



М. С. МАРЧУК

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ
КНП «Київська міська клінічна лікарня № 4»
КЛ «Феофанія» Державного управління справами

Перебіг *myasthenia gravis*, ускладнений коморбідною патологією: огляд літератури

Набута *myasthenia gravis* є рідкісною патологією спектра порушень нервово-м'язової передачі та характеризується виробленням аутоантитіл до різних компонентів нервово-м'язового синапсу. Клінічна картина базується на типових симптомах: динамічний птоз, порушення окорухової функції, диплопія, слабкість жувальної мускулатури, патологічна м'язова втомлюваність. У разі домінування слабкості орофарингеальної мускулатури пацієнти скаржаться на дисфагію, дизартрію, задишку, що є результатом неспроможності дихальних м'язів. Зазначений варіант прояву захворювання є найбільш небезпечний з огляду на ризик розвитку міастенічного кризи. На додаток, перебіг *myasthenia gravis* може бути ускладнений розвитком коморбідної патології, яку можна класифікувати на чотири основні групи. До них відносять каузальні стани у разі розвитку хвороб з єдиним для міастенії механізмом розвитку, наприклад, перехресне аутоімунне ураження серцевого м'яза. Група ускладнень міастенії включає міастенічний, холінергічний та змішаний криз. Захворювання, що не пов'язані між собою, є конкурентними. Так, особливо у людей похилого віку до *myasthenia gravis* приєднується широкий спектр хронічних хвороб, а саме гіпертонічна хвороба, цукровий діабет тощо. Останньою групою, на яку слід звернути особливу увагу, є інтеркурентні захворювання — гострі патології, що розвиваються на фоні міастенії. Особливо небезпечними в останній групі є інфекційні нозології із залученням найбільш вразливої при міастенії дихальної системи. Знання про зазначені потенційні фактори декомпенсації міастенії дадуть можливість передбачити розвиток та вчасно діагностувати подібну патологію. Своєчасна допомога пацієнту у стані, який може загрожувати його життю, може бути вирішальною, оскільки *myasthenia gravis* суттєво відрізняється від інших хвороб нервово-м'язової системи швидкістю критичної декомпенсації та складністю нормалізації важкого стану пацієнта.

Ключові слова: міастенія, *myasthenia gravis*, міастенічний криз, коморбідність, інтеркурентне захворювання, супутня патологія.

Міастенія гравіс (лат. *myasthenia gravis*, МГ) — аутоімунна хвороба, спричинена недостатністю нервово-м'язової передачі внаслідок зв'язування аутоантитіл з рецепторами постсинаптичної мембрани, які залучені у передачу сигналів на рівні нервово-м'язового синапсу [12]. До мішеней аутоімунної агресії найчастіше належать нікотинний ацетилхоліновий рецептор (AChR), рідше — м'язоспецифічна тирозинкіназа (MuSK), яка бере участь у кластеризації AChR, а також LRP4

(lipoprotein-related protein 4) — протеїн-4, асоційований з рецептором ліпопротеїнів низької густини, RyR (ryanodine receptor) — р'янодинові рецептори, SH (skeletal and heart muscle) — компоненти посмугованих скелетних та серцевих м'язових волокон, CA (skeletal muscle citric acid extract) — екстракт лимонної кислоти посмугованих м'язів [1], Kv1.4 (Voltage-gated potassium channel) — калієвий потенціал-залежний канал [44]. Окрім ураження нервово-м'язового синапсу, антитіла МГ до AChR, MuSK та LRP4 перехресно реагують із серцевим м'язом. Так, є багато повідомлень про випадки комбінації МГ і тяжкого кардіоміозиту [31]. Це підтвердив японський звіт про МГ, згідно

з яким міокардит було запідозрено у 8 із 650 пацієнтів із МГ, у всіх з м'язовими антитілами до Kv1.4. Імовірність настання смерті або трансплантації серця через 1 рік у цих пацієнтів становить близько 70% [53].

Коморбідність з іншими автоімунними розладами

Порушення імунної толерантності в організмі пацієнта з МГ у 13—22% випадків призводить до продукції інших автоантитіл і розвитку додаткового автоімунного розладу, поширеність якого найбільша серед пацієнток жіночої статі та при МГ із раннім початком [11, 16]. Щодо нозологічних одиниць автоімунне захворювання цитоподібної залози було найчастішим із 23 асоційованих автоімунних розладів та спостерігалось у 10% пацієнтів із МГ [35]. Іншими поширеними автоімунними коморбідними захворюваннями при МГ є системний червоний вовчак (1—8%) [25, 55], ревматоїдний артрит (4%), дерматоміозит, поліміозит і хвороба Аддісона [16, 35, 56]. Таку характеристика коморбідності МГ можна пояснити наявністю специфічних генів у локусі людського лейкоцитарного антигену (HLA) [20]. Описано випадок розвитку міастенії, атипової полінейропатії та множинних автоімунних явищ у пацієнта на тлі специфічного HLA-імуногенетичного профілю, який трапляється при грецькій хронічній запальній демієлінізуювальній полінейропатії [4].

Також відомо про співіснування МГ та первинного синдрому Шегрена (pSS) [33], рідкісного нейтрофільного дерматозу *Ryoderma gangrenosum* [57], автоімунного блефариту [6], анти- ρ 7антисинтезазного синдрому [48], розсіяного склерозу [55], одночасної наявності розладу спектра нейрооптикомієліту та системного червоного вовчака [57], синдрому Толоси—Ханта [34], кардіоміопатії такоцубо [43], ідіопатичного орбітального запалення [17], бічного аміотрофічного склерозу [36, 58], гігантоклітинного міозиту [50].

Післяопераційні ускладнення

МГ має хронічний, прогресивний перебіг з виникненням стійкої дисфункції імунної, нейроендокринної та м'язової систем організму і внутрішніх органів (серця, легень). Зазначені умови можуть бути причиною підвищеного ризику виникнення ускладнень, не пов'язаних з МГ [38]. Аналіз даних 372 пацієнтів з МГ, яким було проведено артропластику кульшового або колінного суглобів, виявив підвищення частоти системних ускладнень з 1,6 до 15,0% у пацієнтів з МГ порівняно з особами без МГ у 90-денний період після виписки. До ускладнень, які траплялися статистично частіше у пацієнтів з МГ, належали пневмонія (відношення шансів (ВШ) 10), сепсис (ВШ 9,9), цереброваскулярна подія (ВШ 7,9), гострий інфаркт міокарда (ВШ 7,4), дихальна (ВШ 6,7) і гостра ниркова недостатність (ВШ 2,1) [51].

Невротичні розлади

Гостра декомпенсація функціонування пацієнта — міастенічний криз, який є результатом впливу інфекції, аспірації, спекотної погоди, стресу, відмови від лікування, прийому деяких заборонених лікарських препаратів та хірургічного втручання, є ускладненням, пов'язаним з МГ [29, 47]. Про емоційний стрес як пусковий механізм розвитку міастенічного кризу повідомлено у пацієнта з діагностованою супутньою міопатією такоцубо [7]. В іншого пацієнта з МГ декомпенсація була спричинена тривогою та безсонням під час пандемії COVID-19 [28]. Формується хибне коло впливу емоційного стану на перебіг МГ, оскільки депресія і тривога в поєднанні з низькою якістю життя часто характерні для пацієнтів з МГ. За даними досліджень, такі симптоми пов'язані не з підгрупою МГ або автоімунним патогенезом, а з тяжкістю захворювання, віком та освітою [20].

Захворювання органів дихання

Тяжкість захворювання зумовлена залученням у патологічний процес однієї з життєво важливих систем функціонування організму — дихальної. Тому дихальна недостатність становить основну загрозу при МГ. Інфекція, особливо респіраторної системи, є найчастішою причиною вираженої слабкості дихальних м'язів. У дослідженні N. E. Gilhus та співавт. 39% пацієнтів із МГ мали знижену життєву ємність легень, а 19% хворих з тяжкою генералізованою МГ переживали криз МГ із потребою в допоміжній вентиляції [20]. Цікавою є закономірність, що анти-MuSK МГ порівняно з анти-AChR МГ статистично значущо пов'язана із тривалішою потребою в механічній вентиляції і часом перебування у відділенні інтенсивної терапії та лікарні [32]. Аналіз причин смерті пацієнтів з МГ у Норвегії в період з 1951 до 2001 р. виявив переважання захворювань дихальних шляхів, на відміну від контрольної групи [41].

Поєднання міастенії гравіс та інфекційного захворювання

Як зазначено вище, інфекції є загальним пусковим механізмом для загострення міастенічного захворювання [22]. У дослідженні UK Misra та співавт. (2020) міастенічний криз спостерігався у 28 пацієнтів із 81 і у 68% випадків був пов'язаний з інфекцією [38].

Пандемія коронавірусної хвороби 2019 р. (Coronavirus disease of 2019 (COVID-19)) є потенційно тяжкою гострою респіраторною інфекцією, спричиненою коронавірусом, який спричиняє гострий респіраторний синдром (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)) [3]. В умовах COVID-19 гіпоксемічна дихальна недостатність, вторинна щодо вірусу, є загальною ознакою, але перебіг хвороби може ускладнюватися міастенічним загостренням і наслідком нервово-м'язової дихальної

недостатності [5]. У когорті пацієнтів з COVID-19 без МГ показник госпіталізації становить 14—26 %, а внутрішньогоспітальної смертності — 21—28 % [45, 60]. У дослідженні А. Е. Camelo-Filho та співавт. у групі із 15 пацієнтів з МГ та COVID-19 частота госпіталізації становила 86,7 %, рівень летальності — 30,0 % [9]. За даними міжнародного реєстру CARE-МГ, опублікованого 16 листопада 2020 р., у 40 % із 91 пацієнта з МГ та COVID-19 розвинувся міастенічний криз, який потребував екстреного застосування імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення (IVIg), плазмаобміну (PLEX) або стероїдів. Незважаючи на терапію, 24 % пацієнтів не вдалося врятувати [40]. З огляду на підвищений ризик розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) у пацієнтів з COVID-19 слід застосовувати високі дози седативних препаратів і міорелаксантів для лікування дихальної недостатності, що обмежує доступ для неврологічного обстеження та потенційно збільшує ризик міастенічного загострення [37]. Тому COVID-19 ставить унікальні завдання для оцінки та ведення пацієнтів з МГ.

COVID-19 є викликом для численних пацієнтів з МГ: описано 41 випадок Anti-AChR МГ, 3 випадки Anti-MuSK МГ, 3 випадки Anti-AChR і Anti-MuSK серонегативної МГ, випадок Anti-AChR серонегативної МГ, а також 15 випадків МГ без серологічного визначення. Лікувальна тактика в кожному з описаних випадків була унікальною, оскільки значні відмінності у терапевтичному підході, який рекомендовано протоколами, ускладнили процес прийняття рішень [5].

Контраверсійні підходи до терапії міастенії гравіс під час інфекційного захворювання

Відповідно до рекомендацій пацієнтам із МГ/міастенічним синдромом Ламберта-Ітона (LEMS) слід продовжувати лікування і не припиняти застосування будь-яких лікарських препаратів [24]. Однак симптоматична антихолінергічна терапія може призвести до підвищення бронхіальної секреції, що негативно впливає на функції дихання під час тяжких загострень МГ [20]. З іншого боку, в експерименті на мишах показано, що піридоцимуну притаманна клітинна та гуморальна імуносупресія (зменшення кількості макрофагів і лімфоцитів, фактора некрозу пухлини, інтерлейкінів-1 β та 6, інтерферону- γ) у рідині бронхоальвеолярного змиву та крові. Такий ефект може бути корисним під час ГРДС, але він небажаний на ранніх стадіях боротьби з інфекційними агентами [8].

Щодо основної групи препаратів для лікування пацієнтів з МГ — стероїдів, то на ранніх стадіях лікування вони можуть продовжити віремію та погіршити вірусний кліренс, що підтверджено при інфекції коронавірусу близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV) [15]. З іншого боку, глюкокортикоїди пригнічують міграцію імунних

клітин та вироблення хемокинів і тому можуть бути корисними під час ГРДС [5, 42, 44, 49]. На користь підвищення дози стероїдів при інфекції та стресі свідчить той факт, що пацієнти, які отримують стероїди з терапевтичною метою, можуть страждати від кризи надниркових залоз під час лихоманки або інфекції за відсутності корекції дози стероїдів [27].

Дискутабельним є питання щодо продовження чи відміни цитостатиків у хворих на МГ. Зазначено, що слід уникати речовин, які виснажують імунітет, тоді як прийом стандартних імунодепресантів (азатиоприн і мікофенолат) може бути продовжений, оскільки ці препарати мають накопичувальний ефект та діють тривало після відміни.

Згідно з рекомендаціями експертного консенсусу, рішення щодо продовження імуносупресії та початку гострих втручань (високі дози кортикостероїдів та внутрішньовенний імуноглобулін (IVIg)) слід приймати з урахуванням відносної тяжкості COVID-19 і МГ [24]. Так, препарати імуноглобуліну застосовують у пацієнтів із загостренням і як підтримувальну терапію у виняткових випадках, однак зазначено, що слід вжити додаткових запобіжних заходів, оскільки IVIg разом з патологічним впливом COVID-19 підвищує ризик тромбоемболічних явищ [10]. Численні клінічні випадки підтверджують успішність терапії загострень МГ під час інфекції із застосуванням IVIg, збільшенням дози стероїдів [5, 13] і PLEX [39]. У дослідженні А. Е. Camelo-Filho та співавт. на прикладі 15 пацієнтів з МГ виявлено, що саме рання імунотерапія (IVIg та PLEX) у разі поєднання МГ і тяжкого перебігу COVID-19 є прогностично сприятливою [9].

Накопичується дедалі більше даних про успішне використання тоцилізумабу [26], екулізумабу [23] в терапії загострення МГ під час COVID-19. Наголошується, що терапія, спрямована на регуляторні Т-клітини, інгібування інтерлейкіну-17 (секукінумаб, іксекізумаб) та його рецептора (бродалумаб), може відігравати потенційну терапевтичну роль у пацієнтів з тяжким COVID-19 і МГ [18].

Окрім ризику загострення міастенії внаслідок COVID-19, експериментальні методи лікування COVID-19, такі як азитроміцин та гідроксихлорохін, також можуть спровокувати загострення міастенії [13, 14, 21, 25]. Існують переконливі дані, що хлорохін може спричинити розвиток міастенічного синдрому [30] та посилити вияви МГ [59]. Застосування лише потенційно ефективного проти SARS-CoV-2 азитроміцину може бути міотоксичним. Це також стосується лінезоліду і меропенему [54]. Щодо ремдезівіру, ритонавіру та лопінавіру відомо, що у деяких випадках вони спричиняють рабдоміоліз [19].

Висновки

Таким чином, супутнє захворювання при МГ часто є проблемою як для пацієнта, так і для лікаря. Більшість пацієнтів із МГ є особами похилого

віку. Вкрай складно чітко встановити генез декомпенсації стану пацієнта, яка може бути спричинена МГ або супутніми та не пов'язаними між собою розладами.

Актуальною проблемою є ведення пацієнтів з МГ на тлі приєднання інфекційної, особливо інфекційної, патології, котра вражає найуразливішу дихальну систему пацієнта. В цьому аспекті коронавірусна інфекція є найменш вивченою. COVID-19 суттєво ускладнила перебіг автоімунного

захворювання МГ, зумовила потребу в зміні тактики базової терапії, керуванні імуносупресією та терміновій корекції дихальної недостатності.

Тактика ведення пацієнта з МГ та інфекційною патологією залишається контраверсійною, тому є потреба у вивченні клінічних особливостей перебігу міастенії під час гострого інфекційного захворювання та оптимізації терапевтичної тактики задля збереження життя і поліпшення його якості у більшій кількості пацієнтів з МГ.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Гасымлы Э.Д. Иммунопатогенез миастении гравис (обзор литературы) // Архивъ внутренней медицины. — 2018. — Т.8, № 3. — С. 176—185. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-176-185.
2. Топузова М. П., Бисага Г. Н., Алексеева Т. М., Исабекова П. Ш., Чайковская А. Д., Панина Е. Б., Павлова Т. А., Терновых И. К. Синдром перечевого миелиита в результате сочетания заболевания спектра нейрооптикомиелита, системной красной волчанки и миастении гравис // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2020. — 120 (7. Вып. 2). — С. 97—106. doi: 10.17116/jnevro202012007297.
3. Aksoy E., Oztutgan T. COVID-19 Presentation in Association with Myasthenia Gravis: a case report and review of the literature // Case Reports in Infectious Diseases. — 2020. — Article ID 8845844. doi: 10.1155/2020/8845844.
4. Anagnostouli M., Vakrakou A. G., Zambelis T. et al. Myasthenia gravis, atypical polyneuropathy and multiple autoimmune phenomena in the same patient, with HLA-immunogenetic profile expectable for Greek chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a case report [published online ahead of print, 2020 Oct 14] // Int. J. Neurosci. — 2020. — 1—8. doi: 10.1080/00207454.2020.1829616.
5. Anand P., Slama M. C. C., Kaku M. et al. COVID-19 in patients with myasthenia gravis // Muscle Nerve. — 2020. — 62 (2). — P. 254—258. doi: 10.1002/mus.26918.
6. Arnon R., Yahalomi T., Rozen-Knisbacher I., Pikkel J., Mostovoy D. Ocular myasthenia gravis with severe blepharitis and ocular surface disease: a case report // Case Rep. Ophthalmol. — 2020. — 11 (2). — P. 322—329. doi: 10.1159/000508815.
7. Beydoun S. R., Wang J., Levine R. L., Farvid A. Emotional stress as a trigger of myasthenic crisis and concomitant takotsubo cardiomyopathy: a case report // J. Med. Case Rep. — 2010. — 4. — P. 393. Published 2010 Dec 3. doi: 10.1186/1752-1947-4-393.
8. Bricher Choque P. N., Vieira R. P., Ulloa L. et al. The Cholinergic Drug Pyridostigmine Alleviates Inflammation During LPS-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome // Front. Pharmacol. — 2021. — 12. — 624895. doi: 10.3389/fphar.2021.624895.
9. Camelo-Filho A. E., Silva A. M. S., Estephan E. P. et al. Myasthenia Gravis and COVID-19: clinical characteristics and outcomes // Front Neurol. — 2020. — 11. — P. 1053. Published 2020 Sep 11. doi: 10.3389/fneur.2020.101053.
10. Chen J., Wang X., Zhang S. et al. Findings of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients // SSRN Electron J. — 2020. doi: 10.2139/ssrn.3548771.
11. Christensen P. B., Jensen T. S., Tsiropoulos I. et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A population-based study // Acta Neurol. Scand. — 1995. — 91 (3). — P. 192—195.
12. Conti-Fine B. M., Milani M., Kaminski H. J. Myasthenia gravis: past, present, and future // J. Clin. Invest. — 2006. — 116 (11). — P. 2843—2854. doi: 10.1172/JCI29894.
13. Costamagna G., Abati E., Bresolin N., Comi G. P., Corti S. Management of patients with neuromuscular disorders at the time of the SARS-CoV-2 pandemic // J. Neurol. — 2021. — 268 (5). — P. 1580—1591. doi: 10.1007/s00415-020-10149-2.
14. Delly F., Syed M. J., Lisak R. P., Zutshi D. Myasthenic crisis in COVID-19 // J. Neurol. Sci. — 2020. — 414. — P. 116888. doi: 10.1016/j.jns.2020.116888.
15. Elens L., Langman L. J., Hesselink D. A. et al. Pharmacologic treatment of transplant recipients infected with SARS-CoV-2: considerations regarding therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions // Ther Drug Monit. — 2020. — 42 (3). — P. 360—368. doi: 10.1097/FTD.0000000000000761.
16. Fang F., Sveinsson O., Thormar G. et al. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study // J. Intern. Med. — 2015. — 277 (5). — P. 594—604. doi: 10.1111/joim.12310.
17. Fujita S., Furuta N., Maruyama T. et al. Idiopathic orbital inflammation appearing on the affected side of preceding myasthenia Gravis // Intern. Med. — 2020. — 59 (14). — P. 1763—1767. doi: 10.2169/internalmedicine.4235-19.
18. Galassi G., Marchioni A. Myasthenia gravis at the crossroad of COVID-19: focus on immunological and respiratory interplay // Acta Neurol. Belg. — 2021. — 121 (3). — P. 633—642. doi: 10.1007/s13760-021-01612-6.
19. Ghasemiyeh P., Borhani-Haghighi A., Karimzadeh I. et al. Major neurologic adverse drug reactions, potential drug-drug interactions and pharmacokinetic aspects of drugs used in COVID-19 patients with stroke: a narrative review // Ther. Clin. Risk. Manag. — 2020. — 16. — P. 595—605. Published 2020 Jun 30. doi: 10.2147/TCRM.S259152.
20. Gilhus N. E., Nacu A., Andersen J. B., Owe J. F. Myasthenia gravis and risks for comorbidity // Eur. J. Neurol. — 2015. — 22 (1). — P. 17—23. doi: 10.1111/ene.12599.
21. Gilhus N. E., Romi F., Hong Y., Skeie G. O. Myasthenia gravis and infectious disease // J. Neurol. — 2018. — 265. — P. 1251—1258. https://doi.org/10.1007/s00415-018-8751-9.
22. Gummi R. R., Kukulka N. A., Deroche C. B., Govindarajan R. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis // Muscle Nerve. — 2019. — 60 (6). — P. 693—699. doi: 10.1002/mus.26689.
23. Hofstad-van Oy U., Stankovic S., Kelbel C. et al. Complement inhibition initiated recovery of a severe myasthenic crisis with COVID-19 [published online ahead of print, 2021 Feb 4] // J. Neurol. — 2021. — 1—4. doi: 10.1007/s00415-021-10428-6.
24. International MG/COVID-19 Working Group, Jacob S., Muppidi S. et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic // J. Neurol. Sci. — 2020. — 412. — P. 116803. doi: 10.1016/j.jns.2020.116803.
25. Jallouli M., Saadoun D., Eymard B. et al. 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 // J. Neurol. — 2012. — 259 (7). — P. 1290—1297. doi: 10.1007/s00415-011-6335-z.
26. Jonsson D. I., Pirskanen R., Piehl F. Beneficial effect of tocilizumab in myasthenia gravis refractory to rituximab // Neuromuscul. Disord. — 2017. — 27 (6). — P. 565—568. doi: 10.1016/j.nmd.2017.03.007.

27. Joseph R. M., Hunter A. L., Ray D. W., Dixon W. G. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: a systematic review // *Semin. Arthritis Rheumatol.* — 2016. — 46 (1). — P. 133—141. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.001.
28. Kalita J., Dongre N., Misra U. K. Myasthenic crisis due to anxiety and insomnia during COVID -19 pandemic // *Sleep. Med.* — 2020. — 75. — P. 532—533. doi: 10.1016/j.sleep.2020.08.008.
29. Kalita J., Kohat A. K., Misra U. K. Predictors of outcome of myasthenic crisis // *Neurol. Sci.* — 2014. — 35 (7). — P. 1109—1114. doi: 10.1007/s10072-014-1659-y.
30. Koc G., Odabasi Z., Tan E. Myasthenic syndrome caused by hydroxychloroquine used for COVID-19 prophylaxis // *J. Clin. Neuromuscul Dis.* — 2020. — 22 (1). — P. 60—62. doi: 10.1097/CND.0000000000000316.
31. Kon T., Mori F., Tanji K., Miiki Y., Kimura T., Wakabayashi K. Giant cell polymyositis and myocarditis associated with myasthenia Gravis and thymoma // *Neuropathology.* — 2013. — 33 (3). — P. 281—287. doi: 10.1111/j.1440-1789.2012.01345.x.
32. König, N., Stetefeld, H. R., Dohmen, C. et al. MuSK-antibodies are associated with worse outcome in myasthenic crisis requiring mechanical ventilation // *J. Neurol.* — 2021. doi: 10.1007/s00415-021-10603-9.
33. Li X., Zhao Y., Liao Q., Da Y. Myasthenia gravis coexisting with primary Sjögren's syndrome: report of three cases and literature review // *Front Neurol.* — 2020. — 11. — P. 939. Published 2020 Sep 2. doi: 10.3389/fneur.2020.00939.
34. Lu Li, Zhe Wang, Ming-Ou Lu. Tolosa-Hunt syndrome with general myasthenia gravis involvement // *Journal of Integrative Neuroscience.* — 2020. — 19 (2). — P. 355—357 doi:10.31083/j.jin.2020.02.1254.
35. Mao Z. F., Yang L. X., Mo X. A. et al. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review // *Int. J. Neurosci.* — 2011. — 121 (3). — P. 121—129. doi: 10.3109/00207454.2010.539307.
36. Mehanna R., Patton EL Jr, Phan C. L., Harati Y. Amyotrophic lateral sclerosis with positive anti-acetylcholine receptor antibodies. Case report and review of the literature // *J. Clin. Neuromuscul Dis.* — 2012. — 14 (2). — P. 82—85. doi: 10.1097/CND.0b013e31824db163.
37. Meng L., Qiu H., Wan L. et al. Intubation and ventilation amid the COVID-19 outbreak: Wuhan's experience // *Anesthesiology.* — 2020. — 132 (6). — P. 1317—1332. doi: 10.1097/ALN.0000000000003296.
38. Misra U. K., Kalita J., Singh V. K., Kumar S. A study of comorbidities in myasthenia gravis // *Acta Neurol. Belg.* — 2020. — 120 (1). — P. 59—64. doi: 10.1007/s13760-019-01102-w.
39. Moschella P., Roth P. Isolated COVID-19 infection precipitates myasthenia gravis crisis: a case report // *Clin. Pract. Cases Emerg. Med.* — 2020. — 4 (4). — P. 524—526. doi: 10.5811/cpcem.2020.9.49049.
40. Muppidi S., Guptill J. T., Jacob S. et al. COVID-19-associated risks and effects in myasthenia gravis (CARE-MG) // *Lancet. Neurol.* — 2020. — 19 (12). — P. 970—971. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30413-0.
41. Owe J. F., Daltveit A. K., Gilhus N. E. Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway between 1951 and 2001 // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2006. — 77 (2). — P. 203—207. doi: 10.1136/jnnp.2005.072355.
42. Perricone C., Triggianese P., Bartoloni E. et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19 // *J. Autoimmun.* — 2020. — 111. — P. 102468. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102468.
43. Ranellone A., Abraham M. G. Takotsubo cardiomyopathy in the setting of a myasthenic crisis [published online ahead of print, 2020 Jul 23] // *Int. J. Neurosci.* — 2020. — 1—6. doi: 10.1080/00207454.2020.1797720.
44. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W. S. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* — 2021. — 384 (8). — P. 693—704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
45. Richardson S., Hirsch J. S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area // *JAMA.* — 2020. — 323 (20). — P. 2052—2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
46. Romi, F., Suzuki, S., Suzuki, N. et al. Anti-voltage-gated potassium channel Kv1.4 antibodies in myasthenia gravis // *J. Neurol.* — 2012. — 259. — P. 1312—1316. doi: 10.1007/s00415-011-6344-y.
47. Ropper A. H., Gress D. R., Diringer M. N., Green D. M., Mayer S. A., Bleck T. P. Treatment of the Critically Ill Patient With Myasthenia Gravis. *Neurological and Neurosurgical Intensive Care.* 4th ed. — Philadelphia, PA: Lipincott Williams & Wilkins, 2004. — P. 299—311.
48. Ruiz Torregrosa P., García Sevilla R., Gayá García-Manso I. Myasthenia gravis and antisynthetase syndrome, an infrequent association. Miastenia gravis y síndrome antisintetasa anti-PL7: Una asociación poco frecuente // *Med. Clin. (Barc).* — 2021. — 157 (1). — P. 38—39. doi: 10.1016/j.medcli.2020.05.035.
49. Russell B., Moss C., George G. et al. Associations between immunosuppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence // *Ecancermedicalscience.* — 2020. — 14. — P. 1022. doi: 10.3332/ecancer.2020.1022.
50. Scangarello F. A., Angel-Buitrago L., Lang-Orsini M. et al. Giant cell myositis associated with concurrent myasthenia gravis: a case-based review of the literature [published online ahead of print, 2021 Feb 25] // *Clin. Rheumatol.* — 2021. — 1—11. doi: 10.1007/s10067-021-05619-5.
51. Sherman W. F., Wu V. J., Ofa S. A., Ross B. J., Savage-Elliott I. D., Sanchez F. L. Increased rate of complications in myasthenia gravis patients following hip and knee arthroplasty: a nationwide database study in the PearlDiver Database on 257,707 patients // *Acta Orthop.* — 2021. — 92 (2). — P. 176—181. doi: 10.1080/17453674.2020.1865031.
52. Stoecker Z., Neiman A., Elbirt D. et al. High prevalence of systemic lupus erythematosus in 78 myasthenia gravis patients: a clinical and serologic study // *Am. J. Med. Sci.* — 2006. — 331 (1). — P. 4—9. doi: 10.1097/00000441-200601000-00004.
53. Suzuki S., Baba A., Kaida K. et al. Cardiac involvements in myasthenia gravis associated with anti-Kv1.4 antibodies // *Eur. J. Neurol.* — 2014. — 21 (2). — P. 223—230. doi: 10.1111/ene.12234.
54. Teng C., Baus C., Wilson J. P., Frei C. R. Rhabdomyolysis Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) // *Int. J. Med. Sci.* — 2019. — 16 (11). — P. 1504—1509. doi: 10.7150/ijms.38605.
55. Thangarajh M., Gomes A., Masterman T., Hillert J., Hjelmstrom P. Expression of B-cell-activating factor of the TNF family (BAFF) and its receptors in multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* — 2004. — 152 (1—2). — P. 183—190. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.03.017.
56. Thorlacius S., Aarli J. A., Riise T., Matre R., Johnsen H. J. Associated disorders in myasthenia gravis: autoimmune diseases and their relation to thymectomy // *Acta Neurol. Scand.* — 1989. — 80 (4). — P. 290—295. doi: 10.1111/j.1600-0404.1989.tb03881.x.
57. Tunçöz Akyürek, F. Akyürek, M., Zekey, E., Can, I., Saylam Kurtipek, G. Pyoderma gangrenosum with thymoma and myasthenia gravis: A case report // *J. Cosmet. Dermatol.* — 2021. — 20. — P. 943—946. doi: 10.1111/jocd.13717.
58. Turner M. R., Goldacre R., Ramagopalan S., Talbot K., Goldacre M. J. Autoimmune disease preceding amyotrophic lateral sclerosis: an epidemiologic study // *Neurology.* — 2013. — 81 (14). — P. 1222—1225. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cc13.
59. Varan O., Kucuk H., Tufan A. Myasthenia gravis due to hydroxychloroquine // *Reumatismo.* — 2015. — 67 (3). — P. 849. doi: 10.4081/reumatismo.2015.849.
60. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* — 2020. — 395 (10229). — P. 1054—1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

М. С. МАРЧУК

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев
 КНП «Киевская городская клиническая больница №4»
 КБ «Феодания» Государственного управления делами

Течение myasthenia gravis, осложненное коморбидной патологией: обзор литературы

Приобретенная myasthenia gravis является редкой патологией спектра нарушений нервно-мышечной передачи и характеризуется выработкой аутоантител к различным компонентам нервно-мышечного синапса. Клиническая картина базируется на типичных симптомах: динамический птоз, нарушение глазодвигательной функции, диплопия, слабость жевательной мускулатуры, патологическая мышечная утомляемость. В случае доминирования слабости орофарингеальной мускулатуры пациенты жалуются на дисфагию, дизартрию, одышку, которая является результатом несостоятельности дыхательных мышц. Указанный вариант проявления заболевания является наиболее опасным ввиду риска развития миастенического криза. В дополнение, течение myasthenia gravis может быть осложнено развитием коморбидной патологии, которую можно классифицировать на четыре основные группы. К ним относят каузальные состояния в случае возникновения болезней с единым для миастении механизмом развития, например, перекрестное аутоиммунное поражение сердечной мышцы. Группа осложнений миастении включает миастенический, холинергический и смешанный криз. Заболевания, не связанные между собой, являются конкурентными. Так, у пожилых людей к myasthenia gravis присоединяется широкий спектр хронических болезней, а именно гипертоническая болезнь, сахарный диабет и др. Последней группой, на которую следует обратить прицельное внимание, являются интеркуррентные заболевания — острые патологии, развивающиеся на фоне миастении. Особенно опасными в последней группе выступают инфекционные нозологии с привлечением наиболее уязвимой при миастении дыхательной системы. Знание об указанных потенциальных факторах декомпенсации миастении позволят предвидеть развитие и диагностировать подобную патологию. Своевременная помощь пациенту в состоянии, которое может угрожать его жизни, может быть решающей, поскольку myasthenia gravis существенно отличается от других болезней нервно-мышечной системы скоростью критической декомпенсации и сложностью нормализации тяжелого состояния пациента.

Ключевые слова: миастения, myasthenia gravis, миастенический криз, коморбидность, интеркуррентные заболевания, сопутствующая патология.

M. S. MARCHUK

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv
 Kyiv City Clinical Hospital N 4
 Clinical Hospital Feofaniya, Kyiv

Myasthenia gravis complicated by comorbid pathology: a review

Acquired myasthenia gravis is a rare pathology of the spectrum of neuromuscular disorders and is characterized by the production of autoantibodies to various components of the neuromuscular synapse. The clinical picture is based on typical symptoms: dynamic ptosis, oculomotor dysfunction, diplopia, masticatory muscle weakness, pathological muscle fatigue, in case of dominance of oropharyngeal muscle weakness, patients complain of dysphagia, dysarthria, dyspnea resulting from insolvency. This variant of the disease is the most dangerous, as it is characterized by a high risk of myasthenic crisis. In addition, the course of myasthenia gravis may be complicated by the development of comorbid pathology, which can be classified into four main groups. These include causal conditions in the development of diseases with a single mechanism of development for myasthenia gravis, such as cross-autoimmune damage to the heart muscle. The group of complications of myasthenia includes myasthenic, cholinergic and mixed crises. Unrelated diseases are competitive, so in the elderly, myasthenia gravis is accompanied by a wide range of chronic diseases, such as hypertension, diabetes and others. The last group that should be targeted is intercurrent diseases — acute pathologies that develop against the background of myasthenia. Infectious diseases involving the most vulnerable respiratory system are potentially dangerous in the latter group. Knowledge of these potential factors of decompensation of myasthenia gravis will predict the development and timely diagnose the pathology. Timely treatment in a life-threatening condition can be critical, since myasthenia gravis differs significantly from other diseases of the neuromuscular system in the rate of critical decompensation and the difficulty of normalizing the patient's severe condition.

Key words: myasthenia, myasthenia gravis, myasthenic crisis, comorbidity, intercurrent disease, concomitant pathology.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Марчук М. С. Перебіг myasthenia gravis, ускладнений коморбідною патологією: огляд літератури // Український неврологічний журнал. — 2021. — № 1—2. — С. 49—54. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-1-2-49>.

Marchuk M. S. Myasthenia gravis complicated by comorbid pathology: a review (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2021;1-2:49-54. <http://doi.org/10.30978/UNJ2021-1-2-49>.