сыворотке крови, эти антитела выявлялись и в цереброспинальной жидкости. В то же время аутоантитела к другим

аутоантигенам, характерные для миастении (АХР, мышечная специфическая киназа), у пациентов с БАС не обнаруживались. Клинические проявления у больных с БАС, имеющих антитела к LRP4 и без них, не различались. Таким образом, антитела к LRP4, нарушающие кластеринг АХР и, в конечном счёте, нервно-мышечную передачу, достоверно чаще выявлялись при БАС, чем при миастении, что, по-видимому, объясняется их патогенетической ролью в денервационном процессе у пациентов с БАС. Действительно, обследование пациентов с БАС и с антителами к LRP4 выявляет у них миастенические проявления.

Последние связывают с дегенерацией дистальных мотонейронов и нейромышечного соединения под влиянием антител к LRP4. Описан пациент 58 лет, у которого развились прогрессирующие мышечные слабости и последующие миастенические симптомы, включая глазодвигательные нарушения (Takahashi H. [et al.], 2016). Клиническое и электрофизиологическое обследование подтвердило вовлечение в патологический процесс верхнего и нижнего моторных нейронов и дисфункцию нейромышечного синапса, антитела к LRP4 выявлялись в сыворотке крови. Была проведена иммунотерапия, включая внутривенные иммуноглобулины, стероидную пульс-терапию, плазмаферез, и миастенические симптомы частично уменьшились. Титр антител к LRP4 снизился. Однако терапевтический эффект был временным, симптомы БАС прогрессировали. Его клинические данные полностью соответствовали критериям Awaji возможного БАС. Этими же авторами описан второй пациент 74 лет, который страдал от прогрессирующей слабости всех конечностей и не мог удерживать голову к вечеру. Он жаловался на двоение при взгляде в стороны. Возможный БАС был диагностирован, поскольку признаки поражения верхнего и нижнего нейронов присутствовали, антитела к LRP4 были обнаружены. После иммунотерапии миастенические симптомы частично регрессировали. Однако слабость мышц туловища нарастала, и он умер от дыхательной недостаточности. Таким образом, антитела к LRP4 влияют на развитие БАС и вызывают дополнительные клинические проявления.

МИАСТЕНИЯ У ИММУНОКОМПРОМИССИСНЫХ БОЛЬНЫХ

Как отмечалось, миастения является иммуноопосредованным заболеванием, связанным с нарушением иммунного ответа, которое может возникать в ответ на инфекции, на различные воздействия, в том числе физических и химических факторов. Ещё В. С. Лобзин описывал развитие миастенического синдрома у лиц, перенесших лучевую болезнь. Особую проблему представляет собой возникновение миастении у пациентов, получающих современную терапию для лечения лейкозов, а также в случаях реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В настоящее время РТПХ рассматривается как осложнение терапии после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и состоит в агрессивной реакции донорских лимфоцитов против клеток и тканей организма пациента. По статистике, вероятность развития РТПХ выше после неродственной трансплантации кроветворных стволовых клеток по сравнению с таковой от HLA-идентичных сибсов, составляя соответственно 37 против 24 %. Принято различать острую и хроническую РТПХ. Последняя обычно развивается спустя 100 дней и более после проведения трансплантации. По клиническим проявлениям РТПХ имеет сходство с различными иммуноопосредованными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, склеродермия, облитерирующий бронхиолит, синдром Шегрена. Описан случай развития миастении у пациента 40 лет с хронической миелоидной лейкемией при лечении ингибитором тирозинкиназы нилотинибом (по 300 мг *per os* 2 раза в день). Доказано, что вторая генерация тирозинкиназных ингибиторов, к которой принадлежит данный препарат, высокоэффективна в лечении хронической миелоидной лейкемии, хотя имеет много побочных эффектов. Спустя 3 мес. после начала курса лечения нилотинибом была достигнута полная гематологическая ремиссия, а ещё через 3 мес. пациент был госпитализирован с картиной диплопии, двустороннего птоза, усиливающегося к концу дня (Sanford D. [et al.], 2014). Выявлялась также слабость в проксимальных отделах рук; миастенические пробы, в том числе «холодовой тест», были положительные. В крови был обнаружен высокий уровень антител к АХР. По данным ЭНМГ, наблюдалось нарушение нервно-мышечной передачи по миастеническому типу. Назначение пиримидостигмина и преднизолона купировало проявления генерализованной серопозитивной миастении. При этом продолжалась терапия

нилотинибом, поскольку применением его был достигнут хороший терапевтический эффект по течению хронического тяжёлого онкогематологического заболевания. Как отмечалось, известны медикаменты, которые вызывают развитие миастении: D-пеницилламин, альфа-интерферон, рибавирин, флударабин, статины, флюорохинолоны, карбамазепин, хлорохин. В научной литературе есть данные о том, что другой ингибитор тирозинкиназы — тандутиниб, который используется при хронической и острой миелоидной лейкемии, опухоли глиобластоме, — может вызывать развитие миастеноподобного синдрома. Описана серия из шести пациентов, леченных тандутинибом, у которых развился такой синдром, подтверждённый электрофизиологическими исследованиями, после 3—112 дней с начала лечения (Lehky T. J. [et al.], 2014). После прекращения терапии тандутинибом миастенические проявления исчезли.

У иммунокомпромиссных пациентов очень трудно определить причину развития миастении, выяснить какова роль лекарственных препаратов в возникновении миастенического процесса. В последние годы в арсенале медиков появились ингибиторы контрольного пункта (checkpoint) развития клеток, которые используются в онкологии и в онкогематологии. Для клиницистов чрезвычайно важно знать, какие побочные эффекты могут давать новые лекарственные препараты. В связи с этим заслуживает внимания исследование, посвящённое изучению побочных неврологических эффектов ингибиторов контрольного пункта развития клеток (Hottinger A. F., 2016). Токсические эффекты этих лекарственных средств (ипилилумаба, ниволумаба, пембролизумаба) включают сыпь, колит, гепатит, эндокринопатии. Неврологические побочные эффекты встречаются реже, но спектр их достаточно широк. К ним относят асептический менингит, иммуноопосредованные полиневропатии, энцефалит, заднюю обратимую энцефалопатию, синдром Гийена—Барре, поперечный миелит, миастению.

В клинической практике начал использоваться новый препарат ниволумаб, принадлежащий к рассматриваемой группе лекарственных средств. Практически важным является наблюдение, посвящённое развитию миастенического криза и полимиозита после одной дозы ниволумаба (Kimura T. [et al.], 2016). Пациент 80 лет с множественными увеличенными лимфоузлами и кожными проявлениями злокачественной меланомы получал монотерапию ниволумабом. Спустя 2 нед. после первой дозы этого лекарственного препарата появились анорексия, повышенная мышечная утомляемость, слабость мышц, расстройство дыхания. Врачи диагностировали миокардит, миозит, миастенический криз, вызванные ниволумабом. Эти клинические проявления удалось купировать назначением стероидной терапии, плазмообмена,

внутривенным введением иммуноглобулинов. Однако трактовать ниволумаб как причинный фактор развития миастении в данном случае нельзя, поскольку до назначения его в крови больного уже был повышен уровень антител к АХР, что свидетельствует в пользу наличия у пациента субклинического течения миастении. После терапии ниволумабом уровень антител в крови больного резко увеличился, что, возможно, и вызвало миастенический криз. Выявленная инфильтрация скелетных мышц Т-лимфоцитами, по-видимому, определяла развитие полимиозита. Следовательно, ниволумаб явился триггером дальнейшего развития миастенического процесса, который уже был у пациента до назначения.

Достижением онкогематологии стало проведение трансплантации костного мозга у больных с лейкозами, которая позволила снизить смертность при данной патологии до 50 %. Однако в 20—30 % случаев после аллогенной (от совместимого донора) трансплантации костного мозга может развиваться реакция «трансплантат против хозяина», поражающая кожу, желудочно-кишечный тракт. У больных с хронической РТПХ описывается и миастения (Uygun V. [et al.], 2016). При этом экстракорпоральный фотоферез, проводимый таким пациентам для индукции регуляторных Т-лимфоцитов с целью развить иммунологическую толерантность, не предупреждал развитие миастении и не улучшал её течение.

Приводим наше *клиническое наблюдение*. Мальчик 6 лет был осмотрен амбулаторно в связи с жалобами на периодически возникающее двоение, опущение правого верхнего века; эти проявления нарастали во второй половине дня. Из анамнеза известно, что это ребёнок от беременности, протекавшей на фоне внутриутробной инфекции (ВУИ), срочных родов; масса тела — 4150 г, длина — 54 см. Со вторых суток жизни выявлялась гипербилирубинемия до 225 мкмоль/л за счёт прямой фракции билирубина. В возрасте 2 мес. ему поставлен диагноз ВУИ с поражением печени хламидийной этиологии; иктеричность склер сохранялась до 1 года жизни. После диагностики синдрома Кароли, характеризующегося кистозным расширением внутривенных протоков печени, в возрасте 1 года жизни была проведена родственная одnogруппная пересадка печени. Затем больной получал иммуносупрессивную терапию: такролимус, микофенолат натрия, метилпреднизолон. Через 4 года после трансплантации печени при контрольном обследовании показатели крови были следующими: гемоглобин — 69 г/л, лейкоциты — $2,6 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты — $82 \cdot 10^9$ /л, повышение ферментов гемолиза; антитела к нейтрофилам IgG+++, костно-мозговые антитела, антитела к эритроцитам, к нейтрофильному ряду IgG++++. После углублённого обследования гематологами установлен диагноз: иммунная панцитопения, непрерывно