

Синдром Ламберта – Итона, ассоциированный с мелкоклеточным раком легкого: клинический случай и диагностические аспекты

Д. М. Меркулова^{1,2,3}, Д. С. Лезина¹, А. Н. Федорова³, Е. Л. Плиева¹, Е. А. Полянская¹, Ю. А. Меркулов⁴

¹ Неврологический центр им. Б. М. Гехта ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ Центр компетенций «Нервно-мышечные заболевания» МЕДСИ, Москва, Россия

⁴ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор современной литературы, посвященный паранеопластическому синдрому Ламберта – Итона (СЛИ). Приведено описание клинического случая, иллюстрирующего типичный комплекс диагностических трудностей при СЛИ: начальное ошибочное отнесение симптоматики к миастении гравис, отсутствие эффекта от антихолинэстеразной терапии, необходимость целенаправленного выявления феномена «вбрасывания» и опоры на данные высокочастотной ритмической стимуляции в комплексной оценке электрофизиологической картины. Подчеркнуто, что подозрение на паранеопластический СЛИ позволяет проводить настойчивый, повторный онкопоиск даже при отрицательных первичных результатах визуализации, поскольку неврологическая симптоматика может манифестировать за несколько месяцев до верификации опухолевого процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Ламберта – Итона, миастения гравис, электронейромиография, ритмическая стимуляция, инкремент, паранеопластический синдром, мелкоклеточный рак легких.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lambert – Eaton syndrome associated with small cell lung cancer: a case report and diagnostic insights

D. M. Merkulova^{1,2,3}, D. S. Lezina¹, A. N. Fedorova³, E. L. Plieva¹, E. A. Polyanskaya^{1,3}, Yu. A. Merkulov⁴

¹ B. M. Guekht Neurology Center, Central Clinical Hospital "RZhD-Medicine", Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ MEDSI Center of Excellence for Neuromuscular Diseases, Moscow, Russia

⁴ Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

SUMMARY

The article presents a review of the current literature on paraneoplastic Lambert-Eaton syndrome (LES). A case report is provided, illustrating typical diagnostic challenges: initial misclassification as myasthenia gravis, lack of response to acetylcholinesterase therapy, the need to identify the «warm-up» phenomenon and rely on high-frequency repetitive nerve stimulation in the comprehensive electrophysiologic assessment of LES. It emphasizes that sustained oncologic screening is warranted when LEMS is suspected, even if initial imaging is negative, because neurological symptoms can precede tumor detection by months.

KEYWORDS: Lambert – Eaton Syndrome, myasthenia gravis, electroneuromyography, repetitive nerve stimulation, increment, paraneoplastic syndrome, small-cell lung cancer.

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

Введение

Синдром Ламберта – Итона (СЛИ) относится к аутоиммунным заболеваниям. В основе патогенеза СЛИ в 85–90% случаев лежит выработка антител (АТ) к потенциал-зависимым кальциевым каналам (ПЗКК) P/Q и N-типов, расположенным на пресинаптических терминалях периферических нервов. Антитела блокируют приток кальция в терминаль, что приводит к подавлению высвобождения ацетилхолина (АХ) из пресинаптической мембраны в синаптическую щель и нарушению нервно-мышечной передачи [1–3].

В связи с заинтересованностью синапса СЛИ традиционно относят к миастеническим синдромам, однако не все исследователи придерживаются этого мнения, поскольку основные клинические и нейрофизиологические проявления этого заболевания и миастении гравис (МГ) имеют

принципиальные различия, и в современной классификации СЛИ рассматривается как отдельная нозология с индивидуальными патогенетическими характеристиками [4, 5].

По данным большинства авторов, в 50–70% случаев СЛИ развивается как паранеопластический синдром вследствие «ложного» иммунного ответа на антигены злокачественной опухоли [1, 2, 6]. Наиболее часто ассоциированным с СЛИ новообразованием является мелкоклеточный рак легких (МКРЛ) (до 80% наблюдений), реже – другие карциномы легких, рак предстательной железы, рак желудка, тимомы и лимфопролиферативные заболевания [1–4, 6–9]. Важно подчеркнуть, что неврологические нарушения в отдельных случаях появляются задолго до выявления новообразования [10, 11].

СЛИ относится к редким заболеваниям, и его диагностика, как правило, вызывает значительные сложности у практических врачей. Это отражается в широкой вариативности выявления СЛИ по данным разных авторов: от 1/250 000 до 1/333 300 случаев по всему миру, или от 2,8 до 3,8 на миллион подтвержденных или вероятных случаев [10]. Несколько чаще болеют мужчины (60–75%). Возраст дебюта заболевания, по данным различных исследований, также разнообразен, но наиболее часто ему подвержены пациенты после 40–60 лет [4, 9, 10].

История изучения данного заболевания ведет свое начало с 50-х годов XX века. В 1953 г. Anderson H. J. впервые представил клинический случай пациента со слабостью в конечностях, злокачественным новообразованием легких с регрессом симптомов после удаления опухоли. Годом позже Heathfield K. W. и Williams J. R. отметили прогрессирующую слабость бедер у пациента с верифицированным впоследствии МКРЛ. В 1956 г. Lambert E. H. сначала описал шестерых больных с «миастеноподобным» синдромом и МКРЛ, а через год совместно с Eaton L. M. детализировал клинические характеристики заболевания: проксимальную мышечную слабость с временным нарастанием силы после произвольного напряжения, угнетение сухожильных рефлексов, сухость кожных покровов, а также инкремент амплитуды дистального М-ответа при высокочастотной ритмической стимуляции локтевого нерва в области запястья [1–3], после чего это заболевание получило их имена.

К характерным клиническим проявлениям СЛИ относится триада симптомов:

1. Проксимальная мышечная слабость, чаще в нижних конечностях и тазовом поясе: пациенты испытывают сложности при подъеме, спуске по лестнице, походка приобретает характер «утиной». Иногда слабость отмечается и в проксимальных отделах верхних конечностей, но она, как правило, менее выражена в сравнении со слабостью в ногах [1, 6, 12, 13]. Вовлечение мышц также, как правило, симметричное.
2. Дисфункция вегетативных нервов с формированием синдрома Шегрена, или «сухого синдрома», в виде нарушения потоотделения, сухости кожных покровов и слизистых, в том числе «синдрома сухого глаза», недостаточности слюноотделения, ощущения металлического привкуса во рту, запоров, ортостатической гипотензии, импотенции, нарушения мочеиспускания [1, 2, 12, 13].
3. Снижение или выпадение сухожильных рефлексов [1–3, 7, 13].

При этом уникальным и диагностически значимым клиническим проявлением заболевания является так называемый синдром вбавывания: уменьшение выраженности слабости на фоне физической нагрузки. Так, при исходном значительном затруднении подъема из положения сидя повторные попытки приводят к облегчению выполнения задания. К характерным феноменам относится также симптом Ламберта, или тест с рукопожатием, при котором пациент пожимает руку врача: в начале теста сила рукопожатия пациента снижена, но затем, в течение первых нескольких секунд, нарастает до нормальной силы [1–4]. Подобное наблюдается и в отношении сухожильных

рефлексов, проявляющих тенденцию к восстановлению после статического напряжения мышц, сухожилия которых участвуют в формировании данного рефлекса.

В редких случаях в клинической картине может отмечаться нединамичный птоз верхнего века, выраженность которого, как правило, бывает минимальной. Другие расстройства, характерные для МГ (глазодвигательные, бульбарные, дыхательные нарушения), встречаются крайне редко в описании отдельных исследователей и только на поздних стадиях патологического процесса [9, 10]. При этом необходимо учитывать, что затруднения глотания и артикуляции могут быть обусловлены недостаточным количеством слюны вследствие вегетативных нарушений при СЛИ. Проба с неостигмина метилсульфатом (Прозерином) дает отрицательный или сомнительный результат, т. е. не имеет «драматического эффекта», характерного для МГ [10]. Приблизительно у 10% пациентов описана мозжечковая симптоматика [9, 10].

Ключевым параклиническим методом диагностики СЛИ является электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование, базирующееся на анализе результатов ритмической стимуляции, который также опирается на оценку феномена «вбавывания». В серии нанесения в проекции двигательного нерва повторяющихся электрических стимулов высокой частоты (40–50 Гц) у пациентов с СЛИ происходит значительное увеличение исходно низкой амплитуды М-ответа (инкремент). Он определяется отношением амплитуды последнего М-ответа в серии к первому и может достигать 300–500%, при этом диагностически значимым считается прирост более 60% [1–3, 14, 15].

Также для СЛИ характерен феномен посттетанического (или постактивационного) облегчения. Данный феномен оценивается путем сравнения амплитуды М-ответа, полученного непосредственно (в течение 10 секунд) после тетанической стимуляции (20–50 Гц), или максимального произвольного усилия с исходным показателем. При СЛИ повышение амплитуды М-ответа может составлять более 100%. Спустя 2–4 минуты после нагрузки наблюдается фаза посттетанического (постактивационного) истощения, характеризующаяся снижением амплитуды М-ответа ниже исходного уровня, однако не столь выраженная, как при МГ, что также является важным диагностическим маркером нарушения пресинаптической передачи, патогномоничного для СЛИ [14, 15].

Для результатов ЭНМГ-исследования моторных волокон периферических нервов, как указывалось выше, характерно снижение амплитуды М-ответов при сохранной скорости проведения возбуждения (СРВ). При исследовании сенсорных волокон показатели СРВ и амплитуда S-ответа обычно остаются интактными. Однако при этом необходимо учитывать, что, поскольку СЛИ, как правило, является следствием паранеопластических состояний, параметры ЭНМГ могут изменяться по невритическому типу в результате развития сопутствующей паранеопластической полиневропатии [2, 10, 11].

При игольчатой электромиографии (ЭМГ) потенциалы двигательных единиц (ПДЕ) варьируют от нормальной до значительно сниженной длительности. Патологическая спонтанная активность мышечных волокон в виде потенциалов фибрилляций (ПФ) и положительных острых волн (ПОВ), а также спонтанная активность двигательных единиц (потенциалы фасцикуляций – ПФц) не регистрируются [14, 15].

Максимальное произвольное усилие показывает полный интерференционный паттерн [15].

При ЭМГ одиночного мышечного волокна наблюдается патологическое увеличение джиттера (вариабельности межпотенциального интервала) и блокады отдельных мышечных потенциалов [10, 11].

Серологическим подтверждением диагноза служит определение антител к ПЗКК Р/Q-типа. Однако их наличие не является специфичным для СЛИ, так как оно может быть связано с рядом других аутоиммунных неврологических нарушений [1, 6, 13, 16].

Этиотропная терапия СЛИ включает применение глюкокортикостероидов, иммуносупрессантов, плазмафереза и внутривенного введения иммуноглобулинов. Одновременно назначают симптоматическое лечение, направленное на улучшение нервно-мышечной передачи [1, 6, 10, 12]. Ранее для коррекции холинергических нарушений применялся гуанидин, облегчающий высвобождение АХ за счет увеличения длительности потенциала действия в терминалях двигательных нервов. Однако этот препарат обладает высокой токсичностью и выраженными побочными эффектами со стороны костного мозга, печени и почек, в связи с чем в настоящее время практически не используется [1, 7].

В мировой практике препаратом выбора для симптоматической терапии СЛИ является 3,4-диаминопиридин (амифампиридин), который облегчает высвобождение АХ, блокируя вольтаж-зависимые калиевые каналы пресинаптической мембраны [7, 10, 12, 15]. Однако в Российской Федерации данный препарат не зарегистрирован и недоступен для широкого применения. Альтернативой является фампиридин, зарегистрированный для улучшения ходьбы при рассеянном склерозе, но его эффективность при СЛИ значительно ниже [7].

В арсенале отечественных неврологов для симптоматической терапии СЛИ давно изучен ипидакрин – антихолинэстеразный (АХЭ) препарат с дополнительным механизмом блокады калиевых каналов. Показано, что применение ипидакрина у больных СЛИ в дозе 120 мг/сут в течение 4 недель приводит к увеличению силы мышц и улучшению проведения возбуждения по нервным волокнам [17]. Наряду с блокадой холинэстеразы ипидакрин удлинняет период возбуждения в пресинаптическом волокне, обеспечивая высвобождение большего количества квантов АХ в синаптическую щель, что клинически проявляется регрессом мышечной слабости. Дополнительным преимуществом является уменьшение выраженности вегетативных расстройств («сухого синдрома») благодаря восстановлению холинергической нейротрансмиссии. При наличии вовлечения постсинаптической мембраны (выраженный декремент амплитуды М-ответа при низкочастотной стимуляции) возможно дополнительное назначение пиридо-стигмина бромидом, однако его эффективность при СЛИ значительно уступает ипидакрину [17].

В связи с частым развитием СЛИ на фоне злокачественных новообразований в первую очередь необходимо проведение тщательного диагностического обследования внутренних органов (онкопоиск). Приоритетным методом исследования является КТ и/или МРТ органов грудной клетки (ОГК), поскольку, как было подчеркнуто выше, СЛИ

наиболее часто ассоциирован с МКРЛ. При первичном отрицательном результате рекомендуется проводить повторные обследования каждые 4–6 месяцев в течение двух лет, поскольку неврологические проявления паранеопластического синдрома могут на несколько месяцев или лет предшествовать выявлению самой опухоли [6, 7, 13]. Лечение в таких случаях должно быть комплексным и направленным как на коррекцию аутоиммунного пресинаптического процесса, так и на противоопухолевую терапию [1, 2, 6, 8, 18].

Клинический случай

Мужчина 51 года обратился в Неврологический центр им. Б. М. Гехта с направительным диагнозом миастении (до обращения в Центр наблюдался по месту жительства, где данный диагноз был установлен, назначено лечение пиридостигмина бромидом и калия оротатом без терапевтического эффекта). Пациент категорически отрицал сопутствующие заболевания. При прицельном расспросе указывал на многолетний стаж курения с интенсивностью до 2 пачек сигарет в день. На момент обращения он предъявлял жалобы на слабость в конечностях, особенно в ногах, в виде значительных затруднений при ходьбе, наибольшим образом проявляющихся при подъеме и спуске с лестницы, выраженную, больше к вечеру, утомляемость и нечеткость зрения.

Из анамнеза: считал себя больным около трех месяцев. Сам пациент и его супруга убедительно указывали на неуклонное прогрессирование ухудшения состояния за этот период. Начало заболевания связывали с перенесенной ОРВИ-инфекцией и стрессовой ситуацией.

При обращении на руках имелись результаты обследований:

- МРТ головного мозга: картина мультифокальной очаговой дисциркуляторной дистрофии, смешанной гидроцефалии;
- АТ к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) – 0,72 нмоль/л (норма не более 0,45 нмоль/л);
- КТ ОГК без контрастного усиления – патологии легких, образований тимуса выявлено не было;
- общий анализ крови: увеличение СОЭ до 34 мм/ч, глюкоза – 4,21 ммоль/л, АСТ – 19 Ед/л, АЛТ – 17 Ед/л.

При осмотре: состояние средней тяжести. Кожные покровы с землистым оттенком, выглядел похудевшим (со слов пациента за последние месяцы похудел более чем на 5 кг). АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС – 78 уд/мин, ЧДД – 17/мин. В неврологическом статусе обращали на себя внимание элементы дизрафического статуса (глубоко посаженные глаза, истонченные веки, О-образное искривление ног). Движения глазных яблок были несколько несодружественными, с недоведением левого глазного яблока кнаружи, с ощущением расплывчатости предметов. Отмечался птоз левого верхнего века без убедительной динамичности. Слабости мимической мускулатуры, в том числе круговых мышц глаз и рта, не было (сила 5 баллов), бульбарного синдрома не было: голос был звонкий, четкий, изменения тембра голоса, дизартрии при речевой нагрузке (счете до 50) не отмечалось. Сухожильные рефлексы: карпорадиальные, а также рефлексы с бицепса, трицепса и коленные были торпидными,

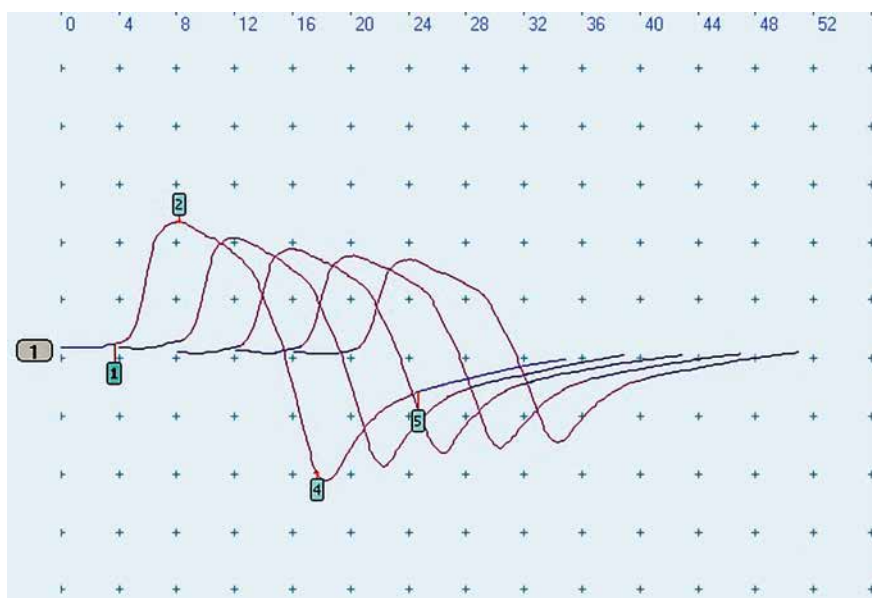


Рисунок 1. Ритмическая стимуляция с частотой 3 Гц дельтовидной мышцы, декремент амплитуды (1–5) – 21 %

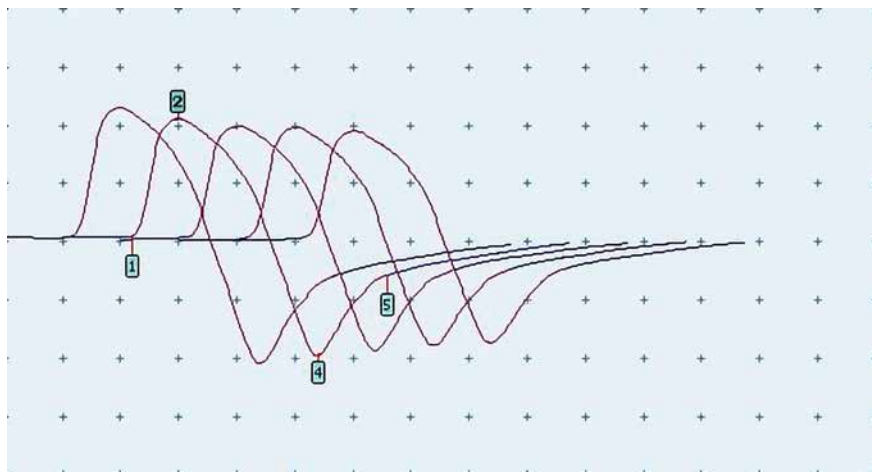


Рисунок 2. Ритмическая стимуляция с частотой 3 Гц дельтовидной мышцы после проведения прозеринового пробы, декремент амплитуды (1–5) – 17 %

ахилловы рефлексы не вызывались. Сила в проксимальных мышцах рук 4,5–5 баллов, в кистях – 5 баллов; в ногах: в проксимальных мышцах – 3,5–4 балла (из положения «на корточках» поднимался с усилием, с опорой на руку, походка с элементами «утиной»); в дистальных мышцах ног – сила 5 баллов (уверенно стоял на пальцах и на пятках). Клинически синдрома патологической мышечной утомляемости выявлено не было.

Было проведено исследование декремент-теста (ДТ): при ритмической стимуляции подмышечного нерва частотой 3 имп/с и отведении потенциала с дельтовидной мышцы отмечался декремент амплитуды пятого М-ответа к первому – 21 % (норма не более 10 %) (рис. 1).

С целью проверки обратимости синаптического дефекта в ответ на введение АХЭ препаратов больному была проведена «прозериновая проба» (прозерин 2,0 + атропин 0,3 п/к). При осмотре через 50 мин после инъекции изменения неврологического статуса не произошло – проба была расценена как отрицательная. Декремент при повторном исследовании дельтовидной мышцы существенно не изменился – 17 % (рис. 2).

При этом холинэргических нарушений (диареи, урчания в животе, саливации) не было.

Совокупность полученных данных свидетельствовала о том, что у пациента имели место отдельные клинико-нейрофизиологические проявления нарушения нервно-мышечной передачи (жалобы на слабость, птоз, элементы глазодвигательных нарушений с нечеткостью зрения, положительный результат ДТ и слабopоложительный титр АТ к АХР), однако при отсутствии динамичности симптоматики и реакции на прозерин, что свидетельствовало против МГ. С учетом дизрафических черт и арефлексии была предположена версия о митохондриальной патологии с герeditарным синаптическим дефектом. В этой связи больному была проведена игольчатая ЭМГ: исследованы левая четырехглавая и правая дельтовидная мышцы. Признаков патологической перестройки параметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) выявлено не было, средняя длительность и амплитуда ПДЕ соответствовали возрастной норме, миопатического паттерна не отмечалось, разнокалиберность ПДЕ и спонтанная активность мышечных волокон отсутствовала, что противоречило версии о митохондриальной миопатии и подтверждало изолированный характер поражения нервно-мышечного синапса (рис. 3).

Несмотря на указания пациента на слабость, нарастающую при нагрузке к вечеру, характерную для МГ,

пересмотр его истории болезни позволил выделить следующие ключевые моменты: слабость в бедрах, арефлексию, потерю веса, ускорение СОЭ, в связи с чем было высказано предположение о паранеопластическом СЛИ, тем более что при повторном анализе соматического статуса было обращено внимание на умеренную сухость кожных покровов с гиперкератозом стоп, и при прицельном расспросе пациент указывал на длительный анамнез курения и появление запоров в течение последних месяцев. Больному была проведена проба на «вработывание силы»: было предложено сделать 10 приседаний из положения на корточках. Первые приседания он выполнял с трудом, используя опору на руки, однако начиная с 6–7-го приседания наступило заметное облегчение. При повторной оценке сухожильных рефлексов в покое коленный рефлекс вновь был значительно снижен, однако после напряжения четырехглавой мышцы бедра (удержание ноги, разогнутой в коленном суставе прямо перед собой в течение 20 секунд в положении сидя на стуле) рефлекс существенно оживлялся, что указывало на феномен «вработывания рефлекса», характерный для СЛИ. Проба Ламберта была слабopоложительной.

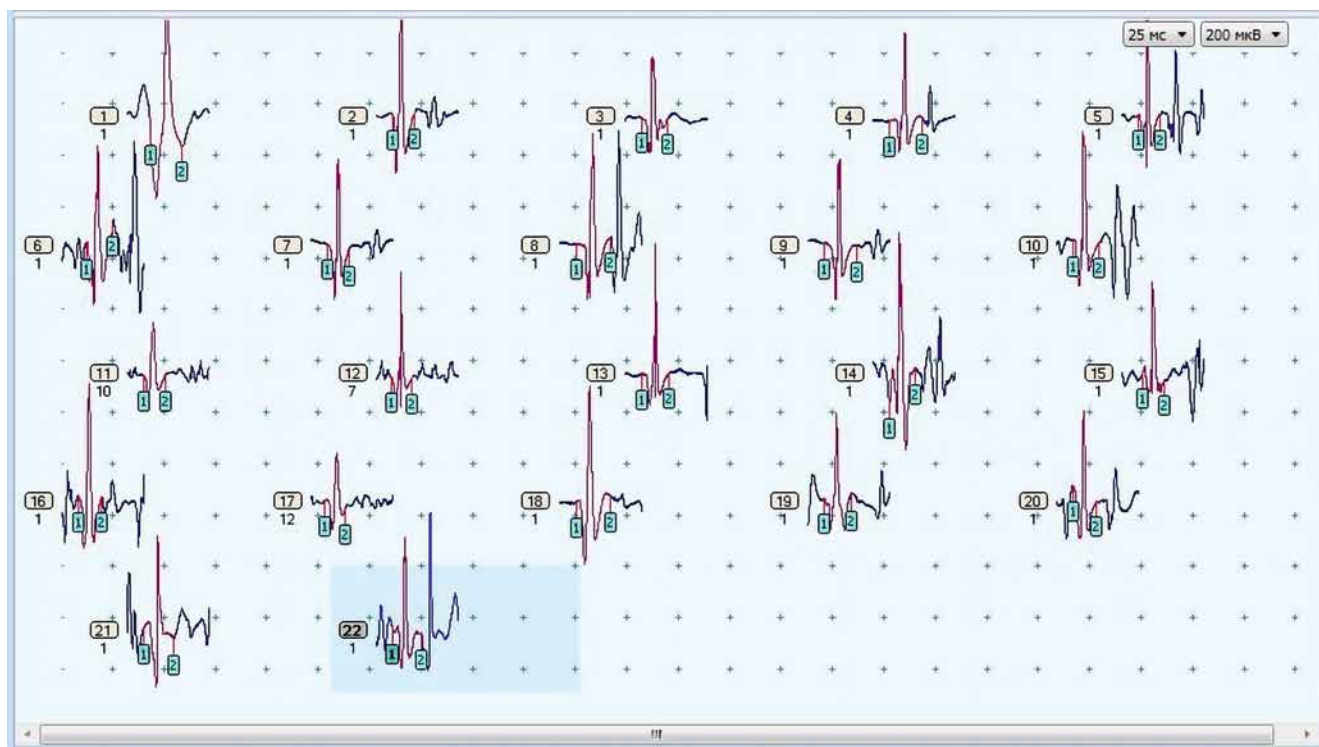


Рисунок 3. ЭМГ четырехглавой мышцы бедра, средняя длительность и амплитуда ПДЕ

В этой связи пациенту была проведена ритмическая стимуляция локтевого нерва в дистальной точке (на запястье) с частотой 50 Гц (тетанизация) с исследованием мышцы, отводящей мизинец, где был получен значительный инкремент амплитуды М-ответа +390 %, что позволило подтвердить диагностику СЛИ (рис. 4).

Полученные результаты дали основание для назначения патогенетической иммуносупрессивной терапии: преднизолон в дозе 80 мг (из расчета 1 мг/кг массы тела) перорально в один прием через день. Параллельно был начат курс симптоматического лечения ипидакрином, а также препаратами антиоксидантного, нейротрофического и метаболического действия.

В связи с сохраняющейся онконастороженностью больному была проведена повторная КТ ОГК с контрастированием. КТ-картина характеризовалась наличием признаков лимфаденопатии средостения и надключичной области, на основании чего была проведена биопсия лимфоузлов с выявлением роста солидно-альвеолярной опухоли неясного генеза наряду с неполной инволюцией тимуса. Пациент был направлен под наблюдение онкологов. Повторное дообследование спустя семь месяцев позволило визуализировать злокачественное новообразование легких при очередной КТ ОГК и установить его морфологическую природу при биопсии – МКРЛ, по поводу которого больному был начат курс химиотерапии.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует типичную «диагностическую ловушку», когда начальное

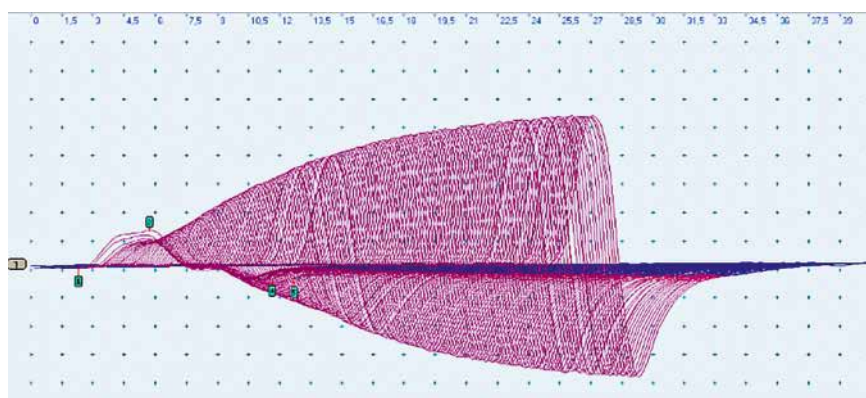


Рисунок 4. Тетанизация с частотой 3 Гц 152 стимула мышцы, отводящей мизинец, декремент амплитуды М-ответа (1–5) – 30 %, инкремент (1–152) – 390 %

сочетание одностороннего птоза и жалоб на слабость трактуется как МГ и приводит к назначению АХЭ-терапии без эффекта. Аналогичный сценарий ошибочной первичной диагностики миастении описан Рушкевич Ю. Н. и соавт. (2023), где у пациента с проксимальной слабостью и птозом лишь отсутствие ответа на АХЭ-препараты и последующая ЭНМГ позволили установить диагноз СЛИ [1].

Отсутствие объективных признаков патологической утомляемости при тестах на повторные движения, отрицательная прозерина проба на фоне умеренного декремента (21 %) позволили обоснованно отказаться от диагноза МГ. Похожую ситуацию описывают Иванисова А. В. и соавт. (2018), подчеркивая, что при СЛИ возможно сочетание умеренного декремента с пограничными титрами АТ к АХР и отсутствием клинического эффекта от введения неостигмина. Это должно настораживать в пользу пресинаптического дефекта нервно-мышечной передачи, а не постсинаптического, как при МГ [4].

Наличие дизрафических черт и торпидности сухожильных рефлексов первоначально наводило на мысль о наследственной митохондриальной миопатии с синаптическим компонентом, однако игольчатая ЭМГ (нормальные параметры ПДЕ, отсутствие миопатического паттерна) не подтвердила эту гипотезу. Сходное диагностическое расхождение между предполагаемой миопатией и реальным пресинаптическим нарушением описано Alhammad R. M. и соавт. (2024) в серии из шести пациентов с СЛИ, где окончательный диагноз устанавливался только после проведения специализированной стимуляционной ЭНМГ и исключения миопатии по данным ПДЕ [11].

Пересмотр анамнеза (длительное курение, потеря веса, ускорение СОЭ), землистый оттенок кожи и выраженная проксимальная слабость в ногах с элементами «утиной» походки позволили заподозрить паранеопластический генез и интерпретировать СЛИ как возможный первый маркер онкологического процесса. В серии Abenroth D. C. и соавт. (2017) на когорте ветеранов США было показано, что у значительной части больных СЛИ (преимущественно курящих мужчин старше 50 лет) неврологические симптомы предшествуют выявлению МКРЛ, а потеря массы тела и лабораторные показатели воспаления выступают ранними косвенными признаками паранеопластического процесса [6].

Выявление феномена «вработывания» мышечной силы и сухожильных рефлексов (облегчение подъема после серии приседаний, восстановление коленных рефлексов после изометрического напряжения) стало поворотным диагностическим моментом, указывающим на пресинаптический дефект, характерный для СЛИ. Классическое описание этого признака дано еще Lambert E. H. и Eaton L. M., а современные обзоры Giannopoulos M. P. и соавт. (2021) подчеркивают, что «симптом вработывания» и тест с рукопожатием Ламберта являются одними из наиболее специфичных клинических маркеров пресинаптического миастенического синдрома по сравнению с миастенией [8].

Нейрофизиологически у нашего пациента сочетались умеренный декремент при стимуляции частотой 3 Гц и выраженный инкремент (+390%) после тетанизации, что полностью соответствует «классическому» паттерну СЛИ, описанному еще в ранних работах Lambert E. H. и в последующем подтвержденному в клинических руководствах и обзорах [2, 8, 9, 12]. Alhammad R. M. и соавт. (2024) показали, что именно сочетание умеренного декремента с выраженным инкрементом и феноменом посттетанического облегчения обладает наибольшей диагностической ценностью для дифференциации СЛИ от МГ и других нарушений нервно-мышечной передачи [11].

У описываемого пациента «сухой синдром» (сухость кожи, гиперкератоз стоп, склонность к запорам) был выражен слабо, что укладывается в спектр variability вегетативных нарушений при СЛИ. В обзорной работе Санадзе А. Г. и соавт. (2008) подчеркивается, что, хотя вегетативные симптомы (сухость слизистых, запоры, ортостатическая гипотензия, импотенция) встречаются часто, на ранних этапах они могут быть стертыми и не доминировать в клинической картине, что не исключает диагноз СЛИ [2].

Положительный клинический ответ на преднизолонотерапию согласуется с наблюдениями Abenroth D. C.

и соавт. (2017), показавших, что у части больных СЛИ иммуносупрессия (кортикостероиды, азатиоприн) улучшает мышечную силу и качество жизни, особенно на фоне успешного противоопухолевого лечения [6].

Ключевым аспектом данного наблюдения являются онкологическая настороженность и настойчивый повторный онкопоиск. Несмотря на исходно нормальную КТ ОГК, последующая КТ с контрастированием выявила лимфаденопатию средостения, а через 7 месяцев был диагностирован МКРЛ. Похожий клинический сценарий описан Zang R. R. и соавт. (2015): у пациента с СЛИ МКРЛ был выявлен лишь при повторных КТ-исследованиях спустя несколько месяцев после дебюта неврологических симптомов, что подчеркивает необходимость серийного онкоскрининга при серонегативном начале болезни по визуализации [14].

Следует отметить, что ограничением нашего наблюдения явилось отсутствие определения АТ к ПЗКК Р/Q-типа, которые вносят дополнительный вклад в серологическую верификацию СЛИ, хотя и не являются строго специфичными для данного синдрома.

Таким образом, представленный клинический случай подчеркивает необходимость:

- учитывать высокую частоту начальной ошибочной диагностики миастении при СЛИ;
- целенаправленно искать феномен «вработывания» и использовать высокочастотную ЭНМГ для его верификации;
- проводить настойчивый, многократный онкопоиск у пациентов с подтвержденным или вероятным СЛИ.

Такой подход согласуется с современными рекомендациями по ведению пациентов с данным редким нервно-мышечным заболеванием и позволяет своевременно выявлять ассоциированный с ним паранеопластический процесс и начинать патогенетическую противоопухолевую терапию.

Список литературы / References

1. Рущкевич Ю. Н., Труханов И. С., Павловская Т. С. и др. Миастенический синдром Ламберта-Итона: собственное клиническое наблюдение, обзор литературы. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2023; 13(4):497–508. Rushkevich Yu. N., Trukhanov I. S., Pavlovskaya T. S. et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: own clinical observation, literature review. *Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe*. 2023; 13(4):497–508. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/Pl.2023.13.4.045>
2. Санадзе А. Г., Сиднев Д. В., Шчербакова Н. И. и др. Миастенический синдром Ламберта – Итона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2008; 108(3):4–10. Sanadze A. G., Sidnev D. V., Shcherbakova N. I. et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008; 108(3):4–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171175177-80>
3. Габрусская Т. В., Корниенко Е. А., Ревнова М. О. и др. Клиническое наблюдение развития миастенического синдрома Ламберта – Итона у пациентки с тяжелым течением язвенного колита. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2024; 103(2):102–106. Gabrusskaya T. V., Kornienko E. A., Revnova M. O. et al. Clinical observation of the development of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in a patient with severe ulcerative colitis. *Pediatrics im. G. N. Speransky*. 2024; 103(2):102–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-2-102-106>
4. Иванисова А. В., Заболотских Н. В., Хатке Ю. А. и др. Диагностические возможности исследования состояния нервно-мышечной передачи при миастении и миастенических синдромах. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1):155–162. Ivanisova A. V., Zabolotskikh N. V., Khafkhe Yu. A. et al. Diagnostic capabilities of studying the state of neuromuscular transmission in myasthenia and myasthenic syndromes. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018; 25(1):155–162. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-155-162>
5. Шчербакова Н. И., Пикин О. В., Рудниченко О. В. и др. Случай миастенического синдрома Ламберта – Итона на фоне бессимптомной мелкоклеветочной карциномы легких. *Неврологический журнал*. 2024; 2(2):11–17. Shcherbakova N. I., Pikin O. V., Rudnichenko O. V. et al. A case of Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with asymptomatic small cell lung carcinoma. *Neurological journal*. 2024; 2(2):11–17. (In Russ.). УДК: 616.747/748-009.17-06:616.24-006.04-03
6. Abenroth D. C., Smith A. G., Greenlee J. E. et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Epidemiology and therapeutic response in the national veterans affairs population. *Muscle Nerve*. 2017; 56(3):421–426. <https://doi.org/10.1002/mus.25520>

7. Ivanovski T., Miralles F. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: early diagnosis is key. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2019; 9: 27–37. <https://doi.org/10.2147/DNND.S192588>
8. Giannoccaro M.P., Avoni P., Liguori R. Presynaptic paraneoplastic disorders of the neuromuscular junction: an update. *Brain Sci.* 2021; 11 (8): 1035.
9. Huddleston A., Nichols L. Educational Case: Lambert-Eaton syndrome. *Acad Pathol.* 2022; 9: 100021. <https://doi.org/10.3390/brainsci11081035>
10. Titulaer M.J. et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2021; 20 (10): 848–860. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70245-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70245-9)
11. Alhammad R.M., Alsamlan Y., Alneseyan R. et al. Clinical presentations, electrophysiologic features, and long-term follow-up in Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a series of six patients. *Front Neurol.* 2024; 15: 1525155. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1525155>
12. Varon M.C., Dimachkie M.M. Diagnosis and treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Pract Neurol.* 2024; 26–29. <https://practicalneurology.com/diseases-diagnoses/neuromuscular/diagnosis-and-treatment-of-lambert-eaton-myasthenic-syndrome/32113/>
13. Graus F. et al. Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2022; 18 (5): 295–308. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3282f189dc>
14. Zang R.R., Han T., Guo F. et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome in a patient with small-cell lung cancer: a case report. *Oncol Lett.* 2015; 10 (3): 1339–1342. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3473>
15. Hulsbrink R., Hashemolhosseini S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical update. *Ther Adv Neurol Disord.* 2023; 16: 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.06.031>
16. Maddison P. SOX1 antibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022; 93 (3): 287–293. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06769>
17. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И. Применение нейромидина в лечении заболеваний периферической нервной системы. *Нервные болезни.* 2003; (3): 17–18. Sanadze A.G., Kasatkina L.F., Samoilov M.I. Use of Neuromidin in the Treatment of Peripheral Nervous System Diseases. *Nervous Diseases.* 2003; (3): 17–18. (In Russ.).
18. Wirtz P.W., Kuks J.B., Wintzen A.R. Presynaptic paraneoplastic disorders of the neuromuscular junction: an update. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2001; 145 (2): 57–61.

Статья поступила / Received 08.02.2026

Получена после рецензирования / Revised 15.02.2026

Принята в печать / Accepted 17.02.2026

Сведения об авторах

Меркулова Дина Мееровна, д.м.н., руководитель^{1,3}, проф. кафедры нервных болезней². ORCID: 0000-0003-03680-683x

Лезина Диана Сергеевна, врач-невролог, врач функциональной диагностики¹. ORCID: 0000-0001-7552-4720

Федорова Алсу Назибовна, врач-невролог³. ORCID: 0000-0003-0664-1442

Плиева Елизавета Лазаревна, врач-невролог¹. ORCID: 0009-0004-8421-9153

Полянская Екатерина Александровна, врач-невролог¹. ORCID: 0009-0006-2269-7859

Меркулов Юрий Александрович, д.м.н. главный научный сотрудник лаборатории боли⁴. ORCID: 0000-0001-7684-9834

¹ Неврологический центр им. Б.М. Гехта ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ Центр компетенций «Нервно-мышечные заболевания» МЕДСИ, Москва, Россия

⁴ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

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

About authors

Merkulova Dina M., Dr Med Sci (habil.), head^{1,3}, professor at Dept of Nervous Diseases². ORCID: 0000-0003-03680-683x

Lezina Diana S., neurologist, functional diagnostics physician¹. ORCID: 0000-0001-7552-4720

Fedorova Alsu N., neurologist³. ORCID: 0000-0003-0664-1442

Plieva Elizaveta L., neurologist¹. ORCID: 0009-0004-8421-9153

Polyanskaya Ekaterina A., neurologist¹. ORCID: 0009-0006-2269-7859

Merkulov Yuri A., Dr Med Sci (habil.), chief researcher at Pain Laboratory⁴. ORCID: 0000-0001-7684-9834

¹ B.M. Guekht Neurology Center, Central Clinical Hospital "RZhD-Medicine", Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ MEDSI Center of Excellence for Neuromuscular Diseases, Moscow, Russia

⁴ Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Меркулова Д.М., Лезина Д.С., Федорова А.Н., Плиева Е.Л., Полянская Е.А., Меркулов Ю.А. Синдром Ламберта – Итона, ассоциированный с мелкоклеточным раком легкого: клинический случай и диагностические аспекты. *Медицинский алфавит.* 2026; (2): 19–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-19-25>

For citation: Merkulova D.M., Lezina D.S., Fedorova A.N., Plieva E.L., Polyanskaya E.A., Merkulov Yu. A. Lambert – Eaton syndrome associated with small cell lung cancer: a case report and diagnostic insights. *Medical alphabet.* 2026; (2): 19–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-2-19-25>

