

## Диагностика сонливости, усталости и депрессии у пациентов с миастенией гравис

О.А. Крейс<sup>1,2</sup>, Т.М. Алексеева<sup>1</sup>, Ю.В. Гаврилов<sup>3</sup>, Ф.О. Валко<sup>4</sup>, Ю. Валко<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; Россия, 197376 Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12;

<sup>4</sup>Университетская больница г. Цюриха, Университет г. Цюриха; Швейцария, 8091 Цюрих, ул. Рэмистрассе, 71

**Контакты:** Ольга Алексеевна Крейс krejs.olga@mail.ru

**Введение.** Изучение особенностей состояния избыточной дневной сонливости, усталости и депрессии при миастении гравис важно для проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и для комплексной оценки состояния больных миастенией.

**Цель исследования** — провести комплексную оценку сонливости, усталости, депрессии и оценить влияние аутоиммунной коморбидности на эти синдромы у пациентов с миастенией по международным опросникам с предварительной валидацией их русских версий, а также ознакомить широкую русскоязычную аудиторию специалистов в области нервно-мышечных заболеваний и медицины сна с основными выводами, опубликованными ранее в наших работах по данной теме.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 73 пациента с миастенией и 230 — контрольной группы. Для оценки сонливости, усталости и депрессии использовались: шкала тяжести усталости (FSS), шкала усталости (FIS) (когнитивная/физическая/психосоциальная подшкалы), шкала сонливости Эворта (ESS), шкала депрессии Бека (BDI) (когнитивно-эмоциональная и соматическая подшкалы), шкала тревоги Спилбергера—Ханина (STAI).

**Результаты.** Шкалы градации степени тяжести усталости и оценки влияния утомляемости на различные сферы жизни показали хорошие психометрические свойства и могут быть использованы для выявления значимых клинических аспектов усталости у пациентов с миастенией. В исследуемой выборке выявлена клинически значимая усталость (69,9 %), чрезмерная дневная сонливость (15,1 %), умеренно тяжелая депрессия (20,5 %), высокий уровень личностной (64,4 %) и ситуативной тревожности (27,4 %). Среди 13 пациентов с миастенией и дополнительной аутоиммунной коморбидностью не было выявлено достоверных различий по показателям сонливости, усталости и депрессии по сравнению с основной группой.

**Заключение.** Использование шкал для самооценки пациентами уровня усталости и сопоставление с клиничко-неврологическими данными могут дать врачу более целостное представление о больном. Выявление сонливости, усталости и депрессии может привести к изменению лечебной тактики, что способно улучшить состояние пациентов. Наличие у пациентов с миастенией сопутствующей аутоиммунной патологии не приводит к усугублению сонливости, усталости и депрессии.

**Ключевые слова:** миастения гравис, усталость, депрессия, аутоиммунная коморбидность

**Для цитирования:** Крейс О.А., Алексеева Т.М., Гаврилов Ю.В. и др. Диагностика сонливости, усталости и депрессии у пациентов с миастенией гравис. Нервно-мышечные болезни 2020;10(4):27–37.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-4-27-37



### Diagnosis of sleepiness, fatigue and depression in patients with myasthenia gravis

O.A. Krejs<sup>1,2</sup>, T.M. Alekseeva<sup>1</sup>, Yu. V. Gavrilov<sup>3</sup>, P. O Valko<sup>4</sup>, Yu. Valko<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, the Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

<sup>2</sup>North-Western State Medical University, the Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevskij prospect, Saint Petersburg 195067, Russia;

<sup>3</sup>Institute of Experimental Medicine; 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg 197376, Russia;

<sup>4</sup>University Hospital Zurich, University of Zurich; 71 Rämistrasse, Zurich 8091, Switzerland

**Introduction.** Examination of excessive daytime sleepiness, fatigue and depression in patients with myasthenia gravis is important for differential diagnosis of other disorders, and adds to a comprehensive clinical assessment.

**Objective.** The aim is a comprehensive assessment of sleepiness, fatigue and depression and evaluation of the impact of autoimmune comorbidity on these symptoms in myasthenia gravis patients, using newly validated Russian versions of international questionnaires. The present article aims at familiarizing a wider Russian-speaking audience of specialists in the field of neuromuscular disease and sleep medicine with the main findings of our previously published work.

**Materials and methods.** The study included 73 patients with MG and 230 control subjects. For sleepiness, fatigue and depression evaluation were used: Fatigue Severity Scale (FSS), Fatigue Impact Scale (FIS) (cognitive/physical/psychosocial subscales), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Beck Depression Inventory (BDI) (cognitive-affective and somatic domains), Spielberger–Khanin State Trait Anxiety Inventory (STAI).

**Results.** The Fatigue Severity Scale and Fatigue Impact Scale showed good psychometric properties and can be used to identify distinct aspects of fatigue in patients with myasthenia gravis. The studied patient cohort revealed clinically significant fatigue (69.9 %), excessive daytime sleepiness (15.1 %), moderate to severe depression (20.5 %), a high level of personal (64.4 %) and situational anxiety (27.4 %). Among 13 patients with myasthenia gravis and additional autoimmune comorbidity, there were no significant differences in the severity of sleepiness, fatigue and depression compared with the main group.

**Conclusion.** The use of self-reported scale of sleepiness, fatigue and depression combined with careful clinical-neurological characterization adds to a more comprehensive view of the patient. The identification of sleepiness, fatigue and depression can guide therapeutic decisions and contributes to a better patient care. The presence of concomitant autoimmune pathology in patients with myasthenia gravis does not seem to increase the severity of sleepiness, fatigue and depression.

**Key words:** myasthenia gravis, fatigue, depression, autoimmune comorbidity, somnology

**For citation:** Kreis O.A., Alekseeva T.M., Gavrilov Yu.V. et al. Diagnosis of sleepiness, fatigue and depression in patients with myasthenia gravis. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(4):27–37. (In Russ.).

## Введение

Миастения гравис (МГ) является хроническим аутоиммунным заболеванием, в основе которого лежит процесс образования антител к различным антигенным мишеням нервно-мышечного синапса и нарушения нервно-мышечной передачи. Основное клиническое проявление болезни — патологическая мышечная утомляемость и слабость с характерной формулой двигательных расстройств, изменяющаяся по степени выраженности в течение дня и при физической нагрузке [1, 2].

Однако наряду с патологической мышечной утомляемостью и слабостью распространенной жалобой у пациентов с генерализованной формой МГ является усталость. Это субъективное чувство повышенной утомляемости, которое может возникать как у больных, так и у здоровых людей, является сложным понятием, включающим как физиологические, так и психологические факторы. Определяется как быстрое и стойкое снижение энергии, затруднение в сосредоточении на определенном виде работы и, как правило, запускается нагрузкой, несоразмерной с уровнем индуцированной усталости [3, 4]. Таким образом, объективный клинический признак патологической утомляемости и слабости мышц и субъективная самооценка усталости представляют собой различные понятия.

При многих хронических неврологических заболеваниях, таких, например, как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и другие, синдром хронической усталости выделен в отдельный симптомокомплекс, но при МГ усталость как отдельный синдром до сих пор не привлекала значительного внимания специалистов. Терминологическая путаница может объясняться использованием определений мышечной утомляемости и усталости как синонимов в понятиях пациентов и врачей [5]. Поэтому представляется важным наряду с диагностикой патологической мышечной утомляемости и слабости у пациентов с МГ выявление уста-

лости, умение разграничить эти клинические синдромы, чтобы понять вклад каждого из них в картину заболевания для выработки оптимальной тактики терапии.

При МГ, как и при других хронических болезнях, пациенты могут иметь широкий спектр психологических и эмоциональных расстройств. Характерные колебания, миграция миастенических симптомов могут ввести в заблуждение и вызвать предположение о функциональном происхождении симптомов. Одновременное начало МГ и депрессивных проявлений повышает риск диагностической ошибки. Ряд работ выявили ошибки в диагностике, когда симптомы МГ расценивали как проявление психопатологического расстройства [6, 7]. С другой стороны, сообщалось, что психопатологические нарушения встречаются у 59 % пациентов с МГ и депрессия является наиболее распространенным расстройством при данном заболевании [8].

Одним из малоизученных феноменов, возникающих при МГ, является нарушение сна и бодрствования. Некоторые исследования показывают, что у пациентов с МГ наиболее распространены такие расстройства сна, как нарушение дыхания во сне вследствие слабости дыхательных мышц и обструктивное апноэ сна [9]. Избыточная дневная сонливость — полиэтиологический симптом и важное проявление обструктивного апноэ. Распространенность дневной сонливости среди пациентов с миастенией по субъективной шкале сонливости Эпворта (ESS), согласно данным ряда исследователей, колеблется от 14,8 до 33 % [8, 10].

В данной статье представлены основные результаты проведенных нами исследований, посвященных оценке сонливости, усталости, депрессии и влияния аутоиммунной коморбидности на эти синдромы у пациентов с МГ с использованием и последующей валидацией шкал и опросников, опубликованных в более ранних наших работах, а также обобщенные выводы по этим исследованиям для ознакомления более широкой

русскоязычной аудитории специалистов в области нервно-мышечной патологии и сомнологии [11, 15, 16].

### Материалы и методы

Настоящее исследование проводили на кафедре неврологии и психиатрии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и на кафедре неврологии им. академика С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Диагноз МГ устанавливали с учетом рекомендаций и критериев, утвержденных Всероссийским обществом неврологов [2]. В исследование были включены 73 пациента с несомненным (4 критерия из 4) или достоверным (3 критерия из 4) диагнозом МГ и 230 лиц контрольной группы. У всех пациентов оценивали возраст начала, длительность заболевания, фармакологическую терапию антихолинэстеразами, глюкокортикостероидными (ГКС) и/или цитостатическими препаратами, а также учитывали проведенную пациентам тимэктомии или плазмаферез, наличие сопутствующей аутоиммунной патологии. Тяжесть заболевания оценивали в соответствии с классификацией Американского фонда миастении (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA).

В исследование не включали пациентов с ранее диагностированными нарушениями сна и бодрствования, другими органическими неврологическими заболеваниями и тяжелой соматической патологией. В исследование и контрольную группу были включены только русские, жители Санкт-Петербурга и Ленинградской области, являющиеся носителями русского языка.

Для оценки уровня усталости, депрессии, дневной сонливости и тревожных расстройств использовали нижепредставленные шкалы.

**Шкала тяжести усталости (Fatigue Severity Scale, FSS)**, которая первоначально была разработана L. В. Купр и соавт. в 1989 г. для оценки степени выраженности усталости у пациентов с рассеянным склерозом и системной красной волчанкой [12]. FSS состоит из 9 утверждений, которые оценивают главным образом степень выраженности симптомов физической усталости пациента на протяжении последней недели перед заполнением опросника. На каждое утверждение дается ответ по 7-позиционной шкале Ликерта, в зависимости от степени согласия или несогласия с каждым утверждением (1 – полное несогласие, 7 – полное согласие). Пороговой точкой клинически значимой усталости являются значения  $\geq 4$  [13]. Результаты FSS могут оцениваться либо путем получения общего балла, либо вычисления среднего балла по всем 9 пунктам, причем более высокие баллы указывают на более выраженную усталость.

**Шкала усталости (Fatigue Impact Scale, FIS)** была разработана J. D. Fisk и соавт. в 1994 г. для самооценки

влияния усталости на качество жизни пациентов с рассеянным склерозом [14]. FIS состоит из 40 утверждений, которые подразделяются на 3 подшкалы: когнитивную, физическую и психосоциальную. Для каждого пункта пациенты должны указать, как часто они испытали описанную ситуацию на протяжении прошлого месяца, включая день заполнения опросника (0 – никогда, 1 – редко, 2 – иногда, 3 – часто, 4 – всегда). Максимальная сумма баллов по когнитивной подшкале составляет 40, по подшкале физического состояния – 40 и психосоциальной подшкале – 80 баллов, общий балл – 160. Порогового значения значимой усталости у данной шкалы нет, более высокие баллы указывают на большие ограничения в функционировании.

Шкалы FSS, FIS широко используются в клинической и исследовательской практике и переведены на большое количество иностранных языков. Подробно процесс перевода на русский язык, культурной адаптации и проверки на валидность данных опросников был описан в нашей отдельной публикации [15].

Шкалы FSS и FIS отличаются надежностью, обоснованностью и отличную внутреннюю согласованность, что выражается  $\alpha$ -коэффициентами Кронбаха в диапазоне от 0,91 до 0,96. Валидированные опросники представлены в приложении 1 и 2.

**Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI)** является одной из наиболее широко используемых шкал самооценки уровня депрессии. На основании общего балла BDI мы оценивали степень выраженности симптомов депрессии как легкую (10–18), умеренную (19–29) или тяжелую ( $\geq 30$ ).

$\alpha$ -Коэффициент Кронбаха для BDI в исследуемой выборке больных с МГ составил 0,80, что указывает на удовлетворительное значение.

**Шкала сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS)** – субъективный опросник для оценки уровня дневной сонливости. Количество баллов  $\geq 11$  расценивали как избыточную дневную сонливость.

Также оценивали дефицит сна, который рассчитывали, как разницу в продолжительности сна между выходными и рабочими днями. Дефицит сна  $\geq 2$  ч расценивали как недостаточное количество сна.

**Шкала тревоги Спилберга–Ханина (State–Trait Anxiety Inventory, STAI)** – метод оценки личностной и ситуативной тревожности. При оценке результатов использовали следующие критерии: 0–30 – низкая тревожность, 31–44 – умеренная,  $\geq 45$  баллов – высокая.

Письменное информированное согласие на участие в исследовании было получено от всех участников исследования. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistical Package for the Social Sciences (версия 25). Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным  $p < 0,05$ .

### Результаты

Все показатели усталости, за исключением когнитивной подшкалы FIS, были выше у пациентов с МГ, чем в контрольной группе (см. таблицу). Распространенность клинически значимой усталости в нашем исследовании (при оценке  $FSS \geq 4,0$ ) у пациентов с МГ составила 69,9 %, и в контрольной группе – 40,4 % ( $p < 0,001$ ). Средний балл FIS по подшкале физического состояния составил  $22,5 \pm 9,3$ , по психосоциальной подшкале –  $33,4 \pm 16,2$ , в контрольной группе  $12 \pm 8,4$  и  $23 \pm 13,7$  соответственно ( $p < 0,001$ ). При глазной форме миастении усталость выявлена у 45,5 % пациентов, что сопоставимо с распространенностью усталости в группе контроля ( $p = 0,76$ ).

Недостаточное количество сна у пациентов с МГ способствовало повышению уровня физической усталости, что проявлялось в более высоких оценках по шкале FIS (физическая подшкала). Чрезмерная дневная сонливость выявлена у 15,1 % пациентов ( $ESS \geq 11$ ). Среднее значение по шкале ESS составило  $6,8 \pm 3,7$ .

Депрессивные расстройства по шкале BDI установлены у 64,6 %. В частности, было показано, что депрессия была легкой (10–18 баллов) у 30 пациентов (44,1 %), умеренной (19–29 баллов) – у 12 (17,6 %) и тяжелой степени ( $\geq 30$  баллов) – у 2 (2,9 %). Группы пациентов с депрессией и без таковой не отличались по возрасту, полу, тяжести и продолжительности заболевания.

Показатели по шкалам усталости были выше у пациентов с депрессией. Так, средний балл  $FSS \geq 4,0$  был выявлен у 84,1 % с депрессией и у 45,8 % без депрессии ( $p = 0,002$ ).

По всем подшкалам FIS также были выявлены значимые различия. Данные психосоциальной подшкалы FIS у пациентов с депрессией составили  $40 \pm 14,3$  против  $22 \pm 13,9$  балла у пациентов без депрессии ( $p < 0,001$ ), что, по-видимому, демонстрирует самое выраженное различие между этими 2 группами пациентов. Множественный регрессионный анализ подтвердил данные психосоциальной шкалы FIS как независимый предиктор более высокого показателя депрессии (BDI) ( $\beta = 0,626$ ,  $t$ -значение = 6,820,  $p < 0,001$ ).

Результаты по шкале FSS показали более сильную корреляцию с данными соматической подшкалы BDI ( $r = 0,588$ ,  $p < 0,001$ ), чем с показателями когнитивно-аффективной подшкалы BDI ( $r = 0,293$ ,  $p = 0,02$ ). И наоборот, ESS коррелирует только с данными когнитивно-аффективной подшкалы ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,03$ ), но не с показателями соматической подшкалы BDI ( $r = 0,17$ ,  $p = 0,16$ ).

Чрезмерная дневная сонливость оказалась более выраженной у пациентов с МГ и депрессией (22,7 % против 4,2 %,  $p = 0,04$ ).

Пациенты с МГ, перенесшие тимэктомию, имели более низкую распространенность депрессии, чем те, кто получал консервативную терапию (15,9 % против

45,8 %,  $p = 0,01$ ). Однако в исследуемой выборке пациенты с МГ, перенесшие тимэктомию, были моложе в дебюте заболевания ( $30 \pm 12,8$  года против  $40,8 \pm 17,3$  года,  $p = 0,02$ ) и с большей продолжительностью заболевания, чем пациенты, получающие только консервативное лечение ( $10,5 \pm 7,4$  года против  $6,4 \pm 7,4$  года,  $p = 0,05$ ). В этом контексте независимая связь между тимэктомией и более низкими показателями BDI заслуживает особого внимания, поскольку это предполагает возможную роль воспалительных процессов в патогенезе депрессивных симптомов при МГ.

При оценке уровня тревожных расстройств у пациентов с МГ по шкале STAI среднее значение по подшкале ситуационной тревожности составило  $40,4 \pm 10,2$  балла, а по показателю личностной тревожности –  $48,4 \pm 8,7$  балла, что соответствует умеренному и высокому уровню тревожности соответственно. Частота умеренного уровня личностной тревожности (31–44 балла) составила 34,2 % ( $n = 25$ ), ситуативной – 60,3 % ( $n = 44$ ). Высокий уровень личностной тревожности ( $\geq 45$  баллов) был выявлен у 64,4 % ( $n = 47$ ), ситуативной тревожности – у 27,4 % ( $n = 20$ ).

Для проверки гипотезы о влиянии аутоиммунной коморбидности на уровень сонливости, депрессии и утомляемости была выделена группа пациентов с сопутствующей аутоиммунной патологией – 13 пациентов с МГ и аутоиммунным тиреоидитом, 1 из них имел ревматоидный артрит как 3-е аутоиммунное заболевание.

Как показали наши исследования, в группе пациентов с МГ и сопутствующими аутоиммунными заболеваниями по уровню усталости, сонливости и тревожно-депрессивных расстройств не было выявлено статистически значимых различий по сравнению с показателями основной группы.

### Обсуждение

Согласно сведениям ряда исследователей, уровень усталости у пациентов с МГ варьирует от 44 до 89 % [3, 17, 18], однако точное сравнение данных затруднено, поскольку характеристики пациентов и применяемые шкалы утомляемости различались в разных работах. Уровень усталости по шкале FSS (69,9 %) в исследуемой выборке близок к показателям усталости при рассеянном склерозе (53–92 %), однако выше, чем данные об усталости при болезни Паркинсона (59 %), ишемическом инсульте (49 %), глиобластоме (48 %) или черепно-мозговой травме (17 %) [4, 13]. В отечественной популяции больных с МГ в исследовании А.И. Смоллина уровень астении был оценен с помощью субъективной шкалы оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), и в группе пациентов с проведенной тимэктомией средний балл составил 10,2 (8,1; 11,8), тогда как в группе пациентов, получающих консервативное лечение, он достигал 14,6 (13,1; 16,5) [19].

Показатели FSS и FIS (физическая подшкала) у пациентов с МГ увеличивались в зависимости от степени

Клиническая характеристика пациентов с миастенией гравис и группы контроля  
Clinical characteristics of myasthenia gravis patients and control group

Параметр Parameter	Пациенты с МГ (n = 73) MG patients (n = 73)	Группа контроля (n = 230) Control group (n = 230)	p
Возраст Age	45,2 ± 15	44,8 ± 17,4	0,87
Женский пол Female sex	45 (61,6)*	149 (64,8)*	0,68
Индекс массы тела, среднее значение Body mass index, mean score	27,7 ± 7,1	25,8 ± 4,6	0,03
Возраст начала заболевания, лет Age at the disease onset, years	37,2 ± 16,6	—	—
Длительность заболевания, лет Disease duration, years	8 ± 8,7	—	—
Тяжесть МГ по MGFA MG severity according to MGFA			
I	11 (15,1 %)		
IIa	21 (28,8 %)		
IIb	10 (13,7 %)	—	—
IIIa	23 (31,5 %)		
IIIb	7 (9,6 %)		
IVa	1 (1,4 %)		
V	0		
Шкала тяжести усталости (FSS), средний балл Fatigue Severity Scale (FSS), mean score	4,7 ± 1,8	3,6 ± 1,5	<0,001
Число пациентов с клинически значимой усталостью (FSS ≥4,0) Number of patients with clinically significant fatigue (FSS ≥4.0)	51 (69,9)**	93 (40,4)**	<0,001
Шкала усталости (FIS), средний балл Fatigue Impact Scale (FIS), mean score			
когнитивная подшкала cognitive subscale	12,4 ± 8,3	10,6 ± 7,4	0,09
физическая подшкала physical subscale	22,5 ± 9,3	12 ± 8,4	<0,001
психосоциальная подшкала psychosocial subscale	33,4 ± 16,2	23 ± 13,7	<0,001
Пациенты с дефицитом сна (≥2 ч) Patients with the sleep debt (≥2 h)	22 (30,1 %)	82 (35,7 %)	0,48
Шкала сонливости Эпворта (ESS), средний балл Epworth Sleepiness Scale (ESS), mean score	6,8 ± 3,7	6,7 ± 4,1	0,84
Шкала депрессии Бека (BDI) Beck depression inventory (BDI)	n = 68	Опрос не проводился No survey was conducted	—
Средний балл по шкале депрессии Бека (BDI) Beck Depression Inventory Scale mean (BDI)	12 ± 7,9	—	—
Пациенты с легкой депрессией (BDI 10–18 баллов) Patients with the mild depression (BDI 10–18 score)	30 (41 %)	—	—
Пациенты с умеренно тяжелой депрессией (BDI ≥19 баллов) Patients with the moderate-severe depression (BDI ≥19 score)	14 (20,5 %)	—	—

\*В скобках указан процент женщин в выборке пациентов с миастенией гравис и контрольной группе соответственно.  
\*The percentage of women in the sample of patients with myasthenia gravis and the control group respectively.

\*\*В скобках указан процент пациентов с клинически значимой усталостью от числа пациентов с миастенией гравис и контрольной группе соответственно.

\*\*The percentage of patients with clinically significant fatigue from the number of patients with myasthenia gravis and the control group respectively.

**Примечание.** МГ – миастения гравис; MGFA – Американский фонд миастении.

**Note.** MG – myasthenia gravis; MGFA – Myasthenia Gravis Foundation of America.

тяжести заболевания по классификации MGFA. Множественный регрессионный анализ подтвердил более высокую степень тяжести MGFA как независимую величину, связанную с более высокими показателями по шкалам FSS и FIS (физическая подшкала).

Таким образом, в нашем исследовании выявлено, что пациенты с МГ имеют в основном физическую усталость. Это ставит под сомнение результаты предыдущих исследований, в которых сообщается о высокой распространенности когнитивной усталости у пациентов с МГ, что привело к предположениям об участии центральной нервной системы в патогенезе МГ [17, 20]. В отличие от усталости при клинически изолированном синдроме и рассеянном склерозе, которая часто бывает тяжелой на ранних стадиях заболевания, усталость при МГ, по-видимому, зависит от степени выраженности мышечной слабости. В соответствии с недавним предложением о единой таксономии усталости можно было бы утверждать, что развитие физической усталости при МГ, скорее всего, зависит от первичной нервно-мышечной усталости, оцененной по шкалам физической усталости (FSS, FIS, физическая подшкала) в зависимости от тяжести МГ (класс по MGFA), в то время как когнитивная и психосоциальная усталость чаще представляет вторичную, или сопутствующую, усталость [3, 4].

Усталость и депрессия являются частыми сопутствующими синдромами при многих неврологических расстройствах, включая МГ [5, 18]. Полученные нами данные об умеренно тяжелой депрессии у пациентов с МГ (20,5 %) сравнимы с результатами в других работах при оценке по шкале BDI (от 13,6 до 33 %) [19, 21, 22].

В нашем исследовании было установлено, что наличие у пациентов с МГ депрессии статистически значимо приводит к увеличению показателей усталости и дневной сонливости. Также было выявлено, что увеличение степени тяжести МГ по классификации MGFA не приводит к росту числа пациентов с депрессией.

Однако установить, выступает ли усталость проявлением депрессии или симптомом МГ, который способствует развитию депрессии, представляется трудной задачей. Возможно, депрессивные симптомы и усталость имеют общую этиологическую основу, нельзя исключить также их возникновение независимо друг от друга.

Распространенность вторичных аутоиммунных заболеваний при МГ варьирует от 13 до 26 % [23, 24], включая аутоиммунные заболевания щитовидной железы, такие как болезнь Грейвса и Хашимото, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сахарный диабет 1-го типа, которые являются наиболее частыми среди 23 зарегистрированных аутоиммунных сопутствующих заболеваний при МГ [24].

Главной причиной возникновения усталости, сонливости и расстройств настроения при аутоиммунных заболеваниях, по мнению иммунологов, является

нарушение регуляции деятельности иммунной системы с преобладанием провоспалительных реакций, избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, которые инициируют и поддерживают аутоиммунный воспалительный ответ. Цитокины высвобождаются активированными иммунными клетками, взаимодействуют с различными структурами головного мозга, приводя к нарушению продукции нейромедиаторов, таким образом влияя на процессы сна—бодрствования и психоэмоциональное состояние [25].

При сравнении пациентов с МГ, имеющих аутоиммунные сопутствующие заболевания и без таковых, мы не обнаружили различий в показателях по шкалам FSS, FIS, ESS, BDI и STAI. Однако стоит иметь в виду, что пациенты с МГ, имеющие аутоиммунные сопутствующие заболевания, чаще получали терапию ГКС, чем пациенты без аутоиммунных сопутствующих заболеваний (76,9 % против 44,6 %,  $p = 0,035$ ). При этом лечение ГКС не оказывало негативного влияния на утомляемость, не вызывало сонливости и депрессию у пациентов с МГ в исследуемой выборке.

Данные результаты могут указывать на связь между лечением ГКС и отсутствием сонливости и депрессии. Более высокая частота лечения ГКС у пациентов с МГ, имеющих аутоиммунную сопутствующую патологию, может быть главной причиной отсутствия различий в показателях сонливости, усталости, депрессии по сравнению с таковыми у пациентов без аутоиммунной патологии.

Таким образом, при диагностике сонливости, усталости, депрессии у больных с МГ для более точной оценки вклада этого симптомокомплекса в клиническую картину заболевания, а также при проведении дифференциальной диагностики МГ с другими неврологическими заболеваниями необходимо учитывать следующее:

- 1) для пациентов с МГ, имеющих более выраженную тяжесть заболевания, более характерна физическая, но не когнитивная усталость;
- 2) недостаток сна усиливает проявления физической усталости у пациентов с МГ;
- 3) наличие депрессии у пациентов с МГ приводит к повышению всех показателей усталости;
- 4) симптомы депрессии соматического характера у пациентов с МГ усиливают проявления усталости, когнитивно-аффективные проявления депрессии способствуют развитию у них дневной сонливости;
- 5) пациенты с МГ, перенесшие тимэктомию, менее подвержены депрессивным расстройствам по сравнению с пациентами, получающими только консервативную терапию;
- 6) сопутствующая аутоиммунная патология у пациентов с МГ не приводит к увеличению показателей сонливости, депрессии, усталости и тревожности, что, вероятно, может быть связано с большей частотой приема ГКС в данной группе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 256 с. [Sanadze A.G. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 256 p. (In Russ.)].
2. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миастении. Президиум Всероссийского общества неврологов. Москва, 2013. 29 с. [Gusev E.I., Gekht A.B. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Presidium of the All-Russian society of neurologists. Moscow, 2013. 29 p. (In Russ.)].
3. Kluger B.M., Krupp L.B., Enoka R.M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 2013;80(4):409–16. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f07be. PMID: 23339207.
4. Penner I.K., Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol* 2017;13(11):662–75. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.117. PMID: 29027539.
5. Tran C., Bril V., Katzberg H.D., Barnett C. Fatigue is a relevant outcome in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2018;58(2):197–203. DOI: 10.1002/mus.26069. PMID: 29342314.
6. Shinkai K., Ohmori O., Ueda N. et al. A case of myasthenia gravis preceded by major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:116–7. DOI: 10.1176/jnp.13.1.116. PMID: 11207344.
7. Rüegg S.J., Dirnhofer S., Buitrago-Tellez C.H. et al. Life-threatening myasthenia gravis masked by a psychiatric disorder. *Swiss Arch Neurol Psychiatr* 2007;158:150–4. DOI:10.4414/sanp.2007.01850. PMID: 78365098.
8. Martínez-Lapiscina E.H., Erro M.E., Ayuso T., Jericó I. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle Nerve* 2012;46(2):174–80. DOI: 10.1002/mus.23296. PMID: 22806365.
9. Oliveira E.F., Nacif S.R., Urbano J.J. et al. Sleep, lung function, and quality of life in patients with myasthenia gravis: a cross-sectional study. *Neuromuscul Disord* 2017;27:120–7. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.11.015. PMID: 28062220.
10. Quera-Salva M.A., Guilleminault C., Chevret S. et al. Breathing disorders during sleep in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1992;31:86–92. DOI: 10.1002/ana.410310116. PMID: 1543353.
11. Gavrilov Y.V., Alekseeva T.M., Kreis O.A. et al. Depression in myasthenia gravis: a heterogeneous and intriguing entity. *J Neurol* 2020;267(6):1802–11. DOI: 10.1007/s00415-020-09767-7. PMID: 32140868.
12. Krupp L.B., LaRocca N.G., Muir-Nash J., Steinberg A.D. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121–3. DOI: 10.1001/archneur.1989.00520460115022. PMID: 2803071.
13. Valko P.O., Bassetti C.L., Bloch K.E. Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep* 2008;31:1601–7. DOI: 10.1093/sleep/31.11.1601. PMID: 19014080.
14. Fisk J.D., Ritvo P.G., Ross L. et al. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* 1994;18(1):79–83. DOI: 10.1093/clinids/18.supplement\_1.s79. PMID: 8148458.
15. Alekseeva T.M., Gavrilov Y.V., Kreis O.A. et al. Fatigue in patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 2018;265(10):2312–21. DOI: 10.1007/s00415-018-8995-4. PMID: 30099585.
16. Alekseeva T.M., Kreis O.A., Gavrilov Y.V. et al. Impact of autoimmune comorbidity on fatigue, sleepiness and mood in myasthenia gravis. *J Neurol* 2019;266(8):2027–34. DOI: 10.1007/s00415-019-09374-1. PMID: 31115673.
17. Elsaïs A., Wyller V.B., Loge J.H., Kerty E. Fatigue in myasthenia gravis: is it more than muscular weakness? *BMC Neurol* 2013;13:132. DOI: 10.1186/1471-2377-13-132. PMID: 24088269.
18. Hoffmann S., Ramm J., Grittner U. et al. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. *Brain Behav* 2016;6(10):e00538. DOI: 10.1002/brb3.538. PMID: 27781147.
19. Смолина А.И. Миастения: варианты клинического течения, дифференцированное лечение и качество жизни пациентов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2015. 23 с. [Smolin A.I. Myasthenia gravis: variants of the clinical course, differentiated treatment and quality of life of patients: Abstract. dis. ... cand. med. sciences. Irkutsk, 2015. 23 p. (In Russ.)].
20. Jordan B., Schweden T.L.K., Mehl T. et al. Cognitive fatigue in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2017;56:449–57. DOI: 10.1002/mus.25540. PMID: 28033668.
21. Fisher J., Parkinson K., Kothari M.J. Self-reported depressive symptoms in myasthenia gravis. *J Clin Neuromusc Dis* 2003;4:105–8. DOI: 10.1097/00131402-200303000-00001. PMID: 19078699.
22. Suzuki Y., Utsugisawa K., Suzuki S. et al. Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open* 2011;1:e000313. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000313. PMID: 22184587.
23. Christensen P. B., Jensen T. S., Tsiropoulos I. et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A population-based study. *Acta Neurol Scand* 1995;91:192–5. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1995.tb00432.x. PMID: 7793234.
24. 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):121–9. DOI: 10.3109/00207454.2010.539307. PMID: 21142828.
25. Pryce C.R., Fontana A. Depression in Autoimmune Diseases. *Curr Top Behav Neurosci* 2017;31:139–54. DOI: 10.1007/7854\_2016\_7. PMID: 27221625.



**Шкала влияния усталости (FIS)**  
**Fatigue Impact Scale (FIS)**

С помощью нижеприведенных вопросов мы хотели бы выяснить, насколько сильно усталость влияет на Вас в течение последнего месяца, включая сегодняшний день. Прочитайте внимательно каждое утверждение и отметьте крестиком только 1 ответ.

Using the questions below, we would like to find out how much fatigue has affected you over the past month, including today. Read each statement carefully and mark only 1 answer with a cross.

№	Симптомы Symptoms	Никогда Never	Редко Rarely	Иногда Sometimes	Часто Often	Всегда Always
1	У меня снижена умственная работоспособность. I feel less alert.	<input type="checkbox"/>				
2	У меня ощущение, что я стал/а более изолирован/а от социальных контактов. I feel that I am more isolated from social contact.	<input type="checkbox"/>				
3	Я вынужден/а уменьшить нагрузку на работе/другие обязанности. I have to reduce my workload or responsibilities.	<input type="checkbox"/>				
4	Я стал/а более капризным/ой. I am more moody.	<input type="checkbox"/>				
5	Мне сложно сосредоточиться в течение длительного времени. I have difficulty paying attention for a long period.	<input type="checkbox"/>				
6	У меня чувство, что я не могу ясно мыслить. I feel like I cannot think clearly.	<input type="checkbox"/>				
7	Я работаю менее эффективно (как в своей квартире, так и за ее пределами). I work less effectively (this applies to work inside or outside the home).	<input type="checkbox"/>				
8	Приходится больше полагаться на других. I have to rely more on others to help me or do things for me.	<input type="checkbox"/>				
9	Мне сложно строить планы на будущее, так как усталость может помешать это осуществить. I have difficulty planning activities ahead of time.	<input type="checkbox"/>				
10	Мои движения стали более неуклюжими и несогласованными. I am more clumsy and uncoordinated.	<input type="checkbox"/>				
11	Я стал/а забывчивым/ой. I find that I am more forgetful.	<input type="checkbox"/>				
12	Я стал/а более раздражительным/ой и быстро выхожу из себя. I am more irritable and more easily angered.	<input type="checkbox"/>				
13	Я вынужден/а более осторожно распределять физическую нагрузку. I have to be careful about pacing my physical activities.	<input type="checkbox"/>				
14	Я стал/а неохотно участвовать в деятельности, требующей физической нагрузки. I am less motivated to do anything that requires physical effort.	<input type="checkbox"/>				
15	Я стал/а неохотно принимать участие в общественной деятельности. I am less motivated to engage in social activities.	<input type="checkbox"/>				
16	Требуются невероятные усилия, чтобы выйти из дома. My ability to travel outside my home is limited.	<input type="checkbox"/>				
17	Мне стало трудно выдержать физическую нагрузку в течение длительного времени. I have trouble maintaining physical effort for long periods.	<input type="checkbox"/>				

18	Мне трудно принимать решения. I find it difficult to make decisions.	<input type="checkbox"/>				
19	У меня мало социальных контактов за пределами собственного дома. I have few social contacts outside of my own home.	<input type="checkbox"/>				
20	Повседневные дела меня утомляют. Normal day-to-day events are stressful for me.	<input type="checkbox"/>				
21	Я стал/а неохотно делать то, что требует обдумывания. I am less motivated to do anything that requires thinking.	<input type="checkbox"/>				
22	Я избегаю обременительных ситуаций. I avoid situations that are stressful for me.	<input type="checkbox"/>				
23	У меня мышечная слабость. My muscles feel weaker than they should.	<input type="checkbox"/>				
24	Мое физическое самочувствие ухудшилось. My physical discomfort is increased.	<input type="checkbox"/>				
25	Мне трудно обходиться с чем-то новым. I have difficulty dealing with anything new.	<input type="checkbox"/>				
26	Мне стало трудно завершать дела, требующие обдумывания. I am less able to finish tasks that require thinking.	<input type="checkbox"/>				
27	Я чувствую себя не в состоянии удовлетворять запросам окружающих. I feel unable to meet the demands that people place on me.	<input type="checkbox"/>				
28	Мне стало труднее обеспечить финансовую поддержку для себя и своей семьи. I am less able to provide financial support for myself and my family.	<input type="checkbox"/>				
29	У меня снизилась сексуальная активность. I engage in less sexual activity.	<input type="checkbox"/>				
30	Мне трудно сосредоточиться при выполнении какой-либо работы. I find it difficult to organize my thoughts when I am doing things at home or at work.	<input type="checkbox"/>				
31	Я стал/а хуже выполнять работу, требующую физической нагрузки. I am less able to complete tasks that require physical effort.	<input type="checkbox"/>				
32	Меня беспокоит, как другие оценивают мой внешний вид. I worry about how I look to other people.	<input type="checkbox"/>				
33	Мне стало труднее справляться с эмоциональной сферой жизни. I am less able to deal with emotional issues.	<input type="checkbox"/>				
34	У меня ощущение, что я медленно думаю. I feel slowed down in my thinking.	<input type="checkbox"/>				
35	Мне трудно сосредоточиться. I find it hard to concentrate.	<input type="checkbox"/>				
36	Мне сложно полноценно участвовать в семейных мероприятиях. I have difficulty participating fully in family activities.	<input type="checkbox"/>				
37	Я вынужден/а ограничить свою физическую активность. I have to limit my physical activities.	<input type="checkbox"/>				
38	Мне требуются более частые или длительные периоды покоя/отдыха. I require more frequent or longer periods of rest.	<input type="checkbox"/>				
39	Я не в состоянии обеспечить свою семью эмоциональной поддержкой, как хотелось бы. I am not able to provide as much emotional support to my family as I should.	<input type="checkbox"/>				
40	Незначительные трудности кажутся серьезными проблемами. Minor difficulties seem like major difficulties.	<input type="checkbox"/>				

**Оценка результатов:** всегда = 4, часто = 3, иногда = 2, редко = 1, никогда = 0.

*Evaluation of results:* always = 4, often = 3, sometimes = 2, rarely = 1, never = 0.

**Когнитивная подшкала:** вопросы 1, 5, 6, 11, 18, 21, 26, 30, 34, 35 (0–40 баллов).

*Cognitive subscale:* questions 1, 5, 6, 11, 18, 21, 26, 30, 34, 35 (0–40 scores).

**Подшкала физического состояния:** вопросы 10, 13, 14, 17, 23, 24, 31, 32, 37, 38 (0–40 баллов).

*Physical subscale:* 10, 13, 14, 17, 23, 24, 31, 32, 37, 38 (0–40 scores).

**Психосоциальная подшкала:** вопросы 2, 3, 4, 7, 8, 9, 12, 15, 16, 19, 20, 22, 25, 27, 28, 29, 33, 36, 39, 40 (0–80 баллов).

*Psychosocial subscale:* questions 2, 3, 4, 7, 8, 9, 12, 15, 16, 19, 20, 22, 25, 27, 28, 29, 33, 36, 39, 40 (0–80 scores).

**Общий балл:** все вопросы (0–160 баллов).

*Total score:* (0–160 scores).

#### Вклад авторов

О.А. Крейс: обзор публикаций по теме исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных результатов, написание текста рукописи;

Т.М. Алексеева: разработка дизайна исследования, анализ полученных результатов, редактирование текста статьи;

Ю.В. Гаврилов, Ф.О. Валко: разработка дизайна исследования, анализ полученных результатов, написание текста рукописи;

Ю.Валко: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

#### Authors' contributions

O.A. Kreis: literature review, data collection, analysis of the results, writing the manuscript;

T.M. Alekseeva: working on study design, analysis of the results, editing of manuscript;

Y.V. Gavrilov, P.O. Valko: working on study design, analysis of the results, writing the manuscript;

Y. Valko: literature review, working on study design, analysis of the results.

#### ORCID авторов/ORCID authors'

О.А. Крейс/O.A. Kreis: <https://orcid.org/0000-0003-2183-5261>

Т.М. Алексеева/T.M. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>

Ю.В. Гаврилов/Y.V. Gavrilov: <https://orcid.org/0000-0003-1409-7686>

Ф.О. Валко/P.O. Valko: <https://orcid.org/0000-0002-8435-1697>

Ю. Валко/Y. Valko: <https://orcid.org/0000-0002-6147-1960>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

*Financing.* The article was written without sponsorship.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

*Informed consent.* All patients signed an informed consent to participate in the study.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного университета (протокол № 44 от 2012 г.) и локальным этическим комитетом Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (протокол № 12 от 2014 г.).

*Compliance with patient rights and principles of bioethics.* The study protocol was approved by the local ethic committee of the Saint Petersburg State University (protocol 44 dates 2012) and the local ethic committee of the North-Western State Medical University (protocol 12 dates 2014).