

Болевой синдром, «свислая шея» и миастения гравис: клиническое наблюдение и обзор литературы

Ю. А. Меркулов¹, Е. Л. Плиева², Д. М. Меркулова^{2,3}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

² Неврологический центр им. Б. М. Гехта, ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – представить описание первого отечественного клинического наблюдения болезненного синдрома «свислой шеи» у пациента с миастенией гравис (МГ).

Материалы и методы. Проведен анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных в динамике развития симптомов МГ с поздним началом в сочетании с тимомой и появлением в дебюте заболевания боли и слабости в разгибателях шеи.

Результаты. При сопоставлении с данными литературы прослежены характерные и уникальные особенности диагностики и лечения МГ, развившейся у 59-летнего пациента на фоне антеколмиса с выраженным болевым синдромом, первично расцененным как проявления остеохондроза. Систематизирована информация о встречаемости, демографической принадлежности, связи с типом рецепторных мишеней, патологией тимуса и обратимости данных нарушений при МГ. Акцентируется актуальность восполнения понятий о боли в рамках МГ. Подтвержден положительный эффект ипидакрина в симптоматическом лечении МГ у пациента с наличием выраженных холинергических проявлений на стандартную терапию антихолинэстеразными препаратами (АХЭП).

Выводы. МГ может вызывать поражение аксиальных мышц, приводящее к феномену «свислой шеи» и формированию нехарактерного для классического течения заболевания болевого синдрома. Патогенетическое лечение серопозитивной МГ в большинстве случаев приводит к купированию ее клинических проявлений, в том числе боли. В ряде случаев применение обратимого АХЭП ипидакрина является дополнительным преимуществом в терапии подобных состояний, учитывая его сопутствующую доказанную эффективность как адыювантного анальгетика.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миастения гравис, болевой синдром, свислая шея, ипидакрин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pain syndrome, “dropped head” and myasthenia gravis: a case report and literature review

Yu. A. Merkulov¹, E. L. Plieva², D. M. Merkulova^{2,3}

¹ Scientific Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

² B. M. Guekht Neurology center, Central clinical hospital “RZD-Medicine”, Moscow, Russia

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

SUMMARY

The objective of the study is to present a description of the first domestic clinical observation of the painful dropped head syndrome in a patient with myasthenia gravis (MG).

Materials and Methods. Clinical, laboratory and instrumental data were analyzed over the course of MG symptoms with late onset in combination with thymoma, manifesting with pain and weakness in the neck extensors.

Results. The characteristic and unique features of diagnostics and treatment of MG developed in a 59-year-old patient associated with antecollis and significant pain syndrome, initially considered as manifestations of osteochondrosis, are observed in comparison with the literature data. The information on the occurrence, demographic origin, association with the type of receptor targets, thymus pathology and reversibility of these disorders in MG is systematized, and the importance of addressing the concepts of pain in MG is emphasized. The positive effect of ipidacrine in the symptomatic treatment of MG in a patient with marked cholinergic manifestations induced by conventional anticholinergic agents (AA) therapy is confirmed.

Conclusions. MG can cause axial muscle impairment leading to the phenomenon of “dropped head” and the development of pain syndrome atypical for the classical course of the disease. Pathogenetic treatment of seropositive MG in most cases leads to the elimination of its clinical manifestations, including pain. In some cases, the use of the reversible AA ipidacrine is an additional advantage in the therapy of such conditions, taking into account its concomitant proven efficacy as an adjuvant analgesic.

KEYWORDS: myasthenia gravis, pain syndrome, dropped head, ipidacrine.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Миастения гравис (МГ) – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся флуктуирующей слабостью за счет патологической утомляемости скелетных мышц вследствие нарушения нервно-мышечной передачи [1]. Хотя при МГ обычно поражаются глазодвигательные, орбиткулярные, бульбарные и мышцы конечностей, она также может вовлекать аксиальные

мышечные группы, особенно мышцы головы и шеи, что в ряде случаев служит причиной формирования антеколмиса (наклона головы вперед), более известного в контексте постуральных нарушений дистонического генеза как синдром «свислой головы» или шеи. Клинически это проявляется настолько выраженной слабостью мышц-разгибателей, что пациент утрачивает способность стоя или сидя поддерживать голову

в физиологическом положении, и она буквально свисает вперед вплоть до касания подбородком груди [2]. Смещение аксиальной нагрузки, в свою очередь, приводит к возникновению ощутимой боли и инвалидизации, имитируя проявления спондилогенной дорсопатии – одного из наиболее часто встречающихся болевых синдромов в популяции [3]. Боль при МГ – обычно упускаемый из виду, но важный симптом, который может существенно повлиять на качество жизни пациента. Доказанная способность ипидакрина, наряду с обратимым ингибированием ацетил- и бутирилхолинэстеразы, модулировать периферические и центральные механизмы ноцицепции, в частности при дорсалгии, позволяет рассматривать препарат как уникальное патогенетическое средство в лечении данной категории больных [4], дополняя его положительное действие отсутствием холинергических осложнений. В этой связи приводим описание клинического случая.

Клиническое наблюдение

Пациент Р., 59 лет, обратился в связи с жалобами на боли и слабость в мышцах шеи.

Анамнез заболевания: считает себя больным в течение трех месяцев. Начало заболевания связывает с перенесенным COVID-19. Обращался в поликлинику по месту жительства. Был выставлен диагноз: «остеохондроз шейного отдела позвоночника с вторичным болевым синдромом». Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ), выявившая признаки дегенеративного процесса в шейных позвонках, который был расценен как подтверждение диагноза. Получал лечение: нестероидные противовоспалительные препараты перорально и в виде мазей, витамины группы В, физиотерапию. Однако болевой синдром полностью не купировался и периодически нарастал до мучительного, причиняя страдания и выраженные ограничения привычной активности, особенно в вечернее время, когда усиливалась и слабость шеи. В течение месяца состояние неуклонно ухудшалось: болевой синдром в задних группах мышц шеи распространился на область надплечий, несколько больше справа, в положении сидя и стоя стало трудно удерживать голову в вертикальном положении, и пациент вынужден был придерживать ее рукой за нижнюю челюсть. Окружающие стали обращать внимание на то, что у него изменилась мимика: «все время опускает глаза», «как будто стал задумчивым», «улыбка не его». Также изменилась осанка: появились сутулость, элементы «согбенной позы». Одновременно развилась слабость жевательной мускулатуры: стал избегать приема в пищу жареного мяса, яблок. Со слов, аппетит не был нарушен, однако через несколько минут после начала пережевывания твердой пищи возникали проблемы, вплоть до затруднения смыкания челюстей. Сплюнуть пищу не мог из-за слабости в губах, сопровождавшейся подтеканием слюны, и тогда был вынужден эвакуировать непрожеванный пищевой комок из ротовой полости пальцем. Указанные нарушения несколько восстанавливались после отдыха.

При осмотре: состояние средней тяжести. Правильного телосложения, несколько пониженного питания (похудел за время болезни на 5 кг). Обращает на себя внимание отчетливый наклон головы вперед в положении стоя и сидя, нарастающий на фоне нагрузки в пределах 30–60° и нивелирующийся в положении лежа на спине. Объем пассивных движений в шейном отделе позвоночника полный,

болезненный в сагиттальной плоскости и при латерофлексиях. Сила в передней группе мышц шеи – 5 баллов, задней – 2–3 балла. Умеренная болезненность при пальпации паравертебральных точек шейного уровня, некоторое напряжение и болезненность при пальпации грудино-ключично-сосцевидных и трапециевидных мышц с обеих сторон. Незначительный птоз левого верхнего века, усиливающийся при фиксации взгляда. Объем движений глазных яблок полный, несодружественный, диплопия при взгляде в стороны, преимущественно влево. Сила круговых мышц глаз 4 балла, круговой мышцы рта – 3 балла. Бульбарный синдром: дисфагия, элементы дизартрии и назолалии при нагрузке (громкий счет вслух до 50). Uvula по средней линии, глоточный рефлекс снижен. Сила в дельтовидной и трехглавой мышцах плеча 3 балла, в двуглавой мышце плеча – 4 балла с обеих сторон. Сила в мышцах ног достаточная: поднимается из положения сидя без помощи рук, самостоятельно стоит на пальцах и на пятках. Отмечается синдром патологической мышечной утомляемости с нарастанием указанных нарушений на фоне нагрузки: повторных приседаний, повторного сжимания кисти в кулак.

При супрамаксимальной стимуляции правого подмышечного нерва электрическими импульсами частотой 3 Гц выявлен декремент амплитуды пятого М-ответа дельтовидной мышцы к первому в серии в размере 32 % (при норме $\leq 10\%$), а также положительные феномены постактивационного облегчения и истощения.

«Прозериновая проба» (2,0 мл 0,05 % неостигмина метилсульфата + 0,3 мл 0,1 % атропина): через 50 минут – драматический положительный эффект, однако с выраженной саливацией, брадикардией, мышечными фасцикуляциями и крампи.

Дообследование: лабораторные показатели в пределах нормы (лейкоциты – 7,2 [N 4,5–11,0] тыс/мкл; тромбоциты – 232 [N 150–400] тыс/мкл; гликированный гемоглобин – 5,6% [N < 6,0], аспаратаминотрансфераза – 16 [N < 31] Ед/л; аланинаминотрансфераза – 17 [N < 31] Ед/л; креатинфосфокиназа – 98 [N < 190] Ед/л; тиреотропный гормон – 2,1 [0,4 < N < 4,0] мЕд/л).

Титр антител к ацетилхолиновым рецепторам: 6,2 нмоль/л (N < 0,45 нмоль/л).

При компьютерной томографии (КТ) переднего средостения: в средней части перед восходящей аортой и общим стволом легочной артерии образование мягкотканной плотности, однородной структуры, овальной формы, с четкими контурами, размерами 2,8×2,2×2,5 см – тимомы.

При электромиографическом (ЭМГ) исследовании концентрическими игольчатыми электродами параспинальных мышц шеи справа на уровне С6 средняя длительность ПДЕ существенно не изменена (11,2 мс при норме 11,7 мс). Средняя амплитуда ПДЕ в пределах нормальных значений – 432 мкВ (норма 350–700 мкВ). Количество полифазных потенциалов 60 % (норма до 5 %). В нескольких вколах зарегистрирован «миопатический» паттерн. В расслабленной мышце (в покое) отмечена спонтанная активность в виде 4 потенциалов фибрилляций, 2 положительных острых волн и 1 потенциала фасцикуляций (в норме не регистрируются).

Изложенное позволило установить диагноз: «миастения, генерализованная форма с бульбарными нарушениями на фоне тимомы, синдром «свислой шеи», болевой мышечно-тонический синдром шейного уровня».

В качестве патогенетической терапии для достижения быстрого положительного эффекта, в том числе со стороны вовлеченных бульбарных мышечных групп, пациенту назначен преднизолон 75 мг (из расчета 1 мг на 1 кг веса), всю дозу утром до еды через день. Одновременно азатиоприн 50 мг $\times$ 3 раза в день в ожидании его накопительного действия и возможности более раннего снижения дозы глюкокортикостероида.

Для улучшения нервно-мышечной передачи назначен пиридостигмина бромид (Калимин) 60 мг $\times$ 3 раза в день. Однако положительная реакция на фоне его приема сопровождалась выраженными, хотя и в меньшей степени, чем на неостигмин, холинергическими проявлениями с усилением перистальтики и диареей. В этой связи доза пиридостигмина была уменьшена до 30 мг $\times$ 3 раза в день за 30–60 мин. перед едой, а в промежутках между его приемами добавлен ипидакрин (Ипигрикс) 40 мг, что позволило достигать сопоставимого терапевтического действия при отсутствии побочного.

Повторная консультация через 1 месяц: жалобы на двоение при взгляде влево. Болевого синдрома в шее нет.

При осмотре: правильного телосложения, нормального питания. Клинических проявлений синдрома Кушинга нет: овал лица не изменен, перераспределения подкожно-жировой клетчатки нет. Холинергических симптомов не отмечает. Поза не изменена, «свислой шеи» нет. Сила в передней и задней группах мышц шеи 5 баллов. Объем движений в шейном отделе позвоночника полный, безболезненный. Птоза нет. Движения глазных яблок в полном объеме, за исключением недоведения правого глаза кнутри с возникновением двоения. Сила круговых мышц глаза и рта – 3,5–4 балла. Бульбарного синдрома нет: при речевой нагрузке голос не меняется, дизартрии нет, затруднение при глотании в настоящее время также не отмечается. Сила в мышцах конечностей – 5 баллов. Сухожильные рефлексы средней живости, равномерные. Патологических знаков нет. Координаторные пробы выполняет правильно, в позе Ромберга устойчив.

Декремент-тест в динамике отрицательный в дельтовидной мышце. В правой круговой мышце глаза – 19% с наличием постактивационных феноменов.

Лабораторные показатели (общий анализ крови, биохимия, в т. ч. глюкоза крови) в пределах референсных значений.

Диагноз прежний. Отмечена положительная динамика основного процесса, купирование «свислой шеи» и связанного с ней болевого синдрома.

В терапии начато постепенное снижение дозы преднизолона по 5 мг через день. Рекомендовано продолжить прием азатиоприна и пиридостигмина в прежней дозировке. Ипидакрин по 20 мг $\times$ 3 раза в день через 3 ч после приема пиридостигмина. Контроль гликемии, гематологический и печеночный мониторинг. Подготовка к плановой тимптомэктомии.

Обсуждение

Особенностями настоящего случая явились выраженные слабость и болевой синдром в аксиальных мышцах шеи в дебюте развития МГ. Несмотря на то что изолированная слабость и цервикалгия не выполняют исторически сложившихся критериев диагностики шейного остеохондроза, а также несмотря на активную многолетнюю разъяснительную работу в профессиональном сообществе в отношении

линейных структурно-ориентированных подходов к проблеме дорсалгии, КТ/МРТ-диагностика продолжает доминировать в приоритетной трактовке спондилогенных болевых синдромов в реальной клинической практике [3, 4]. По результатам исследования Михайлюка И. Г., гипердиагностика остеохондроза среди почти 3,5 тыс. пациентов, проходивших лечение в неврологических отделениях городской больницы в 2013–2014 гг. от боли в спине, составила 70,0% с 95% доверительным интервалом (ДИ), равным 68,5–71,5. При этом заболевания с кодами по до сих пор актуальной в России международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) M50.0 и M50.1 (поражение «межпозвоночного» диска шейного отдела с миелопатией и радикулопатией) были диагностированы за двухлетний период у 247 пациентов, в то время как код M54.2 – цервикалгия – всего у двоих. Примечательно, что на фоне последовавшей за этим оптимизацией и формулированием диагноза консилиумом в соответствии с международной практикой в этом же стационаре за два месяца было выявлено более активное использование кода M54.2 по отношению к предыдущему показателю с разностью частот –6,2% (95% ДИ –9,61...–2,78) [5].

Между тем боль оказалась настолько субъективно тягостным проявлением заболевания у описанного нами пациента, что даже присоединение характерной слабости и утомляемости, в том числе бульбарных мышечных групп, не побудило его и его лечащих врачей на первых порах сместить акцент внимания с более привычных спондилогенных причин на нервно-мышечные.

Как известно, боль не фигурирует ни в определении МГ, ни в описании ее основных клинических симптомов, ни в различных авторитетных клинических рекомендациях вплоть до последнего пересмотра. Считается, что само по себе заболевание не вовлекает ноцицептивные механизмы напрямую, однако сложно не заметить прирастающий массив публикаций, в основном представленных клиническими наблюдениями, аналогичными настоящей работе, которые свидетельствуют о важности восполнения понятий о боли в рамках МГ [6–8]. Обращает внимание, что, по данным разных авторов, болевой синдром, оцененный как самостоятельно, так и в рамках опросников качества жизни, присутствует у 50–69,7% пациентов с МГ, и примерно у трети из них (29–38%) имеет характер от умеренного до выраженного [9–12]. При этом были получены противоречивые данные о зависимости боли от тяжести МГ при использовании различных шкал и классификаций. Здесь следует подчеркнуть, что боль отдельно не учитывается в таких специально разработанных для МГ опросниках, как, например, MG-ADL (Myasthenia Gravis-specific Activities of Daily Living scale – шкала повседневной активности у пациентов с миастенией), поэтому приходится довольствоваться результатами таких универсальных инструментов, как анкеты оценки качества жизни SF-36 (Short Form-36) или EQ-5D-5L (EuroQol 5-Dimension 5-Level Health-related Quality of Life Questionnaire). Самое масштабное и свежее (на момент написания настоящего сообщения) исследование Dewilde S. с соавт. содержит информацию о том, что повседневная активность и боль/дискомфорт, оцененные по EQ-5D-5L, были параметрами, которые чаще всего упоминались в анкетах более 800 пациентов с МГ из семи стран (США, Япония,

Германия, Великобритания, Италия, Испания и Канада) как проблемные и за которыми следовали более очевидные на первый взгляд тревога/депрессия [10]. Умеренную или сильную боль/дискомфорт испытывали от 12,0% пациентов с изолированной слабостью глазодвигательных мышц – класс I по шкале тяжести MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America – Американского фонда МГ) до 52,9% с тяжелой генерализованной МГ IV класса по MGFA [10].

Еще больше заострен фокус на болезненных проявлениях МГ в различных пациентских постах, форумах и чатах, где можно встретить такие заголовки, как «My Pain Is Just as Real as My Myasthenia Gravis» («Моя боль такая же реальная, как и моя МГ») [13]. Еще двадцать лет назад на ежегодном 51-м собрании членов Американской ассоциации нейромышечной и электродиагностической медицины (AANEM) данной теме была посвящена отдельная сессия «Pain Often Overlooked in Myasthenia Gravis Patients» («Боль часто не принимается во внимание у пациентов с МГ») [14], а в 2021 г. французский L'Institut de Myologie включил в повестку своих Journées neuromusculaires (Нейромышечных дней) доклад «Myasthénie et la douleur: une avancée dans la connaissance de la maladie» («МГ и боль: шаг вперед в понимании болезни») [15].

При этом фундаментальных публикаций, способствующих пересмотру или расширению традиционных взглядов на заболевание, мало. В одной из таких работ Leon-Sarmiento F.E. с соавт. предприняли попытку обосновать, что чувствительные нарушения при МГ, которые «веками оставались незамеченными», являются следствием поражения сенсорных систем на разных уровнях от рецепторов до головного мозга, а измененная холинергическая передача нервного импульса у таких пациентов снижает регуляцию моторных, сенсорных и вегетативных функций [16]. Вместе с тем разделяемая рядом авторов клинических наблюдений точка зрения заключается в том, что мышечное напряжение, возникающее в ослабленных мышцах при МГ, приводит к постуральным нарушениям и связанной с ними мышечно-скелетной боли, наиболее ярко проявляясь применительно к аксиальной мускулатуре, в первую очередь – к мышцам шеи [17–19].

Способность человека удерживать голову в вертикальном положении обеспечивается пятью парами мышц-разгибателей шеи. Эта функция в норме одинаково малозаметна и малоизменчива с момента ее формирования на первых месяцах и до конца жизни, несмотря на то что средняя голова взрослого человека весит 5–8 кг при поддержании здоровой осанки. При наклоне головы вперед в пределах 15–60 градусов сила, которой успешно противодействуют данные мышцы, увеличивается от 27 до 60 фунтов (12,3–27,2 кг) [20]. У животных разгибатели шеи развиты еще сильнее и редко оказываются под угрозой поражения. Встречающаяся среди лиц определенных профессий (хирурги, стоматологи, парикмахеры) поза с вынужденным длительным смещением головы вперед (Forward Head Posture), которая в наши дни получила массовое распространение с развитием зависимости от смартфонов и им подобных электронных устройств, по результатам недавнего метаанализа Mahmoud N. F. с соавт. считается ответственной за формирование боли в шее, связанной с перенапряжением у взрослых и пожилых людей, но не у подростков [21]. В сочетании с сутулостью, вызванной дисбалансом в соотношении перенапряженных и ослабленных мышц-антагонистов

плечевого пояса, дальнейшее прогрессирование нарушения такой осанки известно как верхний перекрестный синдром (Upper Cross Syndrome) и имеет доказанную связь с болью (шейной, головной и лицевой), а также нарушениями глотания и дыхания, безусловно, немиастенического характера [22].

В свою очередь, вынужденная установочная флексия в шейном отделе позвоночника при нервно-мышечной патологии получила интернациональное название *Dropped Head Syndrome* (DHS) и характеризуется, как по данным литературы, так и по проявлениям у представленного нами пациента, неспособностью удерживать голову в вертикальном положении из-за слабости разгибателей шеи, преимущественно – полустистых мышц (*mm. semispinalis cervicis*) [2]. Это состояние может оказаться довольно изнурительным, причиняя физический дискомфорт и выраженные косметические и социальные неудобства. Этимология данного понятия, вероятно, имеет японское происхождение и связана с работой Miura K., который опубликовал первые описания подобных случаев в латинской транслитерации специфического японского термина «Kubisagari» на немецком языке еще в конце XIX века [23]. Л. А. Зильбер и другие советские вирусологи, направленные для борьбы с эпидемией предполагаемого японского (комариного) энцефалита на Дальний Восток в 1930-х годах и в результате открывшие миру возбудителя, лечение и профилактику клещевого энцефалита, переложили это японское выражение, описывающее один из ключевых симптомов заболевания, на русский язык как «свислая голова» или «свислая шея». Автором же его англоязычной формулировки, как ни удивительно, можно считать Н. И. Гращенкова, опубликовавшего масштабный обзор по клещевому энцефалиту в СССР в Бюллетене ВОЗ в 1964 г. [24]. Тем временем на Западе, вслед за описанием Katz A. L. и Pate D. в 1980 г. клиники «Floppy Head» при гипотиреозе, DHS получил широкое распространение в научной литературе в связи с различной нейродегенеративной (прежде всего, при болезни Паркинсона и боковом амиотрофическом склерозе), синаптической (включая МГ и синдром Ламберта–Итона) и первично мышечной патологией (воспалительные и невоспалительные миопатии, в том числе радиационного и неясного генеза – т. н. изолированная миопатия разгибателей шеи), достигнув к настоящему времени уровня «скрытой эпидемии» [25].

Собирательный портрет пациента с DHS при МГ, которая удерживает 3-е место при усредненных 12% встречаемости от всех известных причин его развития, смещен в сторону отображения пожилого (по классификации Всемирной организации здравоохранения) человека примерно равновероятной половой принадлежности с генерализованной, скорее серопозитивной, формой заболевания без убедительной связи с тимомой и аксиальной миопатией [2, 18, 25]. Не все указанные признаки в полной мере соотносятся с представленным нами случаем. Однако актуальные на сегодняшний день клинические описания содержат довольно широкую вариативность, и можно ожидать потенциальных смещений взглядов на эту редкую сочетанную патологию по мере накопления новых наблюдений.

В одном из первых клинических примеров DHS при МГ, озаглавленных Puruckhert M. с соавт. как «An unusual presenting feature of MG» («Необычное проявление МГ»), возникновение данного синдрома было описано у 78-летнего пациента с птозом, диплопией, нечеткостью речи

и проксимальной слабостью в нижних конечностях [26]. Диагноз был подтвержден лабораторно, фармакологически и электрофизиологически, а указанные симптомы, равно как и DHS, нивелировались лечением, включавшим пиридостигмин и преднизолон по общепринятой схеме.

В описании случаев и анализе литературы, ориентированной в основном на японскую популяцию пациентов, Тамаи М. с соавт. пришли к выводу, что DHS характерен для МГ с началом заболевания в возрасте >46 лет с преимущественным повышением титра антител к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) по отношению к мышечно-специфической тирозинкиназе (MuSK) в 3,5 раза [27]. Патогенетический механизм, специфичный для этого фенотипа, по мнению авторов, неизвестен, но они предположили наличие гетерогенности эпитопов АХР, проявляющейся симптоматикой DHS, связанной с возрастными факторами. Среди проанализированных пациентов преобладали женщины в пропорции 7:4, что послужило основой для еще одной гипотезы авторов, связавших такое соотношение с численным перевесом женщин-миастеников пожилого возраста в Японии [27].

Почти одновременно в ретроспективном исследовании Сих М. с соавт., включавшем 146 больных генерализованной МГ в США, было показано, что DHS проявлялся в 10 % случаев, в большей степени у пациентов мужского пола, со средним возрастом начала заболевания 59,1 года [28]. Из них у 14 человек были выявлены повышенные титры антител к АХР, а у одного – анти-MuSK антитела. У всех АХР-антителоположительных больных проявления DHS удалось купировать или уменьшить на фоне стандартной патогенетической терапии. Примечательно, что в название своей работы авторы вынесли DHS как частую особенность МГ с поздним началом (*A Frequent Feature of Late-Onset Myasthenia Gravis*).

В работе Бардакова С. Н. с соавт. было высказано предположение о том, что как принадлежность, так и обратимость DHS при МГ не связана с типом рецепторных мишеней, пропорциональна продолжительности миастенической слабости и на ранних стадиях денервационно-реиннервационного процесса проявляется только функциональной иммобилизацией паравerteбральных мышц, а аксиальная или т.н. параспинальная миопатия представляет собой уже хроническую денервацию [29]. Этим, в частности, можно объяснить особенности полученных при игольчатой ЭМГ у нашего пациента данных, не достигающих уровня миастенической миопатии, описанной у больных МГ с поздним началом, и МГ, сочетающейся с тимомой [30].

Сравнительный анализ подборки клинических случаев сочетания DHS с анти-АХР (группа 1, n=8) и анти-MuSK-МГ (группа 2, n=9) в работе Okubo S. с соавт., содержащей, вероятно, наиболее полные на сегодняшний день данные, позволил установить средний возраст пациентов первой группы равным 66 годам (разброс 54–80 лет), долю женщин в ней – 37,5 %, наличие тимомы в 25 % и достижение улучшения (ремиссии) на фоне патогенетической терапии – 87,5 %. Аналогичная оценка во второй группе показала, что она состояла исключительно из женщин, в среднем на десятилетие младшего возраста от 33 до 73 лет, у которых тимомы были выявлены в 11 % случаев, а коррекции DHS удалось достичь в 77,8 % [31]. Трактовка болевого синдрома при этом в большинстве исходных наблюдений не была приведена, хотя в ряде из них боль была

подана как очевидное следствие антеколлеса [2, 17] и даже входила в определение самого синдрома [18]. В то же время в упомянутой выше пионерской работе Puruckhert M. с соавт. DHS был охарактеризован как безболезненный признак нервно-мышечных заболеваний, проявляющихся слабостью разгибателей шеи [26]. В этой связи, возвращаясь к единственной доступной сравнительной оценке боли в рамках анкеты качества жизни SF-36, опубликованной Padua L. с соавт., следует отметить, что ее выраженность не различалась в группах пациентов, перенесших и не перенесших тимэктомию [12].

Комбинация описанных нами у пациента симптомов на фоне выявления тимомы согласуется с типичной клинической картиной АХР-положительной МГ, сочетающейся с тимомой, равно как и с МГ позднего возраста, с наличием характерной слабости мышц шеи и жевательной мускулатуры, фрагментарным бульбарным синдромом, отсроченным присоединением глазодвигательных нарушений и неполным, но быстрым ответом на патогенетическую терапию [30]. Кроме того, предположительно с тимомой связано и отмеченное нами наличие узкого диапазона между терапевтическим и холинергическим действием антихолинэстеразных препаратов (АХЭП). Оптимизацией применения пиридостигмина при этом можно считать его назначение перед едой, поскольку, с одной стороны, это способствовало поддержке функции бульбарной мускулатуры во время ее наибольшей востребованности. С другой – контролю за развитием побочных эффектов, потому что, согласно инструкции, прием пищи хотя и не уменьшает, но может отсрочить время достижения максимальной концентрации препарата, не влияя на его биодоступность.

Использование ипидакрина в симптоматическом лечении МГ не противоречит показаниям к применению, согласуется с литературными данными [33], а также не сопровождается холинергическими осложнениями, что вдобавок способствует уменьшению дозы пиридостигмина – отражает основные эффекты препарата, сочетание которых удалось успешно применить в пользу наблюдаемого нами пациента. Кроме того, способность ипидакрина эффективно участвовать в подавлении неопиоидных ноцицептивных и провоспалительных механизмов явилась дополнительным благоприятным свойством, реализованным на основании опубликованного ранее подтверждения на большой выборке пациентов с мышечно-скелетной аксиальной болью [4].

Насколько известно авторам, это первое описание клинического случая, сочетающего болезненный синдром «свислой шеи» с МГ в отечественной литературе. У пациентки с DHS и антителами к MuSK-рецепторам, описанной Бардаковым С. Н. с соавт., МГ развилась как осложнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при миелоидном лейкозе, и о болевом синдроме при этом не сообщалось [29].

По закону парных случаев в настоящем клиническом наблюдении фигурирует еще одна редкая и одновременно злободневная деталь. А именно развитие МГ после перенесенной ковидной инфекции. Известно, что бактериальные и вирусные инфекции могут быть провоцирующими факторами как для возникновения МГ, так и ухудшения ее течения, а среди вирусов, способных вызывать это заболевание, описаны вирус иммунодефицита человека, полиомелита, Эпштейна – Барра и в том числе SARS-CoV-2 [32]. При прицельном

поиске удалось даже обнаружить описание единичного кейса, сочетающего в себе все искомые переменные: DHS, боль, COVID-19 и МГ [19]. Вместе с тем отсутствие в настоящем наблюдении доказанной причинно-следственной связи с перенесенной коронавирусной болезнью, кроме утверждения самого пациента, не предоставившего подтверждающих медицинских документов, не позволяет авторам претендовать на очередную научную сенсацию в этой связи.

Заключение

Описанный случай подчеркивает гетерогенность МГ и ее способность вызывать отчетливое поражение аксиальных мышц, приводящее к феномену «свислой шеи», который, в свою очередь, ответственен за формирование нехарактерного для классического течения заболевания болевого синдрома. Эффективное патогенетическое лечение АХР-позитивной МГ в большинстве случаев приводит к купированию ее основных и связанных с ними клинических проявлений, в том числе боли. В ряде случаев применение обратимого АХЭП ипидакрина является дополнительным преимуществом в терапии подобных состояний, учитывая его сопутствующую облегчению нервно-мышечной передачи эффективность как адьювантного анальгетика в отношении дорсалгии различного генеза. Кроме того, комбинация ипидакрина с уменьшенной дозой пиридостигмина способствует нивелированию холинергического действия последнего при поддержании терапевтического эффекта. Необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания патофизиологических механизмов и оптимизации стратегий лечения немоторных проявлений у пациентов с МГ.

Список литературы / References

1. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни. М.: Медицина, 1982. 352 с. Gekht B.M., Ilyina N.A. Neuromuscular diseases. M.: Medicine, 1982. 352 p. [In Russ.].
2. Burakgazi A. Z., Richardson P. K., Abu-Rub M. Drooped head syndrome due to neuromuscular disorders: Clinical manifestation and evaluation. *Neurol. Int.* 2019; 11 (3): 8198. DOI: 10.4081/ni.2019.8198
3. Камчатнов П.П. Спондилогенные дорсалгии: тактика консервативной терапии. *Consilium Medicum.* 2007; 9 (2): 33–38. Kamchatnov P. P. Spondylogenic dorsalgia: tactics of conservative therapy. *Consilium Medicum.* 2007; 9 (2): 33–38. [In Russ.].
4. Меркулов Ю.А., Гамбург А.М., Лезина Д.С., Федорова А.Н., Онсин А.А., Меркулова Д.М. Оптимизация диагностики и лечения дорсалгии в условиях реальной клинической практики: вторичная конечная точка многоцентрового наблюдательного исследования ДОРИСС. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023; 123 (2): 1–10. [In Russ.]. DOI: 10.17116/jnevro20231230211
5. Меркулов Ю.А., Гамбург А.М., Лезина Д.С., Федорова А.Н., Онсин А.А., Меркулова Д.М. Оптимизация диагностики и лечения дорсалгии в реальной клинической практике: вторичная конечная точка многоцентрового наблюдательного исследования ДОРИСС. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023; 123 (2): 1–10. DOI: 10.17116/jnevro20231230211
6. Михайлюк И.Г. Анализ корректности диагностики причин боли в области спины в неврологическом стационаре в соответствии с международной классификацией болезней. *Нервно-мышечные болезни.* 2014; (3): 20–27. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-3-20-27
7. Михайлюк И.Г. Analysis of the correctness of diagnostics of the causes of back pain in a neurological hospital in accordance with the international classification of diseases. *Neuromuscular diseases.* 2014; (3): 20–27. [In Russ.]. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-3-20-27

Сведения об авторах

Меркулов Юрий Александрович, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли¹. ORCID: 0000-0001-7684-9834

Плиева Елизавета Азаревна, врач-невролог². ORCID: 0009-0004-8421-9153

Меркулова Дина Мироновна, д.м.н., руководитель Центра², профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования³. ORCID: 0000-0003-0368-683X

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

² Неврологический центр им. Б.М. Гехта, ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Автор для переписки: Меркулова Дина Мироновна. E-mail: dinamerk@mail.ru

Для цитирования: Меркулов Ю.А., Плиева Е.А., Меркулова Д.М. Болевой синдром, «свислая шея» и миастения гравис: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Медицинский алфавит.* 2024; (21): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-7-12>

6. Lloyd J.M., Mitchell R.G. Myasthenia gravis as a cause of facial pain. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1988; 66 (1): 45–6. DOI: 10.1016/0030-4220(88)90065-5
7. Rostedt A., Ståhlberg E. Joint pain and hyperalgesia due to pyridostigmine bromide in a patient with myasthenia gravis. *Neurology.* 2004; 62 (5): 835–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000113756.23340.2f
8. Tong O., Dellner L., Herskovitz S. Pain, Headache, and Other Non-motor Symptoms in Myasthenia Gravis. *Curr Pain Headache Rep.* 2018; 22 (6): 39. DOI: 10.1007/s11916-018-0687-3
9. Scott K.R., Kothari M.J. Self-reported Pain Affects Quality of Life in Myasthenia Gravis. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2006; 7 (3): 110–4. DOI: 10.1097/01.cnd.0000202223.39994.c0
10. Dewilde S., Philips G., Paci S., Beauchamp J., Chirali S., Quinn C., Day L., Larkin M., Palace J., Berthi-Aknin S., Claeys K.G., Muppidi S., Montegazza R., Saccà F., Meisel A., Bassez G., Murali H., Janssen M.F. Patient-reported burden of myasthenia gravis: baseline results of the international prospective, observational, longitudinal real-world digital study MyRealWorld-MG. *BMJ Open.* 2023; 13 (1): e066445. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-066445
11. Guy-Coichard C., Nguyen D.T., Delorme T., Boureau F. Pain in hereditary neuromuscular disorders and myasthenia gravis: a national survey of frequency, characteristics, and impact. *J. Pain. Symptom Manage.* 2008; 35 (1): 40–50. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2007.02.041
12. Padua L., Evoli A., Aprile I., Caliendo P., Mazza S., Padua R., Tonali P. Health-related quality of life in patients with myasthenia gravis and the relationship between patient-oriented assessment and conventional measurements. *Neurol. Sci.* 2001; 22 (5): 363–9. DOI: 10.1007/s100720100066
13. <https://myastheniagravisnews.com/columns/pain-real-as-myasthenia-gravis/>
14. <https://www.newsweek.com/articles/pain-open-overlooked-in-myasthenia-gravis-patients>
15. <https://www.institut-myologie.org/en/2021/09/12/myasthenia-gravis-a-very-often-painful-disease/>
16. Leon-Sarmiento F.E., Leon-Ariza J.S., Prada D., Leon-Ariza D.S., Rizzo-Sierra C. V. Sensory aspects in myasthenia gravis: A translational approach. *J. Neural. Sci.* 2016; 368: 379–88. DOI: 10.1016/j.jns.2016.07.014
17. D'Amelio M., Di Benedetto N., Ragonese P., Daniele O., Brighina F., Fierro B., Savettieri G. Drooped head as an unusual presenting sign of myasthenia gravis. *Neurol. Sci.* 2007; 28 (2): 104–6. DOI: 10.1007/s10072-007-0796-y
18. Drain J.P., Virk S.S., Jain N., Yu E. Drooped Head Syndrome: A Systematic Review. *Clin Spine Surg.* 2019; 32 (10): 423–429. DOI: 10.1097/BSD.0000000000000811
19. Kreinter-Rosebaum H., Moutran-Barroso H., Augusto-Forero C., Gómez-Mazuera A., Martínez-Rubio C. Drooped Head Syndrome in Myasthenia Gravis after a SARS-CoV-2 Infection. *Rev Ecuat Neurol [online].* 2023; 32 (1): 81–84. DOI: 10.46997/revneuro32100081
20. Hansraj K.K. Assessment of stresses in the cervical spine caused by posture and position of the head. *Surg Technol Int.* 2014; 25: 277–9.
21. Mahmoud N.F., Hassan K.A., Abdelmajeed S.F., Moustafa I.M., Silva A.G. The Relationship Between Forward Head Posture and Neck Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2019; 12 (4): 562–577. DOI: 10.1007/s12178-019-09594-y
22. Mujawar J.C., Sagar J.H. Prevalence of Upper Cross Syndrome in Laundry Workers. *Indian J. Occup Environ Med.* 2019; 23 (1): 54–56. DOI: 10.4103/ijoom.169_18
23. Aoki K. Short history of epidemiology for noninfectious diseases in Japan. Part 1: selected diseases and related episodes from 1880 through 1944. *J. Epidemiol.* 2007; 17 (1): 1–18. DOI: 10.2188/jea.17.1
24. Grascenkov N.I. Tick-Borne Encephalitis in the USSR. *Bull World Health Organ.* 1964; 30 (2): 187–96.
25. Gómez-Piña J.J. Characterizing Drooped Head Syndrome around neurologic disorders, the hidden epidemic of dropped head syndrome. *Int J. Res Med. Sci.* 2023; 11 (12): 4306–11. DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20233693
26. Purckhert M., Pooyan P., Dube D., Byrd R.P., Roy T.M. The dropped head sign: an unusual presenting feature of myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 2004; 14 (6): 378–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2004.01.009
27. Tamai M., Hashimoto T., Isobe T., Sato H., Daden T., Nakano T. Treatment of myasthenia gravis with dropped head: a report of 2 cases and review of the literature. *Neuromuscul Disord.* 2015; 25 (5): 429–31. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.01.014
28. Sih M., Soliven B., Mathenia N., Jacobsen J., Rezania K. Head-drop: A frequent feature of late-onset myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2017; 56 (3): 441–444. DOI: 10.1002/mus.25526
29. Бардаков С.Н., Полушин А.Ю., Царгуш В.А., Карьер П., Емельянец А.А., Лапин С.В., Мошников А.Н., Скиба Я.Б., Бельских А.Н., Кулагин А.Д. Анти-MuSK-миастения как осложнение аллогенной трансплантации. *Российский неврологический журнал.* 2022; 27 (4): 44–54. DOI: 10.30629/2658-7947-2022-27-4-44-54
30. Бардаков С.Н., Полушин А.Ю., Таргуш В.А., Карьер П., Емельянец А.А., Лапин С.В., Мошников А.Н., Скиба Я.Б., Бельских А.Н., Кулагин А.Д. Анти-MuSK myasthenia gravis as a complication of allogeneic transplantation. *Russian neurological journal.* 2022; 27 (4): 44–54. [In Russ.]. DOI: 10.30629/2658-7947-2022-27-4-44-54
31. Sanadze A.G., Sidnev D.V., Galkina O.I., Kasatkina L.F., Davydova T.V., Rudnichenko V.A. Миастеническая миопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2007; 107 (9): 11–16. Sanadze A.G., Sidnev D.V., Galkina O.I., Kasatkina L.F., Davydova T.V., Rudnichenko V.A. Myasthenic myopathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2007; 107 (9): 11–16. [In Russ.].
32. Okubo S., Kainaga M., Tokushige S., Uchibori A., Oishi C., Hirano T., Ichikawa Y. Dropped head syndrome in anti-MuSK antibody-positive myasthenia gravis with possible concurrent axial myopathy. *Clin. Exp. Neuroimmunol.* 2024. DOI: 10.1111/cen3.12782
33. Mincă A., Mincă D.I., Calinoiu A.L., Gheorghiu V., Popescu C.C., Rusu A., Cristea A.M., Mincă D.G. Myasthenia Gravis Triggered by a COVID-19 Infection: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2024; 16 (5): e59538. DOI: 10.7759/cureus.59538
34. Гехт Б.М. Неиромидин в лечении заболеваний периферического нейромоторного аппарата. *Доктор.Ру.* 2003; 2: 3. Gekht B.M. Neiromidin in the treatment of diseases of the peripheral neuromotor apparatus. *Doctor.Ru.* 2003; 2: 3. [In Russ.].

Статья поступила / Received 08.08.2024

Получена после рецензирования / Revised 14.09.2024

Принята к публикации / Accepted 16.09.2024

About authors

Merkulov Yuriy A., DM Sci (habil.), chief researcher at the Laboratory of Fundamental and Applied Problems of Pain¹. ORCID: 0000-0001-7684-9834

Plieva Elizaveta L., neurologist². ORCID: 0009-0004-8421-9153

Merkulova Dina M., DM Sci (habil.), head of the Center², professor at Dept of Neurology at the Institute of Professional Education³. ORCID: 0000-0003-0368-683X

¹ Scientific Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

² B.M. Gekht Neurology center, Central clinical hospital «RZD-Medicine», Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Corresponding author: Merkulova Dina M. E-mail: dinamerk@mail.ru

For citation: Merkulov Yu. A., Plieva E.L., Merkulova D.M. Pain syndrome, "drooped head" and myasthenia gravis: a case report and literature review. *Medical alphabet.* 2024; (21): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-7-12>

