

ИСАБЕКОВА
ПАТИМАТ ШАМИЛЬЕВНА

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМОРБИДНОСТИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ
С МИАСТЕНИЕЙ

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Алексеева Татьяна Михайловна

Официальные оппоненты: Скрипченко Елена Юрьевна
доктор медицинских наук, доцент, заведующая
научно-исследовательским отделом нейроинфек-
ций и органической патологии нервной системы
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр
инфекционных болезней Федерального медико-
биологического агентства»

Романова Татьяна Валентиновна
доктор медицинских наук, профессор кафедры
неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО
«Самарский государственный медицинский уни-
верситет» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова» Минобороны России

Защита состоится «__» _____ 2025г. в «__» час на заседании
диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-
Петербург, ул. Маяковского, д. 12).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.
Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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).

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).

Патогенетическая терапия глюкокортикостероидами (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 глюкокортикостероидной 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) глюкокортикостероидных препаратов с учетом сопутствующих заболеваний, что позволяет уменьшить частоту развития глюкокортикостероид-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 (III A 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 глюкокортикостероидными 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 глюкокортикостероидами ($p=0,003$).

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

Для решения поставленных в диссертационном исследовании задач проведено клинико-неврологическое обследование: опрос, осмотр, оценка неврологического статуса с исследованием мышечной силы до и после нагрузочных проб и оценкой по 6 балльной шкале, предложенной А. Szobor (1976). В результате полученных клинических данных оценивали тяжесть течения миастении по классификации MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) (Jaretzki et al., 2000). Использовали следующие опросники: госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), анкета оценки качества жизни (SF-36). Проводили лабораторные исследования для выявления сопутствующих заболеваний: общий анализ крови; гликемический профиль, липидный спектр; оценка функции щитовидной железы – ТТГ, антитела к ТПО, ТЗ, Т4. В исследуемых группах всем пациентам проводили компьютерную томографию (Siemens Somatom emotion 16, Германия); Toshiba Aquilion 64, Япония; Siemens Somatom Definition AS, Германия) с целью выявления патологии вилочковой железы. Для оценки плотности костной ткани у пациентов с миастенией мы проводили денситометрию. Исследование проводилось преимущественно на денситометре SoundScan 2000, Myriad (Израиль) с целью выявления снижения плотности костной ткани (остеопороз).

Данные клинико-неврологического, нейропсихологического, лабораторного и инструментального методов исследований всех пациентов были накоплены в единой таблице – электронной базе данных, созданной с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft Office, 2010). 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 ($\text{Mean} \pm \text{SD}$). 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 $p < 0,05$.

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 глюкокортикостероидов 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 IIIB и выше), сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) и возрасте старше 60 лет; класс по MGFA IVB ассоциируется со 100% летальностью; патогенетическая терапия миастении глюкокортикостероидами 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 апробация результатов исследования

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 исследования

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».

Личный вклад автора в исследование

Автор лично изучила данные литературы, участвовала в разработке дизайна, постановке цели и задач исследования. Автор самостоятельно выполнила отбор пациентов для исследования, сбор архивного материала. Автором лично были определены ключевые оцениваемые параметры, создана первичная документация и персонифицированная база данных, проведена статистическая ее обработка, на основании материалов выполняемой научно-квалификационной подготовлены статьи и тезисы, написаны тексты диссертации и автореферата, подготовлена презентация.

Объем и структура 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).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Проведенное исследование является про - и ретропроспективным неинтервенционным. Мы проанализировали клинико-anamнестические и инструментальные данные 102 пациентов с установленным диагнозом миастения гравис, проходивших лечение в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» и Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2» в период с 2020 по 2023 года. Средний возраст пациентов составил $40,6 \pm 20,8$ лет, средняя продолжительность заболевания - 8,4 лет. Из 102 пациентов с миастенией было 82 женщины и 20 мужчин, средний возраст которых составил $48,5 \pm 18,6$ лет и $58,8 \pm 19,6$ лет соответственно. Средний возраст дебюта заболевания у мужчин составил $49,1 \pm 21,2$ лет, а у женщин - $38,9 \pm 20,4$ лет. Средняя продолжительность заболевания у мужчин составила 6,9 лет и 8,8 лет у женщин.

Оценка тяжести клинического течения миастении показала, что большинство пациентов имели легкую и умеренную степень тяжести заболевания - от ПА до ПВ по шкале Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) (Таблица 1).

Таблица 1 – Тяжесть по классификации MGFA у пациентов с миастенией

Класс MGFA	Число пациентов	%
I	7	6,9
ПА	41	40,2
ПВ	12	11,8
ША	18	17,7
ПВ	20	19,6
IVB	4	3,9
Всего	102	100

Анализ сопутствующей патологии показал, 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 желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (18,6%).

Оценку коморбидности у пациентов с миастенией проводили в разных возрастных группах: у пациентов до 44 лет, от 45 до 59 лет, и в группе пациентов старше 60 лет. У пациентов с миастенией молодого возраста (до 44 лет) (n=50) с наибольшей частотой встречались тревожно-депрессивные расстройства (n=23; 46%), заболевания щитовидной железы (n=8; 16 %) и заболеваниями ЖКТ (n=6; 12 %). У пациентов среднего возраста от 45 до 59 лет (n=14) наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были ГБ (n=9; 64%) и тревожно-депрессивные расстройства (n=7; 50%). У с миастенией в возрасте от 60 лет (n=38) мы выявили сердечно-сосудистые заболевания: ГБ (n=29; 78,4%), ИБС (n=20; 54,1%), дислипидемия (n=23; 62,2%).

Для уточнения влияния сопутствующей патологии на тяжесть миастении все пациенты были распределены на 2 группы сравнения (таблица 2). Первую группу составили 53 (52%) пациента с ремиссией, глазной миастенией и легкой генерализованной формой (MGFA II A и B); вторую группу - 49 (48%) пациентов с более тяжелым течением миастении (MGFA IIIA и выше) и бульбарными нарушениями. Распределение коморбидного статуса у пациентов с различной степенью тяжести миастении не отличается на статистически значимом уровне.

Таблица 2 – Сравнительный анализ коморбидного статуса у пациентов с различной тяжестью течения миастении

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

При оценке эмоционального статуса у 102 пациентов с миастенией, тревожно-депрессивные расстройства выявили у 43 пациентов (42,2%), средний возраст которых составил 45,5 лет, большинство их них были в возрасте до 44 лет (Рисунок 1).

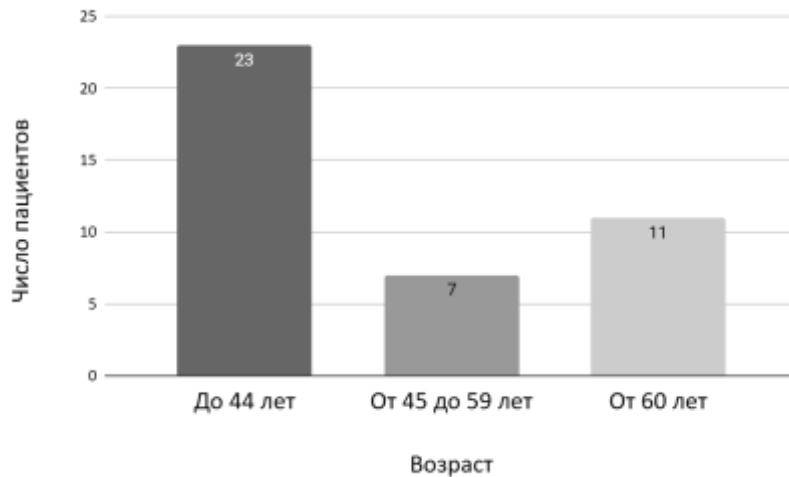


Рисунок 1 – Частота тревожно-депрессивных расстройств в зависимости от возраста пациентов с миастенией

Не было выявлено связи между длительностью миастении, наличием бульбарных нарушений и патогенетической терапией ГКС и развитием тревожно-депрессивных расстройств ($p=0,566$, $p=0,108$ и $p=0,020$). При этом максимальная и поддерживающая суточные дозировки ГКС в группе пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами оказались статистически значимо выше ($70,7 \pm 17,9$; $32 \pm 21,4$), чем в группе пациентов без тревожно-депрессивного расстройства ($57,3 \pm 15,3$; $18,8 \pm 15,6$) ($p=0,020$ и $p=0,015$) (Рисунок 2). Тяжесть течения миастении у наших пациентов достоверно не влияла на их эмоциональный статус ($p=0,538$, $R=0,063$).

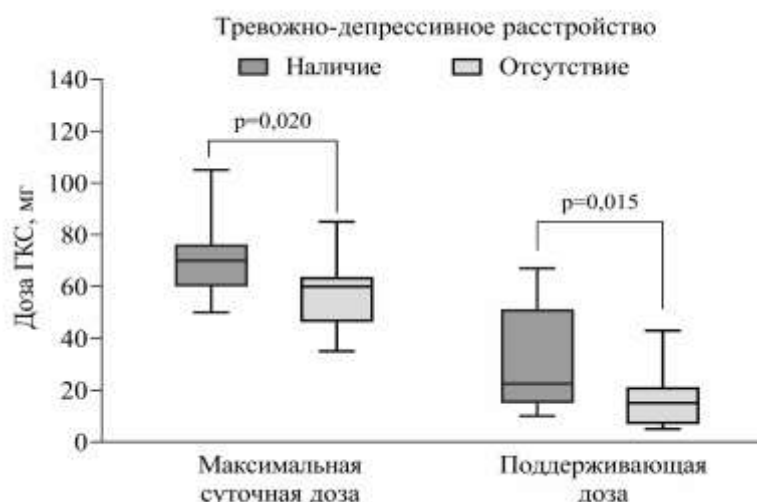


Рисунок 2 – Распределение доз ГКС в зависимости от наличия или отсутствия тревожно-депрессивного расстройства

Мы провели оценку качества жизни пациентов с помощью опросника SF-36 (Таблица 3).

Таблица 3 – Средние значения по опроснику SF-36 у пациентов с миастенией

ШКАЛА SF-36	Среднее значение
Физиологическое функционирование	49,2
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	35,9
Рольное 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

Как видно из рисунка 3, у пациентов с более тяжелой формой миастении по классу MGFA были выявлены более низкие показатели качества жизни по физическому и психическому статусу.

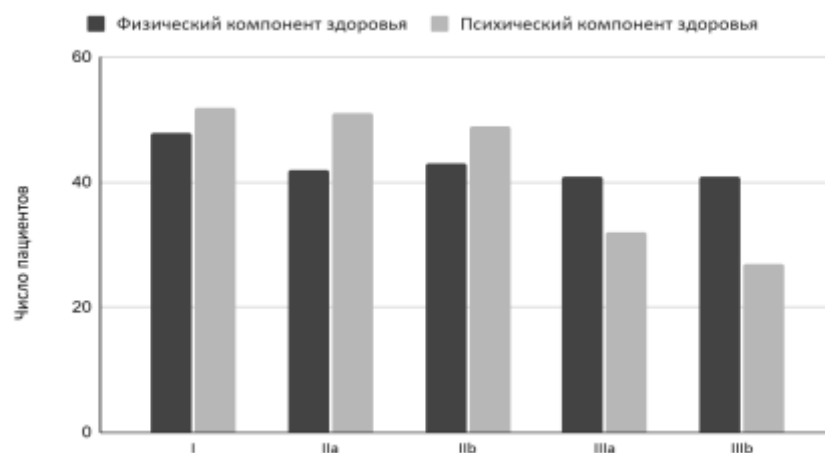


Рисунок 3 – Влияние тяжести миастении на качество жизни, $p < 0,01$

По данным регрессионного анализа пациенты с более легкими клиническими формами миастении (MGFA I-II) при оценке психического компонента здоровья имели более высокие показатели качества жизни ($R^2 = 0,460$; $p = 0,001$). У пациентов с поздним началом миастении показатели качества жизни по физическому статусу были ниже, по сравнению таковыми у пациентов с ранним дебютом заболевания ($p = 0,01$). Пациенты с ожирением имели более низкие показатели физического и психического компонентов здоровья, чем пациенты с нормальным индексом массы тела (ИМТ) ($p = 0,01$). Наличие тревожно-депрессивных расстройств оказывало отрицательное влияние на психический компонент здоровья пациентов с миастенией ($p = 0,01$).

Терапия ГКС и ее осложнения

Больше половины пациентов в нашем исследовании ($n = 59$; 57,8%) принимали ГКС, их средний возраст составил 51,6 года. Средняя поддерживающая дозировка составила 24,7 мг в сутки в пересчете на преднизолон. Длительность приема ГКС колебалась от 4 месяцев до 21,5 года. Анализ частоты встречаемости различных осложнений на фоне ГКС терапии показал, что 24 пациента (40,7%) имели те или иные 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 (таблица 4).

Таблица 4 – 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 %

Сравнительный анализ анамнестических характеристик пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ГКС-индуцированных осложнений (Таблица 5) показал, что максимальная суточная доза ГКС у пациентов с осложнениями была статистически значимо выше, чем у пациентов без осложнений ($p=0,004$).

Таблица 5 – 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 (60 – 80)	60 (50 – 60)	0,004
Поддерживающая доза ГКС, мг	20 (15 – 40)	15 (10 – 27,5)	0,0132
Длительность терапии, лет	2,4 (1,5 – 5,85)	2,88 (1,38 – 5)	0,924
Сахарный диабет 2 типа	3	13	0,756
Гипертоническая болезнь	9	30	1
Ожирение	8	6	0,004

Сравнительный анализ каждого отдельного осложнения ГКС терапии показал, что избыточная масса тела и синдром Иценко-Кушинга формировались при высокой стартовой (70 мг/сутки) и поддерживающей дозировке ГКС (20 мг/сутки и выше) ($p=0,04$ и $p=0,033$), ($p<0,001$ и $0,035$ соответственно). По данным регрессионного анализа развитие на фоне терапии ГКС синдрома Иценко-Кушинга

на 47%, зависело от максимальной суточной дозировки ГКС, а также удалось установить, что вероятность развития остеопороза статистически значимо зависела от длительности терапии ГКС ($p=0,030$). Поддерживающая дозировка (42,5 мг/сутки) ГКС увеличивает риск развития артериальной гипертензии.

Миастения и COVID-19

При оценке заболеваемости COVID-19 у пациентов с миастенией было выявлено, что 68 человек (66,7%) перенесли данную инфекцию. Также мы оценивали тяжесть клинических проявлений миастении у пациентов, перенесших COVID-19 (Рисунок 4).

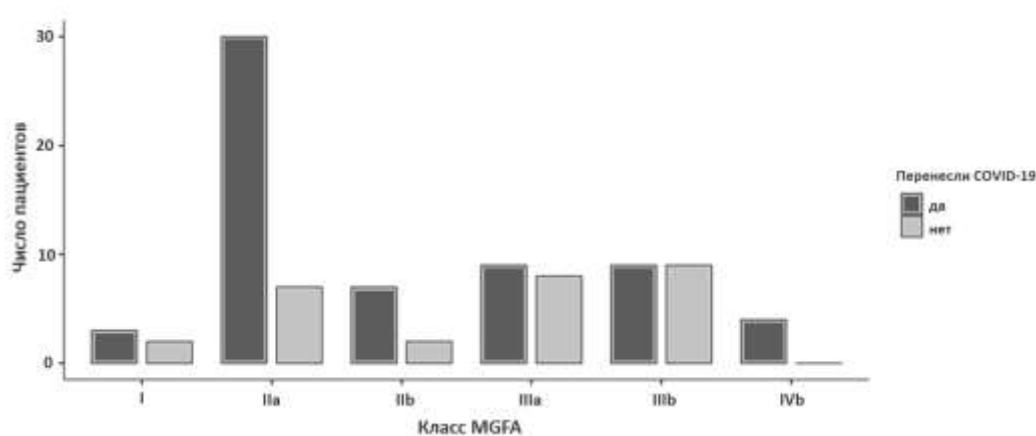


Рисунок 4 – Распределение пациентов по степени тяжести миастении согласно классификации MGFA с учетом эпиданамнеза, $p=0,05$

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. 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.

Мы установили, что пациенты с легкой степенью тяжести НКИ были моложе пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести ($40,1 \pm 16,1$ и $60,3 \pm 17,1$ соответственно; $p < 0,001$) (Рисунок 5). Такую же закономерность мы выявили в отношении возраста дебюта миастении: в группе пациентов с легкой степенью тяжести он в среднем ниже, чем у пациентов с более тяжелым течением COVID-19 ($29,5 \pm 17,1$ и $48,9 \pm 20,9$ соответственно; $p < 0,001$).

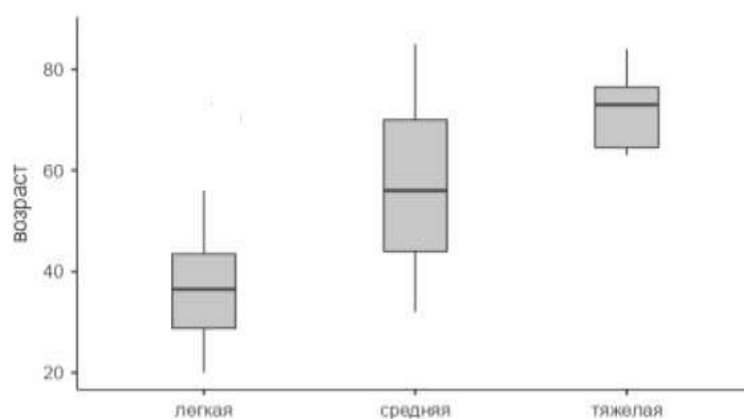


Рисунок 5 – Тяжесть COVID-19 в зависимости от возраста пациента, $p < 0,001$

В результате анализа мы выявили, что степень тяжести миастении по классу MGFA у пациентов с более тяжелыми формами COVID-19 оказалась более выраженной и декомпенсированной, чем среди пациентов с легкой степенью тяжести COVID-19. Выявленные отличия также оказались статистически значимыми ($p = 0,031$).

Зависимость между тяжестью миастении и степенью тяжести COVID-19 подтвердилась: была обнаружена положительная корреляционная связь ($p = 0,011$) (рисунок 6). На основании этого можно сделать вывод, что у пациентов с более тяжелой формой миастении можно ожидать более тяжелое течение НКИ.

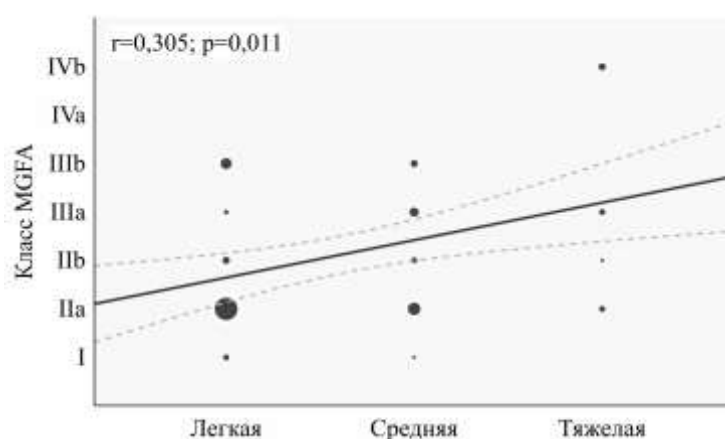


Рисунок 6 – Распределение по классу MGFA в зависимости от тяжести НКИ

Анализ влияния патогенетической терапии на течение НКИ у пациентов с миастенией показал, что терапия ГКС значительным образом не влияла на тяжесть

течения COVID-19 ($p=0,1$), 9 пациентов принимали цитостатики, что также не влияло на тяжесть НКИ ($p=0,14$).

Также мы оценивали влияние коморбидности на тяжесть течения COVID-19 у пациентов с миастенией. ИБС у пациентов с легкой формой НКИ встречалась в 4 раза реже, а ГБ – в 4,3 раза реже, чем в группе пациентов со среднетяжелой или тяжелой степенью тяжести НКИ ($p=0,039$ и $p=0,010$ соответственно).

Миастения и беременность

Мы провели ретроспективное и проспективное исследование пациенток с установленным диагнозом миастения, которые наблюдались в Федеральном специализированном перинатальном центре НМИЦ имени В.А.Алмазова в период 2018-2023 гг. по поводу беременности - 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 [4;33]. Большинство женщин ($n=22$; 88%) в нашей выборке имели генерализованную форму миастении, меньшая часть ($n=3$; 12%) - глазную форму заболевания.

Оценка степени тяжести клинических проявлений миастении по классификации MGFA женщин во время каждой беременности показала, что большинство женщин имели легкую форму генерализованной миастении без преобладания бульбарных нарушений - MGFA IIA (Рисунок 7).

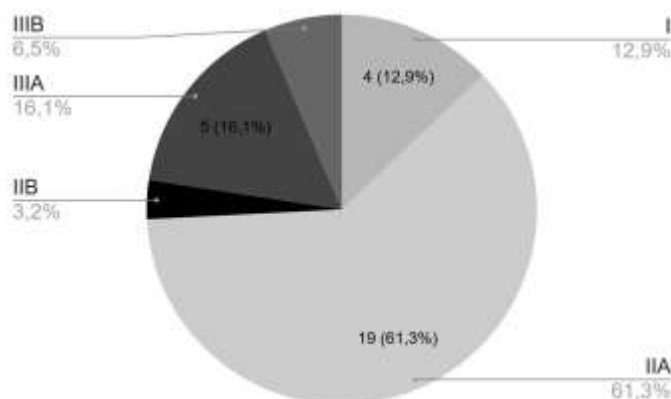


Рисунок 7 – Распределение по классу MGFA во время каждой беременности

В 19 из 31 случаев беременности (61,3%) осуществлялся прием пиридостигмина, средняя дозировка составила 233,6 мг/сутки. Шесть пациенток принимали во

время беременности ГКС (преднизолон или метилпреднизолон), средняя суточная дозировка в расчете на преднизолон составила 9,2 мг.

При оценке течения миастении во время каждой беременности выяснили, что во время первого триместра беременности состояние ухудшилось у 4 пациенток (12,9%) (рисунок 8). 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. В нашем исследовании 8 пациенток (25,8%) испытали ухудшение в раннем послеродовом периоде.

Таким образом, ухудшение миастенического статуса 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.

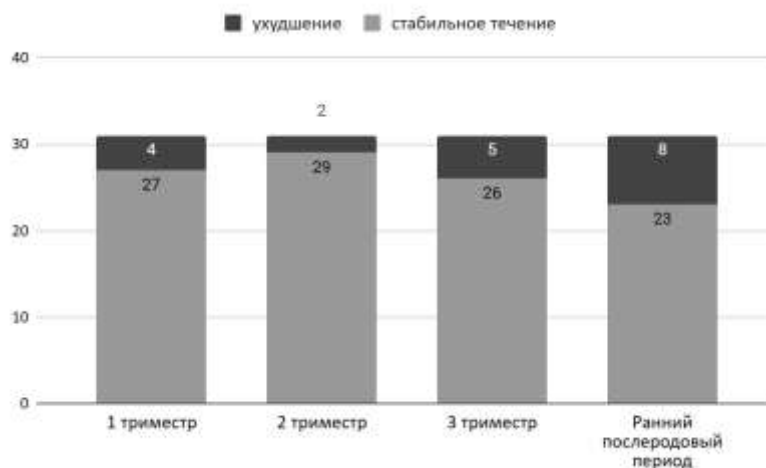


Рисунок 8 – Течение миастении во время беременности и после родов

Средний возраст пациенток с ухудшением миастенического статуса во время беременности, составил 29,5 лет, а средний стаж заболевания - 8 лет [1; 19]. Анализ причин декомпенсации миастении во время беременности показал, что вероятность ухудшения во время беременности повышается при тяжелых формах миастении ($p=0,003$).

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ структуры коморбидности 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. Тревожно-депрессивные расстройства не влияют на тяжесть течения миастении ($p=0,438$). Несмотря на широкую распространенность различных сопутствующих заболеваний, включая сердечно-сосудистые у пожилых пациентов, они не оказывали значимого влияния на тяжесть течения миастении.

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. 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.

Наше исследование проводилось в период пандемии COVID-19, поэтому одной из задач было изучение особенностей течения COVID-19. Анализ течения НКИ 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).

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. Тревножно-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 глюкокортикостероидов, 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 дозировки 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 глюкокортикостероидными 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

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.

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.

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.

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.

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

Планировать беременность пациенткам с миастенией следует в период компенсации состояния. Необходимо продолжать патогенетическую терапию глюкокортикостероидными 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 глюкокортикостероидных 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Исабекова, П.Ш. Синдром поперечного миелита в результате сочетания заболевания спектра нейрооптикомиелита, системной красной волчанки и миастении гравис / М.П. Топузова, Т.М. Алексеева, П.Ш. Исабекова [и др.] // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.** – 2020. – Т. 120, № 7-2. – С. 97-106.
2. Исабекова, П.Ш. 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.
3. Исабекова, П.Ш. Взаимосвязь между вирусом SARS-COV-2 и аутоиммунными неврологическими заболеваниями / А. И. Власенко, О. А. Портник, П. Ш. Исабекова [и др.] // **Журнал инфектологии.** – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 65-72.
4. Isabekova, P. Diagnosis of anxiety and depression in patients with myasthenia gravis / I. Ternovykha, O. Kreisb, P. Isabekova [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2021. – Vol. 429.
5. Isabekova, P. Clinical features of myasthenia gravis in adults based on age at onset / P. Isabekova, T. Alekseeva // *European Journal of Neurology.* - 2022. - Vol. 29 Supplement S1. - P. 647.
6. Исабекова, П.Ш. Исследование течения новой коронавирусной инфекции и посткоронавирусного синдрома у пациентов с миастенией гравис / Т.М. Алексеева, П.Ш. Исабекова // *Болезни мозга: инновационные подходы к диагностике и лечению. Коллективная монография конференции с международным участием / Под редакцией: Е.И. Гусева, А.Б. Гехт;.* – М.: ООО «Сам Полиграфист», 2022. – С. 419-421.
7. Исабекова, П.Ш. Коморбидность у пациентов с миастенией гравис / П.Ш. Исабекова, Т.М. Алексеева, Г.В. Беляков // **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова.** – 2025. – Т.17, № 1. – С. 22-27.
8. Исабекова, П.Ш. Новые методы патогенетической терапии миастении гравис / Т.М. Алексеева, П.Ш. Исабекова, Е.И. Кондратова, Л.У. Абдулина //

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2025. – Т. 125, № 1. – С. 31-38.

9. Исабекова, П.Ш. Миастения: клинико-иммунологические особенности, коморбидность и терапевтические аспекты: **Свидетельство о регистрации базы данных RU 2022620527** / Т.М. Алексеева, П.Ш. Исабекова, В.В. Крючкова [и др.] ; заявитель и правообладатель: ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. - № 2022620278 / заявл. 18.02.2022; опубл. 15.03.2022; Бюл. № 3. – 1с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АХР – ацетилхолиновые рецепторы

ГБ – гипертоническая болезнь

ГКС – глюкокортикостероиды

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

MGFA – Myasthenia gravis foundation of America, клиническая классификация миастении

MuSK –мышечной специфическая рецепторная тирозинкиназа