Гвищ Т.Г., Куликова С.Л., Лихачев С.А., Осос Е.Л., Галиевская О.В.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Hvishch T., Kulikova S., Likhachev S., Osos E., Haliyeuskaya V.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Течение COVID-19 у пациентов с миастенией

Course of COVID-19 in Patients with the Myasthenia Gravis

Резюме

Введение. Во время пандемии COVID-19 пациенты с нервно-мышечными заболеваниями, особенно с аутоиммунной миастенией (М), могут подвергаться большему риску худших исходов, чем здоровые люди.

Цель. Изучение течения COVID-19 у пациентов с М, установление факторов риска неблагоприятного исхода, а также установление влияния COVID-19 на степень выраженности миастенических симптомов.

Материалы и методы. В исследование ретроспективно были включены 52 пациента с М, которые перенесли инфекцию COVID-19 за период с января 2020 г. по август 2021 г. Критерии включения: 1) подтвержденный диагноз генерализованной М до начала заболевания COVID-19; 2) подтвержденный диагноз COVID-19 методом полимеразной цепной реакции; 3) согласие пациента (родственников пациента в случае его смерти) на обработку данных и интервьюирование; 4) возраст старше 18 лет.

Результаты. Согласно полученным данным легкое течение COVID-19 имели 24 (46%) пациента, среднетяжелое течение было у 17 (33%) человек, тяжелое – у 11 (21%), из которых у 4 (8%) наступил летальный исход. Средний возраст пациентов с летальным исходом составил $52 \pm 5,5$ года. Во время клинических проявлений COVID-19 у 15 (29%) пациентов произошло утяжеление течения М. Установлена достоверная связь между тяжелым течением COVID-19 и такими факторами, как наличие миастенического криза в анамнезе ($p=0,023$), более тяжелое течение М за последний год ($p=0,034$) и ожирение ($p=0,009$). В отношении летального исхода только ожирение ($p=0,034$) явилось неблагоприятным прогностическим признаком. Мы не установили связи между тяжелым течением COVID-19 (в том числе и летальным исходом) и сопутствующей иммуносупрессивной терапией, возрастом пациента, продолжительностью М и числом сопутствующих заболеваний.

Заключение. Наличие миастенического криза в анамнезе, более высокая степень тяжести М и ожирение являются неблагоприятными факторами тяжелого течения COVID-19. Во время инфекционного процесса у каждого 3–4-го пациента произошло нарастание симптомов миастении.

Ключевые слова: COVID-19, иммуносупрессия, миастения, нервно-мышечные заболевания.

Abstract

Introduction. In a time of COVID-19 pandemic the risks of adverse outcomes are higher in neuromuscular disease patients, especially those with autoimmune myasthenia (M), than in healthy people.

Purpose. To study the clinical course of COVID-19 in myasthenia patients, to define risk factors of the adverse outcome, and to determine the influence of COVID-19 on myasthenia symptoms intensity.

Materials and methods. The case history study focuses on 52 M patients who had COVID-19 in January 2020 – August 2021. Eligibility criteria: 1) Generalized myasthenia was confirmed before contracting COVID-19; 2) COVID-19 diagnosis was confirmed with PCR test; 3) Patient's (family members' in case of death of a patient) consent for data processing and interviewing; 4) At least 18 years of age.

Results. Based on the data studied 24 (46%) of patients had mild, 17 (33%) had moderate, and 11 (21%) had a severe course of COVID-19; 4 (8%) cases were fatal. Mean age at death – 52 ± 5.5 . Myasthenia symptoms worsened in 15 (29%) when COVID-19 was clinically present. We found a significant dependency between a severe COVID-19 and history of myasthenic crisis ($p=0.023$), more severe course of M during the last year ($p=0.034$) and obesity ($p=0.009$). Obesity ($p=0.034$) was the only adverse prognosis factor up to lethality. There was no relation found between a severe course of COVID-19 (including lethal cases) and concurrent immunosuppressive treatment, patients age, duration of M and a number of underlying diseases.

Conclusion. A history of myasthenic crisis, higher severity of M and obesity are the adverse factors for a severe course of COVID-19. Myasthenic symptoms were augmented in every 3rd-4th patients at the time of the infection process.

Keywords: COVID-19, immunosuppression, myasthenia gravis, neuromuscular disorders.

■ ВВЕДЕНИЕ

Во время пандемии COVID-19 пациенты с нервно-мышечными заболеваниями, особенно с аутоиммунной миастенией (М), могут подвергаться большему риску худших исходов, чем здоровые люди. Более тяжелое течение COVID-19 может быть связано с иммунодефицитным состоянием, обусловленным сопутствующей иммунотерапией. Также негативное влияние оказывает сопутствующая респираторная и бульбарная мышечная слабость, которые в свою очередь могут дополнительно усугубляться на фоне вирусного заболевания [1, 2]. Вместе с тем, напротив, существует мнение, что принимаемые иммуносупрессивные препараты могут предотвратить неконтролируемый иммунный ответ и снизить риск тяжелой формы COVID-19 [3, 4].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение течения COVID-19 у пациентов с М, установление факторов риска неблагоприятного исхода, а также влияния COVID-19 на степень выраженности миастенических симптомов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование ретроспективно были включены 52 пациента с М, которые перенесли инфекцию COVID-19 за период с января 2020 г. по август 2021 г. Критериями включения были: 1) подтвержденный диагноз генерализованной М до начала заболевания COVID-19; 2) подтвержденный диагноз COVID-19 методом полимеразной цепной реакции; 3) согласие пациента (родственников пациента в случае его смерти) на обработку данных и интервьюирование; 4) возраст старше 18 лет.

Критерии исключения из исследования: 1) наличие изолированной глазной формы МГ; 2) лабораторно (методом ПЦР) не подтвержденный диагноз COVID-19; 3) несогласие пациента или его официальных представителей на участие в исследовании; 4) возраст младше 18 лет.

Клинические проявления М, сведения о сопутствующих заболеваниях, а также информация о течении COVID-19 были получены на основании анализа данных медицинской документации и в результате интервьюирования пациентов (их родственников).

Степени тяжести течения COVID-19 определяли согласно рекомендациям ВОЗ «Клиническое ведение случаев COVID-19 от 27 мая 2020 г.» [5]:

1. Легкое течение заболевания – наличие клинических проявлений, соответствующих определению случая COVID-19 без признаков вирусной пневмонии или гипоксии.
2. Среднетяжелое течение заболевания – имеются клинические признаки пневмонии (лихорадка, кашель, затрудненное и учащенное дыхание), но без признаков тяжелой пневмонии, включая $SpO_2 \geq 90\%$ при дыхании комнатным воздухом.
3. Тяжелое течение заболевания – тяжелая пневмония (лихорадка, кашель, затрудненное и учащенное дыхание) плюс хотя бы один из следующих признаков: частота дыхания ≥ 30 вдохов/мин; тяжелый респираторный дистресс; $SpO_2 < 90\%$ при дыхании комнатным воздухом.

В исследуемую группу вошли 10 (19%) мужчин и 42 (81%) женщины. Средний возраст пациентов составил 51,2 года (от 21 до 80 лет). Средняя продолжительность М до начала инфекции COVID-19 составила $9,5 \pm 6,2$ года (от 1 до 30 лет).

При анализе максимальной степени тяжести М за последний год до начала COVID-19 установлено, что 33 (63%) пациента имели MGFA 2-го класса (легкое течение), 14 (27%) – MGFA 3-го класса (средней степени тяжести), 2 (4%) – MGFA 4-го класса (тяжелое течение), у 1 (2%) человека был миастенический криз (MGFA 5-го класса). Два (4%) пациента не имели клинических проявлений М за последний год. Миастенический криз (МК) в анамнезе за весь период заболевания имели 7 (13,5%) человек. У 14 (27%) пациентов в анамнезе была тимомма.

К моменту появления клинических симптомов COVID-19 пациенты получали следующую терапию по основному заболеванию: только антихолинэстеразные препараты (АХЭП) – 10 (19%) человек, только глюкокортикостероиды (ГКС) – 7 (13,5%), АХЭП и ГКС – 27 (52%), АХЭП, ГКС и цитостатики (ЦС) – 7 (13,5%) человек. Один пациент не получал медикаментозную терапию по М. В группе пациентов, принимающих ЦС, 5 человек получали азатиоприн, 1 – ритуксимаб и 1 – циклоспорин. В случае с ритуксимабом, пациентка заболела спустя один день после завершения его инфузии. Также 1 пациентка получала сопутствующую химиотерапию (капецитабин) по поводу рака толстого кишечника.

Помимо М, сопутствующие заболевания имели 40 (77%) человек из 52: по 1 заболеванию – 11 (21%) человек, по 2 – 15 (29%), по 3 – 11 (21%), по 4 – 2 (4%), 1 (2%) человек имел 5 сопутствующих заболеваний. Структура сопутствующих заболеваний была представлена следующим образом: болезни сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь

сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, артериальная гипертензия) имели 29 (56%) человек, тромбоэмболические события (тромбоэмболия ветвей легочной артерии, тромбозы периферических вен) – 7 (13%), инфаркт мозга – 2 (4%), сахарный диабет – 11 (21%), аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, антифосфолипидный синдром) – 8 (15%), болезни легких (саркоидоз, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) – 6 (12%), болезни желудочно-кишечного тракта (гепатит, язвенная болезнь) – 8 (15%), онкологические заболевания (рак молочной железы, рак шейки матки, рак почки, рак толстого кишечника) – 5 (10%). Избыточный вес имели 28 (54%) человек: у 16 (31%) наблюдалась первая степень ожирения, у 12 (23%) – вторая.

Для обработки данных применяли описательные методы статистики, а также метод логистической регрессии в программе SPSS для установления ассоциации между тяжелым течением COVID-19 / летальным исходом и предполагаемыми факторами риска.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

По степени тяжести клинических проявлений COVID-19 пациенты были распределены следующим образом: легкое течение заболевания было у 24 (46%) пациентов, среднетяжелое течение – у 17 (33%), тяжелое – у 11 (21%), из которых у 4 (8%) наступил летальный исход. Средний возраст пациентов с летальным исходом составил $52 \pm 5,5$ года.

В числе клинических симптомов гипертермию имели 42 (81%) человека, головную боль – 18 (35%), аносмию – 31 (60%), желудочно-кишечные расстройства – 15 (29%), пневмония была диагностирована в 32 (64%) наблюдениях. Нарушение дыхания имели 19 (37%) человек, из которых 12 (23%) нуждались в кислородной поддержке, 1 (2%) – в неинвазивной вентиляции легких, а 6 (12%) – в искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Во время клинических проявлений COVID-19 у 15 (29%) пациентов произошло утяжеление течения М. При этом пациенты, у которых произошло нарастание миастенических симптомов, в 6 (40%) случаях имели легкое течение COVID-19, в 5 (33%) – среднетяжелое, в 4 (27%) – тяжелое.

Пневмония у пациентов с ухудшением М была установлена в 10 (67%) наблюдениях, у 5 (33%) пациентов пневмонии не было. Четыре (27%) человека нуждались в кислородной поддержке, 1 (7%) – в неинвазивной вентиляции легких, 1 (7%) – в искусственной вентиляции легких. У 9 (60%) человек из 15 потребовалось увеличение дозы ГКС, из них у 2 (13%) одновременное увеличение дозы ГКС и внутривенное введение иммуноглобулина человека (ВВИГ), у 1 (7%) пациента для уменьшения симптомов М применяли плазмаферез (ПФ).

Поскольку ухудшение М может быть связано не только с сопутствующим инфекционным процессом, но и с применяемыми лекарственными средствами для лечения COVID-19, нами была отдельно проанализирована группа пациентов, получающих антибактериальные препараты, способные спровоцировать эксацербацию М – азитромицин и кларитромицин. Из 52 пациентов только 9 получали указанные лекарственные средства: 6 – азитромицин и 3 – кларитромицин. Ухудшение течения М наступило у 1 (17%) человека в группе азитромицина, у 2 (67%) в группе кларитромицина.

Спустя 3 месяца из 15 человек, у которых произошло нарастание симптомов М во время COVID-19, у 11 (73%) было отмечено улучшение состояния с восстановлением мышечной силы до прежнего уровня, у 4 (27%) пациентов симптомы слабости сохранились.

Поскольку одним из ведущих симптомов тяжелого течения COVID-19 является дыхательная недостаточность вследствие интерстициальной пневмонии, мышечная слабость, вовлекающая дыхательную мускулатуру, обусловленная сопутствующей М, может способствовать неблагоприятному исходу. Также остается не ясным, какое влияние на исход COVID-19 могут оказывать иммуносупрессивная терапия, получаемая пациентами для компенсации симптомов М, и сопутствующие заболевания.

Для уточнения прогностических факторов тяжелого течения COVID-19 и летального исхода нами была проанализирована связь между различными вариантами исхода заболевания и такими признаками, как пол, возраст, продолжительность заболевания М, максимальная степень тяжести М в течение последнего года, наличие миастенических кризов в анамнезе, наличие тимомы в анамнезе, получаемая терапия ГКС, получаемая терапия иммуносупрессантами, сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, инсульты, сахарный диабет, тромбозы, ожирение, онкологические заболевания, болезни легких и желудочно-кишечного тракта). В табл. 1 и 2 представлена связь между изучаемыми факторами, летальным исходом и тяжелым течением COVID-19 соответственно.

Установлена достоверная ассоциация между тяжелым течением COVID-19 и такими факторами, как наличие миастенического криза в анамнезе ($p=0,023$), более тяжелое течение М за последний год ($p=0,034$) и ожирение ($p=0,009$). В отношении летального исхода только ожирение ($p=0,034$) явилось неблагоприятным прогностическим признаком (табл. 1, 2).

Таблица 1

Связь между изучаемыми факторами и летальным исходом при COVID-19

Table 1
Relationship between the studied factors and mortality in COVID-19

Фактор	ОШ	95% ДИ ОШ	p
Возраст	1,003	0,94–1,07	0,914
Пол	0,69	0,06–7,5	0,762
Продолжительность заболевания	1,004	0,87–1,1	0,953
Наличие миастенического криза в анамнезе	8,6	0,98–75	0,052
Максимальная степень тяжести МГ в течение последнего года	2,7	0,85–8,8	0,093
Наличие тимомы	2,9	0,37–23	0,310
Сопутствующие заболевания	1,2	0,49–2,8	0,699
Ожирение 2-й степени	13,0	1,2–139	0,034*
Иммуносупрессанты	1,95	0,18–22	0,585
Кол-во сопутствующих заболеваний	1,48	0,66–3,3	0,346

Примечания: статистическая значимость различий показателей – * $p<0,05$; ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2
Связь между изучаемыми факторами и тяжелым течением COVID-19

Table 2
Relationship between the studied factors and the severe course of COVID-19

Фактор	ОШ	95% ДИ ОШ	p
Возраст	1,01	0,97–1,06	0,558
Пол	1,09	0,20–6,1	0,921
Продолжительность заболевания	0,98	0,90–1,01	0,753
Наличие миастенического криза в анамнезе	7,2	1,3–39	0,023*
Максимальная степень тяжести МГ в течение последнего года	2,9	1,1–7,5	0,034*
Наличие тимомы	1,7	0,41–7,1	0,457
Сопутствующие заболевания	0,92	0,51–1,7	0,782
Ожирение 2-й степени	7,0	1,6–30	0,009*
Иммуносупрессанты	1,6	0,22–7,5	0,773
Кол-во сопутствующих заболеваний	1,4	0,82–2,4	0,22

Примечания: статистическая значимость различий показателей – * $p < 0,05$; ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

По нашим данным, не выявлена связь между тяжелым течением COVID-19 (в том числе и летальным исходом) и сопутствующей иммуносупрессивной терапией, возрастом пациента, продолжительностью М и числом сопутствующих заболеваний.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Camelo-Filho A.E. et al. ретроспективно проанализировали истории болезней 15 пациентов с М, поступивших с COVID-19 в четыре больницы в Сан-Паулу, Бразилия. Большинство пациентов с М имели тяжелое течение болезни: 87% были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, 73% нуждались в ИВЛ, 30% умерли. Использование ВВИГ и ПФ не утяжеляло течение заболевания [6, 7]. Лучшие результаты лечения отмечены у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию по поводу М [7].

По данным итальянских авторов, изучивших течение заболевания у 13 пациентов с М и COVID-19, был отмечен высокий уровень госпитализации (61,5%) и смертности (30,8%). Более пожилой возраст был связан с более тяжелым течением COVID-19. Класс MGFA в дебюте COVID-19 был одинаковым у умерших пациентов и выживших, в то время как максимальный уровень MGFA за весь период заболевания МГ был значительно выше у умерших пациентов [8].

Французскими исследователями Solé G. et al. проведено многоцентровое ретроспективное наблюдательное когортное исследование. Изучено течение COVID-19 у 34 пациентов с М. К концу периода исследования 28 (82,5%) пациентов вылечились от COVID-19, 1 (2,8%) остался больным, 5 (14,7%) умерли. По результатам исследования установлено, что только высокий класс MGFA ($\geq IV$) до COVID-19 был связан с тяжелым течением и исходом инфекционного процесса. Иммунодепрессанты и кортикостероиды, получаемые пациентами до дебюта инфекции, не оказали влияния на тяжесть COVID-19 [9].

Singh S. et al. описали клинический случай обострения генерализованной МГ в сочетании с COVID-19-ассоциированной пневмонией, потребовавшей проведения ИВЛ через три дня после госпитализации. Пациентка продолжила прием иммуносупрессивных препаратов (микофенолата мофетил), пероральный преднизолон был заменен на внутривенный в стрессовой дозировке, пиридостигмина бромид был отменен из-за риска повышенной бронхиальной секреции, проведено пять сеансов ПФ. Через 14 дней пациентка успешно экстубирована и выписана домой [10].

Rein N. et al. описали трех пациентов с генерализованной серопозитивной МГ, у которых развился COVID-19. Только у одного пациента наблюдалось обострение, которое началось еще до инфицирования, потребовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии с проведением неинвазивной вентиляции легких. Иммуносупрессивная терапия была продолжена во время заражения COVID-19. Один из пациентов получил ВВИГ вместо планового ПФ с хорошей переносимостью [11].

Для изучения особенностей течения COVID-19 у пациентов с миастениями Международной рабочей группой Американской ассоциации по лечению миастении гравис 9 апреля 2020 г. был создан реестр для сбора высококачественной информации о пациентах с М и лабораторно подтвержденным или клинически подозреваемым COVID-19. Неврологи, оказывающие помощь пациентам с М, могут вносить информацию в данный реестр со всего мира. На момент проведения промежуточного анализа (5 октября 2020 г.) был включен 91 пациент. Ухудшение течения М или криз, требующие неотложной терапии (например, ВВИГ, ПФ или повышение дозировки ГК) на фоне COVID-19, были зарегистрированы у 36 из 91 пациента (40%). Полностью выздоровели 39 человек (43%), 22 пациента (24%) умерли [12].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным нами данным, тяжелое течение COVID-19 было отмечено у 11 (21%) пациентов, из которых в 4 (8%) случаях наступил летальный исход. Средний возраст пациентов с летальным исходом составил $52 \pm 5,5$ года. Во время клинических проявлений COVID-19 у 15 (29%) пациентов произошло утяжеление течения М. Нами была установлена достоверная связь между тяжелым течением COVID-19 и такими факторами, как наличие миастенического криза в анамнезе ($p=0,023$), более тяжелое течение М за последний год ($p=0,034$) и ожирение ($p=0,009$). В отношении летального исхода только ожирение ($p=0,034$) явилось неблагоприятным прогностическим признаком. Мы не установили связи между тяжелым течением COVID-19 (в том числе и летальным исходом) и сопутствующей иммуносупрессивной терапией, возрастом пациента, продолжительностью М и числом сопутствующих заболеваний.

В заключение следует представить рекомендации, опубликованные международными рабочими группами по лечению М во время пандемии COVID-19 [13–15]:

1. Пациентам, получающим лечение по поводу М, следует продолжить текущее лечение.
2. Симптоматическая терапия, такая как пиридостигмина бромид, не увеличивает риск инфекции.

3. Прекращение иммуносупрессивной терапии может привести к повышению активности М, поэтому при коррекции терапии лечащие врачи должны учитывать существующие риски (возраст, конкурирующие заболевания).
4. ВВИГ или ПФ не несут дополнительных рисков заражения COVID-19. Проводить терапию следует только у пациентов с обострениями, при этом могут потребоваться дополнительные меры предосторожности из-за необходимости поездки в медицинское учреждение.
5. Необходимо соблюдать строгое социальное дистанцирование, если пациент получает иммуносупрессанты с суточными дозами преднизолона ≥ 20 мг, и использовать альтернативы личным консультациям (например телемедицина), если это клинически целесообразно.
6. При развитии заболевания COVID-19 может возникнуть необходимость в увеличении дозы кортикостероидов. Если течение заболевания тяжелое, может потребоваться временная приостановка текущей иммуносупрессии, особенно при наличии сопутствующих инфекций.
7. Проведение терапии ритуксимабом умеренно повышает риск вирусных инфекций, поэтому пациенты могут быть более восприимчивыми к SARS-CoV-2. Необходимо тщательно оценивать преимущества и риски, по возможности использовать альтернативное лечение.
8. Экспериментальные препараты для лечения COVID-19 (гидроксихлорохин и азитромицин) следует применять с осторожностью, поскольку они могут способствовать ухудшению симптомов миастении.
9. Имеющиеся вакцины не являются живыми и поэтому считаются безопасными для людей с иммуносупрессией. Пока не ясно, смогут ли пациенты, принимающие иммуносупрессанты, выработать хороший иммунный ответ. Пациентам с миастенией на фоне иммуносупрессии, например, стероидов, азатиоприна, микофенолата, метотрексата или циклоспорина, рекомендуется продолжать лечение (до и после вакцинации). Пациенты, которые лечились ритуксимабом, могут быть вакцинированы, но вводить вакцину целесообразно через 3–4 месяца после последней инфузии ритуксимаба и как минимум за 4–6 недель до следующей инфузии.

Вклад авторов: Лихачев С.А., Куликова С.Л. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи; Гвищ Т.Г., Осос Е.Л., Галиевская О.В. – сбор и анализ клинических данных; Гвищ Т.Г. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contribution: Likhachev S., Kulikova S. – development of the concept and design of research and editing of the article; Hvishch T., Osos E., Haliyeuskaya V. – collection and analysis of clinical data; Hvishch T. – review of publications on the topic of the article, writing the text of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Karpova O.V., Udalov Yu.D., Samoilov A.S., Kudryavtsev R.A. Features of the management of patients with impaired neuromuscular transmission against the background of COVID-19. *Clinical observation. Clinical practice.* 2020;11(2).
2. Zanotelli E. Myasthenia Gravis and COVID-19: Clinical Characteristics and Outcomes. *Front Neurol.* 2020 Sep 11;11:1053. doi: 10.3389/fneur.2020.01053.
3. Cajamarca-Baron J., Guavita-Navarro D., Buitrago-Bohorquez J., Gallego-Cardona L., Navas A., Cubides H., Arredondo A.M., Escobar A., Rojas-Villarraga A. SARS-CoV-2 (COVID-19), en pacientes con algún grado de inmunosupresión. *Reumatología Clínica.* 2020 Sep 11.
4. Ramaswamy S.B., Govindarajan R. COVID-19 in refractory myasthenia gravis – a case report of successful outcome. *Journal of Neuromuscular Diseases.* 2020 Jan 1;7(3):361–4.
5. Clinical management of COVID-19 – Interim guidance, 27 May 2020.
6. Anand P., Slama M.C.C., Kaku M., Ong C., Cervantes-Arslanian A.M., Zhou L., David W.S., Guidon A.C. COVID-19 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2020 Aug;62(2):254–258. doi: 10.1002/mus.26918.
7. Camelo-Filho A.E., Silva A., Estephan E.P., Zambon A.A., Mendonça R.H., Souza P.V., Oliveira A.S., Dangoni-Filho I., Pouza A.F., Valerio B.C. Myasthenia gravis and COVID-19: clinical characteristics and outcomes. *Frontiers in neurology.* 2020 Sep 11;11:1053.
8. Cella Arianna. L'infezione da SARS-CoV-2 in una popolazione ligure di pazienti affetti da Miastenia Gravis. (2021).
9. Solé G., Mathis S., Friedman D., Salort-Campana E., Tard C., Bouhour F., Magot A., Annane D., Clair B., Le Masson G., Soulaiges A. Impact of Coronavirus Disease 2019 in a French Cohort of Myasthenia Gravis. *Neurology.* 2021 Apr 20;96(16):e2109–20.
10. Singh S., Govindarajan R. COVID-19 and generalized myasthenia gravis exacerbation: a case report. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2020 Sep;196:106045.
11. Rein N., Haham N., Orenbuch-Harroch E., Romain M., Argov Z., Vaknin-Dembinsky A., Gotkine M. Description of 3 patients with myasthenia gravis and COVID-19. *Journal of the Neurological Sciences.* 2020 Oct 15;417:117053.
12. Muppidi S., Guptill J.T., Jacob S., Li Y., Farrugia M.E., Guidon A.C., Tavee J.O., Kaminski H., Howard J.F., Cutter G., Wiendl H. COVID-19-associated risks and effects in myasthenia gravis (CARE-MG). *The Lancet Neurology.* 2020 Dec 1;19(12):970–1.
13. Jacob S., Muppidi S., Guidon A., Guptill J., Hehir M., Howard J.F., Illa I., Mantegazza R., Murai H., Utsugisawa K., Vissing J. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. *Journal of the neurological sciences.* 2020 May 15;412.
14. Basilico B. Articolo originale: Guida al COVID-19 per pazienti affetti da patologie neurologiche.
15. Solé G., Salort-Campana E., Pereon Y., Stojkovic T., Wahbi K., Cintas P., Adams D., Laforet P., Tiffreau V., Desguerre I., Pisella L.I. Guidance for the care of neuromuscular patients during the COVID-19 pandemic outbreak from the French Rare Health Care for Neuromuscular Diseases Network. *Revue neurologique.* 2020 Jun 1;176(6):507–15.

Подана/Submitted: 03.11.2021

Принята/Accepted: 13.12.2021

Контакты/Contacts: tatianagvishh@gmail.com