

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ИСАБЕКОВА  
ПАТИМАТ ШАМИЛЬЕВНА

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМОРБИДНОСТИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ  
С МИАСТЕНИЕЙ

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Алексеева Татьяна Михайловна

Санкт-Петербург – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |    |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....   | 4  |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....   | 12 |
| 1.1 Аутоиммунные заболевания у пациентов с миастенией.....                  | 12 |
| 1.2 Кардиологическая патология .....  | 15 |
| 1.3 Онкологические заболевания.....   | 17 |
| 1.4 Эмоциональные и аффективные расстройства .....                          | 19 |
| 1.5 Глюокортикоид-индуцированные осложнения .....                           | 20 |
| 1.6. Миастения и COVID-19.....  | 23 |
| 1.6.1 Тяжесть течения и факторы риска COVID-19 у пациентов с миастенией.... | 23 |
| 1.6.2 Дебют миастении после перенесенного COVID-19 .....                    | 25 |
| 1.7 Миастения и беременность .....  | 26 |
| 1.7.1 Течение беременности у пациенток с миастенией .....                   | 26 |
| 1.7.2 Лечение миастении во время беременности и лактации .....              | 29 |
| 1.7.3 Неонатальная миастения .....  | 30 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....                              | 33 |
| 2.1 Характеристика клинического материала .....                             | 33 |
| 2.2 Методы исследования.....  | 36 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....                                      | 40 |
| 3.1 Структура сопутствующей патологии у пациентов с миастенией .....        | 40 |
| 3.1.1 Тревожно-депрессивные расстройства .....                              | 47 |
| 3.1.2 Качество жизни пациентов с миастенией.....                            | 50 |
| 3.2 Симптоматическая и патогенетическая терапия миастении .....             | 53 |
| 3.2.1 Особенности терапии исследуемых пациентов .....                       | 53 |
| 3.2.2 Глюокортикоид -индуцированные осложнения .....                        | 57 |
| 3.3 Миастения и COVID-19 .....  | 67 |
| 3.4 Миастения и беременность .....  | 75 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....  | 83 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....  | 96 |

|  |     |
|--|-----|
| ВЫВОДЫ .....                                 | 99  |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....               | 101 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ..... | 103 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....                       | 105 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ .....                             | 133 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Миастения гравис является аутоиммунной патологией, которая поражает нервно-мышечный синапс. Её развитие связано с формированием антител против ацетилхолиновых рецепторов (АХР) и других белков синаптической зоны, что нарушает процесс передачи нервно-мышечных импульсов, вызывая слабость и повышенную мышечную утомляемость (Gilhus NE. и соавт., 2019). Отмечается, что за последние годы распространность этого заболевания значительно увеличилась. Это связано с более качественной диагностикой, повышением средней продолжительности жизни пациентов и ростом числа случаев дебюта миастении в пожилом возрасте (Lingling F. и соавт., 2018).

Коморбидность для пациентов с миастенией представляет собой серьезную проблему. Сопутствующие заболевания и побочные эффекты медикаментозной терапии миастении могут дополнительно ухудшать состояние пациентов и качество их жизни (Lu Yu. et al., 2022; Keovilayhong S. et al., 2024).

Вопрос коморбидности у пациентов пожилого возраста, страдающих миастенией, является предметом особого интереса. У таких больных нередко выявляются сопутствующая патология, которая не имеют прямой патогенетической связи с миастенией, включая сахарный диабет 2 типа, дислипидемию, хроническую обструктивную болезнь легких, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и цереброваскулярные расстройства. Эти заболевания часто сопровождают поздний дебют миастении и способны влиять на выбор тактики лечения. При этом единого взгляда на то, каким образом коморбидные состояния, включая сердечно-сосудистую патологию, влияют на тяжесть течения миастении у пожилых пациентов, в настоящее время нет (Халмурзина А.Н. и соавт., 2020; Алибеков Э.Р. и соавт., 2024; Ozdemir HN. и др., 2023; V. Di Stefano et al., 2024).

Помимо соматических заболеваний у пациентов с миастенией с большой частотой развиваются тревожно-депрессивные расстройства (Bogdan A. et al., 2020,

Mihalache OA. et al., 2023; Nadali J. et al., 2023), которые, с одной стороны, ухудшают качество жизни пациентов, а с другой стороны могут имитировать симптомы миастении, декомпенсацию состояния и остаются недооцененными (Warrington TP. et al., 2006).

У пациентов пожилого возраста, страдающих миастенией, патогенетическая терапия глюкокортикоидами (ГКС) часто приводит к побочным эффектам, таким как гипергликемия, артериальная гипертензия, ожирение, синдром Иценко-Кушинга, остеопороз. Благодаря широкому применению профиль побочных эффектов ГКС хорошо изучен, однако комплексной оценки ГКС-индуцированных осложнений у пациентов с миастенией до сих пор не проводилось (Yeh JH. et al., 2015; Misra UK. et al., 2020).

Миастения часто возникает у женщин репродуктивного возраста и является причиной их обеспокоенности относительно влияния беременности на течение миастении и последствий патогенетической терапии на развитие плода (Nils E.G. et al., 2018; Kumar L., 2023; Draxler J., 2024). У специалистов нет единого мнения относительно ведения больных миастенией во время беременности и родов, влиянии терапии миастении на развитие плода.

Таким образом, исследование коморбидности у пациентов с миастенией с оценкой влияния сопутствующей патологии на течение основного заболевания и качество жизни пациентов для выбора оптимальной тактики терапии является актуальным.

### Степень разработанности темы

Имеется большое количество научных работ, посвященных оценке частоты аутоиммунных, сердечно-сосудистых, онкологических и психических заболеваний среди пациентов с миастенией (Алибеков Э.Р с соавт., 2024; Chen YL. et al., 2013; Misra UK. et al., 2020; Chou CC. et al., 2020; Халмурзина А.Н. с соавт., 2020; Laakso SM. et al., 2021; Ozdemir HN. et al., 2023; Ozdemir HN. et al., 2023; Shao T. et al., 2024; Igoe A. et al., 2024). Однако в этих исследованиях нет указаний на частоту коморбидных расстройств в зависимости от возрастной категории, нет единого

мнения относительно их влияния на тяжесть миастении, о распространенности ГКС-индуцированных осложнений, таких как синдром Иценко-Кушинга, ожирение и остеопороз, с оценкой наиболее значимых факторов риска их развития.

В период пандемии COVID-19 появлялись сообщения о появлении постинфекционной миастении, вторичной по отношению к COVID-19, а также описаны случаи миастении на фоне инфекции COVID-19 с различным статусом заболевания во время инфекции. До конца не выяснено, по какой причине пациенты с миастенией имели вариабельное течение заболевания на фоне данной инфекции, но вполне вероятно, что это может быть связано с сопутствующими заболеваниями и текущей терапией миастении (Huber M. et al., 2020; Paliwal VK. et al., 2020; Finsterer J. et al., 2020; Sriwastava S. et al., 2021; Stascheit F. et al., 2023).

Несмотря на почти столетний опыт применения ГКС для лечения миастении, до сих пор не существует общепринятого протокола лечения, в клинической практике есть целый ряд нерешенных вопросов, касающихся режима приема препаратов, выбора стартовой дозы, ее коррекции при определенных состояниях (например, беременность), режима снижения дозы и наблюдения за нежелательными явлениями.

### Цель исследования

Повышение эффективности лечения пациентов с миастенией с учетом тяжести течения заболевания и коморбидной патологии.

### Задачи исследования

1. Изучить структуру сопутствующей патологии для оценки ее влияния на течение миастении и качество жизни пациентов.
2. Провести комплексную оценку ГКС-индуцированных осложнений и выявить факторы риска их развития.
3. Изучить особенности течения COVID-19 у пациентов с разной степенью тяжести миастении для уточнения факторов риска более тяжелого течения COVID-19.

4. Оценить особенности течения и факторы риска декомпенсации миастении во время беременности и в послеродовом периоде.

### Научная новизна

Выявлено, что тревожно-депрессивные расстройства, которые встречаются с наибольшей частотой среди пациентов с миастенией молодого возраста, и сердечно-сосудистые заболевания, которые преобладают у пожилых пациентов, не отягощают течение основного заболевания ( $p=0,438$  и  $p=0,538$ ).

Установлена частота (40,7%) и просчитаны риски развития осложнений глюкокортикоидной терапии у пациентов с миастенией; предложены способы их профилактики.

Выявлены факторы высокого риска тяжелого течения инфекции COVID-19 у пациентов с миастенией: декомпенсация основного заболевания ( $p=0,011$ ), пожилой возраст ( $p<0,001$ ), сердечно-сосудистая патология ( $p=0,010$ ).

Установлено, что наибольшее негативное влияние на качество жизни пациентов с миастенией оказывают поздний дебют заболевания ( $p=0,01$ ) и бульбарный синдром ( $p=0,001$ ), а также сопутствующее ожирение ( $p=0,01$ ) и тревожно-депрессивные расстройства ( $p=0,01$ ).

Подтверждены данные, что тяжесть самой миастении (MGFA III A и выше ( $p=0,003$ )) является фактором риска декомпенсации заболевания во время беременности (32,3%) и в раннем послеродовом периоде (25,8%).

### Теоретическая и практическая значимость

В рамках исследования была разработана и официально зарегистрирована база данных под названием «Миастения: клинико-иммунологические особенности, коморбидность и терапевтические аспекты» (№ 2022620527 от 15.03.2022).

Оценка клинических характеристик миастении, коморбидных состояний у пациентов разного возраста и с разной тяжестью заболевания позволяет уточнить качество жизни и скорректировать план лечебно-диагностических мероприятий при миастении.

Обоснована целесообразность оптимизации терапевтической тактики лечения миастении в отношении максимальной (до 70 мг) и поддерживающей дозировок (до 20 мг) глюкокортикоидных препаратов с учетом сопутствующих заболеваний, что позволяет уменьшить частоту развития глюкокортикоид-индуцированных осложнений. При наличии высоких рисков (максимальная дозировка выше 70 мг, невозможность снизить дозировку до минимальной поддерживающей) ГКС-индуцированных осложнений целесообразно не откладывать терапию цитостатиками.

Определены факторы риска развития более тяжелого течения COVID-19 у пациентов с миастенией - это декомпенсированный статус с высоким классом тяжести заболевания по MGFA (IIIА и выше) ( $p=0,031$ ), возраст 60 лет и старше ( $p<0,001$ ) и сопутствующая сердечно-сосудистая патология (ИБС  $p=0,039$  и ГБ  $p=0,010$ ).

Установлено, что патогенетическая терапия миастении глюкокортикоидными препаратами не оказывает негативного влияния на тяжесть течения инфекционного процесса при COVID-19 ( $p=0,1$ ).

Состояние стабильной компенсации миастении позволяет планировать беременность, естественные роды и ожидать благоприятный их исход без отмены симптоматической и патогенетической терапии глюкокортикоидами ( $p=0,003$ ).

Своевременная коррекция декомпенсированного статуса миастении ( $p=0,001$ ), контроль массы тела ( $p=0,01$ ), своевременная диагностика и терапия тревожно-депрессивных расстройств ( $p=0,01$ ) позволяют повысить качество жизни пациентов.

### **Методология и методы исследования**

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в период с 2020 по 2023 годы. В рамках работы использовались различные методы, включая клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследования, биохимические анализы, электронейромиографию, а также рентгенологические

исследования, такие как компьютерная томография и денситометрия. Полученные результаты подвергались статистическому анализу и сопоставлялись с данными, представленными в отечественной и зарубежной научной литературе.

Объект исследования: 182 пациента с миастенией гравис, из которых 102 были подвергнуты подробному проспективному анализу. У данных пациентов с миастенией оценивали структуру коморбидной патологии и ее влияние на тяжесть течения миастении, а также качество жизни пациентов. Дополнительно у пациентов с разной степенью тяжести миастении проводили оценку течения миастении во время беременности и в период инфекции COVID-19. Предмет исследования: клинический статус пациентов, назначенная им медикаментозная терапия, анамнестические данные о сопутствующих заболеваниях.

#### Положения, выносимые на защиту

1. Сердечно-сосудистые заболевания (ГБ (29; 78,4%), ИБС (20; 54,1%), дислипидемия (23; 62,2%)), с высокой частотой, возникающие у больных миастенией старше 60 лет, и тревожно-депрессивные расстройства, развивающиеся чаще среди пациентов с миастенией молодого возраста, не влияют на тяжесть течения миастении. Факторами риска развития осложнений глюкокортикоидной терапии являются стартовая доза глюкокортикоидов 70 мг/сутки и выше и поддерживающая доза 20 мг/сутки и выше.

2. Риск развития тяжелой формы COVID-19 у пациентов с миастенией повышается при тяжелом течении основного заболевания (класс по MGFA III В и выше), сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) и возрасте старше 60 лет; класс по MGFA IV В ассоциируется со 100% летальностью; патогенетическая терапия миастении глюкокортикоидами не оказывает влияния на тяжесть инфекционного процесса при COVID-19.

3. Основное негативное влияние на качество жизни пациентов с миастенией оказывают поздний дебют миастении, декомпенсированный ее статус, сопутствующие тревожно-депрессивные расстройства и ожирение.

#### Степень достоверности и аprobация результатов

Достоверность и обоснованность результатов данного исследования подтверждаются достаточным количеством проведенных наблюдений, тщательно продуманным дизайном исследования, ясно сформулированными целью и задачами, а также убедительными результатами, подкрепленными применением адекватных статистических методов анализа. Кроме того, полученные данные были сопоставлены с актуальными сведениями из современной медицинской литературы, что подтверждает их достоверность и релевантность в рамках изучаемой проблемы.

Основные результаты исследования представлены на Всемирном неврологическом конгрессе (онлайн, 2021), Европейском неврологическом конгрессе (Вена, Австрия, 2022), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Давиденковские чтения" (Санкт-Петербург, 2022 г.), Конгрессе неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ с международным участием (Санкт-Петербург, 2022, 2023), заседании Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области (Санкт-Петербург, 2022), Межрегиональной научно-практической конференции неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ (XXI Северная Школа 2023, 2024), VI Инновационном Петербургском медицинском форуме «Медицина 2023 — наука, инновации и практика» (Санкт-Петербург, 2023), Научно-практической конференции "Школа неврологов Ленинградской области - 2024", "Школа миастении" на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» 2024г.

## Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отделения для реабилитации пациентов с поражением нервной системы, отделения патологии беременности и клинико-диагностического отделения специализированного федерального перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», неврологического отделения ФГБУ «СЗОНКЦ имени Л. Г. Соколова», неврологического отделения ГБУЗ «Ленинградской областной клинической больницы» 11 неврологического отделения СПб ГБУЗ «Покровской городской больницы», неврологической службы ООО «Лахта клиника», а также в учебный процесс кафедры неврологии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

## Публикации

По теме диссертационной работы было опубликовано 9 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 патент и 1 монография.

## Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, содержит 32 таблицы и 23 рисунка, 273 литературных источников (17 отечественных, 256 зарубежных).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Согласно NE. Gilhus и соавт. (2019), миастения является аутоиммунным нервно-мышечным заболеванием, вызванным выработкой аутоантител против ацетилхолиновых рецепторов (АХР) и других белков нервно-мышечного синапса, которые функционально связаны с постсинаптической мембраной. Клинически заболевание проявляется патологической мышечной слабостью и утомляемостью, затрагивающими краиальные, бульбарные, скелетные и дыхательные мышцы в различной степени. Как отмечают Gilhus NE и соавт. (2014), классификация миастении основывается на характеристиках клинической картины, возрасте начала заболевания, типе аутоантител и возможных изменениях в тимусе.

Сопутствующая патология у пациентов с миастенией может иметь решающее значение для качества жизни, повседневных функций, она влияет на краткосрочные и долгосрочные результаты лечения, а также может стать причиной смерти. Факторы риска, осложнения миастении и побочные эффекты терапии являются основными механизмами дополнительного ухудшения здоровья при миастении.

### 1.1 Аутоиммунные заболевания у пациентов с миастенией

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (ЩЖ) у пациентов с миастенией проявляются в виде гипертиреоза, гипотиреоза и эутиреоидных состояний и могут влиять на клинические особенности и течение миастении (Nacu A et al., 2015; Lopomo A, Berrih-Aknin S. 2017; Song RH et al., 2019). В тайваньской когорте среди пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) было выявлено 8,2% пациентов с миастенией. Пациенты с миастенией с АИТ были преимущественно женщинами молодого возраста с гиперплазией тимуса и антителами к АХР (Chen YL. et al., 2014). По данным более нового когортного исследования, проведенного в Тайвани, которое проводилось в течение 10 лет от

момента постановки диагноза миастении, риск развития заболеваний ЩЖ среди пациентов с миастенией возрос до 28% по сравнению с группой контроля (Chou CC. et al., 2020).

Согласно Peacey SR и соавт. (1993), болезнь Грейвса является наиболее распространенным аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) у пациентов с миастенией. В японском исследовании, проведенном Kanazawa M и соавт. (2007), распространенность болезни Грейвса и тиреоидита Хашимото среди пациентов с миастенией составила 7,7% и 4,2% соответственно. Европейские исследования показывают, что частота болезни Грейвса среди пациентов с миастенией варьировала от 1,2% до 8,1% (Simpson JF и соавт., 1966; Osserman KE, Genkings G., 1971). Авторы предположили, что аутоиммунный процесс у пациентов с глазной формой миастении отличается от такового у пациентов с генерализованной формой заболевания. Сила ответа Т-клеток на эпитопы рецепторов ацетилхолина у пациентов с глазной миастенией была низкой и может быть недостаточной для выработки патогенных антител. Однако ткань орбиты может образовывать иммунологическую среду, которая перекрестно реагирует с общими аутоиммунными мишениями в глазных мышцах пациентов с АИТ (Kaminski HJ. et al 2003; Haugen BR. et al., 2009).

Интерферон  $\alpha$ , цитокины, которые образуются при вирусной инфекции, могут вызывать тиреоидит, а также, вероятно, участвуют в патогенезе миастении (Hasham A. et al., 2013; Dionisiotis J. et al., 2004). Полногеномные исследования установили, что АИТ и миастения имеют общие генетические факторы, такие как гены, участвующие в активации и регуляции Т-лимфоцитов, тирозин фосфатазный не рецепторный протеин 22 (PTPN22), цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 (CTLA4) и человеческий лейкоцитарный антиген (HLA) (Kraemer MHS. et al., 1998; Giraud M. et al., 2001; Lopomo A., Berrih-Aknin S., 2017). Заболевания ЩЖ и миастения включают Т-клеточные иммунно-опосредованные механизмы в Th1 и Th17 клетками (Bedoya SK. et al., 2013).

У пациентов с миастенией в 4,5% случаев во время рутинного ультразвукового исследования ЩЖ выявлялась карцинома ЩЖ (Maruyama EO et

al., 2013). Поскольку рак щитовидной железы излечим на ранней стадии, а заболевания щитовидной железы были наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями при миастении, профилактический рутинный скрининг функции щитовидной железы и УЗИ щитовидной железы имеют важное значение в клинической практике (Sussman J. et al., 2015). Скрининг заболеваний щитовидной железы также может быть важен, поскольку гипертиреоз и гипотиреоз могут ухудшать течение миастении (Szyper-Kravitz M. et al., 2005).

Частота второго аутоиммунного заболевания у пациентов с миастенией составляет от 11,6% до 32% (Mao ZF. et al., 2011; Jallouli M. et al., 2012; Maniaol AH. et al., 2012; Li K. et al., 2024), что превышает частоту в общей популяции (5%) (Nacu A. et al., 2015). Аутоиммунная сопутствующая патология варьирует в подгруппах пациентов с миастенией в зависимости от возраста дебюта. Пациенты с ранним началом миастении имеют гораздо более высокую частоту второго аутоиммунного заболевания, чем пациенты с поздним началом, хотя последняя подгруппа также имеет повышенный риск по сравнению с контрольной группой (Tellez-Zenteno JF. et al., 2004). Гиперплазия тимуса является фактором повышенного риска, в то время как наличие антител против рецепторов титина и рианодина предполагает более низкий риск (Kaminski HJ. et al., 2003; Chen YL. et al., 2013). В португальском исследовании (Duarte S. et al., 2017) в период с 1992 по 2016 год пациенты с миастенией наблюдались на предмет сопутствующих аутоиммунных заболеваний. Наиболее частыми были АИТ, ревматоидный артрит и антифосфолипидный синдром.

Распространенность системной красной волчанки (СКВ) у пациентов с миастенией также выше, чем в общей популяции, и, по разным оценкам, достигает 8% (Sthoeger Z. et al., 2006, Ali M. et al., 2021). СКВ — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся аутоиммунным поражением разных органов и систем и наличием различных циркулирующих аутоантител (Lazar S. et al., 2023). Миастения и СКВ имеют сходство в том, что они часто встречаются у молодых женщин, характеризуются периодами обострения и ремиссии, а также выработкой аутоантител (Raut S. et al., 2020; Igore A. et al., 2024). По данным крупного французского исследования (Jallouli M. et al., 2012) среди когорты из 1300

пациентов с СКВ обнаружили 17 пациентов с миастенией (1,3%). Все они были женского пола. Первым установленным диагнозом была СКВ у 8 пациентов со средним сроком дебюта миастении до 4-х лет; миастения была первым диагнозом у 9 пациентов со средним временем до начала СКВ 6,5 лет.

## 1.2 Кардиологическая патология

Описание нарушений сердечной деятельности у людей с миастенией впервые появились 100 лет назад, когда были выявлены патологические изменения в миокарде у людей с миастенией и тимомой (Weigert C. et al., 1901; Brem J., Wechsler HF., 1934; Barton FE., Branch CF., 1937; Taquini AC. et al., 1940; Rottino A. et al., 1942). В то время патогенез миастении был плохо изучен, и возможной связи с сердечной патологией уделялось мало внимания вплоть до 1942 года, когда Rottino и соавт. описали подобные случаи (Rottino A. et al., 1942). Данные аутопсии дают наиболее убедительные доказательства того, что наличие миокардита при миастении не является простым совпадением. В результатах одной из крупнейших серий вскрытий сообщалось о миокардите у 2 из 39 человек с миастенией и лимфоцитарных инфильтратах миокарда у 3 человек, хотя клинические корреляции не были описаны (Rowland LP. et al., 1956). В нескольких последующих исследованиях патологические признаки наличия миокардита были продемонстрированы у 61% пациентов с миастенией, причем результаты варьировали от легкой лимфоцитарной инфильтрации до диффузного миокардита с миофибриллярным некрозом и отеком (Huvos AG. et al., 1967; Held H., Bass L., 1973; Hofstad H. et al., 1984; Kilgallen CM. et al., 1998). Напротив, в другом исследовании патологические признаки миокардита присутствовали только в 0,6% образцах при вскрытии (Feeley KM. et al., 2000). Патология миокарда встречалась чаще и была тяжелее у пациентов с миастенией с сопутствующей тимомой (Genkins G. et al., 1975; Hofstad H. et al., 2000).

Антитела к поперечнополосатой мускулатуре, которые часто выявляются у пациентов с миастенией, ассоциированной с тимомой, являлись маркерами аутоиммунного поражения сердечной мышцы у пациентов с миастенией (Suzuki S. et al., 2011). Репрезентативными молекулами аутоантигена, которые экспрессируются как в скелетной, так и в сердечной мышцах, являются титин, рианодиновые рецепторы (RyR) и потенциал зависимый калиевый канал (VGKC) Kv1.4 (Suzuki, S. et al. 2014). В многоцентровом исследовании с участием 924 пациентов с миастенией были обнаружены 3 пациента с миастенией и подозрением на миокардит (Suzuki S., 2009). У всех этих пациентов были выявлены антитела к Kv1.4, поэтому было выдвинуто предположение о том, что существует некая связь между антителами против Kv1.4 и поражением сердца у пациентов с миастенией.

Как отмечают Diaz BC и соавт. (2015), Klimiec-Moskal E и соавт. (2022), а также Ozdemir HN и соавт. (2023), у пациентов с миастенией часто встречаются сердечно-сосудистые заболевания, которые не связаны с иммуноопосредованными механизмами. Среди них наиболее распространенной является гипертоническая болезнь, частота которой варьирует от 15% до 50,4%. В итальянском исследовании, проведенном Di Stefano V и соавт. (2024), распространенность гипертонической болезни среди пациентов с миастенией оказалась сопоставимой с общепопуляционными показателями.

Дислипидемия является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что лечение статинами может быть связано с ухудшением течения миастении (Parmar B. et al., 2002; Hargreaves IP., Heales S., 2002; Purvin V. et al., 2006). По данным мексиканского исследования у пациентов с миастенией была выявлена более высокая распространенность дислипидемии, чем в общей популяции (60% против 27%) (Diaz BC. et al., 2015).

В литературе сохраняются противоречивые данные по поводу частоты сердечно-сосудистых заболеваний и их влияния на течение миастении. В недавнем исследовании HN Ozdemir и соавт. сообщалось о высокой частоте (28,2%) заболеваний сердца среди пациентов с миастенией, которые включали в себя ишемическую болезнь сердца, фибрилляцию предсердий и другие аритмии

(Ozdemir HN. et al., 2023). Напротив, данные итальянского исследования подтверждают наличие аритмий у 6,5% пациентов с миастенией (Di Stefano V. et al., 2024), что не чаще, чем в общей популяции. Также было выявлено, что у пациентов с миастенией может быть снижена чувствительность барорефлекса за счет различных механизмов; такая дисфункция может привести к синкопальным состояниям, атриовентрикулярной блокаде, желудочковым и наджелудочковым аритмиям, удлинению интервала QT и даже фибрилляции предсердий (Peric S. et al., 2011). По результатам нескольких исследований (Халмурзина А.Н. с соавт., 2020, Joy Vijayan et al., 2020) было выявлено, что сердечно-сосудистые заболевания не отягощают течение миастении. Напротив, в новом исследовании, проведенном в Турции в 2023 году, было выявлено, что артериальная гипертензия увеличивала риск неблагоприятного прогноза в 3,55 раза среди пациентов с генерализованной миастенией и ухудшала ее течение (Ozdemir HN. et al., 2023).

### 1.3 Онкологические заболевания

Тимома, которая ассоциирована с миастенией, как паранеопластическое заболевание встречается в 30-50% случаев среди всех пациентов с тимомой (Menon D. et al., 2021). Важное значение имеет морфология тимомы. Чтобы индуцировать развитие миастении, недостаточно наличия аутореактивных Т-клеток. Не меньшее значение имеет генетический профиль пациента. Миастения является генетически гетерогенным заболеванием с высокой ассоциацией с HLA-DR3 или гаплотипом 8.1 у пациентов с миастенией с ранним началом с гиперплазией вилочковой железы и несколько слабой ассоциацией с полиморфизмом в иммунорегуляторных генах, таких как AccK, TNF-a/b, GM, CTLA-4 (Chuang WY. et al., 2005), HLA и PTPN22\*R620 (Amdahl C. et al., 2007). Это указывает на то, что миастения с тимомой является полигенным заболеванием, и что пациенты с тимомой с определенным генетическим профилем подвергаются более высокому риску развития миастении. Ассоциированный с тимомой полиморфизм CTLA-4 обычно

считается защитным фактором от аутоиммунных заболеваний, однако он также сопровождается антиапоптотическими сигналами в тимусе, которые способствуют выживанию не полностью аутореактивных Т-клеток. Типичный генетический профиль паранеопластической миастении также связан с высоким сродством к IgG2 Fcc R, позволяющим увеличить поглощение иммунных комплексов IgG антигенпрезентирующими клетками и снизить секрецию TNF- $\alpha$  и TNF- $\beta$  и низкую экспрессию IL-10. Это указывает на то, что пациенты с паранеопластической миастенией предрасположены к усиленному гуморальному иммунному ответу (Ishizuchi K. et al., 2022).

Сообщалось, что наличие тимомы увеличивает риск второго, экстратимического злокачественного новообразования независимо от гистологии тимомы, стадии или лучевой терапии (Welsh JS., 2000; Pan CC. et al., 2001; Evoli A. et al., 2004; Qiu G., Engels EA., 2010; Wang F, Wang Y., 2024). Влияние миастении на развитие других вторичных злокачественных новообразований неизвестно. В различных исследованиях был выявлен как низкий риск (Evoli A. et al., 1998; Owe JF. et al., 2006), так и повышенный риск (Papatestas AE. et al., 1971; Levin N. et al., 2005) онкологических заболеваний у пациентов с миастенией.

Согласно исследованию, проведенному Owe JF и соавт. (2010), на основании данных онкологического регистра Норвегии за 1969–2005 годы была изучена связь между миастенией и возникновением экстратимических злокачественных новообразований у пациентов с тимомой. Из 212 пациентов с тимомой у 35 (16,5%) была выявлена миастения. Среди них у 8 пациентов было зарегистрировано 11 случаев экстратимических злокачественных новообразований. В то же время у 36 из 177 пациентов с тимомой, не имевших миастении, наблюдалась 42 таких новообразования (20%). В течение 10 лет после постановки диагноза тимомы риск развития экстратимических злокачественных новообразований оставался одинаковым у пациентов с миастенией и без неё (6/35 против 16/177,  $p=0,22$ ). Это сходство сохранялось даже после учета пола, возраста, морфологии тимомы и степени её инфильтрации или метастазирования. Таким образом, исследование показало, что повышенный риск злокачественных опухолей у пациентов с тимомой

не связан с иммунологическими механизмами миастении, а наличие миастении не влияет на риск развития рака у пациентов с миастенией, ассоциированной с тимомой.

#### 1.4 Эмоциональные и аффективные расстройства

Эмоциональные и аффективные расстройства у пациентов с миастенией обычно проявляются в виде тревожных и депрессивных расстройств, таких как паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство и депрессивные расстройства (Nadali J. et al., 2023). На начальном этапе миастения может и не распознаваться как первичный диагноз, поскольку симптомы тревожно-депрессивных расстройств могут иметь сходные проявления, такие как общая мышечная слабость, усталость и одышка. И наоборот, сопутствующие эмоциональные расстройства, которые появляются во время болезни, могут быть ошибочно диагностированы как истинные миастенические симптомы. Кроме того, некоторые препараты для терапии миастении могут также способствовать развитию эмоциональных расстройств (Alanazy MН., 2019).

Многие пациенты сообщают о психологическом стрессе как о важном факторе риска дебюта или декомпенсации миастении. Однако не только стресс может провоцировать заболевание, но и само заболевание вызывает значительный стресс у пациентов. Таким образом возникает порочный круг. Поэтому очень трудно установить причинно-следственные связи между хроническим стрессом и тяжестью миастении. Волнообразное хроническое течение миастении, риск миастенического криза и побочные эффекты терапии снижают качество жизни, вызывают психологический стресс и предрасполагают к депрессии (Bogdan A. et al., 2020).

В нескольких исследованиях изучалась распространенность депрессии у пациентов с миастенией. В них сообщались противоречивые результаты, кроме того, все исследователи использовали разные опросники. В японском

исследовании депрессия была выявлена у 13,6% пациентов с миастенией на основе шкалы депрессии Бека, в российском исследовании - у 20,5% пациентов также на основе шкалы депрессии Бека (Крейс О.А. с соавт., 2020), а в Бразилии — у 27,5% пациентов на основе госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) (Braz N. F. T. et al., 2018). Используя шкалу оценки депрессии Гамильтона, Aysal и др. установили, что 50,0% пациентов с миастенией в Турции страдают депрессией (F. Aysal et al., 2013). Fisher и др. сообщили о распространенности депрессии 33% среди пациентов с миастенией, что было выше, чем у населения США в целом (J. Fisher et al., 2003). Напротив, Hoffmann и др. указывали на то, что уровень депрессии среди пациентов с миастенией (19,6%) был сопоставим с показателем среди населения Германии (Hoffmann S. et al., 2016). В исследовании, проведенном в Саудовской Аравии, у 26% пациентов была выявлена депрессия по шкале PHQ-9. Однофакторный анализ выявил, что неконтролируемое течение миастении было ассоциированы с депрессией, тогда как более длительное течение миастении ( $\geq 4$  лет) было в меньшей степени связано с депрессией (Alanazy M.H. et al., 2019). Однако по данным российского исследования депрессия была связана с более длительным (более 3 лет) анамнезом заболевания (Заславский Л.Г. с соавт., 2015).

### 1.5 Глюкокортикоид-индуцированные осложнения

Глюкокортикоиды (ГКС) используются с 1940-х годов благодаря их противовоспалительным и иммунодепрессивным свойствам для лечения широкого спектра заболеваний (Coutinho AE. et al., 2011). В ряде небольших исследований, проведенных в 1950-х и 1960-х годах, был описан их положительный эффект для лечения миастении. Их использование способствовало снижению смертности от миастении с 30% в 1955 году до менее чем 10% с 1960-х годов (Grob D. et al., 2008; Imai T et al., 2020). Иммунодепрессивный механизм действия ГКС, относительно быстрое начало действия (по сравнению с медленным началом действия цитостатиков), широкая доступность, низкая стоимость обусловливают их

неизменное первоочередное место в терапии миастении (Schneider-Gold C et al 2005; Coutinho AE, Chapman KE., 2011; Tannemaat MR. et al., 2020; Yasir M. et al., 2021). Миастения является основным неврологическим заболеванием, при котором используется длительная ГКС терапия. Международные рекомендации по лечению миастении рекомендуют применение кортикоидов в качестве первой линии патогенетической терапии (Sussman J. et al., 2015, Narayanaswami P. et al., 2021, De Bleecker JL. et al., 2024).

Однако длительный прием ГКС, особенно в больших дозах, часто сопровождается побочными эффектами, такими, как развитие сахарного диабета, артериальной гипертензии, увеличение массы тела, синдром Иценко-Кушинга, остеопороз (Moghadam-Kia S., 2010; Yasir M. et al., 2021). Связанные с кортикоидами побочные явления, особенно у пациентов, получающих высокие дозы и/или имеющих длительный прием, могут оказывать негативное влияние на качество жизни (Imai T. et al., 2020) и требуют наблюдения в течение всего периода лечения ГКС (Yasir M. et al., 2021). По данным ретроспективных исследований, проведенных в 1980-х и 90-х годах (Pascuzzi RM. et al., 1984; Sghirlanzoni A. et al., 1984; Cosi V. et al., 1991; Evoli A. et al., 1992), по крайней мере один побочный эффект наблюдался у 52% пациентов с миастенией, получавших кортикоиды (Schneider-Gold C 2005). В небольшом исследовании был оценен профиль безопасности кортикоидов у пациентов с глазной миастенией. 83 пациента принимали ГКС в среднем в течение 58 месяцев, была зафиксирована низкая частота серьезных осложнений; однако средняя поддерживающая дозировка была до 5 мг в сутки (Bruce BB., Kupersmith MJ., 2012; Lee YG., Kim US., 2018). Другое крупное ретроспективное исследование, в котором оценивались инфекционные осложнения у пациентов с нервно–мышечными аутоиммунными заболеваниями, включая 358 пациентов с миастенией, получавших кортикоиды, выявило значительную связь между инфекционными осложнениями и применением кортикоидов (Prior DE. et al., 2018).

Следует обращать особое внимание на гликемический профиль пациентов на терапии ГКС, так как исследования подтвердили, что высокая доля нарушения

метаболизма гликолипидов была выявлена у пациентов с миастенией до лечения ГКС (Li LJ. et al., 2018). Так в китайском исследовании случай-контроль было выявлено, что пациенты с СД 2 типа имели более высокий риск развития миастении, чем пациенты без данного заболевания. В целом, это исследование показало значительную связь между СД 2 типа и миастенией: было выдвинуто предположение, что СД 2 типа может быть фактором риска развития миастении (Liu Y-D., 2023). Также СД может развиться и на фоне приема ГКС у пациентов с миастенией. В Японии проводилось ретроспективное когортное исследование в период с 1968 по 2004 год. В исследование было включено 325 пациентов с миастенией, среди них у 11 пациентов был выявлен СД. Все пациенты были старше 60 лет, у 9 из 11 пациентов СД развился во время приема преднизолона. Остается неясным, был ли СД индуцирован приемом ГКС или это просто ускорило начало заболевания (Wakata N. et al., 2007).

В нескольких исследованиях оценивалась распространенность остеопороза у пациентов с миастенией. Ретроспективное исследование показало, что пациенты с миастенией имели повышенный риск развития остеопороза независимо от применения ГКС, но риск был выше среди лиц, получавших ГКС в качестве патогенетической терапии (Yeh JH. et al., 2014). Другое кросс-секционное исследование показало, что именно продолжительность терапии ГКС, а не дозировка, была связана с остеопоротическими переломами у пациентов с миастенией (Braz NFT. et al., 2017). ГКС-индуцированный остеопороз является наиболее распространенной формой вторичного остеопороза (Buehring B. et al., 2013). Поэтому различные ревматологические сообщества рекомендуют измерять минеральную плотность костной ткани у лиц, длительно принимающих глюкокортикоиды в суточной дозе  $\geq 5$  мг преднизолона или более 3-х месяцев (Grossman JM. et al., 2010; Pereira RMR. et al., 2012). Однако в исследованиях, основанных на крупных регистрах, не было выявлено увеличения числа переломов у пациентов, которые принимали ГКС длительно (Pouwels S. et al., 2013; Safipour Z. et al., 2022). В исследовании Kassardjian и соавт. было выявлено, что пациенты с

миастенией имели значительно более низкий риск переломов по сравнению с общей популяцией (Kassardjian C. et al., 2021).

Для уменьшения побочных эффектов кортикоステроидов используются различные стратегии. К ним относятся лечение по альтернирующей схеме (Schneider-Gold C. et al., 2005; Imai T. et al., 2020), снижение дозы/дэскалация (Sanders DB. et al., 2016) и применение стероидсберегающих методов лечения (Nakamura S., 2013; Pasnoor M., 2016; Jones LA, Robertson NP., 2017; Datta S. et al., 2020; Nowak RJ., 2020; Tannemaat MR., Verschuuren JJGM., 2020; Steyn EC., 2021).

## 1.6. Миастения и COVID-19

### 1.6.1 Тяжесть течения и факторы риска COVID-19 у пациентов с миастенией

Тяжесть COVID-19 варьирует от бессимптомно протекающего заболевания до тяжелой дыхательной недостаточности, требующей ИВЛ, респираторного дистресс синдрома и сепсиса. B. Roy, с соавт. представили ретроспективное исследование, проведенное с помощью анализа электронной базы данных TriNetX и включающее самую большую известную нам выборку пациентов с миастенией, перенесших COVID-19: 380 пациентов. Госпитализация потребовалась 26,8% пациентов, а частота летальных исходов составила 6,8%, что было выше, чем частота госпитализаций и летальных исходов для всей когорты пациентов в базе TriNetX, причем данная разница оставалась статистически значимой после поправки на возраст и пол (Roy B. et al., 2021). Второе по количеству идентифицированных пациентов исследование показало сравнимые исходы: из 337 пациентов 38,5% были госпитализированы, лечение в условия отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРиТ) потребовалось 12,7% пациентов, к использованию ИВЛ пришлось прибегнуть в 3,7% случаев, а частота летальных исходов составила 10,6% (Kim Y., 2022). В целом, среди включенных в обзор исследований с числом пациентов с миастенией и COVID-19 выше 50 частота

госпитализаций варьировала от 26,8% до 42,1%, частота госпитализаций в ОРиТ – от 12,7 до 14,5%, а частота летальных исходов колебалась от 1,3% до 24,4% (Muppidi S., 2020; Roy B., 2021; Kim Y., 2022; Karimi N., 2022). По данным систематического обзора, проведенного AS. Abbas с соавт., ИВЛ потребовалась 29 из 59 пациентов (42,4%), еще 17 из 59 (28,8%) потребовались формы НивЛ, 18 из 152 пациентов (11,8%) скончались (Abbas A.S., 2022). Однако, следует отметить, что большая часть исследований, вошедших в данный обзор, являлась описанием клинического случая или их серии. Можно предположить, что таким образом выборка была сдвинута в сторону более тяжелых случаев, поскольку их описание обычно представляет больший интерес для авторов публикаций.

Y.C. Kim соавт. сообщает, что при анализе исходов 337 пациентов с миастенией в электронной базе данных Optum после поправок на возраст, пол, расу, регион, месяц, в котором выполнялось тестирование на COVID-19, а также сопутствующую патологию риск госпитализации для пациентов с миастенией и COVID-19 был выше на 20%, госпитализации в АиР – на 51% по сравнению с пациентами без миастении. К использованию ИВЛ в группе пациентов с миастенией приходилось прибегать чаще, однако после проведения ковариативного анализа разница с группой пациентов без миастении теряла статистическую значимость. Аналогично, смертность пациентов с миастенией была в 3 раза выше и составила 10,6%, однако данные результаты были статистически не значимы (Kim Y. et al., 2022). Таким образом, можно предположить, что само по себе наличие заболевания миастения является фактором риска госпитализации. Вероятно, это связано с тем, что лечащие врачи ожидают более тяжелое течение COVID-19 у пациентов с таким аутоиммунным заболеванием, как миастения. В данном исследовании возраст старше 75 лет и дисфагия были статистически значимо связаны с риском летального исхода, в то время как иммуносупрессивная терапия (ИМТ), терапия внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) не показали такой ассоциации (Kim Y. et al., 2022).

Одними из самых частых факторов риска для госпитализации и/или тяжелого течения COVID-19 у пациентов с миастенией были возраст (Jakubíková M., 2021;

Roy B., 2021; Kim Y., 2022; Karimi N., 2022; Peric S., 2023; Stascheit F., 2023), ИСТ (Jakubíková M., 2021; Karimi N., 2022), в том числе терапия ГКС (133, 137), сопутствующая патология (Jakubíková M., 2021; Peric S., 2023; Stascheit F., 2023), в частности, заболевания сердечно-сосудистой системы. В целом, помимо перечисленных, среди факторов риска тяжелого течения назывались мужской пол (Stascheit F., 2023), высокий класс по MGFA (Stascheit F., 2023) и низкие значения ОФВ1 (Jakubíková M., 2021), дисфагия (Kim Y., 2022), тимома в анамнезе (Karimi N., 2022).

### 1.6.2 Дебют миастении после перенесенного COVID-19

В период пандемии у пациентов с COVID-19 был описан широкий спектр иммуноопосредованных неврологических осложнений (Kim D., 2020; Romero-Sánchez C. M., 2020), в том числе миастения. Данные указывают на то, что SARS-CoV-2 может играть роль триггера аутоиммунитета с помощью двух различных механизмов: во-первых, вызывая гиперстимуляцию иммунной системы, а во-вторых, за счет молекулярной мимикрии между компонентами SARS-CoV-2 и собственными тканями организма (Chung J.Y., 2018). Проведен анализ 21 работы, описывающих дебют миастении после COVID-19. У 25 пациентов миастения развилась после перенесенной новой коронавирусной инфекции (Григолашвили М.А. с соавт., 2022; Restivo D.A. et al., 2020; Pérez Álvarez Á. I. et al., 2020; Huber M. et al., 2020; Assini A. et al., 2021; Bhandarwar A. et al., 2021; Khedr EM. et al., 2021; Muhammed L. et al., 2021; Muralidhar Reddy Y. et al., 2021; Essajee F. et al., 2021; Srivastava S. et al., 2021; Karimi N. et al., 2021; Taheri A. et al., 2022; Croitoru CG. et al., 2022; Rahimian N. et al., 2022; Yavuz P. et al., 2022; Brossard-Barbosa N. et al., 2022; Jõgi K. et al. 2022; Giglio L. De. et al., 2023; Tereshko Y. et al., 2023). Среди них 13 мужчин (52%) и 11 женщин (44%) (пол и возраст, одного пациента неизвестны). Средний возраст составил  $48,24 \pm 23,8$  лет. Возрастной диапазон варьировал от 6 до 78 лет. Тяжесть COVID-19 у 13 (52%) пациентов была легкой, у

5 (20%) средней и 5(20%) тяжелой (у 2 пациентов нет данных). Симптомы миастении дебютировали с 4 до 90 дня после начала COVID-19. У большинства пациентов (32%) с 8 по 14 день. Сопутствующими заболеваниями были онкология, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет 2 типа, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, ХСН, дислипидемия, анемия различного генеза, псориаз, шизофрения, аутоиммунный гастрит. Патология тимуса отсутствовала у большей части пациентов – 21 (84%). Тимома была обнаружена в 3 (12%) случаях, гиперплазия тимуса в 1 (4%) случае. Антитела к АХР были обнаружены у 22 (88%) пациентов, у 2 (8%) – антитела к MuSK, 1 (4%) пациент – серонегативный. У всех пациентов было улучшение на фоне проведенной терапии.

## 1.7 Миастения и беременность

### 1.7.1 Течение беременности у пациенток с миастенией

Беременность связана с изменениями в иммунной и эндокринной системах, которые могут влиять на течение сопутствующих аутоиммунных заболеваний у женщин (Borba VV. et al., 2018). Согласно различным источникам, ухудшение течения миастении во время беременности наблюдалось в 35—45 % случаев (Хрущева Н.А., 2019; Batocchi AP., 1999; Djelmis J., 2002; Braga AC., 2016; Ducci RD., 2017; Tanacan A., 2019; Alharbi M., 2021; Kumar L., 2023; Draxler J., 2024). Самый высокий риск декомпенсации заболевания, как правило, приходится на первый триместр беременности и первый месяц после родов, в то время как от 20% до 40% женщин могут испытывать улучшение во втором и третьем триместрах (Norwood F. et al., 2014; Ducci RD et al., 2017). Вероятно, это вторично по отношению к иммуносупрессии, которая обычно имеет место на поздних сроках беременности (Djelmis J. et al., 2002). Согласно португальскому исследованию (Braga AC. et al., 2016), у пациенток с миастенией, у которых наблюдалось

ухудшение состояния во время беременности, не выявлено специфических характеристик: ни наличие тимэктомии, ни титр антител к АХР, ни время от дебюта миастении не играли определяющей роли. Однако пациентки с более тяжелым течением миастении до беременности обычно сохраняли такое же течение и во время беременности. Это подтверждает представление о том, что беременность сама по себе не является основным фактором риска ухудшения миастении, и для лучшего исхода более важны факторы, не связанные с беременностью.

Другое наблюдательное исследование коллег из Бразилии предложило возможные предикторы декомпенсации миастении во время беременности: балл по шкале MGC, продолжительность миастении до беременности и данные миографии (декремент-тест) (Ducci RD. et al., 2017). По данным других исследований, пациентки, перенесшие тимэктомию, имели меньшую вероятность ухудшения течения миастении во время беременности по сравнению с теми, у кого она не была выполнена (Eden RD., Gall SA., 1983; Djelmis J., 2002; Marx A., 2013; Su M., 2022).

Что касается акушерских осложнений во время беременности, то в некоторых исследованиях наблюдалась высокая частота преждевременных родов у беременных с миастенией (Hoff JM. et al., 2003; Ducci RD. et al., 2017; Tanacan A. et al., 2019; Zhou Q., 2022). Однако в новом национальном когортном исследования в Швеции такой корреляции выявлено не было (O'Connor L. et al., 2024).

Женщины с миастенией могут длительное время откладывать беременность из-за страха перед ухудшением основного заболевания в период беременности и возможного отрицательного влияния патогенетической терапии на плод (Stein M. et al., 2023). Это объясняет и то, что средний возраст беременных женщин с миастенией увеличивается: например, в настоящее время в Норвегии он составляет 31 год (Gilhus NE. et al., 2018).

Важно с осторожностью назначать пациенткам с миастенией различные медикаментозные препараты, в том числе новые, которые могут негативно повлиять на нервно-мышечную передачу. Существуют определенные состояния во время беременности, когда могут потребоваться препараты, отрицательно влияющие на работу нервно-мышечного синапса. Так, например, сульфат магния,

который обычно назначают для лечения преэклампсии, следует избегать из-за его потенциального свойства усиливать высвобождение ионов кальция в нервные окончания и ухудшать высвобождение ацетилхолина. Вместо сульфата магния можно использовать соответствующие противосудорожные препараты. Поскольку инфекция может вызвать ухудшение течения миастении, а некоторые инфекции, особенно мочевыводящих путей, чаще встречаются во время беременности, их следует своевременно выявлять и лечить антибиотиками, подходящими для применения при миастении и во время беременности (Weimer LH. et al., 2020).

Согласно выводам и результатам исследований коллег, сроки и место родов у пациенток с миастенией должны определяться в ходе междисциплинарного обсуждения, роды должны проходить в стационаре, который имеет доступную неврологическую и неонатальную поддержку, а также отделение интенсивной терапии (Norwood F. et al., 2014). Часть авторов в своих публикациях рекомендуют поощрять естественные роды среди пациенток с миастенией (Norwood F., 2014), однако по данным статистики во многих странах отмечается повышенная частота кесарева сечения среди пациенток с данным заболеванием. В национальной норвежской когорте у 17% женщин с миастенией было проведено кесарево сечение, тогда как в общей популяции кесарево сечение было у 8,6% женщин (Hoff JM. et al., 2003). В Тайвани кесарево сечение было проведено у 45% женщин с миастенией, что также выше по сравнению с 37,4% среди населения в целом (Wen JC. et al., 2009).

В литературе по результатам немногочисленных исследований беременных с миастенией приводятся рекомендации о необходимости обсуждения с акушером-гинекологом вариантов обезболивания и/или анестезии при кесаревом сечении, если оно показано по акушерским показаниям. По мнению исследователей, если женщине с миастенией планируются естественные роды, эпидуральная или комбинированная спинально-епидуральная анестезия может защитить от длительного перенапряжения и усталости (Norwood F., 2014).

### 1.7.2 Лечение миастении во время беременности и лактации

В литературе представлены немногочисленные данные об особенностях патогенетической терапии миастении при беременности. Так, пиридостигмин позиционируется как симптоматический препарат первой линии для лечения миастении во время беременности так же, как и вне беременности. Препарат не проникает через плаценту в значительных количествах. О пороках развития плода не сообщается (Norwood F., 2014).

Ряд исследователей являются сторонниками проведение патогенетической терапии, в том числе прием поддерживающие дозы ГКС, поскольку в таком случае они вызывают минимальные побочные эффекты для матери или плода (Briggs GG., 2011; Waters J., 2019). Среди ГКС предпочтительнее преднизолон, так как он метаболизируется плацентой и только 10% попадает в кровоток плода при дозе <20 мг (Benediktsson R., 1997). Однако описаны также риски применения ГКС при беременности, в том числе повышенный риск развития гестационного сахарного диабета, артериальной гипертензии, инфекций, особенно мочевыводящих путей, а также риск преждевременных родов (Laskin CA., 1997). Из-за повышенного риска развития гестационного СД скрининг с глюкозотolerантным тестом авторы рекомендуют проводить на 28 неделе или раньше, если есть другие факторы риска (Norwood F., 2014). Прием ГКС в первом триместре, как было показано в некоторых ретроспективных исследованиях, увеличивал риск развития расщелины губы и неба (Kallen B.A., 2003; Carmichael SL., 2007); однако это не было подтверждено в ранее проведенных ретроспективных исследованиях (Czeizel AE, Rockenbauer M. 1997; Park-Wyllie L., 2000).

Азатиоприн является цитостатическим препаратом первой линии при миастении (Gilhus NE., 2015) и большинство исследователей считают его безопасным во время беременности (Norwood F., 2014; Gilhus NE., 2015; Sanders DB., 2016; Levy RA., 2016). Крупные исследования и данные литературных обзоров не выявили повышенного риска развития пороков плода (Akbari M. et al., 2013; Levy RA. et al., 2016; Belizna C. et al., 2020). С другой стороны, в немногочисленных

публикациях, посвященных этой проблеме, указано, что метотрексат, миофенолата мофетил и циклофосфамид не следует назначать во время беременности, а также женщинам детородного возраста из-за их тератогенного эффекта (Gilhus NE., Hong Y., 2018). Хорошо известно, что внутривенное введение иммуноглобулина и плазмаферез могут применяться не только при миастенических кризах во время беременности, а также при тяжелом течении миастении. В отношении тимэктомии в качестве лечения миастении есть единая точка зрения о том, что эта операция не должна проводиться во время беременности (Gilhus NE., 2020).

Ряд авторов указывают на необходимость поощрения грудного вскармливания у женщин с миастенией, так как уровень IgG в молоке составляет всего 2% от уровня в сыворотке крови, а также детям с неонатальной миастенией. Известно, что грудное вскармливание не влияет на течение миастении матери (Borba VV., 2018). В ряде работ показано, что терапия матери с миастенией пиридостигмином, преднизолоном и азатиоприном не имеет противопоказаний для грудного вскармливания, так как проникновение этих препаратов и их метаболитов в грудное молоко минимально (Briggs GG., 2011; Norwood F., 2014; Gilhus NE, Verschueren JJ., 2015; Sanders DB., 2016; Levy RA., 2016). Однако женщинам с продолжающимся лечением циклофосфамидом, миофенолатом мофетилом или метотрексатом грудное вскармливание не рекомендуется из-за тератогенного эффекта данных препаратов (Gilhus NE., Hong Y., 2018).

### 1.7.3 Неонатальная миастения

Около 10% детей у матерей с миастенией имеют транзиторную неонатальную миастению (Gilhus NE., 2020). Это связано с тем, что антитела к AXP или Musk могут передаваться от матери к плоду через плаценту из её кровотока. У ребенка эти антитела могут связываться с соответствующими антигенами и вызывать мышечную слабость. У подавляющего большинства детей с неонатальной

миастенией симптомы развиваются в течение первых 24-х часов, но была описана задержка возникновения симптомов до 4-х дней (Batocchi AP., 1999). Симптомы неонатальной миастении обычно легкие. Типична генерализованная гипотония и слабость, характерными признаками которой являются дисфагия и слабый крик. Респираторная дисфункция представляет редкую угрозу и проявляется в течение первых 2-х дней (Evoli A., 2010). Неонатальная миастения является преходящим состоянием, которое длится до тех пор, пока антитела IgG матери сохраняются в крови. Симптомы практически исчезают через 4 недели и купируются уже во время первых 1-2 недель. Таким образом, роды женщин с миастенией должны проходить в клинике с отделением интенсивной терапии новорожденных (Gilhus NE., 2020).

По данным исследования, проведенного в США, не было выявлено никакой корреляции между тяжестью миастении матери и неонатальной миастенией новорожденного. Бессимптомные матери с антителами могут иметь детей с тяжелой мышечной слабостью, а большинство матерей с тяжелой миастенией имеют детей без неонатальной миастении. Концентрация антител к АХР у матери не коррелирует с развитием неонатальной миастении. Однако проведенная тимэктомия снижает риск развития неонатальной миастении (Townsel C., 2016). Batocchi и соавт. одними из первых описывали влияние состояния матери на неонатальные исходы. Они сосредоточились на тяжести материнского заболевания, не рассматривая продолжительность и варианты терапии в качестве потенциальных факторов, и также не обнаружили существенных различий (Batocchi AP., 1999). Однако согласно данным крупного российского исследования к факторам риска неонатальной миастении относятся туловищная форма миастении у матери, высокий (IVA-B и V) класс тяжести по MGFA и обострение миастении в 3 триместре (Хрущева Н.А., 2019). Поскольку тяжесть заболевания матери может не иметь никакой прогностической ценности, неонатологи должны тщательно обследовать новорожденных.

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы демонстрирует, что частота развития сопутствующих заболеваний у пациентов с миастенией по данным различных авторов, разнится. Нет единого мнения о

характере влияния сопутствующей патологии на тяжесть течения миастении. А с учетом возрастающего количества пациентов с миастенией, особенно с поздним ее дебютом, увеличением количества больных пожилого возраста, необходимость в изучении коморбидных состояний в разных возрастных категориях пациентов возрастает. Актуальность изучения влияния сопутствующей патологии на тяжесть течения миастении и качество жизни пациентов не вызывает сомнения. С учетом недавно завершившейся пандемии COVID-19, остается актуальным анализ особенностей течения НКИ у пациентов с миастенией, изучение случаев дебюта миастении после инфекции COVID-19. Проблема миастении с беременности представляется также важной и актуальной с учетом большого числа обострений миастении во время беременности, недостаточной информированности специалистов относительно ведения миастении в период беременности и улучшения клинических исходов. Таким образом, сохраняется потребность в изучении сопутствующих заболеваний и состояний у пациентов с миастенией для усовершенствования тактики ведения.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика клинического материала

Исследование имело характер когортного ретро- и проспективного, проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» и включало 102 пациента с миастенией гравис. У данных пациентов с миастенией мы оценивали структуру коморбидной патологии и ее влияние на тяжесть течения миастении, а также качество жизни пациентов. Помимо исследования сопутствующей соматической патологии у пациентов с миастенией большое внимание уделяли тревожно-депрессивным расстройствам. Дополнительно у пациентов с разной степенью тяжести миастении проводили оценку течения миастении во время беременности и в период инфекции COVID-19.

**Критерии включения в исследование:**

1. Установленный диагноз аутоиммунной миастении

Диагноз миастении устанавливали в соответствии с существующими диагностическими критериями: 1) клиническими (симптомы флюктуирующей мышечной слабости и патологической мышечной утомляемости); 2) фармакологическими (положительный ответ на введение прозерина) 3) электрофизиологическими (декремент при стимуляционной ЭНМГ более чем на 10%); 4) серологическими (наличие повышенного титра сывороточных антител к АХР или других антител, ассоциированных с миастенией (MUSK-Ab)

2. Стаж заболевания более 1 года после установления диагноза

3. Возраст от 18 лет и старше.

4. Класс MGFA от I до IV.

5. Подписанное информированное согласие

**Критерии исключения:**

1. Миастенический криз

2. Декомпенсированная соматическая патология

### 3. Острые инфекционные заболевания, хронические воспалительные заболевания в стадии обострения.

Для изучения сопутствующих заболеваний, их распределения в различных возрастных группах и влияния на тяжесть течения миастении был проведен подробный анализ клинико-анамнестических и инструментальных данных у 102 пациентов с подтвержденным диагнозом миастения гравис. Чтобы оценить коморбидность у пациентов с миастенией разного возраста, мы распределили больных по возрастным группам в соответствии с классификацией ВОЗ. В первую группу вошли пациенты до 44 летнего возраста, во вторую группу – от 44 до 59 лет, в третью – 60 лет и старше.

Среди 102 пациентов было 82 женщины и 20 мужчин. Средний возраст участников составил  $40,6 \pm 20,8$  лет, а средняя продолжительность заболевания – 8,4 года. Средний возраст женщин составил  $48,5 \pm 18,6$  лет, тогда как у мужчин этот показатель достигал  $58,8 \pm 19,6$  лет (Рисунок 1). Заболевание у мужчин начиналось в среднем в возрасте  $49,1 \pm 21,2$  лет, а у женщин –  $38,9 \pm 20,4$  лет (Рисунок 2). Средняя продолжительность болезни у мужчин составляла 6,9 лет, а у женщин – 8,8 лет.

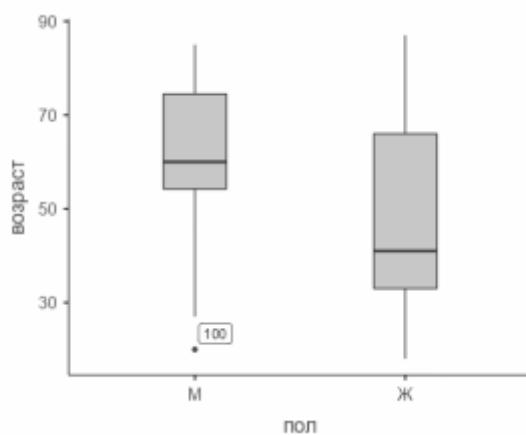


Рисунок 1 – Средний возраст пациентов с миастенией

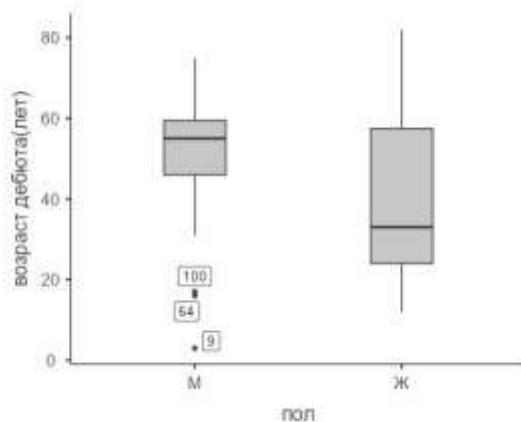


Рисунок 2 – Средний возраст дебюта миастении

Мы проводили оценку тяжести клинического течения миастении у всех пациентов по шкале Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) (Таблица 1).

Большая часть обследованных пациентов имела тяжесть клинических проявлений, соответствующую классу MGFA IIА (41; 40,2%), что подразумевает наличие легкой мышечной слабости в скелетной мускулатуре.

Таблица 1 – Тяжесть по классификации MGFA у пациентов с миастенией

| Класс MGFA | Число пациентов | %    |
|------------|-----------------|------|
| I          | 7               | 6,9  |
| IIА        | 41              | 40,2 |
| IIВ        | 12              | 11,8 |
| IIIА       | 18              | 17,7 |
| IIIВ       | 20              | 19,6 |
| IVВ        | 4               | 3,9  |
| Всего      | 102             | 100  |

При анализе серологического статуса пациентов с миастенией выявили, что у большинства пациентов статус по аутоантителам ( $n=73$ ; 71,6%) был известен (Таблица 4). У значительной доли пациентов был выявлен повышенный титр антител к AXP - 65 человек (63,7%), всего у 4 человек (3,9%) был определен повышенный титр антител к MuSK и столько же пациентов оказались серонегативными по AXP и MuSK-антителам. У части пациентов статус по антителам (28,5%) оказался неизвестен, так как данные лабораторные тесты не

были доступны и диагноз основывался на клинических, фармакологических и нейрофизиологических критериях диагностики.

## 2.2 Методы исследования

1. Клинико-неврологический метод исследования включал сбор жалоб, анамнеза и оценку неврологического статуса с детальным исследованием мышечной силы различных групп мышц и оценкой по 5 балльной шкале до и после нагрузочных проб шкале (Шкала силы мышц конечностей A. Szobor, 1976)

Таблица 2 – Шкала силы мышц конечностей (Szobor A., 1976)

|          |  |
|----------|--|
| 0 баллов | Движения в мышце отсутствуют.  |
| 1 балл   | Минимальные движения в мышце, но вес конечности пациент не удерживает.                                   |
| 2 балла  | Пациент удерживает вес конечности, но сопротивление, оказываемое исследователю, минимально.              |
| 3 балла  | Пациент оказывает сопротивление усилиям изменить положение конечности, но оно незначительно.             |
| 4 балла  | Пациент хорошо сопротивляется усилиям изменить положение конечности, но имеется некоторое снижение силы. |
| 5 баллов | Сила мышцы соответствует возрастной и конституциональной норме обследуемого.                             |

В результате полученных клинических данных устанавливали тяжесть течения миастении по классификации Myasthenia Gravis Foundation of America (Международная шкала оценки тяжести оценки тяжести клинических проявлений миастении)

Таблица 3 – Международная шкала оценки тяжести оценки тяжести клинических проявлений миастении, MGFA

| Класс | Клинические признаки   |
|-------|--|
| 1     | 2  |
| I     | Слабость любой мышцы глаза; может иметься слабость смыкания век, сила всех других мышц сохранена   |
| II    | Легкая слабость любых других мышц, кроме глазных; может иметься также слабость глазных мышц любой степени выраженности   |
| IIa   | Преимущественное поражение мышц конечностей, аксиальных мышц либо и тех и других; может также иметься меньшая по выраженности слабость орофарингеальных мышц                           |
| IIb   | Преимущественное поражение орофарингеальной и/или дыхательной мускулатуры; может также иметься меньшая или аналогичная по выраженности слабость мышц конечностей и/или аксиальных мышц |
| III   | Умеренная слабость любых других мышц, кроме глазных; может иметься также слабость глазных мышц любой степени выраженности  |
| IIIa  | Преимущественное поражение мышц конечностей, аксиальных мышц либо и тех и других; может также иметься меньшая по выраженности слабость орофарингеальных мышц                           |
| IIIb  | Преимущественное поражение мышц конечностей, аксиальных мышц либо и тех и других; может также иметься меньшая по выраженности слабость орофарингеальных мышц                           |
| IV    | Выраженная слабость любых других мышц, кроме глазных; может иметься также слабость глазных мышц любой степени выраженности   |
| IVa   | Преимущественное поражение мышц конечностей, аксиальных мышц либо и тех и других; может также иметься меньшая по выраженности слабость орофарингеальных мышц                           |

### Продолжение таблицы 3

| 1   | 2  |
|-----|--|
| IVb | Преимущественное поражение орофарингеальной и/или дыхательной мускулатуры; может также иметься меньшая или аналогичная по выраженности слабость мышц конечностей и/или аксиальных мышц |
| V   | Необходимость интубации (с механической вентиляцией или без нее), если это не связано с обычным послеоперационным ведением пациента с миастенией                                       |

#### 2. Нейропсихологические методы

Для выявления эмоциональных нарушений, включая тревогу и депрессию, а также оценки качества жизни применялись следующие инструменты: госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) и анкета оценки качества жизни (SF-36).

#### 3. Инструментальные методы

##### Электронейромиография (ЭНМГ)

Исследование нервно-мышечной передачи проводилось с использованием оборудования «Нейрософт» (Россия) через 12 часов после отмены терапии антихолинэстеразными препаратами (АХЭП). Методика включала ритмическую стимуляцию нерва (декремент-тест), выполненную с супрамаксимальной интенсивностью стимуляции частотой 3 Гц. Стимуляция проводилась сериями по 4 импульса для n.*facialis* и по 10 импульсов для остальных нервов. Исследование проводилось в исходном состоянии и после физической нагрузки. Декремент 10% и более по сравнению с первым М-ответом в серии считался патологическим.

##### Компьютерная томография (КТ) средостения

Всем пациентам проводилась компьютерная томография с целью диагностики патологий тимуса. Использовались аппараты Siemens Somaton Emotion 16 (Германия), Toshiba Aquilion 64 (Япония) и Siemens Somatom Definition AS (Германия).

## Денситометрия

С целью выявления признаков снижения плотности костной ткани (остеопороз) на фоне патогенетической терапии ГКС проводили исследование на денситометре SoundScan 2000, Myriad (Израиль).

## 4. Лабораторный метод

Лабораторные исследования включали клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с исследованием гликемического профиля и липидного спектра.

Для оценки функции щитовидной железы проводили исследование ТТГ, антител к ТПО, Т3, Т4.

## 5. Статистический метод

Данные клинико-неврологического, нейропсихологического обследований всех пациентов были накоплены в единой таблице – электронной базе данных, созданной с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft Office, 2007). Дальнейшую статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 12. Соответствие распределения количественных переменных нормальному закону оценивалось с использованием W-критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $Mean \pm SD$ ). Различия между группами оценивались с использованием U-критерия Манна-Уитни. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных частот и относительных долей. Степень различий представлена в виде отношения шансов (OD – Odds Ratio) с 95% доверительным интервалом. Для оценки совместной изменчивости количественных переменных использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Пороговый уровень статистической значимости принят для  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Структура сопутствующей патологии у пациентов с миастенией

Мы провели комплексную оценку коморбидных заболеваний среди всех пациентов с миастенией. Всесторонний сбор жалоб и анамнеза, а также результатов проведенных обследований позволили выявить наличие разнообразных сопутствующих заболеваний. Анализ частоты сопутствующей патологии позволил установить, что у пациентов нашей выборки чаще всего наблюдались тревожно-депрессивные расстройства (40,2%) и ГБ (37,3%), на втором месте по частоте были дислипидемия (27,5%) и ИБС (21,6%), далее – онкологическая патология (18,6%) и заболевания ЖКТ (18,6%). Все данные представлены в таблице 4.

Два и более сопутствующих заболевания были у 51 человека, среди них 14 мужчин и 37 женщин. Средний возраст пациентов составил 59,3 года. Чаще всего у данных пациентов встречались сердечно-сосудистые заболевания (ГБ (n=32; 62,7%), дислипидемия (n=25; 49%), ИБС (n=20; 39,2%)), тревожно-депрессивные расстройства (n=23; 45,15), далее эндокринная патология (СД 2 типа (n=15; 29,4%), АИТ (n= 9; 17,6%)).

Таблица 4 – Коморбидные расстройства среди пациентов с миастенией

| Сопутствующие заболевания             | Число пациентов | %    |
|---------------------------------------|-----------------|------|
| 1                                     | 2               | 3    |
| Тревожные и депрессивные расстройства | 41              | 40,2 |
| Гипертоническая болезнь               | 38              | 37,3 |
| Дислипидемия                          | 28              | 27,5 |
| ИБС                                   | 22              | 21,6 |
| Заболевания щитовидной железы         | 21              | 20,6 |
| Заболевания ЖКТ                       | 19              | 18,6 |
| Онкологические заболевания в анамнезе | 19              | 18,6 |
| СД 2 типа                             | 16              | 15,7 |
| ЦВБ                                   | 14              | 13,7 |

## Продолжение таблицы 4

| 1                                       | 2   | 3    |
|---|-----|------|
| Ожирение                                | 13  | 12,7 |
| Заболевания дыхательной системы         | 9   | 8,8  |
| Другие неврологические заболевания      | 7   | 6,9  |
| Офтальмологические заболевания          | 7   | 6,9  |
| Патология опорно-двигательного аппарата | 7   | 6,9  |
| Всего                                   | 102 | 100  |

Чтобы оценить коморбидность у пациентов с миастенией разного возраста, мы распределили больных по возрастным группам в соответствии с классификацией ВОЗ. В первую группу вошли пациенты до 44 летнего возраста, во вторую группу – от 44 до 59 лет, в третью – 60 лет и старше.

У пациентов с миастенией молодого возраста (до 44 лет) (n=50) с наибольшей частотой встречались следующие сопутствующие заболевания: тревожно-депрессивные расстройства (n=23; 46%), заболевания щитовидной железы (n=8; 16 %) и заболеваниями ЖКТ (n=6; 12 %). Все сопутствующие заболевания данной возрастной группы представлены в таблице 5. Самой частой сопутствующей патологией у пациентов с миастенией молодого возраста (до 44 лет) были тревожно-депрессивные расстройства.

Таблица 5 – Сопутствующая патология пациентов с миастенией до 44 лет

| Сопутствующие заболевания             | Число пациентов | %   |
|---------------------------------------|-----------------|-----|
| Тревожно-депрессивные расстройства    | 23              | 46  |
| Заболевания ЩЖ                        | 8               | 16  |
| Заболевания ЖКТ                       | 6               | 12  |
| Онкологические заболевания в анамнезе | 4               | 8   |
| Другие неврологические заболевания    | 4               | 8   |
| Ожирение                              | 4               | 8   |
| Офтальмологические заболевания        | 2               | 4   |
| Заболевания дыхательной системы       | 1               | 2   |
| Всего пациентов                       | 50              | 100 |

Вторую группу составили пациенты с миастенией среднего возраста - от 45 до 59 лет (n=14). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у этой

возрастной категории пациентов с миастенией были ГБ (64%) и тревожно-депрессивные расстройства (50%). Все выявленные сопутствующие заболевания пациентов второй группы представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Сопутствующая патология пациентов с миастенией в возрасте от 45 до 59 лет

| Сопутствующее заболевание               | Число пациентов | %    |
|---|-----------------|------|
| Гипертоническая болезнь                 | 9               | 64   |
| Тревожно-депрессивные расстройства      | 7               | 50   |
| Дислипидемия                            | 5               | 35,7 |
| Ожирение                                | 5               | 35,7 |
| СД 2 типа                               | 4               | 28,6 |
| Заболевания щЖ                          | 3               | 21,4 |
| Онкологическая патология в анамнезе     | 3               | 21,4 |
| Заболевания ЖКТ                         | 2               | 14,3 |
| Патология опорно-двигательного аппарата | 2               | 14,3 |
| ИБС                                     | 2               | 14,3 |
| Офтальмологическая патология            | 2               | 14,3 |
| ЦВБ                                     | 1               | 7,1  |
| Другие неврологические заболевания      | 1               | 7,1  |
| Всего                                   | 14              | 100  |

У большинства пациентов с миастенией в возрасте от 60 лет и старше в нашем исследовании ( $n=38$ ) мы выявили различные соматические сопутствующие заболевания. Наиболее распространенными из них у пациентов старшей возрастной группы были сердечно-сосудистые заболевания, такие, как ГБ (29; 78,4%), ИБС (20; 54,1%), дислипидемия (23; 62,2%) (Таблица 7).

Таблица 7 – Сопутствующая патология пациентов с миастенией старше 60 лет

| Сопутствующие заболевания  | Число пациентов | %    |
|----------------------------|-----------------|------|
| 1                          | 2               | 3    |
| Гипертоническая болезнь    | 29              | 76,3 |
| Ишемическая болезнь сердца | 20              | 52,6 |
| Дислипидемия               | 23              | 60,5 |
| Сахарный диабет 2 типа     | 12              | 31,6 |

## Продолжение таблицы 7

| 1   | 2  | 3    |
|---|----|------|
| ЦВБ                                       | 13 | 34,2 |
| Заболевания дыхательной системы           | 7  | 18,4 |
| Заболевания ЩЖ                            | 5  | 13,2 |
| Заболевания опорно-двигательного аппарата | 5  | 13,2 |
| Офтальмологические заболевания            | 4  | 10,5 |
| Тревожно-депрессивные заболевания         | 11 | 28,9 |
| Онкологические заболевания в анамнезе     | 9  | 23,7 |
| Ожирение                                  | 5  | 13,2 |
| Заболевания ЖКТ                           | 11 | 28,9 |
| Другие неврологические заболевания        | 2  | 5,3  |
| Всего                                     | 38 | 100  |

Для уточнения влияния сопутствующей патологии на тяжесть миастении все пациенты были распределены на 2 группы сравнения (Таблица 8). Первую группу составили 53 (52%) пациента с ремиссией, глазной миастенией и легкой генерализованной формой миастении (MGFA II A и B); вторую группу - 49 (48%) пациентов с более тяжелым течением миастении (MGFA IIIA и выше) и бульбарными нарушениями. При исследовании распределения коморбидных заболеваний у пациентов с различной степенью тяжести миастении мы выявили, что тяжесть течения миастении не зависела от наличия и вида сопутствующей патологии, то есть коморбидная патология не отягощала течение миастении, что было нами доказано статистически.

Таблица 8 – Сравнительный анализ коморбидного статуса у пациентов с различной тяжестью течения миастении

| Показатель                          | Легкая форма миастении | Более тяжелая форма миастении | Уровень Р |
|-------------------------------------|------------------------|-------------------------------|-----------|
| 1                                   | 2                      | 3                             | 4         |
| 2 и более сопутствующих заболевания | 23 (43%)               | 28 (57%)                      | 0,165     |
| Сахарный диабет 2 типа              | 6 (12%)                | 10 (20%)                      | 0,280     |

## Продолжение таблицы 8

| 1                                  | 2        | 3        | 4     |
|------------------------------------|----------|----------|-------|
| Гипертоническая болезнь            | 18 (35%) | 21 (43%) | 0,438 |
| Ишемическая болезнь сердца         | 10 (19%) | 13 (27%) | 0,382 |
| Тревожно-депрессивные расстройства | 21 (41%) | 20 (41%) | 0,971 |

Для уточнения влияния сопутствующей патологии на частоту развития миастенических кризов у пациентов с миастенией мы провели разделение выборки на 2 группы по наличию миастенических кризов: у 8 (8%) пациентов наблюдались кризы, у остальных 94 (92%) пациентов кризы отсутствовали в анамнезе (Таблица 9). При анализе связи сопутствующей патологии с наличием миастенических кризов, мы выявили, что кризы встречались с низкой частотой даже при наличии 2 и более сопутствующих заболеваний ( $n=2$ ).

Таблица 9 – Сравнительный анализ коморбидного статуса у пациентов с наличием и отсутствием кризов

| Показатель                          | Кол-во пациентов с наличием кризов | Кол-во пациентов без наличия кризов | Уровень Р |
|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------|
| 2 и более сопутствующих заболевания | 2 (25%)                            | 49 (52%)                            | 0,269     |
| Сахарный диабет 2 типа              | -                                  | 16 (17%)                            | 0,350     |
| Гипертоническая болезнь             | -                                  | 39 (42%)                            | 0,021     |
| Ишемическая болезнь сердца          | -                                  | 23 (25%)                            | 0,193     |
| Тревожно-депрессивные расстройства  | 4 (50%)                            | 37 (40%)                            | 0,713     |

У пациентов с миастенией могут быть и другие аутоиммунные неврологические заболевания, так как рассеянный склероз (РС), острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСНОМ). Известно, что миелит представляет собой наиболее частый дебют демиелинизирующего заболевания ЦНС при миастении (Wingerchuk DM. et al., 2015; Martinka I. et al., 2018). За последние несколько десятилетий в литературе

описаны клинические случаи сочетания миастении с различными демиелинизирующими заболеваниями ЦНС. Учитывая не большую частоту встречаемости такого сочетания нозологий, приводим описание клинического случая.

Под нашим наблюдением находилась пациентка с тремя аутоиммунными заболеваниями: миастения, заболевание спектра оптиконевромиелита и системная красная волчанка. Пациентка М., 51 лет (история болезни 1449/A20), поступила в неврологическое отделение №1 НМИЦ им. В.А. Алмазова в начале января 2020 года с жалобами на слабость в нижних конечностях, периодические болезненные спазмы мышц ног, ощущение прострелов и жжения, тупую ноющую боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, ощущение стягивания в области рёбер, невозможность полного опорожнения мочевого пузыря и эпизодическое недержание мочи.

Из анамнеза известно, что в 1997 году в возрасте 28 лет появились признаки патологической мышечной утомляемости, диплопия и затруднения при глотании. Была диагностирована генерализованная форма миастении, серопозитивная по антителам к ацетилхолиновым рецепторам. Проведена тимэктомия, данные гистологического исследования неизвестны. С 1997 по 2010 год пациентка принимала пиридостигмин и преднизолон, с 2010 до апреля 2014 года самостоятельно прекратила прием препаратов. В начале апреля 2014 года терапия пиридостигмином была возобновлена.

В начале 2019 года, в возрасте 50 лет, появились боли и жжение по заднелатеральной поверхности правого бедра, затем скованность и онемение в нижней части туловища. Лечилась амбулаторно без значимого эффекта. В мае 2019 года возникли болезненные спазмы, жгучая боль в мышцах нижних конечностей, нарушение мочеиспускания. Диагностирован острый поперечный миелит верхнегрудного отдела спинного мозга. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, отмечено значительное уменьшение изменений по данным МРТ.

При последующем ухудшении в июле 2019 года диагностированы нижний спастический парапарез и гипестезия с уровня Th10-11. Проведены три процедуры плазмообмена, возобновлена терапия метилпреднизолоном. В январе 2020 года, через год после первых симптомов и шести месяцев от последнего обострения, пациентка поступила в неврологическое отделение НМИЦ им. В.А. Алмазова.

На основании анамнеза, клинической картины и лабораторных исследований диагностирован аутоиммунный миелит на уровне верхнегрудного отдела спинного мозга. Начата пульс-терапия метилпреднизолоном, выявлено увеличение антител к АХР и положительный анализ на АНФ. Также был получен результат анализа на AQP4-IgG, которые были значимо повышенны 1:320 (при референсных значениях <1:10). Учитывая наличие AQP4-IgG, клиническую картину и рецидивирующий характер острого ПМ, было диагностировано ЗСНОМ, критериально достоверное. На основании наличия 4-х критериев по международным рекомендациям СКВ (SLICC): АНФ, анти дсДНК, снижение фракции комплемента, поражение ЦНС, был установлен диагноз СКВ.

Проведен курс плазмообмена и иммуносупрессивной терапии. После лечения отмечено уменьшение болевого синдрома и улучшение силы в нижних конечностях. Основной диагноз: ЗСНОМ, серопозитивный по AQP4-IgG, рецидивирующий поперечный миелит, и СКВ на основании критериев SLICC. Миастения гравис была определена как сопутствующее заболевание.

Зрительные и двигательные нарушения, связанные с миастенией, по клиническим признакам обычно не сложно отличить от симптомов, вызванных оптикомиелитом. Вновь возникшие нетипичные для миастении нарушения зрения и слабость в конечностях должны натолкнуть врача рассмотреть возможность одновременного сосуществования демиелинизирующего заболевания ЦНС и миастении и побудить к дообследованию. ЗСНОМ следует в первую очередь рассматривать у пациентов с миастенией, если развивается клиника демиелинизирующего заболевания ЦНС, что диктует необходимость исследования сыворотки крови на наличие антител к AQP4.

И наоборот, врачи должны знать о возможном сосуществовании миастении у пациентов с РС или ЗСНОМ, проявляющейся флюктуирующей мышечной слабостью, утомляемостью или двоением в глазах, которое могут связать с миелитом или поражением ствола головного мозга. Миастения в описанном клиническом случае протекала довольно легко, сопровождалась длительной клинической ремиссией при отсутствии иммуносупрессивной терапии. Согласно данным мультицентрового исследования, проведенного в Великобритании в 2012 году, у пациентов с миастенией были обнаружены антитела, связанные со вторым аутоиммунным заболеванием, задолго до появления клинических симптомов (2012). Исследователи также предполагали, что тимус может играть определенную роль в иммунопатогенных механизмах, запускающих миастению и ЗСНОМ и, возможно, другие аутоиммунные заболевания (Leite MI. et al., 2012). Патогенез обоих заболеваний связан со значительной утратой аутотolerантности иммунной системы и, как следствие, усиление ответа аутореактивных Т-лимфоцитов на структуры нервной системы: клетки центральной нервной системы и нервно-мышечные синапсы. Однако точные механизмы развития миастении и демиелинизирующих заболеваний ЦНС, а также природа связи между данными аутоиммунными заболеваниями остаются неизвестными: является ли эта связь случайной или она является частью неспецифической иммунной реакции и генетической предрасположенности.

### 3.1.1 Тревожно-депрессивные расстройства

Среди 102 пациентов с миастенией тревожно-депрессивные расстройства были выявлены у 43 человек (42,2%). Средний возраст пациентов составил 45,5 лет. Больше всего пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами ( $n=23$ ) было среди больных миастенией более молодого возраста – до 44 лет (Рисунок 4).

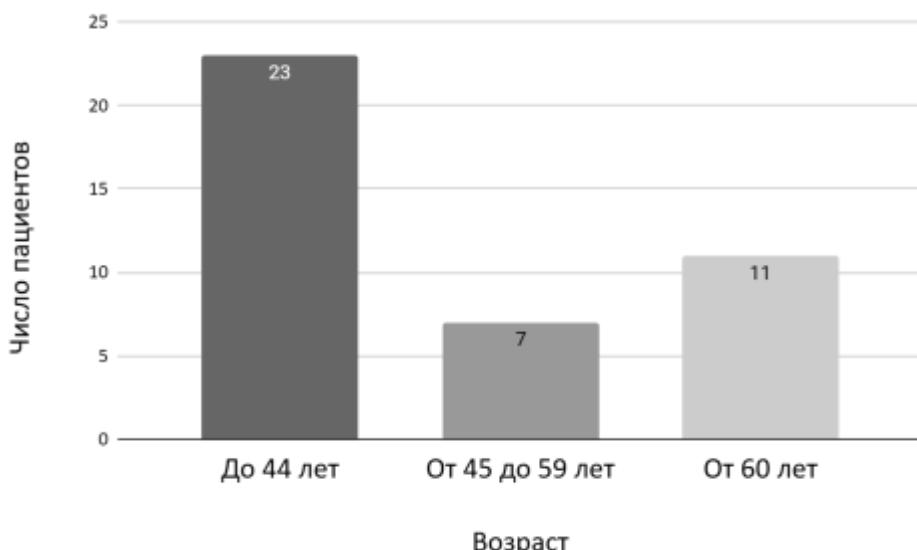


Рисунок 4 – Частота тревожно-депрессивных расстройств в зависимости от возраста пациентов с миастенией

Мы провели сравнительный анализ тяжести, длительности течения миастении, а также патогенетической терапии миастении среди пациентов с наличием или отсутствием тревожно-депрессивных расстройств (Таблица 10).

Таблица 10 - Сравнительная характеристика пациентов с миастенией в зависимости от наличия тревожно-депрессивных расстройств

| Показатель                     | Тревожно-депрессивные расстройства |                      | Уровень Р |
|--------------------------------|------------------------------------|----------------------|-----------|
|                                | присутствовали (N=43)              | отсутствовали (N=59) |           |
| Стаж заболевания, лет          | 8,16<br>(2,25 – 11)                | 8,75<br>(2 – 14)     | 0,566     |
| Бульбарные нарушения           | 19 (48%)                           | 34 (64%)             | 0,108     |
| Прием ГКС                      | 23 (56%)                           | 33 (58%)             | 0,859     |
| Максимальная суточная доза, мг | 70,7±17,9                          | 57,3±15,3            | 0,020     |
| Поддерживающая доза, мг        | 32±21,4                            | 18,8±15,6            | 0,015     |
| Прием ГКС в анамнезе           | 10 (26%)                           | 9 (16%)              | 0,301     |

Анализ длительности заболевания и тяжести клинических проявлений миастении у пациентов с миастенией показал, что длительность заболевания и наличие бульбарных нарушений, как показателя тяжести миастении, оказались

сопоставимы в группах пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами и без таковых ( $p=0,566$  и  $p=0,108$ ). Патогенетическая терапия ГКС также не способствовала развитию тревоги и депрессии у пациентов с миастенией. На момент исследования терапию ГКС получали 56% и 58% пациентов обеих групп соответственно ( $p=0,859$ ), прием ГКС в анамнезе был у 26% и 16% пациентов соответственно ( $p=0,301$ ). При этом максимальная суточная доза ГКС в группе пациентов с тревожно-депрессивным расстройством оказалась статистически значимо выше, чем в группе пациентов без тревожно-депрессивного расстройства ( $70,7\pm17,9$  и  $57,3\pm15,3$ ;  $p=0,020$ ). Аналогичным образом поддерживающая дозировка в группе пациентов с тревожно-депрессивным расстройством также оказалась статистически значимо выше, чем в группе пациентов без тревожно-депрессивного расстройства ( $32\pm21,4$  и  $18,8\pm15,6$ ;  $p=0,015$ ) (Рисунок 5).

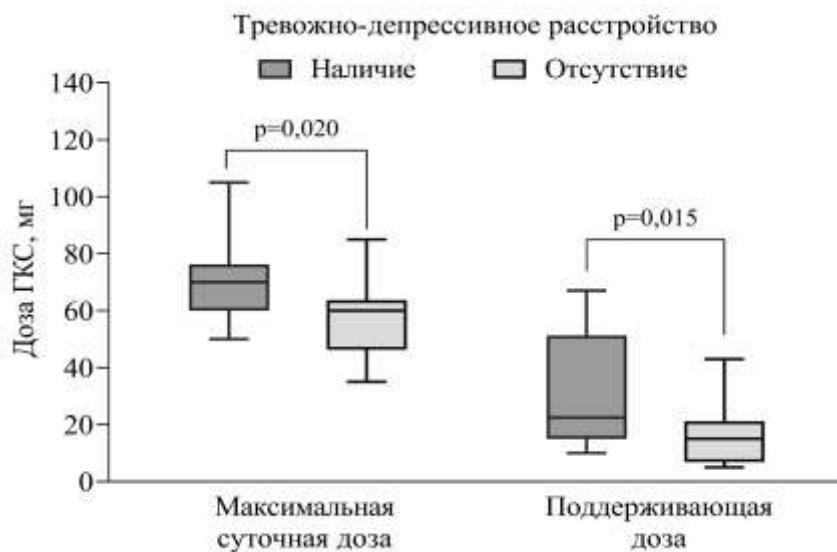


Рисунок 5 – Распределение доз ГКС в зависимости от наличия или отсутствия тревожно-депрессивного расстройства

Помимо этого, связь между наличием тревожно-депрессивного расстройства и тяжестью миастении мы оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена. Распределение степеней тяжести миастении по классификации MGFA представлено в таблице 11.

Таблица 11 - Распределение пациентов с миастенией по классам MGFA и наличию тревожно-депрессивного расстройства

| Класс MGFA | Тревожно-депрессивные расстройства |                      | Уровень Р |
|------------|------------------------------------|----------------------|-----------|
|            | присутствовали (N=43)              | отсутствовали (N=59) |           |
| I          | 4 (9%)                             | 3 (5%)               | 0,538     |
| IIa        | 18 (41,9%)                         | 23 (39%)             |           |
| IIb        | 5 (11,6%)                          | 7 (11,8%)            |           |
| IIIa       | 6 (14%)                            | 12 (20,3%)           |           |
| IIIb       | 8 (18,6%)                          | 12 (20,3%)           |           |
| IVb        | 2 (4,6%)                           | 2 (3,4%)             |           |

Оценка связи между степенью тяжести миастении и наличием тревожно-депрессивного расстройств показала ее статистическую незначимость ( $p=0,538$ ,  $R=0,063$ ). Это свидетельствует об отсутствии зависимости тревожно-депрессивного расстройства с тяжестью миастении.

### 3.1.2 Качество жизни пациентов с миастенией

Для оценки качества жизни пациентов с миастенией использовался опросник SF-36. На основе данных анкетирования были выделены два ключевых параметра: физический и психологический компоненты здоровья. Физический компонент включал показатели физического функционирования, ролевого функционирования, связанного с физическим состоянием, уровень боли и общее состояние здоровья. Психологический компонент охватывал такие аспекты, как психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование и уровень жизненной активности.

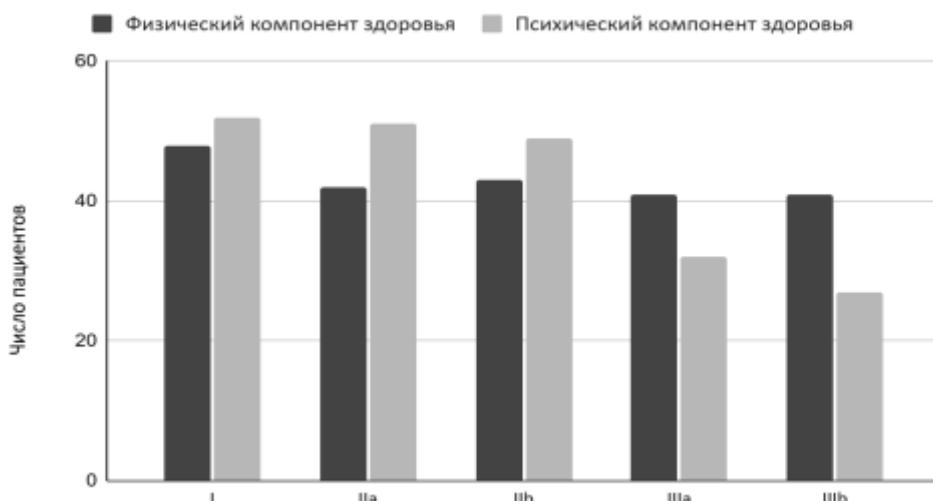
В таблице 12 представлены средние значения показателей качества жизни обследованных пациентов. Чем ниже показатели, тем хуже качество жизни пациентов.

Таблица 12 - Средние значения по опроснику SF-36 у пациентов с миастенией

| ШКАЛА SF-36  | Среднее значение |
|--|------------------|
| Физиологическое функционирование                                 | 49,2             |
| Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием    | 35,9             |
| Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием | 57,4             |
| Жизненная активность   | 39,1             |
| Психическое здоровье   | 55,6             |
| Социальное функционирование                                      | 45,5             |
| Интенсивность боли   | 44,5             |
| Общее состояние здоровья   | 37,2             |
| Физический компонент здоровья                                    | 42,5             |
| Психологический компонент здоровья                               | 49,2             |

В опросе участвовали пациенты с тяжестью миастении по шкале MGFA от I до III (I – 4 пациента, IIa – 25 пациентов, IIb – 6 пациентов, IIIa – 10 пациентов, IIIb – 7 пациента).

Как видно из рисунка 6, у пациентов с более выраженными бульбарными нарушениями были выявлены более низкие показатели качества жизни по физическому и психическому статусу.

Рисунок 6 – Влияние тяжести миастении на качество жизни,  $p<0,01$ 

Мы провели регрессионный анализ для оценки качества жизни пациентов с разной степенью тяжести миастении. По данным анализа пациенты с более легкими

клиническими формами миастении, такими как глазная форма и проявляющаяся легкой слабостью мышц (MGFA II), имели более высокие показатели качества жизни при оценке психического компонента здоровья ( $R^2 = 0,460$ ;  $p=0,001$ ). У пациентов с поздним началом миастении показатели качества жизни по физическому статусу были ниже, по сравнению с пациентами с ранним дебютом заболевания ( $p<0,01$ ) (Таблица 13).

Таблица 13 - Качество жизни пациентов в зависимости от возраста дебюта миастении

| Шкала SF-36                    | Среднее значение в группе пациентов с поздним началом миастении (n=39) | P     | Среднее значение в группе пациентов с ранним началом миастении (n=63) | P     |
|--------------------------------|--|-------|---|-------|
| Физический компонент здоровья  | 39,4   | <0,01 | 44,2  | <0,01 |
| Психический компонент здоровья | 51,2   | <0,01 | 54,1  | <0,01 |

Проведена оценка качества жизни у пациентов с различными сопутствующими заболеваниями. Пациенты с ожирением имели более низкие показатели физического и психического компонентов здоровья, чем пациенты с нормальным индексом массы тела (ИМТ) ( $p=0,01$ ) (Таблица 14).

Таблица 14 – Показатели качества жизни у пациентов с миастенией в зависимости от массы тела

| Шкала SF-36                    | Среднее значение в группе пациентов с ожирением (n=14) | P     | Среднее значение в группе пациентов без ожирения (n=88) | P     |
|--------------------------------|--|-------|---|-------|
| Физический компонент здоровья  | 41,2   | <0,01 | 47,2  | <0,01 |
| Психический компонент здоровья | 44,3   | <0,01 | 51,2  | <0,01 |

Мы провели сравнительный анализ качества жизни пациентов в зависимости от наличия тревожно-депрессивных расстройств (Таблица 15). Пациенты с тревожно-депрессивными расстройствами и пациенты без данных расстройств имели сопоставимые результаты по физическому компоненту здоровья. Однако наличие тревожно-депрессивных расстройств оказывало отрицательное влияние на психический компонент здоровья пациентов с миастенией ( $p=0,02$ ).

Таблица 15 – Показатели качества жизни пациентов с миастенией в зависимости от тревожно-депрессивных расстройств

| Шкала SF-36                    | Среднее значение в группе пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами (n=43) | P    | Среднее значение в группе пациентов без тревожно-депрессивных расстройств (n=59) | P     |
|--------------------------------|--|------|--|-------|
| Физический компонент здоровья  | 42,8   | 0,02 | 43,1   | <0,01 |
| Психический компонент здоровья | 43,2   | 0,02 | 51,4   | <0,01 |

### 3.2 Симптоматическая и патогенетическая терапия миастении

#### 3.2.1 Особенности терапии исследуемых пациентов

Пациентам с миастенией традиционно в качестве симптоматической терапии назначаются АХЭП - пиридостигмина бромид. Данный препарат относится к базисной симптоматической терапии миастении и не влияет на патогенетические механизмы заболевания. В нашем исследовании большинство пациентов принимали АХЭП - пиридостигмина бромид (n=87; 85,3%). Среди пациентов 14 мужчин и 73 женщины, средний возраст которых 59,4 лет и 49,8 лет соответственно. Средняя суточная дозировка пиридостигмина бромида составила 208,9 мг.

Пероральные ГКС остаются препаратами первой линии патогенетической терапии генерализованной миастении. Больше половины пациентов в нашем исследовании ( $n=59$ ; 57,8%) принимали ГКС, их средний возраст составил 51,6 года (24-85 лет). Среди них преобладали женщины – 50 человек, мужчин было 9, средний возраст соответственно 49,9 и 49,2 года. Средний возраст дебюта заболевания среди данных пациентов составил 42,1 года. Средняя максимальная дозировка составила 62,5 мг в сутки в пересчете на преднизолон. Средняя поддерживающая дозировка составила 24,7 мг в сутки в пересчете на преднизолон. Длительность приема ГКС колебалась от 4 месяцев до 21,5 года. Большинство пациентов принимали ГКС по альтернирующей схеме (через день) - 38 человек; по ежедневной схеме принимал ГКС 21 пациент. Среди пациентов, принимающих ГКС, у 31 пациента (52,5%) была стабильная ремиссия на фоне поддерживающих доз ГКС терапии.

По данным нашего исследования 18 пациентам (17,6%) потребовалось назначение нестероидной иммуносупрессивной терапии. В данной группе 4 мужчин и 14 женщин, средний возраст 64 года и 56,2 лет соответственно. Среди них 8 пациентов (44,4%) находились в состоянии стабильной ремиссии.

Переход на ЦС был вызван следующими причинами: неэффективность ГКС (11 пациентов), вызванные осложнения (4 пациентки). Еще 3 пациента принимали ЦС первой линией иммуносупрессивной терапии: 2 пациентки из-за сопутствующих ССЗ и возраста, 1 пациентка – по неизвестной причине.

В большинстве случаев пациенты получали терапию азатиоприном ( $n=16$ ), 1 пациент получал микофенолата мофетил, 1 пациент - метотрексат. Из них 8 пациентов находились на стероидсберегающей терапии, которая включала прием ГКС и цитостатического препарата одновременно.

К методам патогенетической терапии МГ относится тимэктомия. Согласно положениям последнего международного консенсуса по лечению МГ (Narayanaswami P. et al., 2020) помимо наличия тимомы определены новые показания, которые включают в себя генерализованную миастению серопозитивную по антителам к АХР, возраст 18-50 лет и недавний дебют

заболевания (до 2-3 лет). Мы провели анализ состояния вилочковой железы у пациентов с миастенией и выявили, что у значительной части из них (41 человек - 38,8%) была выполнена тимэктомия. Достоверно оценить, как долго наблюдалась ремиссия у пациентов, не удалось, учитывая дизайн исследования.

По данным гистологического исследования, проведенного у пациентов после тимэктомии, в большинстве случаев ( $n=22$ ; 53,7%) выявлялась гиперплазия тимуса, у 12 пациентов (26,8%) была обнаружена тимома, у 4 пациентов выявлена инволютивная ткань тимуса, у остальных ( $n=4$ ) не было данных по результатам гистологии.

У большинства наших пациентов была выявлена опухоль вилочковой железы доброкачественного характера, только у двух пациентов выявлена злокачественная форма (Таблица 16). Из всех доброкачественных новообразований вилочковой железы чаще всего ( $n=4$ ; 33,3%) встречалась тимома тип В1. По классификации ВОЗ 2015 года тимома В1 представляет собой медуллярный тип опухоли, которая напоминает нормальный кортикальный слой тимуса с очагами включения клеток медуллярной дифференциации.

Таблица 16 – Опухоли тимуса у пациентов с миастенией по данным гистологического исследования

| Вид опухоли тимуса           | Число пациентов |
|------------------------------|-----------------|
| Тимома тип В1                | 4               |
| Тимома тип В2                | 1               |
| Тимома АВ                    | 1               |
| Кортикально клеточная тимома | 1               |
| Тимолипома                   | 3               |
| Карцинома                    | 2               |
| Всего                        | 12              |

Мы провели анализ назначения различных сочетаний препаратов базисной и патогенетической терапии миастении (Таблица 17), которые принимали наши пациенты, а также оценили их влияние на течение заболевания.

Пациенты с миастенией разных возрастных групп получали симптоматическую терапию ингибиторами ацетилхолинэстеразы,

патогенетическую терапию ГКС и ЦС препаратами. Терапия большей части пациентов включала комбинацию АХЭП и ГКС ( $n=43$ ; 42,1%), а также АХЭП в монотерапии ( $n=30$ ; 29,4%). Комбинированную терапии АХЭП, ГКС и ЦС получали 8 человек. Монотерапию ГКС получали 7 человек и 2 человека (1,9%) получали ЦС также в качестве монотерапии.

Средний возраст пациентов, получавших только симптоматическую терапию (АХЭП), составил 50,8 лет. У большинства пациентов ( $n=23$ ; 22,5%) наблюдалась генерализованная форма миастении, среди них 14 пациентов (60,8%) находились в состоянии стабильной ремиссии. У остальных пациентов ( $n=7$ ) была глазная форма миастении.

Средний возраст пациентов, которые получали АХЭП и ГКС, составил 51,3 года, и у всех пациентов была установлена генерализованная форма миастении. Среди них 21 человек находился в состоянии ремиссии, у 7 пациентов наблюдалось состояние с минимальными клиническими проявлениями миастении, а у остальных 15-и пациентов наблюдалась декомпенсация миастении с бульбарными нарушениями, тяжесть заболевания соответствовала классу MGFA IIIB.

В группе пациентов, получающих монотерапию ГКС, оказались самые молодые больные: их средний возраст составил 34,4 года. У 6 пациентов из этой группы была диагностирована генерализованная форма миастении, при этом все из них были в состоянии ремиссии. У 1 пациента наблюдалась глазная форма миастении.

Средний возраст пациентов на комбинированной терапии с АХЭП, ГКС, ЦС, составил 53,9 лет. У всех пациентов была генерализованная форма миастении ( $n=8$ ), при этом только у 2 пациентов наблюдалось состояние стабильной ремиссии. У 2 пациентов были выявлены бульбарные нарушения от умеренных до тяжелых, и у 4 пациентов – умеренно выраженная слабость и утомляемость скелетной мускулатуры.

У половины пациентов, которые находились на АХЭП и ЦС, была ремиссия, у остальных пациентов – умеренные бульбарные нарушения; средний возраст пациентов составил 51,3 лет.

Двоє пацієнтів отримували ЦС в якості монотерапії; один пацієнт був у стадії ремісії, другий з умерено вираженою слабістю в скелетній м'язовій масці. Середній вік даних пацієнтів становив 84 роки.

Таблиця 17 – Частота використання різних комбінацій лікарських препаратів у пацієнтів з міастенією

| Схема терапії | Число пацієнтів (%) | Середній вік, роки |
|---------------|---------------------|--------------------|
| АХЭП          | 30 (29,4%)          | 50,8               |
| ГКС           | 7 (6,9%)            | 34,4               |
| ЦС            | 2 (2 %)             | 84                 |
| АХЭП+ГКС      | 43 (42,1%)          | 51,3               |
| АХЭП+ГКС+ЦС   | 8 (7,8%)            | 53,9               |
| АХЭП+ЦС       | 8 (7,8%)            | 51,3               |
| Без терапії   | 4 (4%)              |                    |

Частину наших пацієнтів отримувала патогенетичну терапію раніше з повною відмінною, серед них 19 пацієнтів раніше отримували ГКС. Відмена терапії була пов'язана з появою побічних ефектів терапії або відсутністю потрібного ефекту від терапії. 7 пацієнтів раніше отримували ЦС терапію, відмена терапії була пов'язана либо з повною компенсацією стану або відсутністю ефекту від терапії.

### 3.2.2 Глюкокортикоїд -індуковані осложнення

По даним нашого аналізу серед всіх пацієнтів з міастенією приймали ГКС в монотерапії або в комбінації з іншими препаратами 59 осіб (57,8 %). Середня дозировка на момент дослідження в розрахунку на преднизолон становила - 24,6 мг (2,5-70 мг). Більшість пацієнтів знаходилися на альтернаторній схемі прийому через день (n=38), середня суточна дозировка преднизолона була 22,1 мг; 26 осіб приймали ГКС щоденно, середня суточна дозировка яких становила 26,8 мг.

Несмотря на то, что ГКС являются иммуносупрессивной терапией первой линии, длительное их применение может быть связано с потенциально серьезными

побочными эффектами. Поэтому мы провели анализ частоты встречаемости различных осложнений на фоне ГКС терапии. У 24 пациентов (40,7%) были выявлены ГКС-индуцированные осложнения. Средний возраст пациентов составил  $46,2 \pm 17,5$  лет, стаж заболевания - 8,3 лет. Средняя дозировка ГКС в расчете на преднизолон составила  $28,1 \pm 19,2$  мг. Средняя длительность приема ГКС - 4,8 лет. Большая часть пациентов находились на альтернирующей схеме приема (n=15). Чаще всего встречались набор массы тела и синдром Иценко-Кушинга. Все данные представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Частота встречаемости ГКС-индуцированных осложнений у пациентов с миастенией

| Осложнение               | Наличие осложнения | Частота встречаемости |
|--------------------------|--------------------|-----------------------|
| Набор массы тела         | 12                 | 20,3 %                |
| Синдром Иценко-Кушинга   | 10                 | 16,9 %                |
| Остеопороз               | 8                  | 13,6 %                |
| Артериальная гипертензия | 8                  | 13,6 %                |
| Гипергликемия            | 3                  | 5,1 %                 |
| Всего                    | 24                 | 40,7 %                |

Проведенный нами сравнительный анализ анамнестических характеристик пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ГКС-индуцированных осложнений с оценкой различных факторов, которые могли быть связаны с большим риском развития ГКС-индуцированных осложнений, такие как дозировка препарата и сопутствующие заболевания, представлен в таблице 19. Поддерживающая доза ГКС не различалась значимо между группами сравнения ( $p=0,117$  и  $0,0132$ ). Максимальная суточная доза ГКС в группе пациентов с наличием осложнений была статистически значимо выше, чем в группе пациентов без осложнений ( $p=0,004$ ). Длительность терапии ГКС не различалась значимо между группами сравнения ( $p=0,924$ ). СД 2 типа и ГБ в группах сравнения встречались с равной частотой ( $p=0,756$  и 1). В группе пациентов с наличием

осложнений ГКС-терапии ожирение встречалось статистически значимо чаще, чем в группе пациентов без осложнений (33,3% и 7,8%; p=0,004).

Таблица 19 – Сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик пациентов с миастенией с наличием осложнений на фоне ГКС терапии

| Показатель                         | ГКС-индуцированные осложнения |                      | Уровень Р |
|------------------------------------|-------------------------------|----------------------|-----------|
|                                    | присутствовали (N=24)         | отсутствовали (N=34) |           |
| Возраст, лет                       | 46,2                          | 52,2                 |           |
| Максимальная суточная доза ГКС, мг | 70<br>(60 – 80)               | 60<br>(50 – 60)      | 0,004     |
| Поддерживающая доза ГКС, мг        | 20<br>(15 – 40)               | 15<br>(10 – 27,5)    | 0,0132    |
| Длительность терапии, лет          | 2,4<br>(1,5 – 5,85)           | 2,88<br>(1,38 – 5)   | 0,924     |
| Сахарный диабет 2 типа             | 3                             | 13                   | 0,756     |
| Гипертоническая болезнь            | 9                             | 30                   | 1         |
| Ожирение                           | 8                             | 6                    | 0,004     |

Далее мы проводили сравнительный анализ каждого отдельного осложнения ГКС терапии. Дополнительно для определения характера зависимости между развитием ГКС-индуцированных осложнений и предопределяющими их характеристиками ГКС терапии мы провели логистический регрессионный анализ. Результаты анализа представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Зависимость между развитием ГКС-индуцированных осложнений, дозировкой и длительностью ГКС терапии

| Осложнение               | Предиктор                  | B±SE      | R <sup>2</sup> | P     | ОШ [ДИ]              |
|--------------------------|----------------------------|-----------|----------------|-------|----------------------|
| Избыточная масса тела    | Поддерживающая доза        | 0,04±0,02 | 0,15           | 0,026 | 1,04<br>[1; 1,08]    |
| Артериальная гипертензия | Поддерживающая доза        | 0,05±0,02 | 0,18           | 0,03  | 1,05<br>[1; 1,1]     |
| Гипергликемия            | Длительность терапии       | 0,14±0,09 | 0,12           | 0,146 | 1,14<br>[0,95; 1,37] |
| Остеопороз               | Длительность терапии       | 0,22±0,1  | 0,28           | 0,03  | 1,25<br>[1,02; 1,53] |
| Синдром Иценко-Кушинга   | Максимальная суточная доза | 0,12±0,04 | 0,47           | 0,008 | 1,12<br>[1,03; 1,22] |

Примечание: В – коэффициент регрессии; SE – стандартная ошибка; R<sup>2</sup> – коэффициент детерминации; ОШ – отношение шансов; ДИ – 95% доверительный интервал

При оценке избыточной массы тела мы выявили, что максимальная и поддерживающая дозировка ГКС у пациентов с излишним набором веса на фоне ГКС терапии были статистически значимо выше, чем у пациентов с отсутствием данного осложнения ( $p=0,04$  и  $p=0,033$ ) (Рисунок 7, Таблица 21). Длительность ГКС терапии в данных группах сравнения не различалась ( $p=0,548$ ). Сахарный диабет 2 типа и гипертоническая болезнь в группах сравнения встречались с равной частотой ( $p=0,685$  и  $p=0,761$ ). В группе пациентов с набором веса на фоне ГКС терапии ожирение (до начала терапии) встречалось статистически значимо чаще, чем в группе пациентов без данного осложнения (41,7% и 10,1%;  $p=0,011$ ). Таким образом, увеличение массы тела на фоне патогенетической терапии зависело от дозировки ГКС, как максимальной, так и поддерживающей, а также от наличия ожирения у пациентов до начала терапии.

При дальнейшем исследовании на основании данных регрессионного анализа мы выявили, что вероятность увеличения массы тела зависит от поддерживающей дозировки ГКС на 15%. При этом, на каждый 1 мг преднизолона приходится увеличение вероятности набора веса на 4%. Каждые 10 мг преднизолона повышают вероятность данного осложнения на 48% (Рисунок 8).

Таблица 21 – Сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик у пациентов с миастенией с избыточным набором веса на фоне ГКС терапии

| Показатель                         | Избыточная масса тела |                      | Уровень Р |
|------------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------|
|                                    | присутствовала (N=12) | отсутствовала (N=47) |           |
| Максимальная суточная доза ГКС, мг | 70<br>(60 – 70)       | 60<br>(50 – 65)      | 0,040     |
| Поддерживающая доза ГКС, мг        | 40<br>(15 – 50)       | 15<br>(10 – 25)      | 0,033     |
| Длительность терапии, лет          | 2,5<br>(2 – 5,7)      | 2,25<br>(1,5 – 6)    | 0,548     |
| Сахарный диабет 2 типа             | 1                     | 15                   | 0,685     |
| Гипертоническая болезнь            | 4                     | 35                   | 0,761     |
| Ожирение                           | 5                     | 9                    | 0,011     |

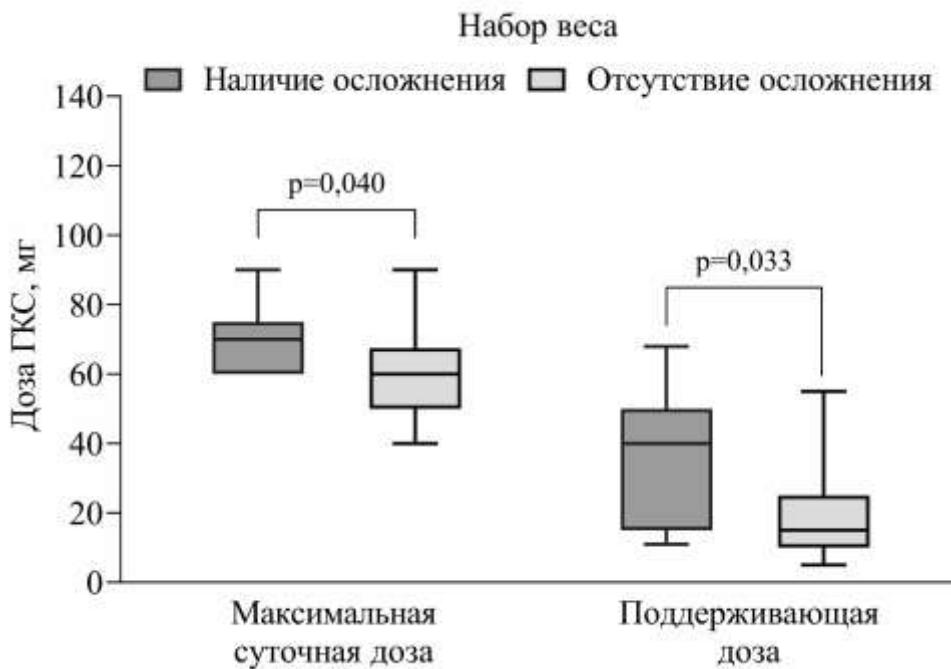


Рисунок 7 - Дозировки ГКС в зависимости от наличия или отсутствия набора массы тела

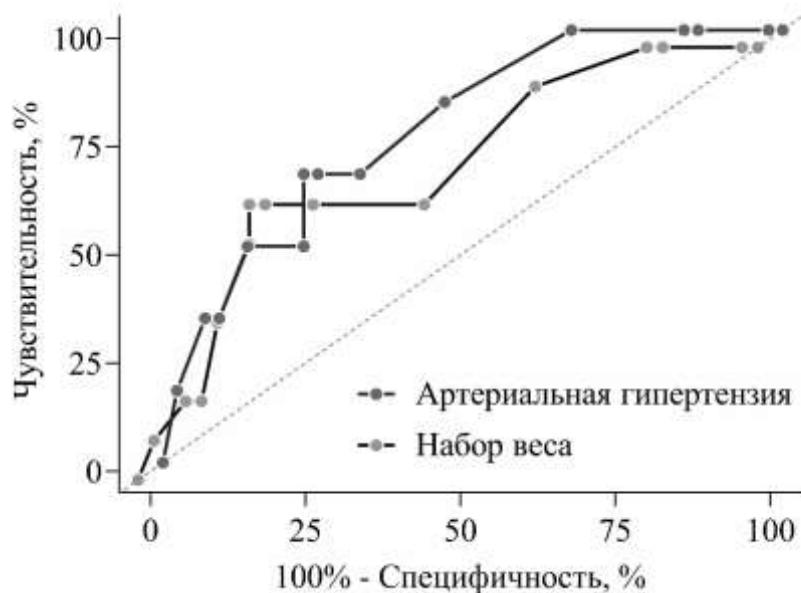


Рисунок 8 – Зависимость между вероятностью развития артериальной гипертензии и набора массы тела от поддерживающей дозировки преднизолона

Вторым частым осложнением ГКС терапии в нашем исследовании был синдром Иценко-Кушинга. Максимальная и поддерживающая дозировки ГКС в группе пациентов с развившимся на фоне терапии синдромом Иценко-Кушинга были статистически значимо выше, чем в группе пациентов без данного

осложнения ( $p<0,001$  и  $0,035$ ) (Таблица 22). Различий по длительности терапии между группами сравнения выявлено не было ( $p=0,79$ ). СД 2 типа и ГБ в группах сравнения встречались с сопоставимой частотой без значимых различий ( $p=1$  и  $p=0,308$  соответственно). При этом в группе пациентов с синдромом Иценко-Кушинга ожирение (до начала терапии) встречалось чаще, чем в группе пациентов без данного осложнения (40% и 11% соответственно;  $p=0,031$ ).

По данным регрессионного анализа развитие на фоне терапии ГКС синдрома Иценко-Кушинга в значительной степени, на 47%, зависело от максимальной суточной дозировки кортикостероида (Рисунок 9). На каждый 1 мг преднизолона вероятность развития осложнения увеличивалась в среднем на 12%. При увеличении дозировки до 80 мг преднизолона осложнение развивалось у каждого второго пациента. Максимальная суточная дозировка в 100 мг и более вызывала развитие синдрома Иценко-Кушинга у более, чем 90% пациентов.

Таблица 22 – Сравнительный анализ развития синдрома Иценко-Кушинга на фоне ГКС-терапии в зависимости клинико-анамнестических характеристик пациентов

| Показатель                         | Синдром Иценко-Кушинга на ГКС терапии |                        | Уровень Р |
|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|-----------|
|                                    | присутствовал<br>(N=10)               | отсутствовал<br>(N=49) |           |
| Максимальная суточная доза ГКС, мг | 77,5<br>(70 – 85)                     | 60<br>(50 – 60)        | <0,001    |
| Поддерживающая доза ГКС, мг        | 20<br>(15 – 40)                       | 15<br>(10 – 37,5)      | 0,035     |
| Длительность терапии, лет          | 2,15<br>(1,75 – 2,75)                 | 2,75<br>(1,38 – 6)     | 0,790     |
| Сахарный диабет 2 типа             | 1                                     | 15                     | 1         |
| Гипертоническая болезнь            | 2                                     | 37                     | 0,308     |
| Ожирение                           | 4                                     | 10                     | 0,031     |

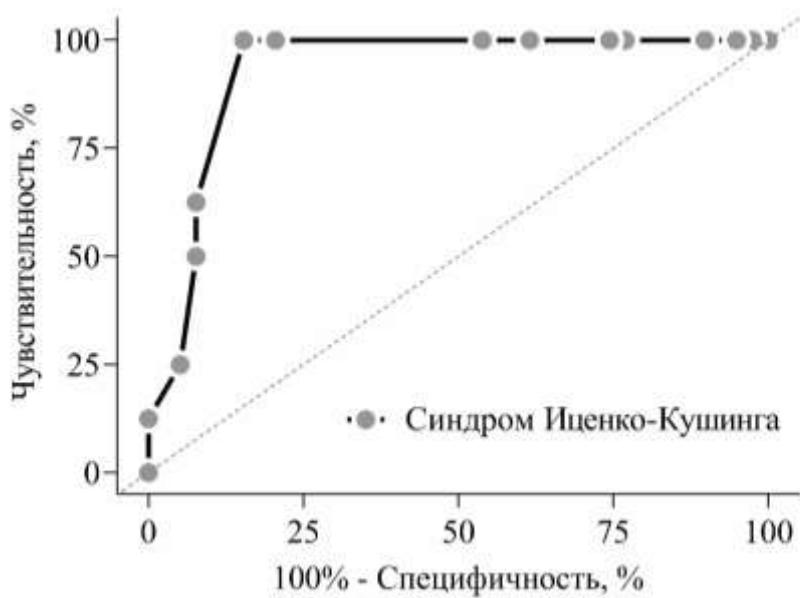


Рисунок 9 – Связь между вероятностью развития синдрома Иценко-Кушинга и максимальной дозировкой преднизолона

Остеопороз является одним из опасных осложнений ГКС терапии, так как клинически порой не имеет никаких проявлений до тех пор, пока не возникают тяжелые осложнения, такие как компрессионные переломы позвонков или переломы шейки бедра, особенно среди пациентов пожилого возраста. После проведения сравнительного анализа мы выявили, что максимальная и поддерживающая дозировка ГКС не различались у пациентов с миастенией основной и контрольных групп ( $p=0,866$  и  $p=0,455$  соответственно) (Таблица 23). Также мы не выявили значимых различий по длительности терапии ( $p=0,174$ ). Частота встречаемости СД 2 типа, ГБ и ожирения в группах сравнения оказались сопоставимой ( $p=0,609$ ,  $p=0,708$  и  $p=0,306$  соответственно). То есть сравнительный анализ не выявил значимых предикторов развития остеопороза на фоне ГКС терапии.

Однако по данным регрессионного анализа удалось установить, что вероятность развития остеопороза статистически значимо зависела от длительности терапии ГКС ( $p=0,030$ ) (Рисунок 10). Использование регрессионного анализа, как инструмента статистической обработки данных, позволяет более достоверно и значимо оценить сравниваемые параметры, чем сравнительный

анализ, что позволяет уверенно опираться на его результаты. Каждый месяц продолжения ГКС терапии увеличивал вероятность развития остеопороза на 25%. Терапия ГКС в течение 1 года увеличивала риск развития остеопороза в 14,6 раз по сравнению с пациентами, которые не получают терапию ГКС.

Таблица 23 – Сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик пациентов с миастенией с наличием остеопороза на фоне ГКС терапии

| Показатель                         | Остеопороз на фоне ГКС терапии |                        | Уровень Р |
|------------------------------------|--------------------------------|------------------------|-----------|
|                                    | присутствовал<br>(N=8)         | отсутствовал<br>(N=51) |           |
| Максимальная суточная доза ГКС, мг | 57,5<br>(52,5 – 75)            | 60<br>(50 – 70)        | 0,866     |
| Поддерживающая доза ГКС, мг        | 15<br>(10 – 20)                | 20<br>(10 – 40)        | 0,455     |
| Длительность терапии, лет          | 6,5<br>(1,5 – 18)              | 2,4<br>(1,5 – 4)       | 0,174     |
| Сахарный диабет 2 типа             | 2                              | 14                     | 0,609     |
| Гипертоническая болезнь            | 4                              | 35                     | 0,708     |
| Ожирение                           | 2                              | 12                     | 0,306     |

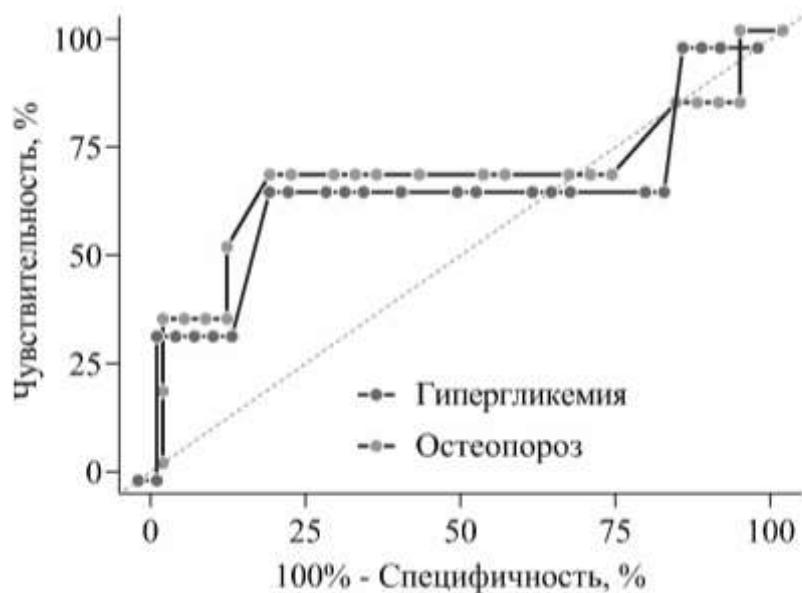


Рисунок 10 – Связь между вероятностью развития гипергликемии и остеопороза и длительностью приема преднизолона

Далее мы оценивали риск развития артериальной гипертензии у пациентов с миастенией на фоне ГКС терапии (Таблица 24). Артериальная гипертензия на фоне данной терапии развивалась у пациентов с миастенией, принимающих большие поддерживающие дозы ГКС ( $p=0,029$ ). Тогда как максимальная суточная дозировка ГКС и длительность терапии оказались сопоставимыми в группах сравнения ( $p=0,7$  и  $p=0,949$ ). Ожирение в группе пациентов с артериальной гипертензией на фоне ГКС терапии встречалось несколько чаще, чем в группе пациентов без артериальной гипертензии на фоне терапии (37,5% и 11,8%). СД 2 типа не был связан с повышенным риском развития артериальной гипертензии на фоне ГКС терапии ( $p=1$ ). По данным регрессионного анализа мы выявили, что поддерживающая дозировка ГКС увеличивает риск развития артериальной гипертензии. При этом, на каждый 1 мг преднизолона приходится увеличение вероятности развития артериальной гипертензии на 5%. Каждые 10 мг преднизолона повышают вероятность данного осложнения на 63% (Рисунок 11).

Таблица 24 – Сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик пациентов с миастенией с наличием артериальной гипертензии на фоне ГКС терапии

| Показатель                                  | Артериальная гипертензия на фоне ГКС |                      | Уровень Р |
|---|--------------------------------------|----------------------|-----------|
|   | присутствовала (N=8)                 | отсутствовала (N=51) |           |
| Максимальная суточная доза преднизолона, мг | 65<br>(60 – 70)                      | 60<br>(50 – 70)      | 0,700     |
| Поддерживающая доза преднизолона, мг        | 42,5<br>(20 – 60)                    | 15<br>(10 – 27,5)    | 0,029     |
| Длительность терапии, лет                   | 3,85<br>(1 – 6)                      | 2,5<br>(1,5 – 4)     | 0,949     |
| Сахарный диабет 2 типа                      | 1                                    | 15                   | 1         |
| Ожирение                                    | 3                                    | 11                   | 0,079     |

Следующей нашей задачей было вывести зависимость между различными характеристиками ГКС-терапии (поддерживающая суточная доза, максимальная суточная доза, длительность терапии) и индуцированными осложнениями

(артериальная гипертензия, набор массы тела, синдром Иценко-Кушинга, гипергликемия и остеопороз). Для выявления этих зависимостей был проведен многофакторный анализ (распределение факторных нагрузок представлено на Рисунке 11).

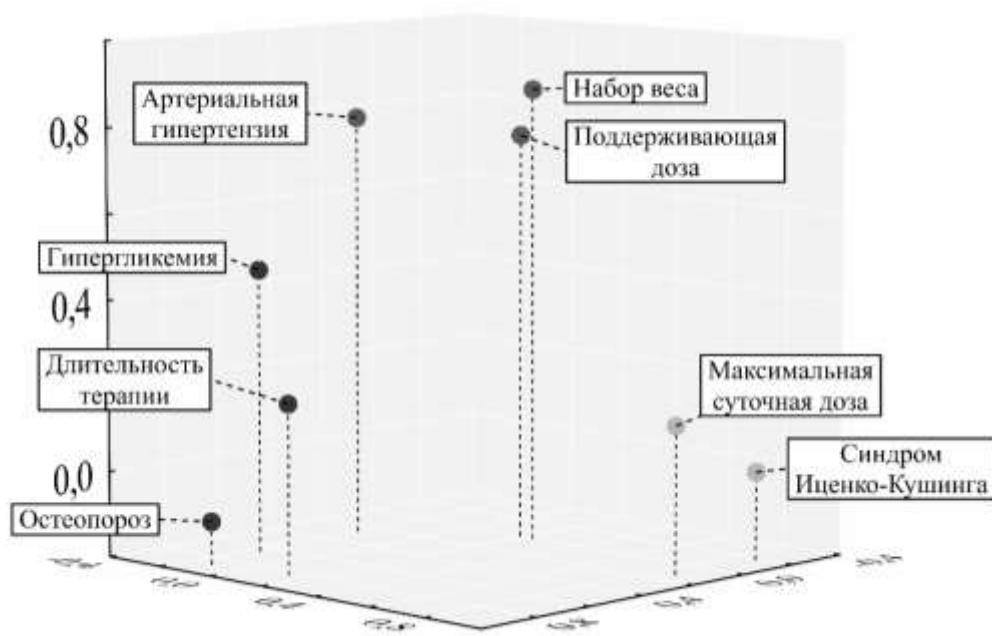


Рисунок 11 – Зависимость между характеристиками ГКС-терапии (поддерживающая доза, максимальная суточная доза, длительность терапии) и индуцированными осложнениями (распределение факторных нагрузок)

В ходе анализа нами было установлено, что артериальная гипертензия и набор массы тела напрямую зависели от поддерживающей дозировки ГКС. Синдром Иценко-Кушинга в свою очередь зависел от максимальной суточной дозировки ГКС. Гипергликемия и остеопороз зависели преимущественно от длительности терапии, однако при проведении сравнительного анализа пациентов с гипергликемией такой зависимости определить не удалось. Стоит отметить, что для сравнительного анализа у нас была маленькая выборка пациентов, таким образом мощности сравнительного исследования оказалось недостаточно для того, чтобы доказать эту связь. Поэтому мы можем ориентироваться на данные многофакторного анализа, которые не зависят от объема выборки.

### 3.3 Миастения и COVID-19

Мы проводили исследование заболеваемости COVID-19 у 102 пациентов с миастенией. Пациенты были разделены на 2 группы: первую группу пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКИ), составили 68 человек (66,7%), вторую группу составили пациенты, не болевшие НКИ, 34 человека (33,3%). Средний возраст пациентов в первой группе составил 51,1 года, во второй - 53,9 года. Также мы оценивали тяжесть клинических проявлений миастении у пациентов, перенесших НКИ. Среди переболевших НКИ чаще всего наблюдались проявления IIА класса MGFA (30 пациентов, 33,3%). Проявления остальных классов MGFA встречались гораздо реже: I класс – 3 пациента (3,3%), класс IIВ – 7 пациентов (7,8%), класс IIIА - 9 пациентов (10%), класс IIIВ – 9 пациентов (10%), класс IVB – 4 пациента (4,4%) (Рисунок 12). Таким образом, в группе пациентов, перенесших НКИ, были преимущественно пациенты с легкой или умеренной степенью тяжести клинических проявлений миастении.

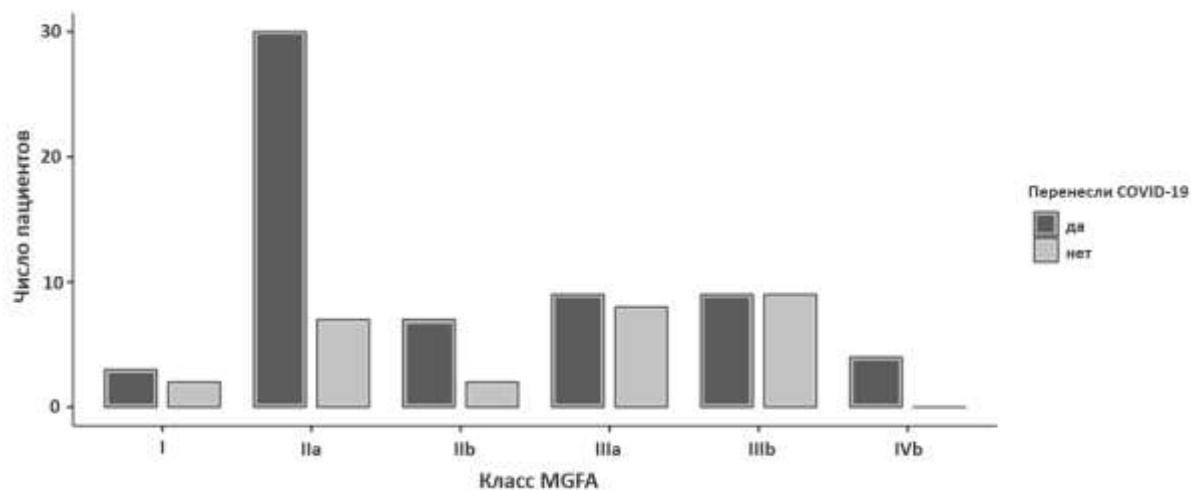


Рисунок 12 – Распределение пациентов по степени тяжести миастении согласно классификации MGFA с учетом эпид. анамнеза,  $p=0,05$

Большинство пациентов с миастенией перенесли НКИ легкой степени тяжести ( $n=36$ ), меньшая часть - средней степени тяжести ( $n=21$ ) и у 11 пациентов наблюдалась тяжелая степень НКИ. Проведена оценка тяжести миастении по классу MGFA среди пациентов, перенесших НКИ (Рисунок 13). Среди пациентов с

MGFA I 3 человека с легкой и 1 с средней степенью тяжести COVID-19; MGFA IIa - 20 человек с легкой формой, 8 человек с средней степенью, 3 человека с тяжелой степенью; MGFA IIb - 4 человек с легкой формой, 3 человек с средней степенью, 1 человек с тяжелой степенью; MGFA IIIa 2 человека с легкой степенью, 5 человек со средней степенью, 3 человек с тяжелой степенью; MGFA IIIb – 7 человек с легкой степенью, 4 человека со средней степенью, MGFA IVb – 4 человека с тяжелой степенью.

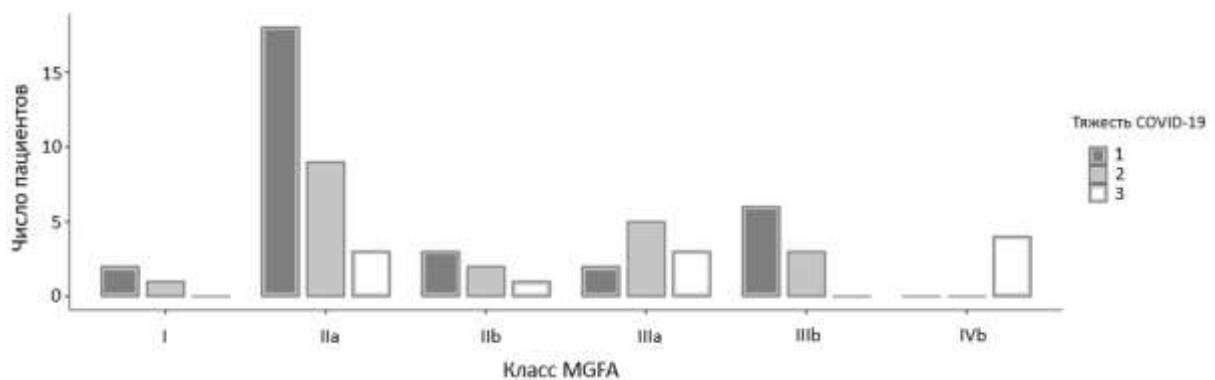


Рисунок 13 – Распределение пациентов с разной степенью тяжести COVID-19 в зависимости от класса MGFA,  $p=0,003$

Средний возраст пациентов с легкой степенью тяжести НКИ составил  $40,1 \pm 16,1$  лет, с средней степенью -  $56,7 \pm 16,3$  лет, с тяжелой степенью -  $67,1 \pm 17,2$  лет. Данные по возрасту пациентов в зависимости от тяжести НКИ представлены на рисунке 14.

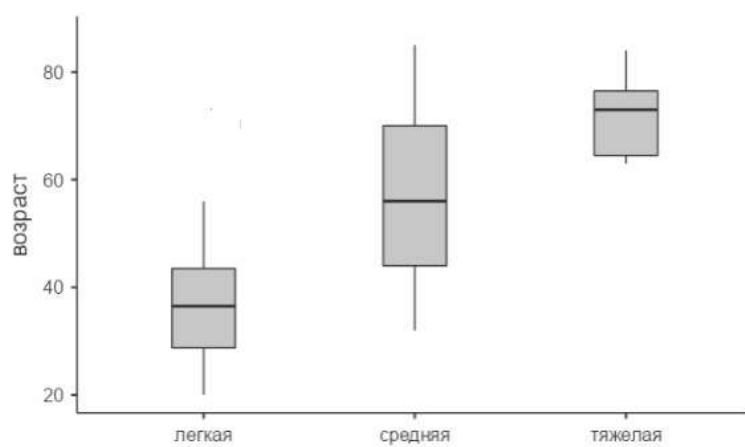


Рисунок 14 – Тяжесть COVID-19 в зависимости от возраста пациента,  $p<0,001$

У пациентов, перенесших COVID-19 различной степени тяжести, мы провели сравнительный анализ возраста на момент заболевания, возраста дебюта миастении и сопутствующих заболеваний. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Результаты сравнительного анализа групп по степени тяжести перенесенного COVID-19

| Показатель     | Легкая степень<br>(1) | Средняя<br>степень<br>(2) | Тяжелая<br>степень<br>(3) | P-value  |
|----------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|--|
| Возраст        | $40,1 \pm 16,1$       | $56,7 \pm 16,3$           | $67,1 \pm 17,2$           | <b>0,004<sup>1-2</sup></b><br><b>&lt;0,001<sup>1-3</sup></b><br>0,631 <sup>2-3</sup> |
| Возраст дебюта | $29,5 \pm 17,1$       | $46,4 \pm 18,7$           | $54,5 \pm 25,8$           | <b>0,012<sup>1-2</sup></b><br><b>0,025<sup>1-3</sup></b><br>1 <sup>2-3</sup>         |

Мы установили, что пациенты с легкой степенью тяжести COVID-19 ( $40,1 \pm 16,1$ ) были моложе пациентов со средней ( $56,7 \pm 16,3$ ) и тяжелой степенью тяжести ( $67,1 \pm 17,2$ ) ( $p=0,004$  и  $p<0,001$ ). Такую же закономерность мы выявили в отношении возраста дебюта миастении: в группе пациентов с легкой степенью тяжести ( $29,5 \pm 17,1$ ) он в среднем ниже, чем у пациентов с средней ( $46,4 \pm 18,7$ ) и тяжелой степенью тяжести ( $54,5 \pm 25,8$ ) COVID-19 ( $p<0,001$ ), однако различия между последними незначимы ( $p=1$ ).

Также в результате анализа мы выявили, что степень тяжести миастении по классу MGFA у пациентов с более тяжелыми формами COVID-19 оказалась более выраженной и статус миастении декомпенсированный в отличие от пациентов с легкой степенью тяжести COVID-19. Выявленные различия также оказались статистически значимыми ( $p=0,031$ ).

Дополнительно мы проанализировали зависимость между степенью тяжести перенесенной НКИ и тяжестью миастении с помощью корреляционного анализа Спирмена. Распределение степеней тяжести миастении по MGFA представлено в таблице 26. Зависимость между тяжестью миастении и степенью тяжести COVID-

19 подтвердилась: была обнаружена положительная корреляционная связь ( $p=0,011$ ) (Рисунок 17). Различия в распределении классов MGFA при этом наиболее заметны при сопоставлении группы легкой и тяжелой степеней тяжести COVID-19 ( $p<0,001$ ). Группы легкой и среднетяжелой степени практически не отличаются друг от друга ( $p=0,444$ ). А группы среднетяжелой и тяжелой степени отличаются на уровне значимости, близком к пороговому ( $p=0,058$ ).

Таблица 26 – Тяжесть миастении по классу MGFA в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19

| Класс MGFA | Легкая степень (1) | Средняя степень (2) | Тяжелая степень (3) | P-value   |
|------------|--------------------|---------------------|---------------------|---|
| I          | 3 (8%)             | 1 (5%)              | 0                   | $0,444^{1-2}$<br><b>&lt;0,001<sup>1-3</sup></b><br>0,058 <sup>2-3</sup> |
| IIa        | 20 (56%)           | 8 (38%)             | 3 (27%)             |   |
| IIb        | 4 (11%)            | 3 (14%)             | 1 (9%)              |   |
| IIIa       | 2 (6%)             | 5 (24%)             | 3 (27%)             |   |
| IIIb       | 7 (19%)            | 4 (19%)             | 0                   |   |
| IVb        | 0                  | 0                   | 4 (36%)             |   |

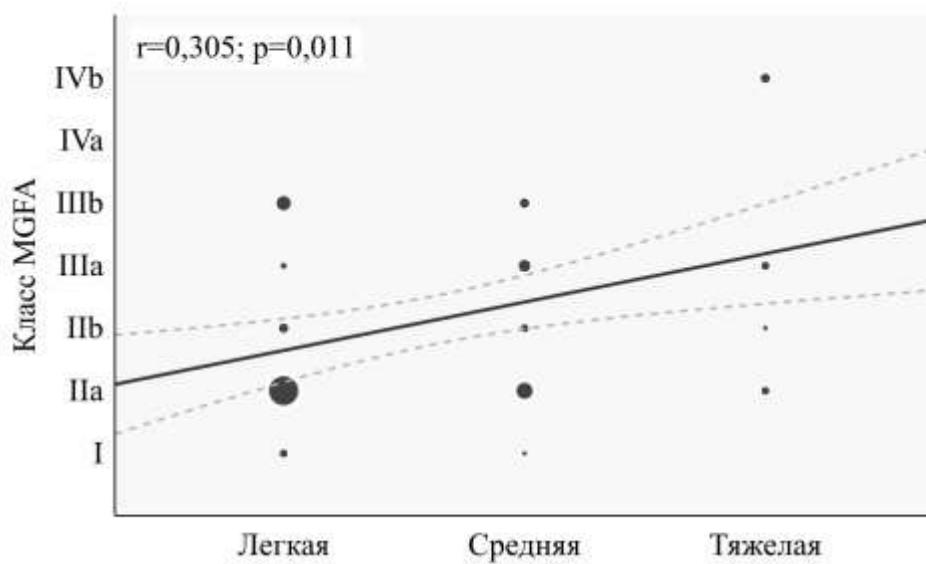


Рисунок 17 – Распределение по классу MGFA в зависимости от тяжести НКИ

Мы проанализировали частоту патогенетической терапии на течение НКИ у пациентов с миастенией (Рисунок 18). Среди переболевших НКИ 39 человек

получали в период НКИ патогенетическую терапию ГКС, что значительным образом не влияло на тяжесть течения COVID-19 ( $p=0,1$ ), 9 пациентов принимали цитостатики, что также не влияло на тяжесть НКИ ( $p=0,14$ ).

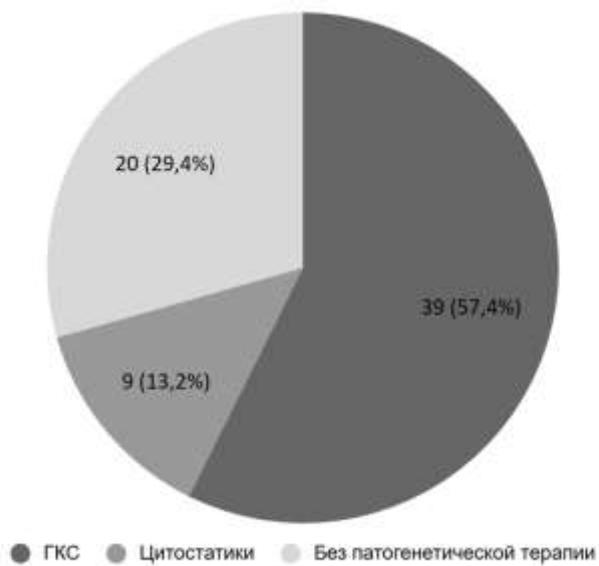


Рисунок 18 – Патогенетическая терапия среди пациентов, переболевших НКИ

Также мы оценивали влияние инфекции COVID-19 на течение миастении. НКИ значимо не повлияла на течение заболевания. Только 11 пациентам после перенесенной НКИ потребовались изменения в схеме лечения миастении (увеличение дозировки ГКС и калимина).

Кроме того, мы проанализировали влияние вакцинации на тяжесть течения НКИ. Лишь малая часть пациентов с миастенией была вакцинирована ( $n = 21$ ; 20,6 %), среди них 13 пациентов перенесли COVID-19. Большая часть данных пациентов ( $n=9$ ; 69,2%) перенесли НКИ в легкой форме, у остальных ( $n=4$ ; 30,8%) была средняя степень тяжести НКИ.

Анализ сопутствующей соматической патологии, ее частоты у пациентов с миастенией, перенесших НКИ, показал, что чаще всего встречались сердечно-сосудистые заболевания (ГБ, ИБС, дислипидемия) и тревожно-депрессивные расстройства (Таблица 27).

Таблица 27 - Сопутствующие заболевания у пациентов с миастенией, перенесших COVID-19

| Сопутствующее заболевание                 | Число пациентов | %    |
|---|-----------------|------|
| Тревожно-депрессивные расстройства        | 26              | 38,2 |
| Гипертоническая болезнь                   | 24              | 35,3 |
| Дислипидемия                              | 16              | 23,5 |
| ИБС                                       | 15              | 22,1 |
| Онкологические заболевания                | 13              | 19,1 |
| Заболевания ЖКТ                           | 12              | 17,6 |
| Цереброваскулярные заболевания            | 11              | 16,2 |
| Сахарный диабет 2 типа                    | 9               | 13,2 |
| Заболевания щитовидной железы             | 9               | 13,2 |
| Ожирение                                  | 7               | 10,3 |
| Другие неврологические заболевания        | 5               | 7,4  |
| ХОБЛ                                      | 5               | 7,4  |
| Офтальмологические заболевания            | 5               | 7,4  |
| Другие кардиологические заболевания       | 3               | 4,4  |
| Заболевания опорно-двигательного аппарата | 3               | 4,4  |
| Бронхиальная астма                        | 2               | 2,9  |
| Всего                                     | 68              | 100  |

ИБС чаще наблюдалась у пациентов с тяжелой степенью НКИ (64%), при том, что в группе легкой степени данное заболевание наблюдалось у 11% пациентов ( $p<0,001$ ), а в группе средней степени тяжести – у 19% ( $p=0,012$ ). При оценке влияния коморбидности на тяжесть течения COVID-19 у пациентов с миастенией (Таблица 28) мы установили, что у пациентов с тяжелой степенью тяжести НКИ ГБ встречалась чаще (73%) по сравнению с группой легкой степени тяжести (21%;  $p=0,001$ ). Так как онкологическая патология является признанным фактором риска более тяжелого течения НКИ, мы проанализировали зависимость между данной патологией и тяжестью COVID-19 у наших пациентов. Онкологические заболевания значимо чаще наблюдались у пациентов средней степени тяжести (33%) по сравнению с пациентами легкой степени (11%;  $p=0,046$ ). В группе пациентов с тяжелой степенью тяжести данная патология встречалась в 18% случаев, что значимо не отличалось от других групп.

Таблица 28 – Влияние сопутствующих заболеваний на тяжесть течения COVID-19 у пациентов с миастенией

| Сопутствующее заболевание  | Легкая степень тяжести (1) | Средняя степень тяжести (2) | Тяжелая степень (3) | Уровень Р  |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------|--|
| Ишемическая болезнь сердца | 4 (11%)                    | 4 (19%)                     | 7 (64%)             | $0,430^{1-2}$<br>$<0,001^{1-3}$<br>$0,012^{2-3}$ |
| Гипертоническая болезнь    | 7 (21%)                    | 9 (43%)                     | 8 (73%)             | $0,077^{1-2}$<br>$0,001^{1-3}$<br>$0,108^{2-3}$  |
| Онкологические заболевания | 4 (11%)                    | 7 (33%)                     | 2 (18%)             | $0,046^{1-2}$<br>$0,562^{1-3}$<br>$0,365^{2-3}$  |

Летальный исход на фоне НКИ наблюдался у 9 пациентов (средний возраст 67,2 лет). У данных пациентов степень тяжести миастении по классификации MGFA варьировала от IIА до IVB. Сопутствующая патология представлена в таблице 29.

Таблица 29 – Сопутствующие заболевания у умерших пациентов на фоне НКИ

| Коморбидность   | Число пациентов |
|---|-----------------|
| ГБ+ИБС  | 5               |
| ГБ+ИБС+СД2+ХОБЛ   | 2               |
| ГБ+ИБС+СД2+ХОБЛ+АИТ   | 1               |
| Гипотиреоз + АИТ+ тревожно-депрессивное расстройство +РС      | 1               |
| Нейрогенный парез гортани+ тревожно-депрессивное расстройство | 1               |

После перенесенной НКИ возможно развитие пост-коронавирусных иммуноопосредованных осложнений, к которым в том числе относится миастения. В нашей когорте пациентов имеется клиническое наблюдение развития генерализованной миастении через 3 месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Приводим описание этого клинического случая.

Пациент, 52 года (история болезни 62745/А17), обратился в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с жалобами на опущение век, слабостью в руках и ногах, повышенной утомляемостью. Из анамнеза известно, что несколько месяцев назад он перенес COVID-19 средней степени тяжести с двусторонней интерстициальной пневмонией с поражением легочной ткани до 50%. Вирус не был обнаружен при выполнении ПЦР. Пациенту проводилась противовирусная и симптоматическая терапия, и он был выписан через 3 недели в удовлетворительном состоянии.

В октябре 2020 года пациент начал жаловаться на опущение правого века, слабость в руках и ногах, повышенную утомляемость. При первом обращении к врачу был установлен диагноз: последствия, перенесенного COVID-19, неврастения и тревожное расстройство. Назначенная ноотропная терапия не принесла желаемого эффекта.

В декабре 2020 года контрольной КТ органов грудной клетки выявила образование в области переднего средостения, пациенту было рекомендовано обратиться к торакальному хирургу. В январе 2021 года, с нарастанием слабости в мышцах конечностей, пациент снова обратился к неврологу, была впервые заподозрена генерализованная миастения гравис. Пациент начал прием пиридостигмина бромида 60 мг в сутки, на фоне чего было улучшение, но сохранялись слабость в жевательных мышцах и периодический птоз. Электронейромиография выявила декремент до 41%, серологическое исследование выявило повышенный титр антител к АХР и титину. Диагноз: генерализованная миастения, класс MGFA 3А. Рекомендовано продолжить прием пиридостигмина бромида 120 мг в сутки.

Из-за выявленного новообразования в переднем средостении была проведена видеоторакоскопическая тимэктомия. Гистологическое исследование определило высокодифференцированную тимому АВ типа (WHO). После операции миастенические симптомы значительно регressировали, но сохранялась умеренная слабость в круговых мышцах глаза и проксимальных отделах конечностей. Через 3 месяца наблюдалась положительная динамика, сохранялась лишь умеренная слабость в круговых мышцах глаза.

Случай классифицируется как вероятный случай COVID-19, несмотря на отрицательные результаты тестов на SARS-CoV-2, исходя из временных методических рекомендаций и клинических проявлений.

### 3.4 Миастения и беременность

Мы провели ретроспективное и проспективное исследование пациенток с установленным диагнозом миастения гравис, которые наблюдались в Федеральном специализированном перинатальном центре НМИЦ имени В.А. Алмазова в период 2018-2023 год по поводу беременности. В нашей выборке было 25 женщин, у которых была 31 беременность, возникшая после установления диагноза миастении, среди них 5 женщин имели по 2 беременности. Средний возраст пациенток на момент беременности составил  $32,5 \pm 5,7$  лет, средний возраст дебюта миастении -  $21,5 \pm 6,4$  лет. Среди них было 7 пациенток (28%) с ювенильной формой миастении. Средняя продолжительность заболевания к моменту наступления беременности - 10,9 лет.

Большинство женщин (n=22; 88%) в нашей выборке имели генерализованную форму миастении, меньшая часть (n=3; 12%) - глазную форму заболевания. У 8 пациенток (28,6%) в клиническом статусе были выявлены бульбарные нарушения до наступления беременности. Мы провели оценку степени тяжести клинических проявлений миастении по классификации MGFA у всех женщин во время каждой беременности (Рисунок 19).

Согласно постинтервенционному статусу PIS-MGFA в нашем исследовании у 7 женщин (28%) была полная клиническая ремиссия перед наступлением беременности, однако не было пациенток с фармакологической ремиссией. Полная клиническая ремиссия подразумевает отсутствие симптомов миастении в течение как минимум 1 года при отсутствии в течение этого времени какой-либо терапии по поводу миастении, отсутствие мышечной слабости, однако допускается изолированная слабость при смыкании век (слабость круговой мышцы глаза). Для

фармакологической ремиссии предполагаются те же критерии, что и для полной клинической ремиссии, за исключением возможности той или иной терапии по поводу миастении. Из этой категории исключены пациенты, принимающие ингибиторы холинэстеразы (пиридостигмин), поскольку их применение предполагает наличие мышечной слабости.

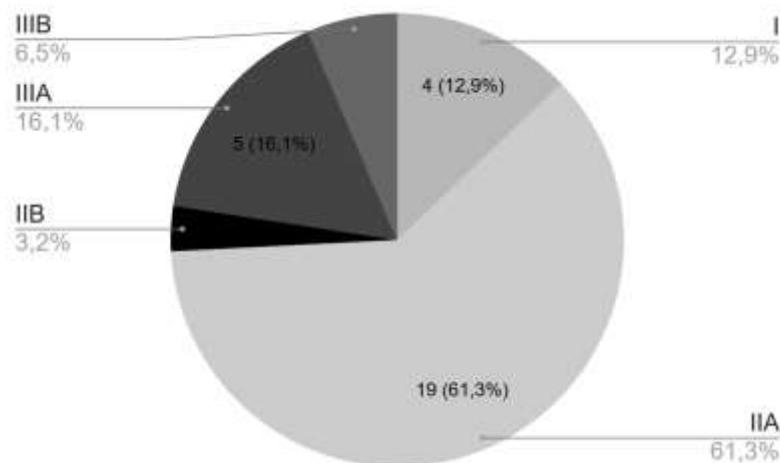


Рисунок 19 – Распределение по классу MGFA во время каждой беременности

Мы проанализировали серологический статус пациенток. Большинство из них были серопозитивными по антителам к AXP ( $n=13$ ; 52%), 10 пациенток (40%) оказались с неизвестным серологическим статусом и 2 пациентки (8%) с дважды серонегативной формой миастении, которая подразумевает отрицательные титры антител к AXP и MuSK (Рисунок 20).

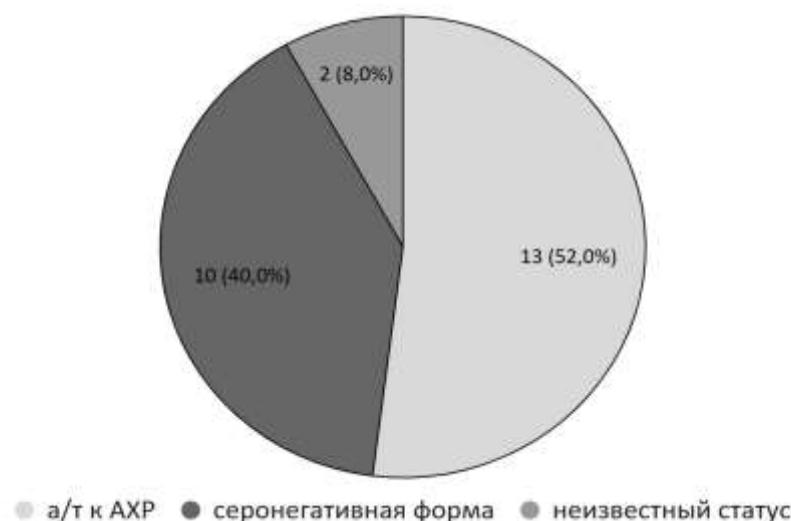


Рисунок 20 – Серологический статус пациенток с миастенией

Далее мы провели оценку патологии тимуса среди наших пациенток. У 16 пациенток (64%) с миастенией была выполнена тимэктомия до беременности, по данным гистологического исследования у 11 из них была выявлена гиперплазия вилочковой железы, у 5 пациенток - тимома. Все опухоли тимуса были доброкачественного характера. У 9 пациенток были выявлены инволютивные изменения тимуса по данным КТ средостения, им тимэктомия не проводилась.

В 19 из 31 случаев беременности (61,3%) осуществлялся прием пиридостигмина, средняя дозировка составила 233,6 мг/сутки. У 7 пациенток во время беременности была повышена дозировка пиридостигмина из-за усиления мышечной слабости. Данные пациентки не получали патогенетическую терапию на момент наступления беременности.

Шесть пациенток принимали во время беременности ГКС (преднизолон или метилпреднизолон), средняя суточная дозировка в расчете на преднизолон составила 9,2 мг. Четыре пациентки находились на альтернирующей схеме приема, а 2 принимали ГКС ежедневно. Девять пациенток (32,1%) не получали ни симптоматическую, ни иммуносупрессивную терапию во время беременности.

Из анамнеза известно, что часть пациенток получала иммуносупрессивную терапию ранее: 7 пациенток принимали ГКС, среди них 4 пациентки получали цитостатический препарат (азатиоприн) до беременности и только 1 получала цитостатик в монотерапии. Данные пациентки во время беременности получали только симптоматическую терапию. 11 пациенток никогда не получали патогенетическую терапию (Рисунок 21).

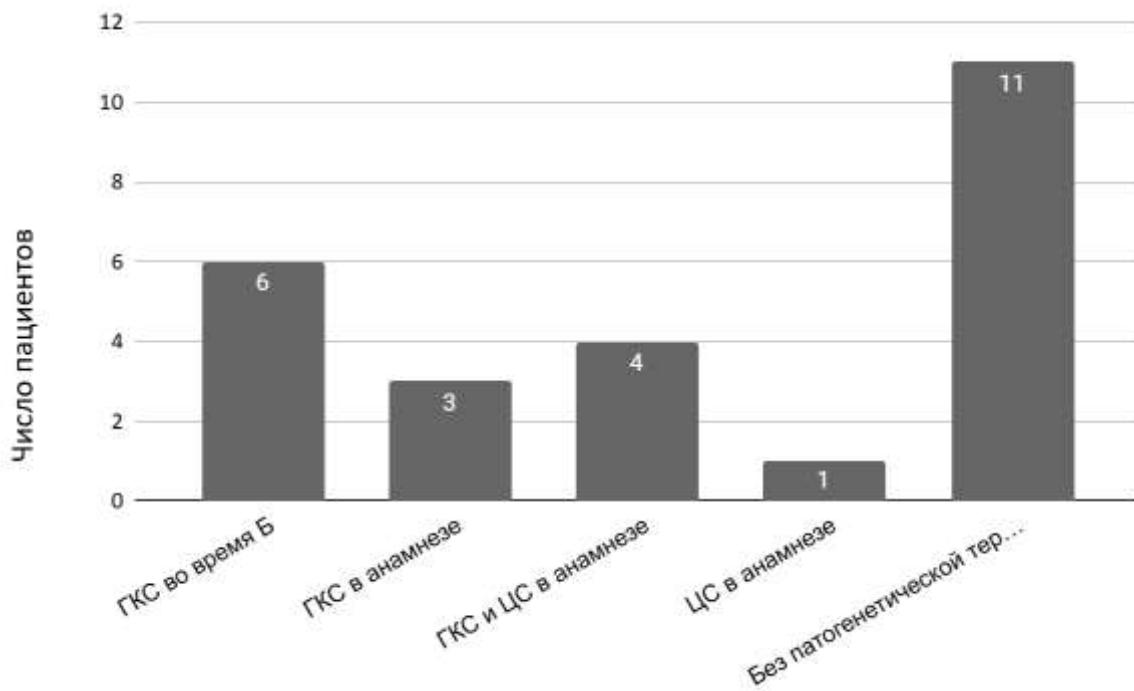


Рисунок 21 – Иммуносупрессивная терапия пациенток с миастенией

Мы провели оценку течения миастении во время каждой беременности (Рисунок 22). Во время первого триместра беременности состояние ухудшилось у 4 пациенток (12,9%). Данные пациентки на момент наступления беременности имели среднюю степень тяжести миастении (MGFA IIIA и IIIB), то есть не были скомпенсированы. Во втором триместре ухудшение сохранялось у 2 пациенток (6,5%), которые не получали патогенетическую терапию во время беременности. В третьем триместре отметили ухудшение состояния 5 пациенток (16,1%), которые в 1 и 2 триместрах сохраняли стабильное состояние. Среди них 2 пациентки получали патогенетическую терапию во время беременности. Чаще всего ухудшение состояния возникало не во время беременности, а в раннем послеродовом периоде. В нашем исследовании 8 пациенток (25,8%) испытали ухудшение в раннем послеродовом периоде.

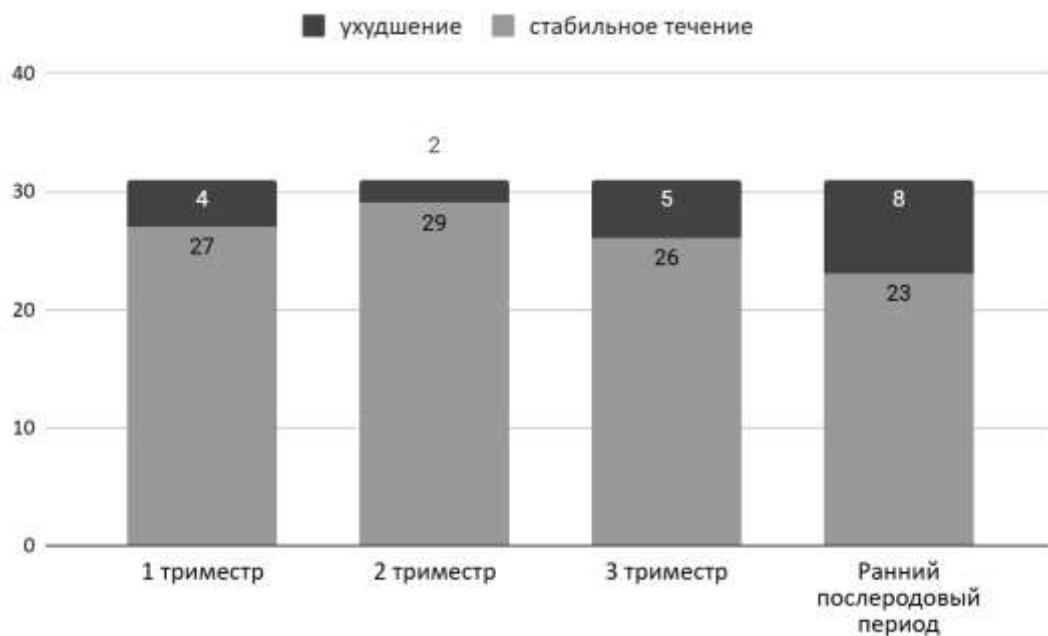


Рисунок 22 – Течение миастении во время беременности и после родов,  $p=0,01$

Таким образом ухудшение миастенической симптоматики наблюдалось в 32,3% ( $n=10$ ) беременностей: 6,5 % только во время беременности, 3,2% только после родов, 22,6% во время беременности и после родов. То есть большинство женщин, у которых возникла декомпенсация состояния во время беременности, испытали ухудшение и в раннем послеродовом периоде. У большинства пациенток не было значимого усиления мышечной слабости, и оно было скорректировано увеличением дозировки пиридостигмина. Однако у 2 пациенток случился миастенический криз.

У первой пациентки миастенический криз возник в третьем триместре. Наблюдавшаяся в начале данного периода слабость в конечностях была временно устранена пациенткой самостоятельно с помощью подкожных инъекций прозерина. Однако к 34-й неделе, её состояние значительно ухудшилось: развилась выраженная слабость, нарушение речи и глотания. Это потребовало немедленной госпитализации в реанимационное отделение. С учетом тяжести состояния и большого срока беременности, на 34-й неделе было принято решение о проведении кесарева сечения. В послеоперационном периоде, в течение 5 дней, пациентка находилась в реанимационном отделении, где ей проводили искусственную

вентиляцию легких (ИВЛ), сеансы плазмафереза №4 (1,5 л плазмы) и пульс-терапию метилпреднизолоном (1000 мг). После экстубации, на следующий день состояние пациентки вновь ухудшилось, что, вероятно, было вызвано гипергидратацией и развитием отека легких, которые привели к усилению дыхательной недостаточности. Это потребовало повторного перевода в реанимационное отделение, где пациентка провела еще 3 дня. Через неделю после этого её состояние улучшилось до удовлетворительного, и она была переведена в неврологическое отделение.

У второй пациентки миастенический криз случился в послеродовом периоде. Через 3 дня после кесарева сечения пациентка почувствовала ухудшение состояния в виде затруднения дыхания, нарушения глотания. Ей удалось принять утреннюю дозу ГКС, однако вечером усилилась слабость бульбарных мышц, наросла слабость дыхательных мышц. Учитывая прогрессирующее ухудшение, ее перевели в реанимационное отделение и использовали ИВЛ. Проводились плазмообмен №4 через день (1,2 л плазмы), пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг). На фоне проводимого лечения через 3 дня восстановились самостоятельное дыхание, сила бульбарной мускулатуры. Пациентка самостоятельно глотала, получала АХЭП (прозерин) через инфузомат 8 граммов в сутки. Еще через 6 дней она была переведена из реанимации в неврологическое отделение.

Мы сравнили пациенток с наличием и отсутствием ухудшения миастении во время беременности (Таблица 30). Средний возраст пациенток с ухудшением миастенического статуса во время беременности, составил 29,5 лет, а средний стаж заболевания - 8 лет [1; 19]. Средний возраст дебюта миастении составил 21,6 лет, среди них 3 пациентки с ювенильной формой заболевания. При сравнении пациенток этой группы с пациентками, перенесшими беременность без ухудшений, выявлена статистически значимая связь с классом MGFA ( $p=0,003$ ), то есть чем тяжелее течение миастении, тем выше вероятность ухудшения во время беременности (Рисунок 23).

Таблица 30 – Сопоставление течения миастении при беременности

| Показатель               | Беременность с ухудшением течения миастении | Беременность без ухудшения течения миастении | Уровень Р |
|--------------------------|---|--|-----------|
| Возраст на момент Б, лет | 29,5+-4,3                                   | 33,9 +-5,9                                   | 0,05      |
| Возраст дебюта, лет      | 21,6 +4,8                                   | 21,5 +- 7,2                                  | 0,848     |
| Стаж заболевания, лет    | 8   | 12,3   | 0,219     |
| Тимэктомия               | 7   | 12   | 0,492     |
| Всего                    | 10  | 21   |           |

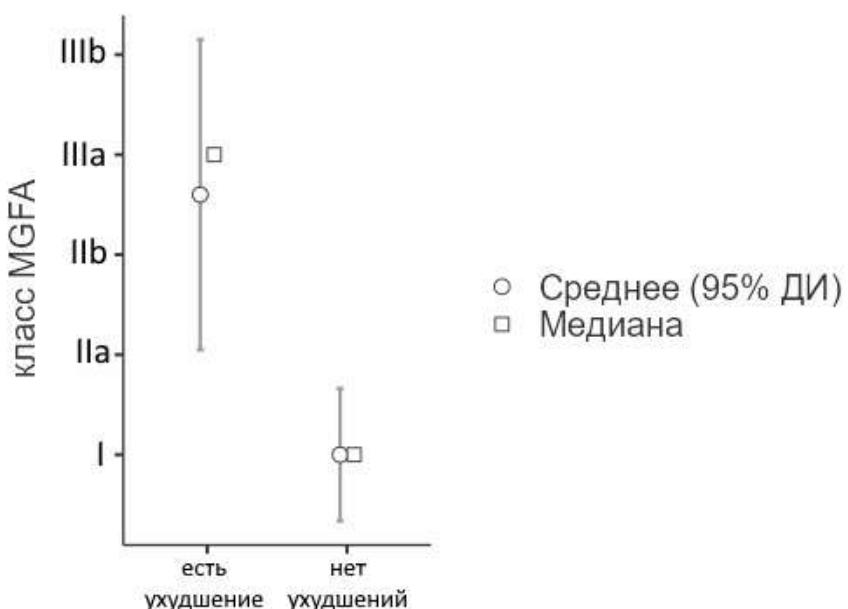


Рисунок 23 – Класс MGFA во время беременности, р=0,003

В большинстве случаев ( $n=26$ ; 83,9 %) у женщин с миастенией родоразрешение произошло через естественные родовые пути, у 5 женщин (16,1%) было выполнено кесарево сечение. У 2 пациенток было выполнено экстренное кесарево сечение из-за миастенического криза и презклампсии в 3 триместре. У 3 пациенток кесарево сечение проводилось по акушерским показаниям.

У 2 женщин (6,5%) родился ребенок с неонатальной миастенией. У этих пациенток была не тяжелая форма миастении без бульбарных нарушений серопозитивная по антителам к AXP, также у них была выполнена тимэктомия до беременности. Клиника неонатальной миастении у детей продолжалась до 3 дней

и была купирована введением прозерина. Врожденных пороков развития у всех детей, рожденных от матерей с миастенией, выявлено не было.

Мы проводили оценку коморбидности среди 25 беременных женщин с миастенией (Таблица 31).

Таблица 31 - Сопутствующие заболевания, не связанные с беременностью

| Сопутствующее заболевание       | Абс.число | %  |
|---------------------------------|-----------|----|
| Ожирение                        | 5         | 20 |
| Заболевания щЖ                  | 5         | 20 |
| Тромбофилия                     | 2         | 8  |
| Мигрень                         | 2         | 8  |
| Эндометриоз                     | 1         | 4  |
| Псориаз                         | 1         | 4  |
| Системная склеродермия          | 1         | 4  |
| Синдром раздраженного кишечника | 1         | 4  |

Чаще всего встречались ожирение и заболевания щитовидной железы. Среди заболеваний щитовидной железы встречались АИТ, болезнь Грейвса, фолликулярная опухоль щитовидной железы и диффузный нетоксический зоб.

В нашем исследовании беременность у женщин осложнилась преэкламсией в 16,1%, гестационным сахарным диабетом в 12,9% и реже всего гестационной артериальной гипертензией (3,2%) (Таблица 32).

Таблица 32 – Сопутствующие заболевания, связанные с беременностью

| Сопутствующее заболевание          | Число пациентов | %    |
|------------------------------------|-----------------|------|
| Преэклампсия                       | 5               | 16,1 |
| Гестационный сахарный диабет (ГСД) | 4               | 12,9 |
| Гестационная АГ                    | 1               | 3,2  |
| Всего                              | 28              | 100  |

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальность настоящего исследования обусловлена высоким уровнем и значительным разнообразием коморбидной патологии у пациентов с миастенией, влияние которой на течение основного заболевания и на качество жизни пациентов не до конца изучено. Важной задачей является изучение побочных эффектов патогенетической терапии миастении глюкокортикоидами, факторов риска их развития и способов профилактики. Повышение осведомленности врачей о сопутствующих заболеваниях при миастении, о побочных эффектах медикаментозной терапии миастении и их влиянии на качество жизни имеет большое значение для улучшения диагностики, повышения качества оказания специализированной медицинской помощи этой категории пациентов.

Наше исследование показало, что самыми распространенными сопутствующими соматическими заболеваниями у пациентов с миастенией были сердечно-сосудистые, такие как гипертоническая болезнь (38; 37,3%), гиперлипидемия (28; 27,5%), ишемическая болезнь сердца (22; 21,6%). Среди пациентов старше 60 лет они встречались с наибольшей частотой: гипертоническая болезнь (29; 19%), гиперлипидемия (23; 14%), ишемическая болезнь сердца (20; 13%), что согласуется с данными других исследователей (Machado-Alba JE. et al., 2017; Misra UK. et al., 2020; Klimiec-Moskal E. et al., 2022). Мы выявили, что сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь  $p=0,438$ , ишемическая болезнь сердца  $p=0,382$ ) не влияют на тяжесть течения миастении. Наши данные согласуются с результатами исследования (Халмурзина А.Н. с соавт., 2020), где было выявлено, что сердечно-сосудистые заболевания не отягощают течение миастении у пациентов с поздним началом заболевания. При этом в новом исследовании, проведенном в Турции в 2023 году, было выявлено, что артериальная гипертензия увеличивала риск неблагоприятного прогноза в 3,55 раза среди пациентов с генерализованной миастенией (Ozdemir HN. et al., 2023). Неблагоприятный прогноз подразумевал отсутствие клинической и

фармакологической ремиссии, а также статуса минимальных клинических проявлений, то есть наблюдалась недостаточная компенсация миастенического статуса и тяжелое течение заболевания. Авторы это связывают с ограничением приема или более низкой стартовой дозировкой ГКС у пациентов с артериальной гипертензией. По-видимому, такие результаты можно объяснить особенностями выборки пациентов, используемыми схемами терапии. Авторы исследования отмечают отсутствие негативного влияния сопутствующих заболеваний на риск развития миастенического криза, что согласуется с нашими данными.

Исследования последних лет отмечают рост случаев дебюта миастении у пациентов пожилого возраста (Халмурзина А.Н. с соавт., 2020; Joy Vijayan et al., 2020). Результаты нашего исследования согласуются с данными канадских ученых (Joy Vijayan et al., 2020), которые показали благоприятный исход заболевания и хороший ответ на иммуносупрессивную терапию у пациентов с очень поздним дебютом миастении (старше 65 лет). Сопутствующие соматические заболевания, в том числе сердечно-сосудистые, не влияли на тяжесть течения миастении.

Наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у пациентов с миастенией требует тщательного контроля приема таких препаратов, как бетаблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и статины, которые могут ухудшать течение миастении. Помимо этого, терапия самой миастении может влиять на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Антихолинэстеразные препараты могут нарушать сердечный ритм и вызвать брадикардию или атриовентрикулярную блокаду (Shivamurthy P., Parker M.W., 2014), высокие дозировки и длительный прием ГКС могут вызвать или усугубить имеющиеся артериальную гипертензию и дислипидемию.

Таким образом, несмотря на показанное в нашем исследовании отсутствие негативного влияния сопутствующей сердечно-сосудистой патологии на течение миастении, важно учитывать наличие сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с миастенией. Это необходимо как для диагностики самой миастении, так и для проводимой медикаментозной терапии, так как количество сердечно-сосудистых заболеваний как у пациентов с миастенией, так и в общей популяции,

увеличивается с возрастом и, по данным некоторых исследований (Klimiec-Moskal E. et al., 2022), не различается у пациентов с ранним и поздним началом миастении.

Миастения — это тяжелое хроническое заболевание, которое может приводить к нетрудоспособности, снижению качества жизни пациентов, что в свою очередь влияет на их эмоциональное состояние. Волнообразное течение миастении, риск миастенических кризов и побочные эффекты терапии вызывают психологический стресс и предрасполагают к депрессии и тревожным расстройствам. В большей степени это влияет на людей трудоспособного возраста. В ходе исследования мы установили, что чаще всего тревожно-депрессивные расстройства встречаются в группе пациентов более молодого возраста (до 40 лет) ( $n=21$ ; 52,5%). При этом развитие тревожно-депрессивных расстройств не зависит от длительности и тяжести течения миастении. Взаимосвязь миастении и эмоциональных расстройств была предметом изучения многих исследователей. Одно из ранних наблюдений показало, что пациенты с миастенией с эмоциональными расстройствами были старше и имели большую продолжительность заболевания (Ybarra MI. et al., 2011).

Однако наши данные согласуются с более новым исследованием коллег из Канады в контексте частоты встречаемости и возраста пациентов (Bogdan A. et al., 2020), а также с отечественным исследованием (Gavrilov VY. et al., 2020 г.), где не было выявлено значимой связи между депрессией и тяжестью миастении. С другой стороны, в отличие от наших данных, в канадском исследовании была выявлена корреляция между тяжестью миастении и депрессией. Такие же данные были получены в румынском исследовании (Mihalache OA. et al., 2023), где было выявлено, что тяжесть миастении является фактором риска развития депрессии. Различия с нашими данными могли быть вызваны использованием разных шкал для оценки тревоги и депрессии. Кроме того, мы оценивали связь с тревожно-депрессивными расстройствами в целом, в то время как в других работах в большей степени изучали депрессивные расстройства.

В нашем исследовании у пациентов с миастенией молодого возраста ( $n=40$ ), помимо тревожно-депрессивных расстройств ( $n=21$ ; 52,5%), с высокой частотой встречались заболевания щитовидной железы ( $n=7$ ; 17,5%) и заболевания ЖКТ ( $n=5$ ; 12,5 %).

Заболевания щитовидной железы имеют особую связь с миастенией. В нашем исследовании частота заболеваний щитовидной железы среди всех пациентов составила 20,6%. Среди заболеваний встречались тиреоидит Хашимото и болезнь Грейвса. Наше исследование подтверждает, что заболевания щитовидной железы у пациентов с миастенией более распространены, чем в общей популяции. Зарегистрированная ранее частота существования аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и миастении колебалась от 5% до 14% (Gardas et al., 1990; Nauman J. et al., 1991; Szyper-Kravitz et al., 2005; Kanazawa M. et al., 2007; Bjoro T. et al., 2000; Boelaert K. et al., 2010; Chen YL. et al., 2013). Учитывая такую высокую частоту, а также определенную связь между миастенией и заболеваниями щитовидной железы, в клинической практике необходимо уделять особое внимание этому аспекту проблемы и проводить среди пациентов с миастенией скрининг на заболевания щитовидной железы, так как симптомы патологии щитовидной железы в некоторых случаях могут имитировать декомпенсацию миастении и приводить к ошибочной тактике ведения пациентов.

Пероральные ГКС остаются препаратами первой линии патогенетической терапии генерализованной миастении. Больше половины пациентов в нашем исследовании ( $n=59$ ; 57,8%) принимали ГКС, их средний возраст составил 51,6 года. Как известно, ГКС могут приводить к частым побочным эффектам, таким как сахарный диабет и артериальная гипертензия, увеличение массы тела, остеопороз и синдром Иценко-Кушинга.

В нашем исследовании средняя дозировка ГКС в расчете на преднизолон составила 24,6 мг [2,5;70]. Большинство пациентов находились на альтернирующей схеме приема препарата (прием через день) ( $n=38$ ), средняя суточная дозировка преднизолона составила 22,1 мг; 26 человек принимали кортикостероиды ежедневно, средняя суточная дозировка составила 26,8 мг. У 24 пациентов (40,7%) были выявлены ГКС-индуцированные осложнения. Чаще всего встречались набор массы тела (20,3%) и синдром Иценко-Кушинга (16,9%). Максимальная суточная

доза ГКС в группе пациентов с наличием осложнений оказалась статистически значимо выше, чем в группе пациентов с отсутствием осложнений ( $p=0,004$ ).

Анализ дозы ГКС у пациентов, набравших избыточную массу тела на фоне терапии, показал, что их максимальная и поддерживающая дозировки ГКС были статистически значимо выше, чем у пациентов с отсутствием данного осложнения ( $p=0,04$  и  $p=0,033$ ). Таким образом, набор массы тела на фоне патогенетической терапии зависел от дозировки ГКС, как максимальной, так и поддерживающей, а также от наличия ожирения у пациентов до начала терапии.

Частота побочных эффектов ГКС у пациентов с миастенией, по имеющимся данным, колеблется от 24,5% до 67% (Pascuzzi RM. et al., 1984; Sghirlanzoni A. et al., 1984; Cosi V. et al., 1991; Evoli A. et al., 1992; Schneider-Gold C. et al., 2005; Rozsa C. et al., 2006; Bruce BB. et al., 2012). Исследователи из Бразилии выявили, что длительность применения ГКС была одним из основных факторов, лежащих в основе нарушения костного метаболизма и, как следствие, остеопении и остеопороза (Braz NFT. et al., 2017). Другое кросс-секционное исследование также показало, что именно продолжительность терапии ГКС, а не дозировка, была связана с остеопоротическими переломами у пациентов с миастенией. Данные РКИ по лечению ревматоидного артрита ГКС в низких дозировках свидетельствуют о том, что побочные эффекты незначительны и статистически не значимы (Da Silva JA. et al., 2006). В другом исследовании, также проводившемся с участием пациентов с ревматологическими заболеваниями (Huscher et al., 2009), сообщалось о "линейном" увеличении ГКС-индуцированных осложнений при увеличением дозировки ГКС.

Для оценки зависимости между дозировкой ГКС и вероятностью развития осложнения нами был проведен регрессионный анализ. Результаты регрессионного анализа показали, что вероятность увеличения массы тела на 15% зависит от поддерживающей дозировки ГКС. При этом на каждый 1 мг преднизолона приходится увеличение вероятности набора веса на 4%. Каждые 10 мг преднизолона повышают вероятность данного осложнения на 48%. В связи с этим ожирение может быть ограничением к назначению ГКС. Максимальная и

поддерживающая дозировки ГКС в группе пациентов с развившимся на фоне терапии синдромом Иценко-Кушинга были статистически значимо выше, чем в группе пациентов без данного осложнения ( $p<0,001$  и  $0,035$ ). По данным регрессионного анализа, развитие на фоне терапии ГКС синдрома Иценко-Кушинга в значительной степени (на 47%) зависело от максимальной суточной дозировки кортикостероида. Таким образом, нами получены данные, позволяющие прогнозировать индивидуальный риск развития ГКС-индуцированных осложнений у конкретного пациента, что важно для планирования индивидуальной стратегии терапии и своевременного перехода на цитостатические препараты.

Учитывая известный риск развития эмоциональных расстройств на фоне ГКС терапии, мы оценили связь патогенетической терапии ГКС у пациентов с миастенией с риском развития тревожно-депрессивных расстройств. Наше исследование показало отсутствие связи между приемом ГКС и развитием тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с миастенией ( $p=0,859$ ). Однако детальный анализ дозировок ГКС показал, что максимальные и поддерживающие суточные дозировки ГКС у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами были статистически значимо выше таковых у пациентов с миастенией без эмоциональных нарушений (максимальная доза:  $70,7\pm17,9$  против  $57,3\pm15,3$ ,  $p=0,020$ ; поддерживающая доза:  $32\pm21,4$  против  $18,8\pm15,6$ ,  $p=0,015$ ). Это согласуется с данными исследования, в котором было показано, что тревожно-депрессивные расстройства у пациентов ревматологического профиля принимающих ГКС, являются дозозависимыми (Fardet L. et al., 2015).

Оценка рисков развития ГКС-индуцированных осложнений проводилась в исследовании в США в 2012 году среди пациентов с миастенией и ревматологическими заболеваниями, в котором было показано, что дозировка ГКС и длительность терапии являлись одними из основных факторов риска развития осложнений (Dubovsky AN. et al., 2012).

Очевидно, что длительный прием высоких доз ГКС часто приводит к побочным эффектам. Между тем, согласно положениям международного консенсуса по лечению миастении 2020 года (Narayanaswami P. et al., 2020), не

существует признанного режима дозирования пероральных кортикоидов, а подбор дозы, схема и режим терапии миастении рекомендуется подбирать индивидуально с учетом тяжести миастении, сопутствующих заболеваний и возраста пациента. Из-за риска развития ГКС-индуцированных осложнений целью лечения миастении является достижение компенсации миастенических симптомов при краткосрочном использовании максимальной дозы ГКС с последующим ее снижением до минимально эффективной. По данным популяционных исследований, проведенных в США и Германии, дозировка преднизолона от 5-7,5 мг в сутки может помочь избежать большинства побочных эффектов (Curtis JR. et al., 2006; Huscher D. et al., 2009). Другое исследование качества жизни пациентов с миастенией выявило, что следует снижать преднизолон до 5 мг в сутки, так как риск ГКС-индуцированных осложнений в этом случае будет минимальным (Utsugisawa K. et al., 2014). Согласно британским рекомендациям, пересмотренным в 2015 г., поддерживающая доза преднизолона ниже 20 мг в сутки является предпочтительной для снижения риска развития ГКС-индуцированных осложнений, а также достаточной для поддержания длительной медикаментозной ремиссии (Sussman J. et al., 2015).

Наше исследование показало, что ГКС-индуцированные осложнения чаще встречаются у пациентов на фоне приема более высоких максимальных и поддерживающих дозировок ГКС ( $p=0,004$ ).

Таким образом, наше исследование выявило наиболее частые осложнения ГКС-терапии, их частоту и риски развития, что очень важно для формирования персонализированной тактики терапии миастении у пациентов разного возраста, с различными сопутствующими заболеваниями, а также для своевременного перехода ко второй линии патогенетической терапии цитостатическими препаратами.

Несмотря на то, что пандемии COVID-19 официально завершилась в 2023 г., коронавирус по-прежнему представляет угрозу человечеству, он продолжает уносить жизни людей и мутирует. Это вызывает обеспокоенность у врачей по поводу риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с миастенией. Инфекция

занимает одно из первых мест среди различных факторов риска декомпенсации миастении и развития миастенических кризов. Поэтому одной из задач исследования было изучить особенности течения COVID-19 у пациентов с разной степенью тяжести миастении и выявить факторы, прогнозирующие тяжесть течения COVID-19.

Для достоверной оценки факторов риска и особенностей течения инфекции мы включали в исследование не только амбулаторных пациентов, но и пациентов, госпитализированных с COVID-19. Большинство пациентов с миастенией перенесли НКИ легкой степени тяжести ( $n=36$ ), меньшая часть — средней степени тяжести ( $n=21$ ), у 11 пациентов наблюдалась тяжелая степень НКИ. Мы установили, что пациенты с легкой степенью тяжести НКИ были моложе ( $40,1 \pm 16,1$  лет) пациентов, перенесших средней тяжести и тяжелый COVID-19 ( $60,3 \pm 17,1$  лет) ( $p < 0,001$ ). Пожилой возраст оказался фактором риска развития тяжелой формы инфекции COVID-19. Также мы выявили, что степень тяжести миастении по классу MGFA коррелировала с более тяжелыми формами COVID-19 ( $p=0,011$ ). На основании этого мы сделали вывод, что у пациентов с более тяжелой формой миастении можно ожидать более тяжелое течение НКИ. Вероятно, сама по себе миастения не является фактором риска более тяжелого течения НКИ, определяющим фактором в данном случае является тяжесть заболевания и факт декомпенсации миастении на момент инфицирования.

Полученные нами данные согласуются с данными зарубежных исследований, проведенных в период пандемии COVID-19. Так, по данным крупного чешского исследования (Jakubikova M. et al., 2021), предикторами тяжелого течения инфекции COVID-19 были некомпенсированный статус по миастении, снижение ФЖЕЛ, пожилой возраст, онкоанамнез и недавнее лечение ритуксимабом. Похожие данные были продемонстрированы и в менее крупных исследованиях, проведенных в США и Бразилии (Muppidi S. et al., 2020; Anand P. et al., 2020; Camelo-Filho AE. et al., 2020).

Кроме того, мы проанализировали влияние патогенетической терапии на тяжесть течения НКИ у пациентов с миастенией. Среди пациентов, переболевших

НКИ, 39 человек получали патогенетическую терапию ГКС как до, так и во время инфекции, что значительным образом не влияло на тяжесть течения COVID-19 ( $p=0,1$ ). Важно отметить, что не существует общепринятого консенсуса относительно влияния ГКС на течение COVID-19. Более того, применение иммunoупрессантов, особенно в первые месяцы пандемии COVID-19, считалось отягчающим фактором в плане тяжести инфекционного процесса (Valencia-Sanchez C. et al., 2020). По данным чешского когортного исследования, длительный прием ГКС, особенно в высоких дозах, был ассоциирован с более тяжелым течением НКИ (Jakubikova M. et al., 2021). Однако уже в течение первого года пандемии стали появляться данные в пользу того, что иммunoупрессивная терапия играет защитную роль, снижая иммунный ответ, который в условиях НКИ может приводить к цитокиновому шторму (Mehta P. et al., 2020). В крупных исследованиях, проведенных в США и Европе, сообщалось, что применение кортикоидов (гидрокортизон, метилпреднизолон) оказывает положительное влияние на течение COVID-19 (Angus DC. et al., 2020; Fadel R. et al., 2020).

Наши данные подтвердили эту гипотезу, поскольку применение преднизолона в качестве патогенетической терапии миастении у наблюдавших нами пациентов не приводило к тяжелому течению и неблагоприятному исходу на фоне НКИ. В 2020 году Международная рабочая группа по миастении/COVID-19 (Jacob S. et al., 2020) предоставила рекомендации по терапии миастении во время пандемии SARS-CoV-2. Экспертная группа рекомендовала пациентам с миастенией продолжать иммunoупрессивную терапию.

В период пандемии внимание исследователей было сосредоточено в том числе на сопутствующих заболеваниях у пациентов с миастенией, которые могли оказывать решающее значение на исходы НКИ. Наше исследование показало, что такие сопутствующие заболевания у пациентов с миастенией, как ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь отягощают течение НКИ ( $p=0,039$  и  $p=0,010$  соответственно), и это согласуется с мировыми данными. В исследованиях, проведенных в Сербии и Чехии, были получены аналогичные данные о том, что

сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, ухудшают течение COVID-19 у пациентов с миастенией (Jakubíková M. et al., 2021; Peric S. et al., 2023).

В нашем исследовании не удалось установить связь с онкологическим заболеванием у пациентов с миастенией и COVID-19, вероятно, из-за их небольшого количества в выборке. Кроме того, большинство пациентов находилось в ремиссии по онкологическому заболеванию.

Во время пандемии COVID-19 все чаще появлялись сообщения о дебюте неврологических аутоиммунных заболеваний после перенесенной инфекции. Наряду с генетической предрасположенностью к аутоиммунной патологии, определенную роль могут также играть провоцирующие факторы, в том числе вирусная инфекция. Исследования, проведенные в период пандемии, показали, что SARS-CoV-2 может играть роль триггера в развитии аутоиммунного заболевания через два различных механизма: во-первых, вызывая гиперстимуляцию иммунной системы, а во-вторых, за счет молекулярной мимикрии между компонентами SARS-CoV-2 и собственными тканями организма (Chung JY. et al., 2018). На сегодняшний день уже опубликованы работы, в которых описаны в общей сложности 25 пациентов с дебютом миастении после перенесенной НКИ (Григолашвили М.А. с соавт., 2022; Restivo D. A. et al., 2020; Pérez Álvarez Á. I. et al., 2020; Huber M. et al., 2020; Assini A. et al., 2021; Bhandarwar A. et al., 2021; Khedr EM. et al., 2021; Muhammed L. et al., 2021; Muralidhar Reddy Y. et al., 2021; Essajee F. et al., 2021; Sriwastava S. et al., 2021; Karimi N. et al., 2021; Taheri A. et al., 2022; Croitoru CG. et al., 2022; Rahimian N. et al., 2022; Yavuz P. et al., 2022; Brossard-Barbosa N. et al., 2022; Jögi K. et al. 2022; Giglio L. De. et al., 2023; Tereshko Y. et al., 2023).

В описываемом нами случае миастения дебютировала спустя 3 месяца после перенесенной инфекции COVID-19, что может свидетельствовать о способности вируса SARS-CoV-2 индуцировать иммунный ответ не только в период острого инфекционного вирусного заболевания, но и в постковидном периоде. По данным других авторов, сроки развития аутоиммунных заболеваний после COVID-19 значительно варьируются: от 1 месяца до 6 месяцев и более (Bhandarwar A. et al.,

2021; Khedr EM. et al., 2021; Muhammed L. et al., 2021; Muralidhar Reddy Y. et al., 2021; Croitoru CG. et al., 2022; Rahimian N. et al., 2022; Yavuz P. et al., 2022; Brossard-Barbosa N. et al., 2022; Jögi K. et al. 2022; Григолашвили М.А. с соавт., 2022; Giglio L. De. et al., 2023; Tereshko Y. et al., 2023).

В процессе исследования мы проанализировали особенности течения миастении во время беременности и после родов, определили факторы, способствующие декомпенсации основного заболевания в этот период. Оценивая состояние женщин во время беременности и после родов, мы выявили, что у большинства пациенток с миастенией состояние оставалось стабильным. Однако ухудшение миастенического статуса возникло у 32,3% (n=10) женщин. Другие исследования показывали разную частоту ухудшения в диапазоне от 23 до 50% (Mitchell PJ. et al., 1992; Picone O. et al., 2003; Almeida C. et al., 2010; Ducci RD. et al., 2017; Tanacan A. et al., 2019).

Среди наблюдаемых нами беременных женщин с миастенией ухудшение во время первого триместра беременности перенесли 4 пациентки (12,9%), во время второго триместра — 2 пациентки (6,5%), в третьем триместре отметили ухудшение состояния 5 пациенток (16,1%), которые в 1-м и 2-м триместрах сохраняли стабильное состояние; в раннем послеродовом периоде испытали ухудшение 8 пациенток (25,8%). Большинство женщин с декомпенсацией состояния во время беременности, испытали ухудшение и в раннем послеродовом периоде. При анализе этой группы с пациенток оказалось, что ухудшения миастении связаны с тяжестью течения основного заболевания: при тяжелом течении миастении вероятность ухудшения во время беременности выше ( $p=0,003$ ). В португальском исследовании (Braga AC. et al., 2016) у пациенток с ухудшением состояния во время беременности не было выявлено специфических характеристик и связи с различными факторами: с тимэктомией, с титром антител к АХР, с возрастом дебюта миастении; только тяжесть самой миастении являлась решающим фактором, что согласуется с нашими данными. В другом наблюдательном исследовании, проведенном в Бразилии (Ducci RD. et al., 2017), были предложены возможные предикторы декомпенсации миастении во время

беременности: балл по шкале MGС, продолжительность миастении до беременности и данные миографии (патологический декремент-тест), то есть тяжесть миастении и небольшая продолжительность заболевания до наступления беременности.

Многие авторы подчеркивают, что при миастении естественные роды должны активно поощряться (Norwood F. et al., 2014; Sanders DB. et al., 2016). В нашем исследовании частота кесарева сечения составила 20%, что соответствует частоте этого оперативного вмешательства в популяции. Как показывают наши данные, кесарево сечение следует выполнять только по акушерским показаниям, так как сама по себе миастения не является показанием для оперативного родоразрешения.

В процессе исследования качества жизни пациентов с миастенией и его связи с сопутствующими заболеваниями мы выявили, что у пациентов с более тяжелыми формами миастении по классу MGFA отмечаются более низкие показатели качества жизни по физическому и психическому статусу. Регрессионный анализ показал более высокие показатели качества жизни при оценке психического компонента здоровья у пациентов с более легкими клиническими формами миастении, такими как глазная форма и форма, проявляющаяся легкой слабостью скелетных мышц (MGFA II), ( $R^2 = 0,460$ ;  $p=0,001$ ). В то же время, у пациентов с более тяжелыми формами миастении качество жизни является более низким, что согласуется с данными предыдущих исследований (Rostedt A. et al., 2006; Szczudlik P. et al., 2020).

Наше исследование установило, что у пациентов с поздним началом миастении показатели качества жизни по физическому статусу были ниже, чем у пациентов с ранним дебютом заболевания ( $p=0,01$ ), что согласуется с данными китайского исследования (Lu Yu. et al., 2022г.).

Мы провели также оценку качества жизни у пациентов с миастенией и различными сопутствующими заболеваниями. Оценивая влияние тревожно-депрессивных расстройств на качество жизни пациентов с миастенией, мы показали, что расстройства эмоционального спектра не влияют на физический

компонент здоровья, но оказывают отрицательное влияние на психический компонент здоровья пациентов с миастенией ( $p=0,01$ ). В нескольких исследованиях также была выявлена корреляция между депрессивными расстройствами и качеством жизни, пациенты с депрессией имели более низкие показатели качества жизни (Blum S. et al., 2015, Hoffmann S. et al., 2016, Braz NFT. et al., 2018). Таким образом, хроническое и волнообразное течение миастении вызывают психологический стресс и снижают качество жизни пациентов. У многих пациентов с миастенией нарушается социальная адаптация из-за последствий заболевания, что может также приводить к снижению качества их жизни.

Ожирение или избыточная масса тела являются частой проблемой у пациентов с миастенией. Это может быть связано с рядом факторов, включая снижение физической активности из-за мышечной слабости или утомляемости, а также длительный прием ГКС. Уже было выявлено ранее, что ожирение снижает качество жизни у населения в целом (Fontaine KR. et al., 2001). Наши результаты показали, что ожирение оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов с миастенией: так пациенты с миастенией и ожирением имели более низкие показатели физического и психического компонентов здоровья, чем пациенты с нормальным индексом массы тела (ИМТ) ( $p=0,01$ ). Интересные результаты в отношении физической активности показало исследование, проведенное в Польше (Szczudlik P. et al., 2020). Пациенты, которые занимались легкими физическими упражнениями не менее 2-х раз в неделю, имели более высокие показатели качества жизни. Поэтому пациентам с миастенией не следует отказываться от легкой физической активности, которая является безопасной, может способствовать снижению веса и улучшить показатели качества жизни (Rahbek MA. et al., 2017; Westerberg E. et al., 2017). Таким образом, в процессе ведения пациентов с миастенией контроль массы тела важен как для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, так и для улучшения качества жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миастения гравис – это тяжелое аутоиммунное заболевание, требующее специализированного лечения. При своевременной диагностике и индивидуально подобранный симптоматической и патогенетической терапии у большинства пациентов может быть достигнута практически полная компенсация симптомов и длительная ремиссия с хорошим прогнозом в отношении продолжительности жизни, физических функций и качества жизни. Актуальность данного исследования продиктована тем, что сопутствующие заболевания, которые возникают в разном возрасте у пациентов с миастенией, а также длительная патогенетическая терапия миастении ГКС могут влиять на тяжесть течения основного заболевания, приводить к снижению качества жизни пациентов и создавать трудности в выборе методов терапии. Целью настоящего исследования было повышение эффективности лечения пациентов с миастенией с учетом тяжести течения заболевания и коморбидной патологии.

Анализ влияния сопутствующих заболеваний на течение миастении и качество жизни пациентов показал, что у пациентов молодого возраста (до 40 лет) наиболее часто встречались тревожно-депрессивные расстройства, тогда как у пожилых пациентов (старше 60 лет) преобладали сердечно-сосудистые заболевания, включая гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца и дислипидемию. Реже отмечались онкологические заболевания и патология желудочно-кишечного тракта. Несмотря на широкую распространенность различных сопутствующих заболеваний, включая сердечно-сосудистые у пожилых пациентов, они не оказывали значимого влияния на тяжесть течения миастении.

После комплексной оценки тревожно-депрессивных расстройств мы выявили, что сама по себе патогенетическая терапия ГКС не была связана с развитием тревожно-депрессивных расстройств, однако способствовали их развитию высокая максимальная ( $70,7 \pm 17,9$ ,  $p=0,020$ ) и поддерживающая ( $32 \pm 21,4$ ,  $p=0,015$ ) суточные дозировки ГКС. Такие факторы, как длительность заболевания

и тяжесть миастении с развитием бульбарных нарушений, не влияли на развитие тревоги и депрессии.

Пероральные ГКС длительное время остаются препаратами первой линии патогенетической терапии генерализованной миастении. Больше половины пациентов в нашем исследовании принимали ГКС. Длительное их применение может быть ассоциировано с серьезными побочными эффектами, которые довольно распространены, но в большинстве случаев их можно минимизировать. Мы провели комплексную оценку ГКС-индуцированных осложнений и выявили факторы риска их развития. Наиболее частыми осложнениями ГКС-терапии были набор массы тела и синдром Иценко-Кушинга; развитие данных осложнений ассоциировано с высокой дозировкой ГКС, как стартовой (70 мг и выше), так и поддерживающей (20 мг и выше), а также с наличием ожирения у пациентов до начала терапии. Нами предложены способы профилактики ГКС-индуцированных осложнений, которые состоят в оптимизации терапевтической тактики лечения миастении, в принятии более взвешенных решений относительно максимальной и поддерживающей дозировок ГКС-препаратов с учетом сопутствующих заболеваний, в своевременном переводе пациента при наличии высокого риска развития ГКС-индуцированных осложнений на терапию цитостатиками.

Наше исследование проводилось в период пандемии COVID-19, поэтому одной из задач было изучение особенностей течения COVID-19 у пациентов с разной степенью тяжести миастении и выявление факторов риска более тяжелого течения COVID-19. Анализ течения НКИ у 68 человек (66,7%) позволил выявить основные факторы высокого риска тяжелого течения инфекции COVID-19 у пациентов с миастенией – это декомпенсация основного заболевания, пожилой возраст и сердечно-сосудистая патология (гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца). Результаты нашего исследования показали, что 100% фактором риска летальности является тяжелая миастения с бульбарными и дыхательными нарушениями (IV В класс тяжести по MGFA). Также нами установлено, что патогенетическая терапия миастении ГКС-препаратами не оказывает негативного влияния на тяжесть течения инфекционного процесса при COVID-19.

Так как миастения часто поражает женщин репродуктивного возраста, одной из задач исследования была оценка особенностей течения и факторов риска декомпенсации миастении во время беременности и в послеродовом периоде. Результаты нашего исследования показали, что беременность является фактором риска ухудшения миастении при отсутствии компенсации состояния до наступления беременности. Несмотря на эти данные, естественные роды в нашем исследовании были основным способом родоразрешения, и частота кесарева сечения была не выше, чем в общей популяции. Таким образом, мы показали, что стабильная компенсации миастении позволяет планировать беременность, естественные роды и ожидать благоприятный исход без отмены симптоматической и патогенетической терапии глюкокортикоидами.

Миастения гравис, как хроническое аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, сопровождается патологической мышечной утомляемостью и слабостью различной степени выраженности, что несомненно влияет на многие аспекты жизни пациентов. Мы оценивали факторы, влияющие на качество жизни у пациентов с миастенией. Нами было установлено, что наибольшее негативное влияние на качество жизни пациентов с миастенией оказывают тяжесть течения, поздний дебют и декомпенсированный статус основного заболевания, а также сопутствующее ожирение и тревожно-депрессивные расстройства. Соответственно, своевременная оптимальная симптоматическая и патогенетическая терапия миастении, коррекция двигательных, бульбарных и дыхательных расстройств, а также контроль массы тела, своевременная диагностика и терапия тревожно-депрессивных расстройств позволяют повысить качество жизни пациентов с миастенией.

## ВЫВОДЫ

1. Структура коморбидности при миастении у пациентов до 44 лет представлена преимущественно тревожно-депрессивными расстройствами ( $n=21$ ; 52,5%), у пациентов от 45 до 59 лет гипертонической болезнью ( $n=9$ ; 64%) и тревожно-депрессивными расстройствами ( $n=7$ ; 50%), у пациентов старше 60 лет - сердечно-сосудистой патологией (гипертоническая болезнь ( $n=29$ ; 76,3%), дислипидемия ( $n=23$ ; 60,5%), ишемическая болезнь сердца ( $n=20$ ; 52,6%)).

2. Тревожно-депрессивные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца) не влияют на тяжесть течения миастении ( $p=0,438$  и  $0,382$ ). Основное негативное влияние на качество жизни пациентов с миастенией оказывают поздний дебют миастении, декомпенсированный ее статус и сопутствующие тревожно-депрессивные расстройства и ожирение ( $p=0,01$ ).

3. Осложнения, ассоциированные с приемом глюкокортикоидов, у пациентов с миастенией развиваются в 40,6% случаев ( $n=24$ ). Среди них более часто встречаются набор массы тела и синдром Иценко-Кушинга, факторами риска развития которых являются стартовая выше 70 мг/сутки и поддерживающая дозировка выше 20 мг/сутки преднизолона ( $p=0,004$ ).

4. Факторами риска развития тяжелой формы COVID-19 у пациентов с миастенией являются высокий класс тяжести миастении по MGFA (III A и выше) ( $p=0,031$ ), возраст старше 60 лет ( $p<0,001$ ) и сердечно-сосудистая патология (ишемическая болезнь сердца ( $p=0,039$ ), гипертоническая болезнь ( $p=0,010$ )). Учитывая корреляцию возраста с данной патологией, вероятно, она не является независимым фактором риска. Патогенетическая терапия миастении глюкокортикоидными и цитостатическим препаратами значительным образом не оказывает влияния на тяжесть течения инфекционного процесса COVID-19 ( $p=0,1$  и  $p=0,14$ ).

5. Факторами риска декомпенсации миастении во время беременности (32,3%) и в раннем послеродовом периоде (25,8%) являются тяжесть самой

миастении и декомпенсированный миастенический статус до наступления беременности класс – MGFA III A и выше ( $p=0,003$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентов с миастенией следует всегда обследовать на наличие сопутствующих заболеваний, таких как аутоиммунные (аутоиммунные заболевания ЩЖ, ревматологические заболевания), сердечно-сосудистые заболевания и тревожно-депрессивные расстройства. Необходимо сочетать патогенетическую терапию миастении с оптимальной терапией сопутствующих заболеваний.

2. Среди пациентов с миастенией, особенно молодого возраста, следует проводить скрининг на тревожно-депрессивные расстройства путем обследования по шкалам, так как симптомы аффективных расстройств, возникших в ходе заболевания, могут быть ошибочно приняты за истинные симптомы миастении с последующим проведением неверной лечебной тактикой.

3. Пациенты с миастенией с бульбарными и дыхательными нарушениями при наличии инфекции COVID-19 должны быть немедленно госпитализированы для компенсации состояния. При этом использование ГКС в качестве патогенетической терапии миастении является безопасным в случае инфицирования пациентов COVID-19.

4. При назначении патогенетической терапии миастении ГКС необходим строгий контроль и взвешенный подход относительно выбора максимальных дозировок ГКС, особенно при ежедневном их приеме. При высоком риске развития ГКС-индуцированных осложнений, когда максимальная суточная дозировка преднизолона превышает 70 мг/сутки, следует рассмотреть возможность назначения стероидсберегающей терапии.

5. Для повышения качества жизни пациентов следует своевременно начинать оптимальную патогенетическую терапию, контролировать их массу тела, проводить диагностику и лечение тревожно-депрессивных расстройств.

6. Планировать беременность пациенткам с миастенией следует в период компенсации состояния. Необходимо продолжать патогенетическую терапию глюкокортикоидными препаратами, при наличии показаний рассмотреть

проведение тимэктомии, а также рекомендовать родоразрешение в условиях специализированного родильного дома с неонатальной поддержкой. При выборе метода родоразрешения ориентироваться на акушерские показания.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие перспективы разработки темы могут быть связаны с изучением механизмов влияния коморбидных состояний на течение миастении, их влияния на качество жизни у пациентов различных возрастных групп. Высокая частота осложнений, связанных с применением глюкокортикоидных препаратов, включая набор массы тела и синдром Иценко-Кушинга, требует разработки персонализированных схем лечения, включая использование цитостатических препаратов и в случае резистентности - биологической терапии, для достижения максимальной компенсации миастении и минимизации побочных эффектов. Установленные факторы риска тяжелого течения COVID-19, такие как возраст, сердечно-сосудистые патологии и высокий класс тяжести миастении, открывают перспективы для разработки адаптированных стратегий лечения и профилактики инфекционных осложнений в этой группе пациентов. Факторы риска декомпенсации миастении во время беременности и в послеродовом периоде подчеркивают важность мультидисциплинарного подхода к ведению беременности у таких пациенток. Дальнейшая разработка данных направлений не только позволит углубить понимание патогенеза миастении и ассоциированных состояний, но и улучшить качество жизни пациентов за счет более эффективной и безопасной терапии.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АХР – ацетилхолиновые рецепторы

АХЭП – ацетилхолинэстеразные препараты

ВВИГ – внутривенное введение нормального человеческого иммуноглобулина

ГБ – гипертоническая болезнь

ГКС – глюкокортикоиды

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗСНОМ – заболевания спектра нейрооптикомиелита

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КТ – компьютерная томография

МГ – миастения гравис

РА – ревматоидный артрит

СД – сахарный диабет

СКВ – системная красная волчанка

ТЭ – тимэктомия

ЦС – цитостатические средства

ЩЖ – щитовидная железа

ЭНМГ – электронейромиография

MGFA – Myasthenia gravis foundation of America, клиническая классификация миастении

MuSK – мышечной специфическая рецепторная тирозинкиназа

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бардаков, С.Н. Иммунологическая и клиническая гетерогенность миастении / С.Н. Бардаков, С.А. Живолупов, Н.А. Рашидов // Вестник Российской Военно-Медицинской академии. - 2016. – Т. 53, № 1. - С. 154-164.
2. Взаимосвязь когнитивных нарушений и клинических проявлений миастении / Э.Р. Алибеков, В.В. Голдобин, Х.Ф. Юлдашев [и др.] // Неврологический вестник. – 2023. – Т. 55, № 1. – С. 15-24.
3. Гендерные особенности клинических проявлений и показателей качества жизни при генерализованной миастении / Х.Ф. Юлдашев, Т.Г. Вставская, Э.Р. Алибеков [и др.] // Медицинский алфавит. – 2024. – Т. 21. – С. 26-30.
4. Дебют генерализованной миастении после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Т.М. Алексеева, П.Ш. Исабекова, М.П. Топузова, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 127-132.
5. Диагностика сонливости, усталости и депрессии у пациентов с миастенией гравис [Электронный ресурс] / О.А. Крейс, Т.М. Алексеева, Ю.В. Гаврилов [и др.] // Невро-мышечные болезни. - 2020. - № 4. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-sonlivosti-ustalosti-i-depressii-u-patsientov-s-miasteniej-gravis>.
6. Динамическое наблюдение пациентов с впервые диагностированной миастенией / В.В. Голдобин, Э.Р. Алибеков, Х.Ф. Юлдашев [и др.] // Opinion Leader. 2023 – Т. 61, № 4. – С. 22-27.
7. Заславский, Л. Г. Основные клинико-эпидемиологические показатели миастении в Ленинградской области / Л. Г. Заславский, А. Б. Хуршилов // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. - 2015. - № 4. - С. 40-42.
8. Заславский, Л. Г. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения миастении в отдаленных периодах заболевания / Л. Г. Заславский, В. Д. Косачев, А. Б. Хуршилов // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. - 2016. - № 2. – С. 49.

9. Заславский, Л.Г. Качество жизни и психоэмоциональные расстройства у больных миастенией / Л.Г. Заславский, А.Б. Хуршилов, Е.Н. Скорнякова // Клиницист. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 35-38.
10. Клинический случай поясно-конечностной мышечной дистрофии 2Q, ассоциированной с миастеническим синдромом и поражением легких / С.Н. Бардаков, Р.В. Деев, М.О. Мавликеев [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 40-55.
11. Миастения и беременность: механизмы взаимного влияния и прогнозирование обострений / Н.А. Хрущева, Н.И. Щербакова, А.А. Шабалина, М.В. Костырева // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. - 2019. - № 6. – С. 46-50.
12. Новые случаи миастении гравис после перенесенной COVID-19: описание клинического случая [Электронный ресурс] / М.А. Григолашвили, Ш.С. Муратбекова, М.Б. Бейсембаева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 3. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31777>.
13. Опыт успешного применения ритуксимаба у больных с резистентной формой миастении / Л.Г. Заславский, А.Б. Хуршилов, Е.П. Евдошенко, М.В. Борисов // Медицинский альманах. - 2013. – Т. 25, № 1. - С. 158-161.
14. Сложности дифференциальной диагностики миастении (клинический случай) / С.В. Лобзин, Э.Р. Алибеков, Е.Г. Ключева [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – Т. 32, № 1. – С. 13-16.
15. Современные представления о рациональной диагностике и лечении приобретенной миастении. Часть 1: диагностика / С. Н. Бардаков, С. А. Живолупов, Е. Р. Баранцевич [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. - 2016. – Т. 23, № 2. – С. 20-26.
16. Факторы ошибочной диагностики инсульта в дебюте миастении / Э.Р. Алибеков, В.В. Голдобин, Х.Ф. Юлдашев [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2023. – Т. 15, № 4. – С. 41-50.

17. Частота и факторы риска транзиторной неонатальной миастении / Н.А. Хрущева, Н.И. Щербакова, А.А. Шабалина, М.В. Костырева // Сеченовский вестник. – 2019. - Т. 10, № 2. – С. 54-62.
18. A case of giant cell myocarditis and malignant thymoma: a postmortem diagnosis by needle biopsy / CM. Kilgallen, E. Jackson, M. Bankoff [et al.] // Clin Cardiol. – 1998. – Vol. 21. – P. 48–51.
19. A CTLA4high genotype is associated with myasthenia gravis in thymoma patients / WY. Chuang, P. Strobel, R. Gold [et al.] // Annals of Neurology. – 2005. – Vol. 58. – P. 644–648.
20. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis / M. Pasnoor, J. He, L. Herbelin [et al.] // Neurology. – 2016. – Vol. 87, N 1. – P. 57-64.
21. A study of comorbidities in myasthenia gravis / UK. Misra, J. Kalita, VK. Singh, S. Kumar // Acta Neurol Belg. – 2020. – Vol. 120, N 1. – P. 59-64.
22. Alanazy, MH. Prevalence and Associated Factors of Depressive Symptoms in Patients with Myasthenia Gravis: A Cross-Sectional Study of Two Tertiary Hospitals in Riyadh, Saudi Arabia / MH. Alanazy // Behav Neurol. – 2019. – Vol. 2019. – P. 9367453.
23. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis / JM. Grossman, R. Gordon, VK. Ranganath [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2010. – Vol. 62, N 11. – P. 1515-1526.
24. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis / M. Oskoui, F. Coutinho, J. Dykeman [et al.] // Dev. Med. Child Neurol. – 2013. – Vol. 55. – P. 509–519.
25. Appearance of systemic lupus erythematosus in patients with myasthenia gravis following thymectomy: two case reports / MJ. Park, YA. Kim, SS. Lee [et al.] // J Korean Med Sci. – 2004. – Vol. 19, N 1. – P. 134–136.

26. Associated conditions in myasthenia gravis: response to thymectomy / JF. Tellez-Zenteno, G. Cardenas, B. Estanol [et al.] // Eur J Neurol. – 2004. – Vol. 11. – P. 767–773.
27. Associated disorders in myasthenia gravis: autoimmune diseases and their relation to thymectomy / S. Thorlacius, JA. Aarli, T. Riise [et al.] // Acta Neurol Scand. – 1989. – Vol. 80, N 4. – P. 290–295.
28. Association Between Myasthenia Gravis and Systemic Lupus Erythematosus as a Comorbid State / M. Ali, M. Riad, P. Adhikari [et al.] // Cureus. – 2021. – Vol. 13, N 4. – P. e14719.
29. Association between systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis: A population-based National Study / A. Igoe, S. Merjanah, ITW. Harley [et al.] // Clin Immunol. – 2024. – Vol. 260. – P. 109810.
30. Association Between Systemic Lupus Erythematosus and Myasthenia Gravis: Coincidence or Sequelae? / S. Raut, I. Reddy, FM. Sahi [et al.] // Cureus. – 2020. – Vol. 12, N 6. – P. e8422.
31. Association between thymoma and second neoplasms / JS. Welsh, KB. Wilkins, R. Green [et al.] // JAMA. – 2000. – Vol. 283, N 9. – P. 1142–1143.
32. Autoimmune myasthenia gravis after COVID-19 in a triple vaccinated patient / CG. Croitoru, DI. Cuciureanu, I. Prutianu, P. Cianga // Arch Clin Cases. – 2022. – Vol. 9, N 3. – P. 104-107.
33. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis / S. Suzuki, K. Utsugisawa, H. Yoshikawa [et al.] // Arch Neurol. – 2009. – Vol. 66, N 11. – P. 1334-1338.
34. Barton, FE. Studies on myasthenia gravis: report of a case with necropsy / FE. Barton, CF. Branch // JAMA. – 1937. – Vol. 109. – P. 2044–2048.
35. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies / L. Park-Wyllie, P. Mazzotta, A. Pastuszak [et al.] // Teratology. – 2000. – Vol. 62, N 6. – P. 385-392.
36. BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine three-dose safety and risk of COVID-19 in patients with myasthenia gravis during the alpha, delta, and omicron waves

/ A. Doron, Y. Piura, I. Vigiser [et al.] // Journal of Neurology. - 2022. – Vol. 12, N 269. – P. 6193–6201.

37. Borba, VV. Prolactin and Autoimmunity / VV. Borba, G. Zandman-Goddard, Y. Shoenfeld // Front Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 73.

38. Braga, AC. Myasthenia gravis in pregnancy: Experience of a portuguese center / AC. Braga, C. Pinto, E. Santos, J. Braga // Muscle Nerve. – 2016. – Vol. 54, N 4. – P. 715-720.

39. Brem, J. Myasthenia gravis associated with thy moma. Report of two cases with autopsy / J. Brem, HF. Wechsler // Arch Intern Med. – 1934. – Vol. 54. – P. 901–915.

40. Briggs, GG. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk / GG. Briggs, RK. Freeman, SJ. Yaffe. - Lippincott Williams & Wilkins, 2011. -1703p.

41. Brossard-Barbosa, N. Seropositive ocular myasthenia gravis developing shortly after COVID-19 infection: report and review of the literature / N. Brossard-Barbosa, L. Donaldson, E. Margolin // J Neuroophthalmol. – 2022. – Vol. 43, N 4. – P. 235-236.

42. Brown, ES. Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review / ES. Brown, T. Suppes // Harv Rev Psychiatry. – 1998. – Vol. 5. – P. 239–246.

43. Bruce, BB. Safety of prednisone for ocular myasthenia gravis / BB. Bruce, MJ. Kupersmith // J Neuroophthalmol. – 2012. – Vol. 32, N 3. – P. 212-215.

44. Cardiac autonomic control in patients with myasthenia gravis and thymoma / S. Peric, V. Rakocevic-Stojanovic, T. Nisic [et al.] // J Neurol Sci. – 2011. – Vol. 307, N 1–2. – P. 30–33.

45. Cardiac involvements in myasthenia gravis associated with anti-Kv1.4 antibodies / S. Suzuki, A. Baba, K. Kaida [et al.] // European journal of neurology. – 2014. – Vol. 21, N 2. – P. 223-230.

46. Characteristics, treatment, and outcomes of Myasthenia Gravis in COVID-19 patients: A systematic review / A. S. Abbas, N. Hardy, S. Ghozy [et al.] // Clinical Neurology and Neurosurgery. - 2022. – Vol. 213. – P. 107140.

47. Chavez, A. A Case of COVID-19 Vaccine Associated New Diagnosis Myasthenia Gravis / A. Chavez, C. Pougnier // Journal of Primary Care and Community Health. - 2021. – Vol. 12.
48. Chen, YL. Clinical features of myasthenia gravis patients with autoimmune thyroid disease in Taiwan / YL. Chen, JH. Yeh, HC. Chiu // Acta Neurol Scand. – 2013. – Vol. 127, N 3. – P. 170-174.
49. Choices and Challenges With Treatment of Myasthenia Gravis in Pregnancy: A Systematic Review / L. Kumar, MP. Kachhadia, J. Kaur [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15, N 7. – P. e42772.
50. Chronic stress, depression and personality type in patients with myasthenia gravis / A. Bogdan, C. Barnett, A. Ali [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2020. – Vol. 27, N 1. – P. 204–209.
51. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients / S. Blum, D. Lee, D. Gillis [et al.] // J Clin Neurosci. – 2015. – Vol. 22, N 7. – P. 1164-1169.
52. Clinical features and outcomes of patients with myasthenia gravis affected by COVID-19: A single-center study / N. Karimi, F. Fatehi, A. A. Okhovat [et al.] // Clinical Neurology and Neurosurgery. - 2022. – Vol. 222. – P. 107441.
53. Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune diseases / M. Kanazawa, T. Shimohana, K. Tanaka, M. Nishizawa // Eur J Neurol. – 2007. – Vol. 14. – P. 1403–1404.
54. Clinical follow-up of pregnancy in myasthenia gravis patients / RD. Ducci, PJ. Lorenzoni, CS. Kay // Neuromuscul Disord. – 2017. – Vol. 27, N 4. – P. 352-357.
55. Coincidental onset of ocular myasthenia gravis following ChAdOx1 n-CoV-19 vaccine against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) / G. Galassi, V. Rispoli, E. Iori [et al.] // Israel Medical Association Journal. - 2022. – Vol. 24, № 1. – P. 9–10.
56. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis / WJ. Guan, WH. Liang, Y. Zhao [et al.] // Eur Respir J. – 2020. – Vol. 55, N 5. – P. 2000547.

57. Comorbidity in myasthenia gravis: multicentric, hospital-based, and controlled study of 178 Italian patients / V. Di Stefano, S. Iacono, M. Militello [et al.] // Neurol Sci. – 2024. – Vol. 45. – P. 3481–3494.
58. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review / A. Nacu, JB. Andersen, V. Lisnic [et al.] // Autoimmunity. – 2015. – Vol. 48, N 6. – P. 362-368.
59. Concomitant autoimmunity in myasthenia gravis--lack of association with IgA deficiency / R. Ramanujam, F. Piehl, R. Pirskaanen [et al.] // J Neuroimmunol. – 2011. – Vol. 236, N 1-2. – P. 118-122.
60. Concomitant Immunosuppressive Therapy Use in Eculizumab-Treated Adults With Generalized Myasthenia Gravis During the REGAIN Open-Label Extension Study / RJ. Nowak, S. Muppudi, SR. Beydoun [et al.] // Front Neurol. – 2020. – Vol. 11. – P. 556104.
61. Conti-Fine, BM. Myasthenia gravis: past, present, and future / BM. Conti-Fine, M. Milani, HJ. Kaminski // J Clin Invest. – 2006. – Vol. 116, N 11. – P. 2843–2854.
62. Corticosteroids for myasthenia gravis / C. Schneider-Gold, P. Gajdos, KV. Toyka, RR. Hohlfeld // Cochrane Database Syst Rev. – 2005. – Vol. 2005, N 2. - CD002828.
63. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy / AP. Batocchi, L. Majolini, A. Evoli [et al.] // Neurology. – 1999. – Vol. 52, N 3. – P. 447-452.
64. Coutinho, AE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights / AE. Coutinho, KE. Chapman // Mol Cell Endocrinol. – 2011. – Vol. 335, N 1. – P. 2-13.
65. COVID-19 infection and vaccination against SARS-CoV-2 in myasthenia gravis / S. Peric, M. Rankovic, I. Bozovic [et al.] // Acta Neurologica Belgica. - 2023. – Vol. 123, № 2. – P. 529–536.
66. COVID-19 Outcomes in Myasthenia Gravis Patients: Analysis From Electronic Health Records in the United States / Y. Kim, X. Li, Y. Huang [et al.] // Frontiers in Neurology. - 2022. – Vol. 13. – P. 802559

67. Covid-19 vaccination in patients with myasthenia gravis: A single-center case series / Z. Ruan, Y. Tang, C. Li [et al.] // *Vaccines.* - 2021. – Vol. 9, № 10. – P. 1112.
68. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, DF. McAuley, M. Brown [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, N 10229. – P. 1033-1034.
69. COVID-19-associated risks and effects in myasthenia gravis (CARE-MG) / Y. Li, ME. Farrugia, AC. Guidon [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2020. – Vol. 19, N 12. – P. 970-971.
70. Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation / RA. Levy, GR. de Jesús, NR. de Jesús, EM. Klumb // *Autoimmun Rev.* – 2016. – Vol. 15. – P. 955–963.
71. Czeizel, AE. Teratogenic study of doxycycline / AE. Czeizel, M. Rockenbauer // *Obstet Gynecol.* – 1997. – Vol. 89, N 4. – P. 524-528.
72. Datta, S. Retrospective Analysis of Eculizumab in Patients with Acetylcholine Receptor Antibody-Negative Myasthenia Gravis: A Case Series / S. Datta, S. Singh, R. Govindarajan // *J Neuromuscul Dis.* – 2020. – Vol. 7, N 3. – P. 269-277.
73. Depression: A Contributing Factor to the Clinical Course in Myasthenia Gravis Patients / Mihalache OA, Vilciu C, Petrescu DM [et al.] // *Medicina (Kaunas).* - 2023. - Vol. 28. - P. 56.
74. Determinants of Quality of Life in Myasthenia Gravis Patients / P. Szczudlik, E. Sobieszczuk, B. Szyluk [et al.] // *Front Neurol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 553626.
75. Diabetes mellitus in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis / Shao T, Lu J, Kang H [et al.] // *Endocrine.* - 2024. Vol. 27.
76. Myasthenia Gravis and Its Comorbidities / BC. Diaz, P. Flores-Gavilán, G. García-Ramos, NA. Lorenzana-Mendoza // *Journal of Neurology & Neurophysiology.* – 2015. – Vol. 6. – P. 5.
77. Dionisiotis, J. Development of myasthenia gravis in two patients with multiple sclerosis following interferon  $\beta$  treatment / J. Dionisiotis, Y. Zoukos, T. Thomaides // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2004. – Vol. 75, N 7. – P. 1079.

78. Diretrizes para prevenção e tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide / RMR. Pereira, JFC. Carvalho, AP. Paula [et al.] // Rev Bras Reumatol 2012. – Vol. 52, N 4. – P. 580-593.
79. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects / D. Huscher, K. Thiele, E. Gromnica-Ihle [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2009. – Vol. 68, N 7. – P. 1119-1124.
80. Early safety and tolerability profile of the BNT162b2 COVID-19 vaccine in myasthenia gravis / I. Lotan, M.A. Hellmann, Y. Friedman [et al.] // Neuromuscular Disorders. - 2022. – Vol. 32, № 3. – P. 230–235.
81. Early-Onset Myasthenia Gravis Following COVID-19 Vaccination / M.A. Lee, C. Lee, J. H.Park, J.H. Lee// Journal of Korean Medical Science. - 2022. – Vol. 37, № 7. – P. 50.
82. Eden, RD. Myasthenia gravis and pregnancy: a reappraisal of thymectomy / RD. Eden, SA. Gall // Obstet Gynecol. – 1983. – Vol. 62, N 3. – P. 328-333.
83. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial / DC. Angus, L. Derde, F. Al-Beidh [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 324, N 13. – P. 1317-1329.
84. Effectiveness of steroid treatment in myasthenia gravis: a retrospective study / V. Cosi, A. Citterio, M. Lombardi [et al.] // Acta Neurol Scand. – 1991. – Vol. 84, N 1. – P. 33-39.
85. Effects of acute prednisone administration on memory, attention and emotion in healthy human adults / LA. Schmidt, NA. Fox, MC. Goldberg [et al.] // Psychoneuroendocrinology. – 1999. – Vol. 24. – P. 461–483.
86. Effects of comorbid diseases on clinical outcomes in patients with myasthenia gravis / HN. Ozdemir, H. Karasoy, AN. Yuceyar, O. Ekmekci // Neurol Sci. – 2023. – Vol. 44, N 8. – P. 2923-2931.
87. Electronic health record derived-impact of COVID-19 on myasthenia gravis / B. Roy, S. Kovvuru, K. Nalleballe [et al.] // Journal of the Neurological Sciences. - 2021. – Vol. 423. – P.117362.

88. Engels, EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies / EA. Engels // J Thorac Oncol. – 2010. – Vol. 5, N 10, Sup. 4. – P. 260-265.
89. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece / K. Poulas, E. Tsibiri, A. Kokla [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2001. – Vol. 71, N 3. – P. 352–356.
90. Epidemiology of myasthenia gravis in France: Incidence, prevalence, and comorbidities based on national healthcare insurance claims data / Keovilayhong S, Mulliez A, Feral L [et al.] // Rev Neurol (Paris). - 2024. - Vol. 180. - P. 451-458.
91. Evoli, A. Acquired myasthenia gravis in childhood / A. Evoli // Curr Opin Neurol. – 2010. – Vol. 23, N 5. – P. 536-540.
92. Exercise in myasthenia gravis: A feasibility study of aerobic and resistance training / MA. Rahbek, EE. Mikkelsen, K. Overgaard [et al.] // Muscle Nerve. – 2017. – Vol. 56, N 4. – P. 700-709.
93. Extrathymic malignancies in patients with myasthenia gravis / N. Levin, O. Abramsky, A. Lossos [et al.] // J Neurol Sci. – 2005. – Vol. 237, N 1–2. – P. 39–43.
94. Extrathymic malignancies in patients with thymoma / A. Evoli, C. Punzi, F. Marsili [et al.] // Ann Oncol Apr. – 2004. – Vol. 15, N 4. – P. 692–693.
95. Extrathymic malignancies in thymoma patients with and without myasthenia gravis / JF. Owe, M. Cvancarova, F. Romi, NE. Gilhus // J Neurol Sci. – 2010. – Vol. 290, N 1-2. – P. 66-69.
96. Fardet, L. Synthetic Glucocorticoids and Early Variations of Blood Pressure: A Population-Based Cohort Study / L. Fardet, I. Nazareth, I. Petersen // J Clin Endocrinol Metab. – 2015. – Vol. 100, N 7. – P. 2777-2783.
97. Fatalities in myas\_thenia gravis. A review of 39 cases with 26 autopsies / LP. Rowland, PFA. Hoefer, H. Aranow [et al.] // Neurology. – 1956. – Vol. 6. – P. 307
98. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life / S. Hoffmann, J. Ramm, U. Grittner [et al.] // Brain and Behavior. – 2016. – Vol. 6, N 10. – P. e00538.

99. Feeley, KM. Necropsy diagnosis of myocarditis: a retrospective study using CD45RO immunohistochemistry / KM. Feeley, J. Harris, SK. Suvarna // *J Clin Pathol.* – 2000. – Vol. 53. – P. 147–149.
100. Finsterer, J. Diagnosing myasthenic crisis in SARS-CoV-2 infected patients requires adherence to appropriate criteria / J. Finsterer, FA. Scorza, CA. Scorza // *J Neurol Sci.* – 2020. – Vol. 417. – P. 117062.
101. Fisher, J. Self-reported depressive symptoms in myasthenia gravis / J. Fisher, K. Parkinson, M. J. Kothari // *Journal of Clinical Neuromuscular Disease.* – 2003. – Vol. 4, N 3. – P. 105–108.
102. Flare of myasthenia gravis induced by COVID-19 vaccines / K. Ishizuchi, T. Takizawa, K. Sekiguchi [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2022. – Vol 436. – P. 120225.
103. Fontaine, KR. Obesity and health-related quality of life / KR. Fontaine, I. Barofsky // *Obes Rev.* - 2001. – Vol. 2. – P. 173–182.
104. Fracture rate in patients with myasthenia gravis: the general practice research database / S. Pouwels, A. de Boer, MK. Javaid [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2013. – Vol. 24, N 2. – P. 467-476.
105. Fracture Risk in Patients with Myasthenia Gravis: A Population-Based Cohort Study / C. Kassardjian, J. Widdifield, JM. Paterson [et al.] // *J Neuromuscul Dis.* – 2021. – Vol. 8, N 4. – P. 625-632.
106. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review / ZF. Mao, LX. Yang, XA. Mo [et al.] // *Int J Neurosci.* – 2011. – Vol. 121, N 3. – P. 121-129.
107. Functional role of acetylcholine and the expression of cholinergic receptors and components in osteoblasts / T. Sato, T. Abe, D. Chida [et al.] // *FEBS Lett.* – 2010. – Vol. 584, N 4. – P. 817-824.
108. Gamez, J. Safety of mRNA COVID-19 vaccines in patients with well-controlled myasthenia gravis / J. Gamez, A. Gamez, F. Carmona // *Muscle and Nerve.* - 2022. – Vol. 66, № 5. – P. 612–617.

109. Gardas, A. The effect of dithiotreitol on thyroid peroxidase and microsomal antigenepitopes recognized by auto and monoclonal antibodies / A. Gardas, H. Domek, B. Czarnocka // Autoimmunity. – 1990. – Vol. 23, N 7. – P. 149-156.
110. Genetic analysis of interferon induced thyroiditis (IIT): evidence for a key role for MHC and apoptosis related genes and pathways / A. Hasham, W. Zhang, V. Lotay [et al.] // J Autoimmun. – 2013. – Vol. 44. – P. 61-70.
111. Gilhus, NE. Maternal myasthenia gravis represents a risk for the child through autoantibody transfer, immunosuppressive therapy and genetic influence / NE. Gilhus, Y. Hong // Eur J Neurol. – 2018. – Vol. 25, N 12. – P. 1402-1409.
112. Gilhus, NE. Myasthenia Gravis Can Have Consequences for Pregnancy and the Developing Child / NE. Gilhus // Front Neurol. – 2020. – Vol. 11. – P. 554.
113. Gilhus, NE. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies / NE. Gilhus, JJ. Verschueren // Lancet Neurol. – 2015. – Vol. 14, N 10. – P. 1023-1036.
114. Gilhus, NE. Treatment considerations in myasthenia gravis for the pregnant patient / NE. Gilhus // Expert Rev Neurother. – 2023. – Vol. 23, N 2. – P. 169-177.
115. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on effects and management / B. Buehring, R. Viswanathan, N. Binkley, W. Busse // J Allergy Clin Immunol. – 2013. – Vol. 132, N 5. – P. 1019-1030.
116. Gpr177 deficiency impairs mammary development and prohibits Wnt-induced tumorigenesis / EO. Maruyama, HM. Yu, M. Jiang [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 2. – P. e56644.
117. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic / S. Jacob, S. Muppudi, A. Guidon [et al.] // J Neurol Sci. – 2020. – Vol. 412. – P. 116803.
118. Guidelines for pre-clinical assessment of the acetylcholine receptor-specific passive transfer myasthenia gravis model-Recommendations for methods and experimental designs / L.L. Kusner, M. Losen, A. Vincent [et al.] // Experimental Neurology. - 2015. – Vol. 270. – P. 3–10.

119. Hargreaves, IP. Statins and myopathy / IP. Hargreaves, S. Heales // Lancet. – 2002. – Vol. 359, N 9307. – P. 711-712.
120. Haugen, BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism / BR. Haugen // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2009. – Vol. 23, N 6. – P. 793-800.
121. Health-related quality-of-life and treatment targets in myasthenia gravis / K. Utsugisawa, S. Suzuki, Y. Nagane [et al.] // Muscle Nerve. – 2014. – Vol. 50, N 4. – P. 493-500.
122. Heart disease in myasthenia gravis / H. Hofstad, OJ. Ohm, SJ. Mork [et al.] // Acta Neurol Scand. – 1984. – Vol. 70. – P. 176–184.
123. Held, H. Myocardial involvement in myasthenia gravis pseudoparalytica / H. Held, L. Bass // Z Kardiol. – 1973. – Vol. 62. – P. 450–465.
124. Henry Ford COVID-19 management task force. Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19 / R. Fadel, AR. Morrison, A. Vahia [et al.] // Clin Infect Dis. – 2020. – Vol. 71, N 16. – P. 2114-2120.
125. High prevalence of systemic lupus erythematosus in 78 myasthenia gravis patients: a clinical and serologic study / Z. Sthoeger, A. Neiman, D. Elbirt [et al.] // Am J Med Sci. – 2006. – Vol. 331, N 1. – P. 4–9.
126. Higher risk of myasthenia gravis in patients with thyroid and allergic diseases: a national population-based study / JH. Yeh, HT. Kuo, HJ. Chen [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2015. – Vol. 94, N 21. – P. e835.
127. Hoff, JM. Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery, and the newborn / JM. Hoff, AK. Daltveit, NE. Gilhus // Neurology. – 2003. – Vol. 61, N 10. – P. 1362-1366.
128. Hoshina, Y. Myasthenia Gravis Presenting after Administration of the mRNA-1273 Vaccine / Y. Hoshina, C. Sowers, V. Baker // European Journal of Case Reports in Internal Medicine. - 2022. – Vol. 9, № 8. – P. 003439.
129. Huvos, AG. Smooth muscle involvement in primary muscle diseases. 3. Myasthenia gravis / AG. Huvos, W. Pruzanski // Arch Pathol. – 1967. – Vol. 84. – P. 280–285.

130. Immune Response and Safety of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Patients With Myasthenia Gravis / D. Reyes-Leiva, J. López-Contreras, E. Moga [et al.] // Neurology: Neuroimmunology and NeuroInflammation. - 2022. – Vol. 9, № 4. – P. E200002.

131. Immune-mediated disease flares or new-onset disease in 27 subjects following mrna/dna sars-cov-2 vaccination / A. Watad, G. De Marco, H. Mahajna [et al.] // Vaccines. - 2021. – Vol. 9, № 5. – P. 435.

132. Immunodeficiency in patients with thymoma-associated myasthenia gravis / K. Ishizuchi, T. Takizawa, Y. Ohnuki [et al.] // J Neuroimmunol. – 2022. – Vol. 371. – P. 577950.

133. Immunosuppression in chronic autoimmune neurological disorders during the COVID-19 pandemic / S. Kovvuru, K. Nalleballe, S.R. Onteddu [et al.] // Journal of the Neurological Sciences. - 2021. – Vol. 420. – P. 117230.

134. Impact of COVID-19 in AChR Myasthenia Gravis and the Safety of Vaccines: Data from an Italian Cohort / A. Lupica, V.D. Stefano, S. Iacono [et al.] // Neurology International. - 2022. – Vol. 14, № 2. – P. 406–416.

135. In utero exposure to Azathioprine in autoimmune disease. Where do we stand? / C. Belizna, PL. Meroni, Y. Shoenfeld // Autoimmun Rev. – 2020. – Vol. 19, N 9. – P. 102525.

136. Increased risk of osteoporosis in patients with myasthenia gravis. A population-based cohort study / JH. Yeh, HJ. Chen, YK. Chen [et al.] // Neurology. – 2014. – Vol. 83, N 12. – P. 1075-1079.

137. Infections and the relationship to treatment in neuromuscular autoimmunity / DE. Prior, E. Nurre, SL. Roller [et al.] // Muscle Nerve. – 2018. – Vol. 57, N 6. – P. 927-931.

138. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary / DB. Sanders, GI. Wolfe, M. Benatar [et al.] // Neurology. – 2016. – Vol. 87, N 4. – P. 419-425.

139. Jones, LA. An update on treatments in myasthenia gravis / LA. Jones, NP. Robertson // J Neurol. – 2017. – Vol. 264, N 1. – P. 205-207.

140. Kallen, B. A. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect / B. A. Kallen, P. Otterblad Olausson // Reprod. Toxicol. - 2003. – Vol. 17. – P. 255-261.
141. Klimiec-Moskal, E. Comorbidities in older patients with myasthenia gravis - Comparison between early- and late-onset disease / E. Klimiec-Moskal, M. Quirke, MI. Leite // Acta Neurol Scand. – 2022. – Vol. 145, N 3. – P. 371–374.
142. Late onset myasthenia gravis is associated with HLA DRB1\*15:01 in the Norwegian population / AH. Maniaol, A. Elsais, AR. Lorentzen [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 5. – P. e36603.
143. Lazar, S. Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches / S. Lazar, JM. Kahlenberg // Annu Rev Med. – 2023. – Vol. 74. – P. 339-352.
144. Lee, YG. Efficacy and Safety of Low-to-Moderate Dose Oral Corticosteroid Treatment in Ocular Myasthenia Gravis / YG. Lee, US. Kim // J Pediatr Ophthalmol Strabismus. – 2018. – Vol. 55, N 5. – P. 339-342.
145. Li, K. Myasthenia gravis and five autoimmune diseases: a bidirectional Mendelian randomization study / K. Li, Y. Ouyang, H. Yang [et al.] // Neurol Sci. – 2024. – Vol. 45, N 4. – P. 1699-1706.
146. Lifetime course of myasthenia gravis / D. Grob, N. Brunner, T. Namba, M. Pagala // Muscle Nerve. – 2008. – Vol. 37, N 2. – P. 141-149.
147. Linkage of HLA to myasthenia gravis and genetic heterogeneity depending on anti-titin antibodies / M. Giraud, G. Beaurain, AM. Yamamoto [et al.] // Neurology. – 2001. – Vol. 57, N 9. – P. 1555-1560.
148. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis / A. Evoli, AP. Batocchi, MT. Palmisani [et al.] // Eur Neurol. – 1992. – Vol. 32, N 1. – P. 37-43.
149. Lopomo, A. Autoimmune Thyroiditis and Myasthenia Gravis / A. Lopomo, S. Berrih-Aknin // Front Endocrinol (Lausanne). – 2017. – Vol. 8. – P. 169.

150. Ma, Y. Brain-derived acetylcholine maintains peak bone mass in adult female mice / Y. Ma, F. Elefteriou // J Bone Miner Res. - 2020. – Vol. 35, N 8. – P. 1562-1571.
151. Maher, D. I. Ben Acute onset ocular myasthenia gravis after vaccination with the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine / D.I. Maher, D. Hogarty, E. Artsi // Orbit. – 2023. – Vol. 42, N 6. – P. 630-634.
152. Management of thymomatous myasthenia gravis – Case report of a rare Covid19 infection sequelae / A. Bhandarwar, S. Jadhav, A. Tandur [et al.] // International Journal of Surgery Case Reports. - 2021. – Vol. 81. – P. 105771.
153. Manifestation of Ocular Myasthenia Gravis as an Initial Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Case Report / N. Rahimian, N. Alibeik, E. Pishgar [et al.] // Iranian Journal of Medical Sciences. - 2022. – Vol. 47, № 4. – P. 385–388.
154. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts / SL. Carmichael, GM. Shaw, C. Ma [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2007. – Vol. 197. – P. 585.
155. Metalloproteinases and tissue inhibitors in generalized myasthenia gravis. A preliminary study [Internet] / V. Di Stefano, C. Tubiolo, A. Gagliardo [et al.] // Brain Sci. – 2022. – Vol. 12, N 11. – Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36358365>
156. Mitchell, PJ. Myasthenia gravis in pregnancy / PJ. Mitchell, M. Bebbington // Obstet Gynecol. – 1992. – Vol. 80, N 2. – P. 178–181.
157. Moghadam-Kia, S. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects / S. Moghadam-Kia, VP. Werth // Int J Dermatol. – 2010. – Vol. 49, N 3. – P. 239-248.
158. Muller-Hermelink, HK. Thymoma / HK. Muller-Hermelink, A. Marx // Curr Opin Oncol. – 2000. – Vol. 12, N 5. – P. 426–433.
159. Muscle strength and psychiatric symptoms influence health-related quality of life in patients with myasthenia gravis / N. F. T. Braz, N. P. Rocha, É. L. M. Vieira [et al.] // Journal of Clinical Neuroscience. – 2018. – Vol. 50. – P. 41–44.

160. MuSK antibody-associated myasthenia gravis with SARS-CoV-2 infection: A case report / L. Muhammed, A. Baheerathan, M. Cao [et al.] // Annals of Internal Medicine. - 2021. – Vol. 174, № 6. – P. 872–873.
161. Myasthenia gravis and diabetes mellitus: a 35-year retrospective study / N. Wakata, H. Nemoto, S. Konno [et al.] // Intern Med. – 2007. – Vol. 46, N 9. – P. 557-559.
162. Myasthenia gravis and infectious disease / NE. Gilhus, F. Romi, Y. Hong, GO. Skeie // J Neurol. – 2018. – Vol. 265, N 6. – P. 1251-1258.
163. Myasthenia gravis and pregnancy. Report on 13 cases / O. Picone, F. Audibert, P. Gajdos, H. Fernandez // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). – 2003. – Vol. 32, N 7. – P. 654–659
164. Myasthenia gravis and pregnancy: anaesthetic management—a series of cases / C. Almeida, E. Coutinho, D. Moreira [et al.] // Eur J Anaesthesiol. – 2010. – Vol. 27, N 11. – P. 985–990.
165. Myasthenia gravis and pregnancy: retrospective evaluation of 27 pregnancies in a tertiary center and comparison with previous studies / A. Tanacan, E. Fadiloglu, G. Ozten [et al.] // Ir J Med Sci. – 2019. – Vol. 188, N 4. – P. 1261-1267.
166. Myasthenia Gravis and Pregnancy: Toronto Specialty Center Experience / M. Alharbi, D. Menon, C. Barnett [et al.] // Can J Neurol Sci. – 2021. – Vol. 48, N 6. – P. 767-771.
167. Myasthenia gravis associated with anti-MuSK antibodies developed after SARS-CoV-2 infection / A. Assini, I. Gandoglia, V. Damato [et al.] // European Journal of Neurology. - 2021. – Vol. 10, N 28. – P. 3537–3539.
168. Myasthenia gravis associated with novel coronavirus 2019 infection: A report of three cases / N. Karimi, A. A. Okhovat, B. Ziaadini [et al.] // Clinical Neurology and Neurosurgery. - 2021. – Vol. 208. – P. 106834.
169. Myasthenia gravis associated with SARS-CoV-2 infection / D.A. Restivo, D. Centonze, A. Alesina, R. Marchese-Ragona // Annals of Internal Medicine. - 2020. – Vol. 173, № 12. – P. 1027–1028.

170. Myasthenia gravis following human papillomavirus vaccination: A case report / J. Y. Chung, S. J. Lee, B.-S. Shin, H.G. Kang // BMC Neurology. - 2018. - Vol. 18, № 1. – P. 222.
171. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases / J. Djelmis, M. Sostarko, D. Mayer, M. Ivanisevic // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2002. – Vol. 104, N 1. – P. 21-25.
172. Myasthenia gravis with ocular symptoms following a ChAdOx1 nCoV-19 vaccination: A case report / M. C. Kang, K.-A. Park, J.-H. Min, S. Y. Oh // American Journal of Ophthalmology Case Reports. - 2022. – Vol. 27. – P. 101620.
173. Myasthenia gravis with systemic and neurological polyautoimmunity / S. Duarte, E. Santos, J. Martins [et al.] // J Neurol Sci. – 2017. – Vol. 381. – P. 39-40.
174. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines / J. Sussman, ME. Farrugia, P. Maddison [et al.] // Pract Neurol. – 2015. – Vol. 15, N 3. – P. 199-206.
175. Myasthenia gravis: prolonged treatment with steroids / A. Sghirlanzoni, D. Peluchetti, R. Mantegazza [et al.] // Neurology. – 1984. – Vol. 34, N 2. – P. 170-174.
176. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a U.K. multispecialty working group / F. Norwood, M. Dhanjal, M. Hill [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2014. – Vol. 85, N 5. – P. 538-543.
177. Nauman, J. Eye-muscle membrane antibodies in autoimmune orbitopathy / J. Nauman, G. Adler, M. Faryna // Exp Clin Endocrinol. – 1991. – Vol. 97, N 2-3. – P. 202-205.
178. Negative impact of high cumulative glucocorticoid dose on bone metabolism of patients with myasthenia gravis / NFT. Braz, NP. Rocha, ÉLM. Vieira [et al.] // Neurol Sci. 2017. – Vol. 38, N 8. – P. 1405-1413.
179. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry / C. M. Romero-Sánchez, I. Díaz-Maroto, E. Fernández-Díaz [et al.] // Neurology. - 2020. – Vol. 95, № 8. – P. 1060–1070.
180. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19 / VK. Paliwal, RK. Garg, A. Gupta, N. Tejan // Neurol Sci. – 2020. – Vol. 41, N 11. – P. 3039-3056.

181. New onset generalized Myasthenia Gravis evolving following SARS-CoV-2 infection / K. Jõgi, L. Sabre, M. Rosental [et al.] // COVID. – 2022. – Vol. 2, N 4. – P. 464–471.
182. New onset of ocular myasthenia gravis in a patient with COVID-19: a novel case report and literature review / S. Srivastava, M. Tandon, S. Kataria [et al.] // J Neurol. – 2021. – Vol. 268, N 8. – P. 2690-2696.
183. New-Onset Myasthenia Gravis After ChAdOx1 nCOV-19 Vaccine Inoculation / BD. Huang, HW. Hsueh, SH. Yang, CW. Lin // J Neuroophthalmol. – 2023. – Vol. 43, N 4. – P. 298-299.
184. New-onset myasthenia gravis after mRNA SARS-CoV-2 vaccination: a case series / G. Fanella, C. Baiata, E. Candeloro [et al.] // Neurological Sciences. – 2022. – Vol. 43, N 10. – P. 5799-5802.
185. New-onset myasthenia gravis after novel coronavirus 2019 infection / A. Taheri, L. Davoodi, E. Soleymani, N. Ahmadi// Respirology Case Reports. - 2022. – Vol. 10, № 6. - P. e0978.
186. New-onset Myasthenia Gravis after SARS-CoV-2 infection: case report and literature review / Y. Tereshko, G. L. Gigli, S. Pez [et al.] // Journal of Neurology. - 2023. – Vol. 270, N 2. – P. 601–609.
187. New-Onset Myasthenia Gravis Confirmed by Electrodiagnostic Studies after a Third Dose of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine / E. Slavin, J. Fitzig, C. Neubert [et al.] // American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation. - 2022. – Vol. 101, № 12. – P. 176–179.
188. New-Onset Ocular Myasthenia after Multisystem Inflammatory Syndrome in Children / P. Yavuz, O.O. Demir, Y. Ozsurekci [et al.] // Journal of Pediatrics. - 2022. – Vol. 245. – P. 213–216.
189. New-Onset Ocular Myasthenia Gravis After Booster Dose of COVID-19 Vaccine / A. Abicic, B. Sitas, I. Adamec [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14, N 7. – P. e27213.

190. No increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with myasthenia gravis: a nationwide population-based study / JC. Wen, TC. Liu, YH. Chen [et al.] // Eur J Neurol. – 2009. – Vol. 16. – P. 889-894.
191. Osserman, KE. Studies in myasthenia gravis. Review of a twenty-year experience in over 1200 patients / KE. Osserman, G. Genkins // Mt Sinai J Med. – 1971. – Vol. 38. – P. 497–537.
192. Owe, JF. Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway between 1951 and 2001 / JF. Owe, AK. Daltveit, NE. Gilhus // J Neurol Neurosurg Psychiatry Feb. – 2006. – Vol. 77, N 2. – P. 203–207.
193. Owe, JF. Does myasthenia gravis provide protection against cancer? / JF. Owe, AK. Daltveit, NE. Gilhus // Acta Neurol Scand Suppl. – 2006. – Vol. 183. – P. 33–36.
194. Papatestas, AE. The relationship between thymus and oncogenesis. A study of the incidence of non thymic malignancy in myasthenia gravis / AE. Papatestas, KE. Osserman, AE. Kark // Br J Cancer Dec. – 1971. – Vol. 25, N 4. – P. 635–645.
195. Parmar, B. Statins, fibrates, and ocular myasthenia / B. Parmar, PJ. Francis, NK. Ragge // Lancet. – 2002. – Vol. 360, N 9334. – P. 717.
196. Pascuzzi, RM. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients / RM. Pascuzzi, HB. Coslett, TR. Johns // Ann Neurol. – 1984. – Vol. 15, N 3. – P. 291-298.
197. Peacey, SR. Graves' disease associated with ocular myasthenia gravis and thymic cyst / SR. Peacey, PE. Belchetz // J R Soc Med. – 1993. – Vol. 86. – P. 297–298.
198. Pérez Álvarez, Á. I. SARS-CoV-2 infection associated with diplopia and anti-acetylcholine receptor antibodies | Infección por SARS-CoV-2 asociada a diplopía y anticuerpos antirreceptor de acetilcolina / Á. I. Pérez Álvarez, C. Suárez Cuervo, S. Fernández Menéndez // Neurologia. - 2020. – Vol. 35, № 4. – P. 264–265.
199. Physical exercise in myasthenia gravis is safe and improves neuromuscular parameters and physical performance-based measures: A pilot study / E. Westerberg, CJ. Molin, I. Lindblad [et al.] // Muscle Nerve. – 2017. – Vol. 56, N 2. – P. 207-214.

200. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure / R. Benediktsson, AA. Calder, CR. Edwards, JR. Seckl // Clin Endocrinol (Oxf). – 1997. – Vol. 46, N 2. – P. 161-166.
201. Polygenic disease associations in thymomatous myasthenia gravis / C. Amdahl, EH. Alseth, NE. Gilhus [et al.] // Archives of Neurology. – 2007. – Vol. 64. – P. 1729–1733.
202. Population based study of 12 autoimmune diseases in Sardinia, Italy: prevalence and comorbidity / C. Sardu, E. Cocco, A. Mereu [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 3. – P. e32487.
203. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use / J.R. Curtis, A.O. Westfall, J. Allison [et al.] // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 55, N 3. – P. 420-426.
204. Post-COVID simultaneous onset of Graves' disease and ocular myasthenia gravis in a patient with a complex ocular motility impairment / L. De Giglio, F. Sadun, C. Roberti [et al.] // European Journal of Ophthalmology. - 2023. – Vol, 33, № 3. – P. 49–51.
205. Postinfectious Onset of Myasthenia Gravis in a COVID-19 Patient / M. Huber, S. Rogozinski, W. Puppe [et al.] // Front Neurol. – 2020. – Vol. 11. – P. 576153.
206. Predictive factors for a severe course of COVID-19 infection in myasthenia gravis patients with an overall impact on myasthenic outcome status and survival / M. Jakubíková, M. Týblová, A.Tesař [et al.] // European Journal of Neurology. - 2021. – Vol. 28, № 10. – P. 3418–3425.
207. Prednisolone-sparing effect of cyclosporin A therapy for very elderly patients with myasthenia gravis / S. Nakamura, S. Kaneko, A. Shinde [et al.] // Neuromuscul Disord. – 2013. – Vol. 23, N 2. – P. 176-179.
208. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss / CA. Laskin, C. Bombardier, ME. Hannah [et al.] // N Engl J Med. – 1997. – Vol. 337, N 3. – P. 148-153.

209. Pregnancy in myasthenia gravis: a retrospective analysis of maternal and neonatal outcome from a large tertiary care centre in Germany / J. Draxler, A. Meisel, F. Stascheit [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2024. – Vol. 310, N 1. – P. 277-284.
210. Pregnancy outcomes for women with myasthenia gravis and their newborns: A nationwide register-based cohort study / L. O'Connor, C. Malmeström, R. Da Silva Rodrigues [et al.] // Eur J Neurol. – 2024. – Vol. 31, N 1. – P. e16100.
211. Prescription profile of pyridostigmine use in a population of patients with myasthenia gravis / JE. Machado-Alba, LF. Calvo-Torres, A. Gaviria-Mendoza, C. Augusto MejíA-Vélez // Muscle Nerve. – 2017. – Vol. 56, N 6. – P. 1041-1046.
212. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease / K. Boelaert, P.R. Newby, M.J. Simmonds [et al.] // American Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 123. – P. 183.
213. Prevalence and risk of thyroid diseases in myasthenia gravis / C-C. Chou, M-H. Huang, W-C. Lan [et al.] // Acta Neurol Scand. – 2020. – P. 1– 9.
214. Prevalence of depression and anxiety among myasthenia gravis (MG) patients: A systematic review and meta-analysis / J. Nadali, N. Ghavampour, F. Beiranvand [et al.] // Brain Behav. – 2023. – Vol. 13, N 1. – P. e2840.
215. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT) / T. Bjoro, J. Holmen, O. Krüger [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2000. – Vol. 143, N 5. – P. 639-644.
216. Prospective study of stress, depression and personality in myasthenia gravis relapses / A. Bogdan, C. Barnett, A. Ali [et al.] // BMC neurology. – 2020. - Vol. 20, N 1. – P. 261.
217. Qiu, G. Incidence of second malignancies in patients with thymic carcinoma and thymic neuroendocrine tumor / G. Qiu, F. Wang, Y. Wang // J Cancer Res Clin Oncol. – 2024. – Vol. 150, N 1. – P. 11.
218. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients / S. Twork, S. Wiesmeth, J. Klewer [et al.] // Health Qual Life Outcomes. – 2010. – Vol. 8. – P. 129.

219. Reappraisal of Oral Steroid Therapy for Myasthenia Gravis / T. Imai, S. Suzuki, Y. Nagane [et al.] // Front Neurol. – 2020. – Vol. 11. – P. 868.
220. Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium / JL. De Bleecker, G. Remiche, A. Alonso-Jiménez [et al.] // Acta Neurol Belg. – 2024. - Vol. 124, N 4. – P. 1371-1383.
221. Relationship Between Cesarean Delivery Rate and Maternal and Neonatal Mortality / G. Molina, TG. Weiser, SR. Lipsitz [et al.] // JAMA. – 2015. – Vol. 314, N 21. – P. 2263-2270.
222. Relationship between HLA antigens and infectious agents in contributing towards the development of graves' disease / MHS. Kraemer, EA. Donadi, MA. Tambascia [et al.] // Immunol Invest. – 1998. – Vol. 27, N 1–2. – P. 17-29.
223. Review on Toll-Like Receptor Activation in Myasthenia Gravis: Application to the Development of New Experimental Models / M. Robinet, S. Maillard, M.A. Cron [et al.] // Clinical Reviews in Allergy and Immunology. - 2017. – Vol. 52, № 1. – P. 133–147.
224. Risk and course of COVID-19 in immunosuppressed patients with myasthenia gravis / F. Stascheit, U. Grittner, S. Hoffmann [et al.] // Journal of Neurology. - 2023. – Vol. 270, № 1. - P. 1–12.
225. Risk factors associated with adverse pregnancy outcomes and postpartum exacerbation in women with myasthenia gravis / Q. Zhou, W. Yin, J. Zhu [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2022. – Vol. 88, N 6. – P. e13641.
226. Risk factors for pregnancy-related clinical outcome in myasthenia gravis: a systemic review and meta-analysis / M. Su, X. Liu, L. Wang [et al.] // Orphanet J Rare Dis. – 2022. – Vol. 17, N 1. – P. 52.
227. Risk of cancer in patients with myasthenia gravis / A. Evoli, AP. Batocchi, P. Tonali, M. Marciano // Ann N Y Acad Sci May. – 1998. - Vol. 13, N 841. – P. 742–745.
228. Risk of Depressive Disorders Following Myasthenia Gravis: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study / HT. Chu, CC. Tseng, CS. Liang [et al.] // Front Psychiatry. – 2019. – Vol. 10. – P. 481.

229. Robertson, N. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire / N. Robertson, J. Deans, D. Compston // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1998. – Vol. 65, N 4. – P. 492–496.
230. Rostedt, A. Correlation between regional myasthenic weakness and mental aspects of quality of life / A. Rostedt, L. Padua, EV. Stålberg // Eur J Neurol. – 2006. – Vol. 13, N 2. – P. 191-193.
231. Rottino, A. Myocardial lesions in myasthenia gravis / A. Rottino, R. Poppitti, J. Rao // Arch Pathol. – 1942. – Vol. 34. – P. 557–561.
232. Safety and tolerability of SARS-CoV-2 vaccination in patients with myasthenia gravis: A multicenter experience / A. Farina, S. Falso, S. Cornacchini [et al.] // European Journal of Neurology. - 2022. – Vol. 29, № 8. – P. 2505–2510.
233. Safety of inactivated SARS-CoV-2 vaccines in myasthenia gravis: A survey-based study / H.-Y. Li, L.-Y. Shao, M. Song [et al.] // Frontiers in Immunology. - 2022. – Vol. 13. – P. 923017.
234. Sahey, BM. Relation between myasthenia gravis and thyroid disease / BM. Sahey, LM. Blendis, R. Greene // Br Med J. – 1965. – Vol. 1. – P. 762–765.
235. Sansone, G. Vaccines and myasthenia gravis: a comprehensive review and retrospective study of SARS-CoV-2 vaccination in a large cohort of myasthenic patients / G. Sansone, D. M. Bonifati // Journal of Neurology. - 2022. – Vol. 269, № 8. – P. 3965–3981.
236. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses / H. Li, L. Liu, D. Zhang [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, N 10235. – P. 1517-1520.
237. SARS-CoV-2 vaccination and new-onset myasthenia gravis: A report of 7 cases and review of the literature / S. Ramdas, R.M. Hum, A. Price [et al.] // Neuromuscular Disorders. - 2022. – Vol. 32, № 10. – P. 785–789.
238. Seronegative Maternal Ocular Myasthenia Gravis and Delayed Transient Neonatal Myasthenia Gravis / C. Townsel, R. Keller, K. Johnson [et al.] // AJP Rep. – 2016. – Vol. 6, N 1. – P. 133-136.

239. Simpson, JF. Myasthenia gravis. An analysis of 295 cases / JF. Simpson, MR. Westerbero, KR. Magee // Acta Neurol Scand. – 1966. – Vol. 42, Sup. 23. – P. 1–27.
240. Standardization of the experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG) model by immunization of rats with *Torpedo californica* acetylcholine receptors - Recommendations for methods and experimental designs / M. Losen, P. Martinez-Martinez, P. C. Molenaar [et al.] // Experimental Neurology. - 2015. – Vol. 270. – P. 18–28.
241. Statin-associated myasthenia gravis: report of 4 cases and review of the literature / V. Purvin, A. Kawasaki, KH. Smith, A. Kesler // Medicine (Baltimore). – 2006. – Vol. 85, N 2. – P. 82-85.
242. Studies in myas\_thenia gravis: early thymectomy. Electrophysiologic and patho logic correlations / G. Genkins, AE. Papatestas, SH. Horowitz [et al.] // Am J Med. – 1975. – Vol. 58. – P. 517.
243. Surveillance study of acute neurological manifestations among 439 egyptian patients with COVID-19 in assiut and Aswan University Hospitals / E. M. Khedr, N. Abo-Elfetoh, E. Deaf [et al.] // Neuroepidemiology. - 2021. – Vol. 55, № 2. – P. 109–118.
244. Susceptibility of ocular tissues to autoimmune diseases / HJ. Kaminski, Z. Li, C. Richmonds [et al.] // Ann N Y Acad Sci. – 2003. – Vol. 998. – P. 362–374.
245. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease / M. Akbari, S. Shah, FS. Velayos [et al.] // Inflamm Bowel Dis. – 2013. – Vol. 19, N 1. – P. 15-22.
246. Szyper-Kravitz, M. Coexistence of thyroid autoimmunity with other autoimmune diseases: Friend or foe? Additional aspects on the mosaic of autoimmunity / M. Szyper-Kravitz, I. Marai, Y. Shoenfeld // Autoimmunity. - 2005. – Vol. 38. – P. 247–255.
247. Tannemaat, MR. Emerging therapies for autoimmune myasthenia gravis: Towards treatment without corticosteroids / MR. Tannemaat, JJGM. Verschueren // Neuromuscul Disord. – 2020. – Vol. 30, N 2. – P. 111-119.

248. Taquini, AC. Observations on the car\_diovascular system in myasthenia gravis / AC. Taquini, WT. Cooke, RS. Schwab // Am Heart J. – 1940. – Vol. 20. – P. 611.
249. Temporal association between SARS-CoV-2 and new-onset myasthenia gravis: Is it causal or coincidental? / Y. M. Reddy, S. Kumar, S. Osman, J.M. K Murthy // BMJ Case Reports. - 2021. – Vol. 14, № 7. – P. e244146.
250. Th17 cells in immunity and au\_toimmunity / SK. Bedoya, B. Lam, K. Lau, J. 3rd. Larkin // Clin Dev Immunol. – 2013. – Vol. 2013. – P. 986789.
251. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome / D. Kim, J.-Y. Lee, J.-S. Yang [et al.] // Cell. - 2020. – Vol. 181, № 4. – P. 914-921.
252. The association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis: a series of 17 cases, with a special focus on hydroxychloroquine use and a review of the literature / M. Jallouli, D. Saadoun, B. Eymard [et al.] // J Neurol. – 2012. – Vol. 259, N 7. – P. 1290-1297.
253. The burden of myasthenia gravis - highlighting the impact on family planning and the role of social support / M. Stein, U. Grittner, R. Stegherr [et al.] // Front Neurol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1307627.
254. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes / A. Marx, F. Pfister, B. Schalke [et al.] // Autoimmun Rev. – 2013. – Vol. 12, N 9. – P. 875-884.
255. The modified rankin scale to assess disability in myasthenia gravis: Comparing with other tools / ME. Farrugia, C. Carmichael, BJ. Cupka [et al.] // Muscle Nerve. – 2014. – Vol. 50, N 4. – P. 501-507.
256. The neuropsychiatric complications of glucocorticoid use: steroid psychosis revisited / AN. Dubovsky, S. Arvikar, TA. Stern, L. Axelrod // Psychosomatics. – 2012. – Vol. 53, N 2, - P. 103-115.
257. The relation\_ship of symptoms of anxiety and depression with disease severity and treatment modality in myasthenia gravis: a cross-sectional study / F. Aysal, O. Karamustafalioğlu, B. Özçelik [et al.] // Nöro Psikiyatri Arşivi. – 2013. - Vol. 50, N. 4. – P. 295–300.

258. The use of oral glucocorticoids and the risk of major osteoporotic fracture in patients with myasthenia gravis / Z. Safipour, R. van der Zanden, J. van den Bergh [et al.] // Osteoporos Int. – 2022. – Vol. 33, N 3. – P. 649-658.
259. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis / S. Suzuki, K. Utsugisawa, Y. Nagane, N. Suzuki // Autoimmune Dis. – 2011. – Vol. 2011. – P. 740583.
260. Thymoma is associated with an increased risk of second malignancy / CC. Pan, PC. Chen, LS. Wang [et al.] // Cancer. – 2001. – Vol. 92, N 9. – P. 2406–2011.
261. Thymoma pathology and myasthenia gravis outcomes / D. Menon, H. Katzberg, C. Barnett [et al.] // Muscle Nerve. – 2021. – Vol. 63, N 6. – P. 868-873.
262. Thyroid disorders in patients with myasthenia gravis: A systematic review and meta-analysis / RH. Song, QM. Yao, B. Wang [et al.] // Autoimmun Rev. – 2019. – Vol. 18, N 10. – P. 102368.
263. Total drug treatment and comorbidity in myasthenia gravis: a population-based cohort study / JB. Andersen, JF. Owe, A. Engeland, NE. Gilhus // Eur J Neurol. – 2014. – Vol. 21. – P. 948–955.
264. Transient acetylcholine receptor-related myasthenia gravis, post multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) temporally associated with COVID-19 infection / F. Essajee, J. Lishman, R. Solomons [et al.] // BMJ case reports. - 2021. – Vol. 14, № 8. – P. e244102.
265. Tuberculosis in Myasthenia Gravis patients on immunosuppressive therapy in a high-risk area: Implications for preventative therapy / EC. Steyn, TM. Naidoo, S. Marais, JM. Heckmann // J Neurol Sci. – 2021. – Vol. 425. – P. 117447.
266. Type 2 diabetes mellitus as a possible risk factor for myasthenia gravis: a case-control study / Y-D. Liu, F. Tang, X-L. Li [et al.] // Front. Neurol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1125842.
267. Valencia-Sanchez, C. A fine balance: Immunosuppression and immunotherapy in a patient with multiple sclerosis and COVID-19 / C. Valencia-Sanchez, DM. Wingerchuk // Mult Scler Relat Disord. – 2020. – Vol. 42. – P. 102182.

268. Vojdani, A. Reaction of Human Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 Proteins With Tissue Antigens: Implications for Autoimmune Diseases / A. Vojdani, E. Vojdani, D. Kharrazian // Frontiers in Immunology. - 2021. – Vol. 11. – P. 617089.
269. Warrington, TP. Psychiatric adverse effects of corticosteroids / TP. Warrington, JM. Bostwick // Mayo Clin Proc. – 2006. – Vol. 81, N 10. – P. 1361-1367.
270. Waters, J. Management of Myasthenia Gravis in Pregnancy / J. Waters // Neurol Clin. – 2019. – Vol. 37, N 1. – P. 113-120.
271. Weigert, C. Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Erb's schen Krankheit / C. Weigert // Neurol Zentralbl. – 1901. – Vol. 20. – P. 597.
272. Weimer, LH. Neuromuscular disorders in pregnancy / LH. Weimer // Handb Clin Neurol. – 2020. – Vol. 172. – P. 201-218.
273. Wraith, D. C. Vaccination and autoimmune disease: What is the evidence? / D. C. Wraith, M. Goldman, P.-H. Lambert // Lancet. - 2003. – Vol. 362, № 9396. – P. 1659–1666.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

## Список пациентов

| №<br>п/п | Фамилия   | № и/б            | №<br>п/п | Фамилия   | № и/б            |
|----------|-----------|------------------|----------|-----------|------------------|
| 1        | Б-на Ю.С. | и/б 29223/C2019  | 32       | Ч-ов А.В. | а/к 32596747/21  |
| 2        | П-ва О.П. | а/к 38210/A2017  | 33       | К-ва И.М. | и/б 1116/C2022   |
| 3        | А-ва А.С. | а/к 11686747/21  | 34       | Ф-ва В.В. | и/б 1638/АК2022  |
| 4        | А-ва Е.В. | а/к 21671/ЭР2017 | 35       | В-ва Е.Г. | и/б 48460        |
| 5        | Г-ва Н.Л  | а/к 18820        | 36       | К-ец А.В. | а/к 149139/A2023 |
| 6        | К-ва Н.А. | и/б 1738/АК2020  | 37       | К-на Ю.Г. | а/к 124332/A2023 |
| 7        | Б-ва В.Л. | и/б 2161/ДС2019  | 38       | Б-на Е.С. | и/б 9696/5       |
| 8        | А-ра А.И. | а/к 10666747/21  | 39       | И-на Е.О. | а/к 10899/A2022  |
| 9        | П-в В.А.  | и/б 38572/C201   | 40       | П-на Н.С. | и/б 13723        |
| 10       | К-на Е.В. | а/к 1163448      | 41       | М-ва А.М. | и/б 23693/C2022  |
| 11       | Ш-ан А.М. | а/к 3919/19      | 42       | Р-ва Г.Ш. | и/б 33855/C2022  |
| 12       | Н-ва С.С. | а/к 90272/A24    | 43       | С-ых Е.А. | а/к 17921        |
| 13       | К-ва А.П. | а/к 78438/A20    | 44       | Ш-ва Н.М. | а/к 105383/A2023 |
| 14       | Д-ва П.Р. | а/к 10789/A2022  | 45       | П-ва К.Ф. | а/к 409213/A2023 |
| 15       | З-ин П.Г. | и/б 8329/C2021   | 46       | С-ва Л.А. | и/б 9387/5       |
| 16       | В-ва Н.В. | и/б 1847/C2024   | 47       | З-ев А.М. | и/б 14214/C2022  |
| 17       | К-на В.В. | и/б 15131/C2023  | 48       | В-на В.Д. | и/б 11403/C2022  |
| 18       | Р-ва Н.Н. | а/к 36075/A2023  | 49       | М-ов А.В. | и/б 27901/C2024  |
| 19       | А-ва Л.Н. | и/б 707/C2022    | 50       | Ч-ко А.В. | и/б 12341        |
| 20       | С-нт О.В. | а/к 31384/A13    | 51       | Г-ва С.А. | и/б 20977/C2022  |
| 21       | Т-ая М.А. | а/к 8241/A2016   | 52       | К-ан В.А. | и/б 18876/C2022  |
| 22       | М-ов М.И. | и/б 32663/C2021  | 53       | Ш-ая А.Ю. | и/б 36121/C2023  |
| 23       | С-ин А.Ю. | а/к 102211/A2024 | 54       | К-ко Е.А. | и/б 17137/C2022  |
| 24       | П-ва Ю.В. | и/б 22818/C2022  | 55       | В-ев Б.Н. | и/б 2262/C2021   |
| 25       | П-ва Н.А. | и/б 26157/C2022  | 56       | Т-ев Н.В. | и/б 2375/C2022   |
| 26       | К-ко Н.Н. | и/б 10098/C2023  | 57       | С-ва В.Ф. | а/к 15711/A2024  |
| 27       | А-ва Р.М. | и/б 11313/C2022  | 58       | М-ва В.А. | и/б 19207/C2023  |
| 28       | З-ко В.В. | и/б 14656/C2023  | 59       | Т-ок С.П. | и/б 19519/C2023  |
| 29       | Б-ва Л.А. | и/б 5762/C2024   | 60       | Ч-на Л.А. | а/к 102622/A2024 |
| 30       | П-ва М.А. | и/б 19823        | 61       | М-ва И.М. | и/б 55815/C2022  |
| 31       | С-ва Л.Л. | и/б 11057/C2023  | 62       | А-ва Б.М. | и/б 13154/C2022  |

|    |            |                  |     |           |                 |
|----|------------|------------------|-----|-----------|-----------------|
| 63 | П-ва Н.В.  | и/б 23411        | 88  | М-ва Л.М. | и/б 11086/C2023 |
| 64 | У-ва В.А.  | и/б 45203/C2023  | 89  | А-ев М.М. | и/б 11313/C2022 |
| 65 | К-ва Л. Ю. | и/б 12817        | 90  | Д-ва Н.Д. | и/б 12499/C2023 |
| 66 | Б-на Л.А.  | а/к 19821        | 91  | М-ов Г.К. | и/б 44853/C2024 |
| 67 | А-ва О.А.  | и/б 19053/A2020  | 92  | Б-ва А.О. | и/б 13657       |
| 68 | К-ва Т.О.  | и/б 22301        | 93  | С-ин В.А. | и/б 10019/C2023 |
| 69 | К-ая С.Б.  | и/б 91951/A2022  | 94  | Б-на Е.Ю. | и/б 63522       |
| 70 | К-на Т.В.  | и/б 11957        | 95  | К-на В.А. | и/б 45203/C2023 |
| 71 | М-ва А.Е.  | а/к 191383/A2021 | 96  | Р-ва У.К. | и/б 13498/C2021 |
| 72 | М-ва В.И.  | а/к 343130/A2022 | 97  | А-ва П.О. | и/б 91255       |
| 73 | Е-ко И.А.  | и/б 12103/C2020  | 88  | К-ва Е.М. | и/б 10138/C2023 |
| 74 | А-ов В.А.  | и/б 3461/ДС2020  | 99  | М-ва В.А. | и/б 2342/AK2023 |
| 75 | К-ва Н.Н.  | и/б 8791/5       | 100 | М-ва Д.Н. | и/б 1065/AK2024 |
| 76 | В-ев К.М.  | и/б 69493/C2021  | 101 | А-ва Л.А. | а/к 16611/A2024 |
| 77 | Р-ва Л.Р.  | и/б 32203/C2023  | 102 | Н-на Н.Г. | и/б 13203/C2023 |
| 78 | Ф-ер Э.А.  | а/к 26471/A2023  |     |           |                 |
| 79 | Ч-ов В.И.  | а/к 26411/A2023  |     |           |                 |
| 80 | Ф-ла Е.В.  | а/к 46789/A2023  |     |           |                 |
| 81 | К-на Е.А.  | а/к 134561/A2023 |     |           |                 |
| 82 | Р-рь О.П.  | и/б 589/Гин2022  |     |           |                 |
| 83 | А-ев В.А.  | и/б 10113/C2023  |     |           |                 |
| 84 | С-на А.М.  | и/б 606/AK2023   |     |           |                 |
| 85 | Б-ва М.П.  | и/б 692/AK2024   |     |           |                 |
| 86 | Ш-ва Л.В.  | и/б 18515/C2024  |     |           |                 |
| 87 | П-ва А.А.  | и/б 789/AK2024   |     |           |                 |

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор института медицинского образования  
ФГБУ «НМИЦ имени В.А.Алмазова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
к.м.н. доцент  
Е.В.Пармон

« 10 » июня 2024 г.

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в учебный процесс кафедры неврологии с клиникой института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов научной работы в рамках кандидатской диссертации на тему: «Исследование коморбидности и качества жизни пациентов с миастенией» аспиранта кафедры неврологии ИМО с клиникой Исабековой Патимат Шамильевны.

Мы, нижеподписавшиеся в составе: декана лечебного факультета ИМО д.м.н. доцента Г.А. Кухарчик, заведующей кафедрой неврологии с клиникой ИМО д.м.н. профессора Т.М. Алексеевой, заведующей учебной частью кафедры неврологии ИМО с клиникой к.м.н. доцента Е.Б. Паниной подтверждаем, что результаты докторской диссертации на тему: «Исследование коморбидности и качества жизни пациентов с миастенией» очного аспиранта кафедры неврологии ИМО с клиникой Исабековой Патимат Шамильевны внедрены в образовательный процесс для обучающихся на кафедре и используются в лекциях и практических занятиях для ординаторов и врачей циклов ДПО по теме: «Миастения гравис».

Декан лечебного факультета ИМО  
д.м.н. доцент

Г.А. Кухарчик

Зав. кафедрой неврологии с клиникой ИМО  
д.м.н. профессор

— Т.М. Алексеева

Зав. учебной частью кафедры неврологии с клиникой ИМО  
к.м.н. доцент

— Е.Б. Панина

«УТВЕРЖДАЮ»  
 Заместитель Генерального директора  
 по научной работе  
 ФГБУ «Национальный медицинский  
 исследовательский центр имени В. А. Алмазова»  
 Минздрава России,  
 Д.М.И., профессор, академик РАН  
 А.О. Конради  
 2024 г.

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в практику работы отделения медицинской реабилитации для пациентов с нарушением функции центральной нервной системы, университетской клиники кафедры неврологии ИМО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России результатов научно-исследовательской работы Исабековой Патимат Шамильевны на тему: «Исследование коморбидности и качества жизни пациентов с миастенией»

Настоящим подтверждается, что результаты диссертационного исследования Исабековой П.Ш. внедрены в лечебно-диагностическую работу отделения, что позволяет повысить эффективность клинической диагностики миастении гравис, а также значительно усовершенствовать алгоритм лечения пациентов с миастенией за счёт выявления у них сопутствующих заболеваний, снижающих качество жизни пациентов.

Заведующая отделением  
 медицинской реабилитации для  
 пациентов с нарушением функции  
 центральной нервной системы

Д. м. н., заведующая кафедрой  
 неврологии с клиникой института  
 медицинского образования

Т.А. Павлова

Т.М. Алексеева

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора  
по научной работе

ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»

Минздрава России,

т.м.н., профессор, академик РАН.

А.О. Конради

2024 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в практику работы клинико-диагностического отделения для женщин ФГБУ "НМИЦ имени В.А.Алмазова" результатов научно-исследовательской работы Исабековой Патимат Шамильевны на тему: «Исследование коморбидности и качества жизни пациентов с миастенией».

Настоящим подтверждается, что результаты докторской диссертации Исабековой П.Ш. внедрены в лечебно-диагностическую работу клинико-диагностического отделения, что позволяет оптимизировать терапию миастении у беременных и планирующих беременность женщин, профилактировать ГКС-индукции осложнения, а также проводить скрининг на наиболее значимые сопутствующие заболевания.

Заведующая КДО для женщин  
КДЦ Университетской клиники,  
к.м.н., врач акушер-гинеколог

М.Н. Исмаил

Заместитель главного врача по  
лечебной работе клиники  
материнства и детства  
Университетской клиники, к.м.н.,  
врач акушер-гинеколог

О.А. Ли

«УТВЕРЖДАЮ»  
 Заместитель генерального директора  
 по научной работе  
 ФГБУ «Национальный медицинский  
 исследовательский центр» имени В. А. Алмазова»  
 Минздрава России,  
 д.м.н., профессор, академик РАН.  
 А.О. Конради  
 10.06.2024 г.



## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в практику работы акушерского отделения патологии беременности ПЦ ФГБУ «НМИЦ имени В.А.Алмазова» результатов научно-исследовательской работы Исабековой Патимат Шамильевны на тему: «Исследование коморбидности и качества жизни пациентов с миастенией».

Настоящим подтверждается, что результаты докторской диссертации Исабековой П.Ш. внедрены в лечебно-диагностическую работу акушерского отделения патологии беременности, что позволяет усовершенствовать терапию основного и сопутствующих заболеваний у беременных женщин с миастенией, профилактировать ГКС-индуцированные осложнения, а также оптимизировать тактику родоразрешения.

Заведующая акушерским  
 отделением патологии  
 беременности Перинatalного  
 центра клиники материнства и  
 детства Университетской клиники,  
 д.м.н., врач акушер-гинеколог

Н.А. Осипова

Заместитель главного врача по  
 лечебной работе клиники  
 материнства и детства  
 Университетской клиники, к.м.н.,  
 врач акушер-гинеколог

О.А. Ли



## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в практику работы неврологического отделения ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства» результатов научно-исследовательской работы Исабековой Патимат Шамильевны на тему: «Исследование коморбидности и качества жизни пациентов с миастенией».

Настоящим подтверждается, что результаты диссертационного исследования Исабековой П.Ш. внедрены в лечебно-диагностическую работу отделения, что позволяет оптимизировать терапию миастении с учетом коморбидности, профилактировать ГКС-индуцированные осложнения, а также проводить скрининг на наиболее значимые сопутствующие заболевания, повышая качество жизни пациентов.

Д. м. н., заведующий отделением  
неврологии

С.С. Кучеренко

«УТВЕРЖДАЮ»  
Генеральный директор  
ООО «ЛахтаКлиник Ц»

А.С. Изак

2024 г.



**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

в практику работы неврологического службы ООО «ЛахтаКлиник Ц» результатов научно-исследовательской работы Исабековой Патимат Шамильевны на тему: «Исследование коморбидности и качества жизни пациентов с миастенией».

Настоящим подтверждается, что результаты диссертационного исследования Исабековой П.Ш. внедрены в лечебно-диагностическую работу неврологической службы, что позволяет оптимизировать диагностику и терапию миастении, профилактировать ГКС-индуцированные осложнения, а также проводить скрининг на наиболее значимые сопутствующие заболевания для улучшения качества жизни пациентов.

Главный врач, к.м.н., Ведущий  
врач дерматовенеролог

А.Ю. Бессалова

Заведующая неврологической  
службы, врач невролог

А.А. Семенова

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач

СПб ГБУЗ «Городской

покровской больницы»

Минздрава России,

М.Н.Бахолдина

2024 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в практику работы 11 неврологического отделения СПб ГБУЗ “Покровской городской больницы” результатов научно-исследовательской работы Исабековой Патимат Шамильевны на тему: «Исследование коморбидности и качества жизни пациентов с миастенией».

Настоящим подтверждается, что результаты диссертационного исследования, выполненного Исабековой П.Ш., успешно внедрены в лечебно-диагностическую практику 11 неврологического отделения. Это позволило улучшить подходы к терапии пациентов с миастенией, снизить риск развития осложнений, связанных с применением ГКС, а также проводить скрининг значимых сопутствующих заболеваний, что способствует повышению качества жизни пациентов.

Заведующая 11 неврологическим  
отделением, к.м.н., врач-невролог

Г.М. Семенова



### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебную работу неврологического отделения ГБУЗ ЛОКБ результатов научно-исследовательской работы Исабековой Патимат Шамильевны на тему: «Исследование коморбидности и качества жизни пациентов с миастенией».

Настоящим подтверждается, что результаты докторской диссертации Исабековой П.Ш. внедрены в лечебно-диагностическую работу неврологического отделения, что позволяет оптимизировать терапию у пациентов с миастенией, профилактировать ГКС-индуцированные осложнения, а также проводить скрининг на наиболее значимые сопутствующие заболевания для повышения качества жизни пациентов.

Заведующий неврологическим  
отделением, к.м.н., врач невролог

З.М. Мурожева