

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-90-101>

Стероидная миопатия у пациентов с аутоиммунной миастенией: обзор литературы

С.А. Зайцевская, Н.А. Супонева, К.В. Антонова, Д.А. Гришина, А.М. Нарбут

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Софья Александровна Зайцевская sona-zait@mail.ru

Стероидная миопатия – распространенная лекарственно-индуцированная невоспалительная миопатия, которая возникает у пациентов, длительно принимающих глюкокортикостероиды для лечения различных аутоиммунных, инфекционных и онкологических заболеваний. В неврологической практике преднизолон и другие аналоги по фармакологической группе являются лекарственными средствами первого выбора патогенетической терапии ряда дисиммунных нервно-мышечных заболеваний, включая аутоиммунную миастению. Длительный прием высоких терапевтических доз стероидных препаратов для лечения аутоиммунной миастении приводит как к острому, так и к хроническому развитию индуцированной глюкокортикостероидами проксимальной мышечной слабости и атрофии. Стероидная миопатия наряду с другими нежелательными побочными эффектами терапии глюкокортикостероидами влияет на приверженность пациентов лечению и качество их жизни, поэтому улучшение понимания клинических и диагностических аспектов заболевания, а также совершенствование методов профилактики побочных эффектов являются актуальными и важными направлениями новых исследований. В настоящем обзоре представлены данные мировой литературы о методах диагностики, стратегиях профилактики и лечения стероидной миопатии.

Ключевые слова: стероидная миопатия, аутоиммунная миастения, глюкокортикостероиды**Для цитирования:** Зайцевская С.А., Супонева Н.А., Антонова К.В. и др. Стероидная миопатия у пациентов с аутоиммунной миастенией: обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2024;14(3):90–101.DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-90-101>

Steroid myopathy in patients with myasthenia gravis: a literature review

S.A. Zaytsevskaya, N.A. Suponeva, K.V. Antonova, D.A. Grishina, A.M. Narbut

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Contacts: Sofya Aleksandrovna Zaytsevskaya sona-zait@mail.ru

Steroid myopathy is a common drug-induced non-inflammatory myopathy that affects patients requiring long-term glucocorticoid treatment for various autoimmune, inflammatory and oncological diseases. According to the neurology clinical practice guidelines, non-fluorinated glucocorticoids are the first-line pathogen-directed therapy for a number of dysimmune neuromuscular disorders, including myasthenia gravis. Long-term high-dose steroid treatment regime for myasthenia gravis leads to both acute and chronic development of glucocorticoids-induced proximal muscle weakness and atrophy. Steroid myopathy, along with other undesirable side effects of glucocorticoids therapy, impact health-related quality of life, patient satisfaction and adherence to treatment. Hence, further studies are required to expand our knowledge of clinical evaluation, diagnostic testing and prevention approaches for glucocorticoids-induced myopathy. The aim of this literature review is to analyze existing data on pathogenesis, diagnostic tools and treatment strategies for steroid myopathy.

Keywords: steroid myopathy, myasthenia gravis, glucocorticoids**For citation:** Zaytsevskaya S.A., Suponeva N.A., Antonova K.V. et al. Steroid myopathy in patients with myasthenia gravis: a literature review. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2024;14(3):90–101. (In Russ.).DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-90-101>

Введение

Стероидная миопатия, или глюкокортикостероид-индуцированная миопатия (ГКС-индуцированная миопатия), является наиболее распространенной токсической невоспалительной миопатией, поражающей >60 % пациентов, принимающих преднизолон в дозе >40 мг/сут [1]. Глюкокортикостероиды (ГКС) были введены в клиническую практику в качестве лекарственных средств в 1948 г., и уже через 10 лет, в 1958 г., E.L. Dubois впервые описал 6 случаев развития проксимальной мышечной слабости у пациентов с системной красной волчанкой, получавших триамцинолон [2]. Затем G.T. Perkoff и соавт. в 1959 г. описали похожее развитие мышечной слабости и атрофии у пациентов с гематологическими заболеваниями, принимавших кортизон и преднизолон [3]. Тем не менее, несмотря на риск развития ятрогенной ГКС-индуцированной миопатии наряду с большим спектром других побочных эффектов, ГКС продолжают активно использовать в качестве эффективного и относительно недорогого метода лечения многих системных и аутоиммунных заболеваний, в том числе аутоиммунной миастении. В европейских рекомендациях от 2015 г., американских рекомендациях от 2020 г., японских рекомендациях от 2022 г. и немецких рекомендациях от 2023 г. ГКС в эквивалентной дозе по преднизолону 0,5–1,0 мг/кг является средством первого выбора патогенетической терапии аутоиммунной миастении [4–7]. При этом хронический рекуррентный характер течения аутоиммунной миастении предполагает длительный, в части случаев многолетний, прием ГКС с целью эффективного достижения и поддержания ремиссии заболевания. Однако за более чем 70-летнюю историю применения терапии ГКС не разработаны общепринятые клинические рекомендации по медикаментозной и/или физиотерапевтической профилактике и лечению ГКС-индуцированной миопатии. Единственным доказанно эффективным способом купирования симптомов стероидной миопатии является модификация схемы терапии: замена фторированных на группу нефторированных препаратов ГКС, уменьшение дозы приема ГКС <10 мг/сут, применение альтернативных схем лечения (например, чередование «высокой» и «низкой» доз препаратов или режим приема ГКС через день) и, наконец, полное прекращение приема ГКС. Тем не менее снижение дозы или отмена ГКС представляет собой нелегкую задачу в реальной клинической практике ввиду отсутствия в ряде случаев альтернативных, сопоставимых по эффективности и себестоимости методов лечения основного заболевания [8].

Эпидемиология

Данные о встречаемости и распространенности стероидной миопатии представлены ограниченным количеством небольших одноцентровых исследований. В одной из первых работ S. Woyner и соавт. (1985) было

продемонстрировано, что у 64 % (16 из 25) пациентов с астмой, принимавших преднизолон в дозе >40 мг/сут от 2–3 мес до нескольких лет, снижалась сила проксимальной группы мышц ног. В данном исследовании было также отмечено, что признаки миопатии в ряде случаев наблюдались при приеме преднизолона в дозе 30 мг/сут, но у большинства пациентов мышечная сила оставалась сохранной вплоть до достижения дозы 40 мг/сут [1]. В работе T.T. Batchelor и соавт. (1997) были получены схожие результаты: в 60 % (9 из 15) случаев наблюдалось развитие миопатии на фоне приема дексаметазона от 16 до 100 мг/сут по поводу онкологических заболеваний. При этом авторы отметили, что признаки мышечной слабости отмечались в течение первых 15 дней приема дексаметазона [9]. Интерпретация полученных результатов в этих работах ограничена ввиду отсутствия данных по расчету указанных доз ГКС на массу тела пациентов, большого ранжирования возраста пациентов, не позволяющего исключить саркопению, а также отсутствия объективных данных об объеме физической активности пациентов как до, так и на фоне приема ГКС, т.е. не исключена мышечная слабость «от бездействия». Позже, в метаанализе K. Wu и соавт. (2022), в который были включены 9 исследований и суммарно 205 пациентов (средний возраст $52,6 \pm 13,0$ года) со стероидной миопатией на фоне ГКС-зависимой астмы, было показано, что данные о «миопатических» дозах ГКС и сроках возникновения стероидной миопатии противоречивы [10]. В одних исследованиях, включенных в этот метаанализ, длительность приема ГКС до возникновения стероидной миопатии не была указана, в других работах пациенты были включены в исследование через год приема терапии, и только в 1 работе описано возникновение мышечной слабости через 2 мес приема ГКС [10]. Одним из основных камней преткновения остается отсутствие регламентированного подхода к подсчету доз ГКС, а также игнорирование регламентированных принятых стандартов по определению понятий «высокая» и «низкая» дозы ГКС. Еще в 2002 г. благодаря работе комитета EULAR по международным клиническим исследованиям был достигнут консенсус по номенклатуре доз ГКС: в качестве «низкой» дозы ГКС, которую можно принимать длительно в поддерживающем режиме без риска развития выраженных побочных эффектов, была установлена доза стероидного препарата в эквивалентной дозе по преднизолону <7,5 мг/сут; в качестве «средней» дозы, которая может привести к выраженным побочным эффектам при длительном применении, была установлена доза стероидного препарата в эквивалентной дозе по преднизолону >7,5 и <30 мг/сут, а в качестве «высокой» и «очень высокой» доз, которые не рекомендованы для длительного применения, — от 30 до 100 и >100 мг/сут соответственно [11]. Однако во многих клинических исследованиях и систематических обзорах дозы преднизолона >7,5; 10 и 20 мг/сут

обозначались как «высокие» [10, 12–14]. Кроме того, в большинстве работ, в том числе в консенсусе EULAR, при расчете доз не учитывается масса тела пациента. Тем не менее считается, что среднесуточная доза стероидного препарата в эквивалентной дозе по преднизолону >10 мг/сут может быть ассоциирована с развитием ГКС-индуцированной мышечной атрофии [12] и, соответственно, может быть расценена как «высокая» в отношении риска возникновения стероидной миопатии [10]. В метаанализе К. Wu и соавт. (2022) было также подчеркнуто, что миопатия чаще возникает при применении фторированных ГКС (например, дексаметазона), однако класс ГКС теряет свое прогностическое значение в отношении развития миопатии при назначении очень высоких доз ГКС (160–200 мг метилпреднизолона или 200–250 мг преднизолона) [10]. Достоверная встречаемость стероидной миопатии среди пациентов с аутоиммунной миастенией неизвестна. Тем не менее в исследовании J. Zamecnik и соавт. (2009) с участием 207 пациентов с аутоиммунной миастенией в 35 (16,9 %) случаях были верифицированы характерные для стероидной миопатии патоморфологические изменения по данным биопсии мышц, которые при этом не сопровождались клинической картиной миопатии [15].

Более масштабные эпидемиологические исследования проводились среди пациентов с эндогенным гиперкортицизмом при болезни и синдроме Кушинга (СК), в которых также была показана широкая распространенность стероидной миопатии. Среди 195 взрослых пациентов, входящих в немецкий регистр СК, было зафиксировано снижение мышечной силы в 30 % случаев при оценке силы хвата кистей с помощью динамометра и в 50 % случаев по результатам теста «подъем со стула» (chair rising test) [16]. По данным работы M.J. Bolland и соавт. (2011), у 41,6 % пациентов, наблюдавшихся в 4 основных эндокринологических центрах Новой Зеландии, была диагностирована проксимальная миопатия как осложнение СК [17]. В итальянском мультицентровом исследовании с участием 280 пациентов было отмечено, что мышечная атрофия чаще встречается у женщин с СК (64 % против 45 %) [18].

Патогенез

Гомеостаз скелетной мышечной ткани обеспечивается благодаря координированной работе ферментов, ответственных за гипертрофический, или анаболический, путь, увеличивающий синтез структурных белков (серин-треониновая тирозинкиназа (serine/threonine tyrosine kinase, AKT), мишень рапамицина млекопитающих (protein kinase mammalian target of rapamycin, mTOR), рибосомный белок киназы S6 (p70S6k)), и атрофический, или катаболический, путь, приводящий, соответственно, к разрушению структурных белков (транскрипционные факторы семейства Fox (forkhead transcription factors, FOXO), белки семейства F-бокс (MAFbx или атрогин 1) и мышечно-специ-

фический белок RING-finger-1 (muscle-specific RING-finger protein 1, MuRF-1)) [19]. Считается, что стероидная миопатия является следствием ускорения катаболических процессов и одновременного торможения анаболических процессов в скелетных мышцах [14]. В экспериментальных работах на мышечных моделях и клеточных линиях было показано, что дексаметазон ингибирует синтез белков и увеличивает катаболизм белков за счет изменения экспрессии генов соответствующих белковых продуктов гипертрофического (AKT, mTOR, p70S6k) и атрофического путей (FOXO, MuRF-1, MAFbx) [20–23]. Ферменты атрофического пути приводят, в свою очередь, к активации убиквитинных протеасом и лизосомальных систем, которые участвуют в протеолизе миоцитов. Кроме того, ГКС обуславливают атрофию мышц за счет соответствующих изменений синтеза факторов роста в мышечной ткани, таких как инсулиноподобный фактор роста 1 (анаболический фактор роста) и миостатин (катаболический фактор роста) [19]. При этом в исследовании A. Farri и соавт. (2019) было отмечено, что различные ГКС вызывают разрушение скелетной мускулатуры, влияя на разные сигнальные механизмы [24]. Наконец, нельзя исключить, что степень мышечной атрофии и модуляция экспрессии генов и продукции атрофических и гипертрофических белков, индуцированная лечением ГКС, могут различаться в зависимости от основного заболевания.

Патоморфологическая картина

По данным патоморфологических исследований, у пациентов с хронической стероидной миопатией выявляются характерные изменения в виде атрофии мышечных волокон II типа, особенно быстросокращающихся волокон IIX и IIV типов, без признаков воспалительных изменений, некроза или регенерации [25]. По данным электронной микроскопии, в затронутых волокнах обнаруживаются отложения гранул гликогена и вакуолей между мышечными волокнами, избирательная потеря толстых миофиламентов на фоне сохраненных тонких актиновых филаментов и Z-линий, накопление липофусцина, увеличение размеров митохондрий и их агрегация под сарколеммой и между миофибриллами [26–31]. К другим патогистологическим признакам, зафиксированным на животной модели стероидной миопатии, относится увеличение экстрацеллюлярного пространства, которое считается прямым следствием атрофии мышечных волокон [32]. При остром течении заболевания возможен очаговый и диффузный некроз всех типов мышечных волокон [33]. Вовлечение мышечных волокон I типа было описано только в единичных клинических случаях [34], а также отмечено в исследовании A. Farri и соавт. (2019) на мышечных моделях на фоне применения низких доз дефлазакорта и дексаметазона [24]. В целом выраженность изменений, вероятнее всего, коррелирует с изначальным уровнем

физической подготовки, активности и нутритивным статусом пациента, а также с режимом дозирования ГКС [35]. Более того, патогистологическая картина не является специфической: похожие изменения выявляются при саркопении и миопатии, ассоциированной с хроническими заболеваниями [36, 37]. В уже упомянутом исследовании J. Zamesnik и соавт. (2009) у пациентов с аутоиммунной миастенией со средним возрастом $37,1 \pm 13,0$ года, принимающих ГКС, была также верифицирована атрофия волокон II типа, особенно в волокнах подтипа IIВ. Авторы показали, что наличие и выраженность атрофии не были связаны с длительностью и тяжестью аутоиммунной миастении, а также с возрастом пациентов, однако прослеживалась значимая корреляция с длительностью лечения и дозой ГКС. Атрофия мышечных волокон II типа была расценена как неблагоприятный прогностический фактор, так как этой группе пациентов требовалось больше времени для достижения состояния ремиссии основного заболевания после тимэктомии [15]. Авторы сделали вывод о том, что выявленные морфологические изменения, которые также описаны в более ранних исследованиях [38–40], вероятно, являются ГКС-индуцированными, а не ассоциированными с аутоиммунной миастенией [15]. Тем не менее данное умозаключение требует дальнейших подтверждений. Так, в работе S. Martignago и соавт. (2009) была верифицирована атрофия мышечных волокон II типа у пациентов с аутоиммунной миастенией с наличием антител к ацетилхолиновым рецепторам до начала терапии ГКС [41]. Авторы, однако, не учитывали возможное влияние саркопении: у 6 из 7 пациентов возраст на момент проведения биопсии был больше 70 лет [41]. В целом проведенные исследования подчеркивают неспецифичность выявляемых изменений у пациентов со стероидной миопатией и необходимость анализа большого количества дополнительных факторов, которые могут исказить результаты проведенного морфологического исследования.

Клиническая картина и особенности течения

В классическом представлении ГКС-индуцированная миопатия является хроническим, медленно прогрессирующим заболеванием с характерным для многих приобретенных и наследственных миопатий проксимальным паттерном распределения мышечной слабости [42]. Клиническая картина экзогенной стероидной миопатии не отличается от таковой миопатии при эндогенном синдроме гиперкортицизма. Мышечная слабость развивается незаметно с большим вовлечением нижних конечностей и обычно не сопровождается болевым синдромом и мышечной скованностью [26, 34, 43–45]. Позже присоединяется гипотрофия паретичных мышц, при этом дистальные мышечные группы конечностей поражаются значительно реже [1]. Для хронического течения заболевания не характерно вовлечение в патологический процесс мышц, иннервируемых череп-

ными нервами, а также сфинктерного аппарата, обеспечивающего работу органов малого таза [1, 46]. В немногочисленных обзорах приведены различные прогностические факторы развития стероидной миопатии [8, 47], которые, однако, не подвергались статистическому анализу в крупных исследованиях и в настоящее время являются только предположениями. Ряд авторов считают, что наибольшему риску развития стероидной миопатии подвержены пожилые люди и пациенты, страдающие онкологическими заболеваниями и заболеваниями, которые сопровождаются развитием дыхательных нарушений, такими как, например, аутоиммунная миастения или астма [8, 42]. Кроме того, отрицательный азотистый баланс, возникающий при недостаточном употреблении белковых продуктов, а также низкий уровень физической активности являются дополнительными факторами, которые, вероятно, могут усугубить течение стероидной миопатии [8, 42]. Метаанализов и крупных исследований, посвященных факторам риска, особенностям клинической картины у пациентов с аутоиммунной миастенией, не проводилось.

Острая стероидная миопатия, согласно данным литературы, встречается намного реже хронической формы заболевания: документировано <20 клинических случаев [48]. В ранних работах острая ГКС-индуцированная мышечная слабость описывалась в основном у пациентов с астматическим статусом, находившихся на искусственной вентиляции легких в отделении интенсивной терапии и получавших высокие дозы внутривенных ГКС [33, 49–51]. В метаанализе M. Hara и соавт. (2018) впервые были даны общие характеристики острой стероидной миопатии у амбулаторных пациентов на основании 16 клинических случаев [48]. Было показано, что течение заболевания является достаточно непредсказуемым, так как его развитие не зависит от дозы, способа введения, длительности лечения и класса ГКС. Время развития симптомов варьирует от 1 ч до 14 дней. Для острой ГКС-индуцированной миопатии характерно проксимальное распределение мышечной слабости с большим вовлечением нижних конечностей, однако не исключено крайне тяжелое течение с развитием дыхательных и бульбарных нарушений. Общей особенностью во всех клинических случаях является полный регресс симптомов или значительное улучшение после отмены ГКС [48]. Развитие острой стероидной миопатии у пациентов с аутоиммунной миастенией представлено в литературе только в единичных клинических случаях [30, 52–54]. Намного чаще описывается кратковременное ухудшение течения миастении в первые дни или недели приема ГКС, которое может быть похожим клинически на миопатию. В метаанализе I. Lotan и соавт. (2021) было подсчитано, что риск кратковременного увеличения степени тяжести аутоиммунной миастении составляет в целом 33 % [54]. На основании рассмотренных в метаанализе исследо-

ваний было показано, что обострение симптомов аутоиммунной миастении наблюдается в период от 12 ч до 21 дня от начала лечения (в среднем 4–6 дней), продолжительность ухудшения варьирует от 1 ч до 21 дня (в среднем 3–6 дней). К факторам риска ухудшения течения аутоиммунной миастении на фоне приема ГКС были отнесены бульбарные симптомы, генерализованная форма заболевания, пожилой возраст, наличие тимомы, начало лечения с высоких доз ГКС [54]. Основным отличием острой ГКС-индуцированной миопатии является продолжающееся нарастание тяжести симптомов мышечной слабости вплоть до полного прекращения терапии ГКС. Так, в работе B. Vallet и соавт. (1992) было описано развитие острой выраженной дыхательной недостаточности, слабости и атрофии мышц конечностей у пациентки с аутоиммунной миастенией после 2 лет лечения преднизолоном в дозе 40 мг/сут. Изначальное предположение о наличии миастенического криза не подтвердилось ввиду прогрессирующего ухудшения состояния после проведения курса плазмафереза с последующим введением преднизолона. Только после полной отмены терапии ГКС был достигнут регресс симптомов [30]. В клиническом случае, описанном M. Naran и соавт. (2018), также отмечено, что у пациентов с острой стероидной миопатией в анамнезе может наблюдаться рецидивирующее течение миопатии при повторном назначении ГКС даже в низких дозах [48].

Лабораторные и инструментальные методы диагностики

Надежных и широкодоступных лабораторных маркеров стероидной миопатии не выявлено [55]. Уровни креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы обычно сохраняются в пределах нормативных значений, в том числе у пациентов с острой формой заболевания [48]. Тем не менее в работе M.A. Minetto и соавт. (2011) было показано, что уровни креатинфосфокиназы и миоглобина плазмы крови значительно снижены у пациентов с болезнью Кушинга по сравнению со здоровыми добровольцами [56]. В исследовании N. Yoshikawa и соавт. (2021) продемонстрировано снижение уровня аминокислот с разветвленными боковыми цепями (лейцин, валин, изолейцин), а также аланина, аспартата и глутамата в моче и сыворотке крови у пациентов, длительно принимающих ГКС. При этом по сравнению с контрольными значениями до начала терапии ГКС только уровень аминокислот с разветвленными боковыми цепями был достоверно снижен. Однако ниже лабораторных референсных значений снизился только уровень аспартата в сыворотке крови [57].

В настоящее время не утверждены рекомендации по применению каких-либо инструментальных методов для диагностики стероидной миопатии. Часть авторов сходятся во мнении о том, что данные игольчатой электромиографии (иЭМГ) пораженных мышц не-

информативны на ранних стадиях заболевания, так как в анализ морфологии потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) во время произвольного сокращения в первую очередь включаются ранние рекрутированные моторные единицы, которые состоят из мышечных волокон I типа. Мышечные волокна II типа вовлекаются позже по мере увеличения силы сокращения, но их изолированный анализ невозможен из-за того, что происходит электрофизиологическая суммация ПДЕ от мышечных волокон I и II типа в единые ПДЕ. Соответственно, миопатический паттерн по данным иЭМГ может появляться только при тяжелом и/или длительном течении заболевания, когда патологический процесс уже затрагивает волокна I типа [35]. Так, в мета-анализе K. Wu и соавт. (2022) было показано, что у пациентов со стероидной миопатией на фоне крайне тяжелой астмы выявляются характерные для первично-мышечного заболевания изменения по данным иЭМГ [10]. В работе M.A. Minetto и соавт. (2011) с участием пациентов с болезнью Кушинга со средним катамнезом заболевания 15 лет показано, что длительность ПДЕ в медиальной широкой мышце бедра была снижена в среднем на 23 % по сравнению с референсными значениями [56]. У пациентов со стероидной миопатией, развившейся на фоне лечения аутоиммунной миастенией, данные иЭМГ оказываются неоднозначными. С одной стороны, в отдельных клинических случаях описаны снижение длительности и уменьшение амплитуды ПДЕ, уплотнение паттерна рекрутирования двигательных единиц, а также полифазные волны [31, 32]. С другой стороны, в исследовании J. Zamesnik и соавт. (2009) среди 35 пациентов с верифицированной атрофией волокон II типа по данным биопсии не было зафиксировано изменений при выполнении иЭМГ [15]. Кроме того, у пациентов с заболеваниями нервно-мышечного синапса следует учитывать ряд особенностей при выполнении иЭМГ: в клинически пораженных мышцах может наблюдаться феномен нестабильности, или «колебания» (“jiggle”), ПДЕ в виде ежесекундных амплитудных и/или конфигурационных изменений, что может приводить к неправильной интерпретации результатов исследования [58, 59]. Нестабильность ПДЕ обусловлена ежесекундным изменением количества и десинхронизацией потенциалов действия мышечных волокон, возникающих в результате нарушения нервно-мышечной передачи на уровне синапса [59]. Более того, в работах как зарубежных, так и отечественных авторов фигурирует понятие «миастеническая миопатия», которая описана у пациентов с тимомой, с поздним началом аутоиммунной миастении, ассоциированной с антителами к титину и рианодиновым рецепторам саркоплазматического ретикула, а также у пациентов с аутоиммунной миастенией, ассоциированной с антителами к специфической мышечной тирозинкиназе [60–62]. В исследовании F. Somnier и соавт. (1999) у 40 % пациентов, которым ранее

не проводилась гормональная терапия, было выявлено снижение длительности ПДЕ без признаков спонтанной активности, которое при этом не было ассоциировано с выраженностью декремента моторного ответа при низкочастотной стимуляции по данным стимуляционной электронейромиографии [60]. В работе А.Г. Санадзе и соавт. (2007) было также показано, что минимальная длительность ПДЕ у данных пациентов не изменяется после коррекции синаптических нарушений введением прозерина [61].

К дополнительному фактору, ограничивающему чувствительность иЭМГ, была отнесена особенность распределения мышечных волокон: в работах J. Lexell и соавт. (1983) было продемонстрировано, что в глубоких слоях мышц, которые оцениваются при выполнении иЭМГ, распределены преимущественно мышечные волокна I типа, в то время как волокна II типа расположены поверхностно [63]. М.А. Minetto и соавт. высказали предположение о том, что поверхностная, или кожная, электронейромиография может быть более чувствительным методом диагностики стероидной миопатии [56, 64]. С помощью поверхностной электронейромиографии через массивы микроэлектродов высокой плотности можно не только непосредственно регистрировать произвольную электрическую активность различной продолжительности и силы в виде ПДЕ мышечных волокон как I, так и II типов, но и оценивать пространственно-временные параметры, такие как скорость проводимости мышечных волокон (muscle fiber conduction velocity, MFCV), т.е. скорость распространения потенциала действия вдоль мышечного волокна. Альтерация MFCV визуализируется в виде изменения длительности и форм волн ПДЕ и рассчитывается с помощью специальных математических формул [65]. В работах М.А. Minetto и соавт. (2010, 2011) было показано, что как у здоровых добровольцев, получавших короткий курс дексаметазона 8 мг/сут в течение 1 нед, так и у пациентов с длительным течением болезни Кушинга регистрируется значимое снижение скорости проводимости мышечных волокон по сравнению с группами контроля. В случае здоровых добровольцев изменение данного показателя было расценено как нарушение проницаемости сарколеммы, обусловленное ГКС-зависимым снижением функции белков, регулирующих транссарколеммальный электролитный баланс. В отношении эндогенной или экзогенной хронической стероидной миопатии снижение MFCV также может быть связано с уменьшением количества и диаметра быстро сокращающихся волокон II типа [56, 64]. Однако, как было уже отмечено М.А. Minetto и соавт. и показано в исследовании Р. Blijham и соавт. (2006), метод обладает низкой специфичностью и поэтому не может быть рекомендован для диагностики стероидной миопатии в клинической практике, так как схожие изменения регистрируются при разных нервно-мышечных заболеваниях [35, 66].

Данные по специфичности и чувствительности других нейровизуализационных методов диагностики стероидной миопатии также ограничены и зачастую противоречивы. Например, методы измерения мышечной массы с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и оценки мышечной массы с помощью биоэлектрического импедансного анализа подвергались критике в исследовании S. Kemink и соавт. (1999) ввиду погрешности в измерениях у данной категории пациентов, объясняемой увеличением объема внеклеточной жидкости [67]. Однако в более позднем исследовании О. Hosono и соавт. (2015) было показано, что индекс скелетных мышц всего тела, измеренный с помощью сегментарного мультисекторного биоимпедансного анализа, достоверно коррелировал с площадью поперечного сечения мышц середины бедра по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии и отрицательно коррелировал с получаемой дозой ГКС [68]. В качестве альтернативы рассматривают применение эластографии сдвиговой волной (shear-wave elastography, SWE), позволяющей измерить уровень жесткости тканей [35]. Потенциально информативными и относительно доступными методами диагностики стероидной миопатии считаются ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография пораженных мышц. Так, исследование М.Г. Martucci и соавт. (2019) продемонстрировало значимое повышение эхогенности мышц по данным количественного ультразвукового исследования у пациентов, получавших дексаметазон по поводу новообразований головного мозга, по сравнению со здоровыми добровольцами. Изменения коррелировали с продолжительностью терапии дексаметазоном и наиболее выражено наблюдались в передней большеберцовой мышце, несмотря на то что проксимальная группа мышц нижних конечностей больше вовлекается клинически и содержит большее количество волокон II типа [69]. В работе М.А. Minetto и соавт. (2018) у пациентов с болезнью Кушинга также отмечено повышение эхогенности в передней большеберцовой мышце, латеральной широкой мышце бедра и медиальной головке икроножной мышцы [70]. Относительно чувствительности и специфичности изменений на томограмме при стероидной миопатии известно немного. В работе М. Nataka и соавт. (2006) было количественно подсчитано значимое удлинение времени релаксации T2 в икроножных мышцах как на животной модели стероидной миопатии, так и у пациентов, принимавших преднизолон от 3 мес. Этот параметр достоверно коррелировал с уменьшением диаметра мышечных волокон II типа и увеличением экстрацеллюлярного пространства по данным биопсии икроножных мышц на животной модели стероидной миопатии. Однако в исследовании участвовали всего лишь 3 пациента и 11 здоровых добровольцев [32]. В более позднем исследовании О. Hosono и соавт. (2015), которое уже

упомянуто выше, были получены значимые изменения площади поперечного сечения мышц середины бедра по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии до и после лечения ГКС у 7 пациентов с различными ревматологическими заболеваниями [68]. Тем не менее требуются дополнительные исследования по изучению специфичности и чувствительности данных методов диагностики для оценки возможности их использования в качестве предикторов стероидной миопатии, а также для контроля осложнений и коррекции терапии ГКС.

Профилактика и методы лечения стероидной миопатии

Единственным доказанно эффективным методом лечения ГКС-индуцированной миопатии является уменьшение дозы приема ГКС <10 мг/сут или полное прекращение терапии, особенно в случае острой миопатии. Увеличение мышечной силы обычно наблюдается в течение 3–4 нед после прекращения приема ГКС. Кроме того, замена фторированных ГКС на группу нефторированных препаратов, а также применение альтернативных схем лечения (например, чередование «большой» и «малой» доз препаратов или режим приема через день) могут снизить выраженность симптомов [8, 48]. Очевидно, что такая стратегия лечения стероидной миопатии может негативно сказываться на терапии основного заболевания, поэтому требуется поиск других доказанных методов профилактики и купирования симптомов мышечной слабости.

Физическая терапия является одним из основных методов профилактики стероидной миопатии. Считается, что физическая нагрузка может модулировать гомеостаз скелетных мышц за счет снижения экспрессии генов и продукции белков атрофического пути и/или за счет увеличения экспрессии генов и продукции белков гипертрофического пути [19]. Метаанализ А. Macedo и соавт. (2023), включивший 7 исследований за период с 1989 по 2016 г., изучавших влияние физических упражнений на профилактику ГКС-индуцированной мышечной атрофии на мышинных моделях, продемонстрировал эффективность регулярных аэробных тренировок (беговая дорожка) и силовых нагрузок (тренажер «вертикальная лестница») [19]. Работа K.R. Dunlap и соавт. (2023) на мышинной модели подтвердила, что силовые тренировки снижают выраженность мышечной атрофии за счет усиления анаболической активности, особенно на начальном этапе терапии ГКС [71]. Проведено ограниченное количество исследований по влиянию физической активности на профилактику ГКС-индуцированной миопатии с участием пациентов, получавших терапию ГКС. Работы R.W. Braith и соавт. (1998), F.F. Horber и соавт. (1985), T. LaPier и соавт. (1997) показали, что аэробные нагрузки и силовые упражнения предотвращают развитие мышечной слабости у пациентов, получающих терапию ГКС в средних дозах (13 ± 3 мг/сут) [72–74]. Един-

ственное исследование по влиянию физических нагрузок на течение стероидной миопатии у пациентов, принимающих ГКС в дозах 0,5–1,5 мг/кг/массы тела, проведено в 2021 г. M. Nagashima и соавт.; это проспективное обсервационное одноцентровое когортное исследование включало 35 пациентов с различными заболеваниями соединительной ткани (средняя доза ГКС в начале исследования 41 ± 9 мг/сут, в конце исследования – 28 ± 6 мг/сут). Несмотря на физические нагрузки, потеря мышечной массы была обнаружена у 26 (74,3 %) из 35 пациентов, мышечная слабость – у 27 (77,1 %) из 35 пациентов. Однако результаты работы показали, что физическая нагрузка (занятия на велотренажере и силовые упражнения) снижает выраженность потери мышечной массы по данным биоимпедансного анализа и мышечной силы по данным динамометрии по сравнению с предыдущими исследованиями, где проводилась биоимпедансометрия и оценивалась мышечная сила у пациентов, получавших терапию ГКС в дозах 0,5–1,5 мг/кг/массы тела и не занимавшихся физической нагрузкой [14].

Медикаментозные методы терапии ГКС-индуцированной миопатии не разработаны. Тем не менее известно о некоторых молекулярных соединениях, которые могут использоваться в качестве терапии. Учитывая отрицательное влияние ГКС на баланс гипертрофического и атрофического путей метаболизма структурных белков в скелетных мышцах, самым простым и, тем не менее, важным шагом профилактики миопатии является поддержание нормального нутритивного статуса и мышечного анаболизма за счет адекватного потребления белковых продуктов с пищей, хотя в настоящее время нет исследований, изучавших непосредственный терапевтический потенциал увеличения суточного потребления протеина в этой группе населения. В рекомендациях 2022 г. Британского общества ревматологов по режиму питания для пациентов, находящихся на длительной терапии ГКС, предлагается суточный прием белка, рассчитанный для пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, который составляет 1,0–1,5 г/кг/сут [13]. В настоящее время проводятся исследования, посвященные медикаментозной терапии ГКС-индуцированной миопатии, в том числе с использованием незаменимых аминокислот с разветвленными боковыми цепями (branched-chain amino acids, BCAA), к которым относится валин, лейцин и изолейцин [75], натуральных антиоксидантов (морин) [76], препаратов, применяемых в нетрадиционной китайской медицине (экстракт хризантемы Завадского) [77], и новых синтезированных молекул (супрамолекулярные нановолокна/гидрогель, имитирующие инсулиноподобный фактор роста I типа) [78]. Например, работа H. Chen и соавт. (2021) продемонстрировала эффективность тауроурсодезоксихолевой кислоты (tauroursodeoxycholic acid, TUDCA) на мышинной модели стероидной миопатии. Было отмечено, что

TUDCA снижает выраженность мышечной слабости и атрофии скелетных мышц за счет модификации миогенной дифференцировки, увеличения синтеза белка и ингибирования апоптоза скелетных мышц [79]. Было также показано позитивное влияние β -гидрокси- β -метилбутирата, витаминов С, Е, D, органического соединения сульфорафана, докозагексаеновой кислоты на стимуляцию анаболического пути и ингибирование катаболического пути в миоцитах на клеточных и животных моделях [80]. В частности, в экспериментальных работах В.В. Труш и В.И. Соболева (2017–2021) был отмечен положительный эффект альфакальцидола (активный метаболит витамина D₃), аргинина, β_2 -адреноагониста формотерола, α -липоевой кислоты и инозина на выраженность клинических и параклинических изменений на мышинной модели стероидной миопатии [81–83]. Эффективность альфакальцидола также подтверждена на животных моделях ГКС-индуцированной миопатии в отношении потери мышечной массы по данным биоимпедансометрии, увеличения мышечной силы и выносливости [84]. В исследовании S. Ito и соавт. (2014) было показано, что прием альфакальцидола в течение года предотвращает снижение индекса скелетных мышц по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у пациентов с остеопорозом по сравнению с группой контроля [85]. В единичных работах с участием пациентов, получающих терапию ГКС, изучалась только эффективность ВСАА. В исследованиях N. Yoshikawa и соавт. (2017, 2021) не было получено радикального эффекта от приема ВСАА по отношению к группе контроля, тем не менее показано их положительное влияние на функциональную активность по шкале Карновского, мышечную силу и общий объем мышечной массы по данным биоимпедансометрии у пациентов с ревматологическими заболеваниями, принимающих длительно терапию ГКС. Ввиду ряда ограничений проведенного исследования, включая маленькую выборку пациентов, большее ранжирование по получаемым дозам ГКС, а также снижение доз ГКС в процессе исследования <20 мг/кг, требуется проведение дополнительных работ для подтверждения эффективности ВСАА в качестве медикаментозных средств профилактики развития стероидной миопатии [57, 75]. Тем не менее эффективность ВСАА подтверждается экспериментальными работами на мышинных моделях, в которых было показано, что прием ВСАА в пероральной форме предотвращает вызываемое дексаметазоном повышение экспрессии генов белков катаболического пути атрогина 1/MAFbx и повышает фосфорилирование анаболического фермента mTOR [86, 87]. Кроме того, полученные данные согласуются с метаанализом С. Cochet и соавт. (2023), в котором было показано, что добавление в пищу ВСАА с витамином D значительно увеличивает мышечную массу, силу хвата кистей и улучшает показатели краткой батареи тестов физического функционирования (The Short

Physical Performance Battery, SPPB) в 6 из 9 рандомизированных контролируемых исследований среди пациентов с саркопенией [88]. Таким образом, учитывая потенциальный положительный результат, необходимо проведение дальнейших исследований с участием пациентов, в том числе страдающих аутоиммунной миастенией, для оценки терапевтической эффективности лекарственных препаратов и молекулярных соединений в качестве средств профилактики и лечения стероидной миопатии, определения оптимального соотношения дозы и длительности терапии и, наконец, разработки клинических рекомендаций.

Заключение

Стероидная миопатия является часто встречающимся серьезным нежелательным побочным эффектом у пациентов, принимающих ГКС в различных терапевтических дозах как в парентеральной, так и в пероральной форме. В настоящее время данные об инструментальных и лабораторных изменениях у пациентов с аутоиммунной миастенией, принимающих ГКС, ограничены клиническими случаями и единичными исследованиями, поэтому общепринятых критериев диагностики до сих пор не разработано. Для диагностики стероидной миопатии следует в первую очередь ориентироваться на клиничко-анамнестические данные в виде острого или хронического развития мышечной слабости с проксимальным паттерном распределения с преимущественным вовлечением мышц нижних конечностей, без миалгии и мышечной скованности и с последующей гипотрофией соответствующих мышц, которая возникает на фоне приема ГКС в эквивалентной дозе по преднизолону в средних дозах или дозах выше среднего, рассчитанных согласно консенсусу EULAR от 2002 г. Игольчатая электромиография, наряду с лабораторными показателями, такими как уровни креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, обладает низкой информативностью, а поверхностная электромиография не является достаточно специфическим методом диагностики. Биопсия пораженных мышц позволяет инструментально подтвердить диагноз при наличии соответствующих клиничко-анамнестических данных благодаря характерному патоморфологическому паттерну в виде атрофии мышечных волокон II типа, однако инвазивность, длительность и невысокая специфичность исследования ограничивают широкое применение метода в клинической практике. Дальнейшие научные и клинические исследования требуются для подтверждения чувствительности и специфичности ультразвукового и магнитно-резонансного методов, сегментарного мультиспектрального биоимпедансного анализа в качестве инструментов диагностики стероидной миопатии, а также для поиска других лабораторных и инструментальных маркеров и предикторов ее развития. Еще одним принципиально важным направлением новых исследований является

изучение методов профилактики и лечения ГКС-индуцированной миопатии. Аутоиммунная миастения затрагивает обширную возрастную группу пациентов, в том числе лиц трудоспособного возраста, многие из которых вынуждены длительное время получать высокие дозы ГКС, что диктует необходимость раз-

работки протоколов диагностики, нутритивной, медикаментозной, физической и терапевтической профилактики, а также лечения ГКС-индуцированной миопатии, которые должны включаться в клинические рекомендации по ведению пациентов с аутоиммунной миастенией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bowyer S., Lamothe M., Hollister J. Steroid myopathy: Incidence and detection in a population with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76(2):234–42. DOI: 10.1016/0091-6749(85)90708-0
- Dubois E. Triamcinolone in the treatment of systemic lupus erythematosus. *J Am Med Assoc* 1958;167(13):1590–9. DOI: 10.1001/jama.1958.02990300016004
- Perkoff G., Silber R., Tyler F. et al. Studies in disorders of muscle. XII. Myopathy due to the administration of therapeutic amounts of 17-hydroxycorticosteroids. *Am J Med* 1959;26(6):891–8. DOI: 10.1016/0002-9343(59)90211-6
- Narayanawami P., Sanders D., Wolfe G. et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. *Neurology* 2021;96(3):114–22. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011124
- Sussman J., Farrugia M., Maddison P. et al. Myasthenia gravis: Association of British neurologists' management guidelines. *Pract Neurol* 2015;15(3):199–206. DOI: 10.1136/practneurol-2015-001126
- Murai H., Utsugisawa K., Motomura M. et al. The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2023;14:19–27. DOI: 10.1111/cen3.12739
- Wiendl H., Abicht A., Chan A. et al. Guideline for the management of myasthenic syndromes. *Ther Adv Neurol Disord* 2023;16:17562864231213240. DOI: 10.1177/17562864231213240
- Gupta A., Gupta Y. Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(5):913–6. DOI: 10.4103/2230-8210.117215
- Batchelor T., Taylor L., Thaler H. et al. Steroid myopathy in cancer patients. *Neurology* 1997;48(5):1234–8. DOI: 10.1212/WNL.48.5.1234
- Wu K., Michalski A., Cortes D. et al. Glucocorticoid-induced myopathy in people with asthma: A systematic review. *J Asthma* 2022;59(7):1396–409. DOI: 10.1080/02770903.2021.1926488
- Buttgereit F., Da Silva J., Boers M. et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: Current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002;61(8):718–22. DOI: 10.1136/ard.61.8.718
- Al Efraji K., Johnson K., Wiebe D. et al. A systematic review of the adverse events and economic impact associated with oral corticosteroids in asthma. *J Asthma* 2019;56(12):1334–46. DOI: 10.1080/02770903.2018.1539100
- Esteves G., Mazzolani B., Smaira F. et al. Nutritional recommendations for patients undergoing prolonged glucocorticoid therapy. *Rheumatol Adv Pract* 2022;6(2):rkac029. DOI: 10.1093/rap/rkac029
- Nagashima M., Takahashi D., Mizushima T. et al. Effects of exercise in patients with connective tissue disease receiving high-dose glucocorticoids: A pilot prospective cohort study. *Eur J Appl Physiol* 2021;121(8):2253–63. DOI: 10.1007/s00421-021-04697-2
- Zamecnik J., Vesely D., Jakubicka B. et al. Atrophy of type II fibres in myasthenia gravis muscle in thymectomized patients: Steroid-induced change with prognostic impact. *J Cell Mol Med* 2009;13(8 B):2008–18. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00431.x
- Berr C., Stieg M., Deutschbein T. et al. Persistence of myopathy in Cushing's syndrome: Evaluation of the German Cushing's Registry. *Eur J Endocrinol* 2017;176(6):737–46. DOI: 10.1530/EJE-16-0689
- Bolland M., Holdaway I., Berkeley J. et al. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(4):436–42. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04124.x
- Giraldi F., Moro M., Cavagnini F. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1554–8. DOI: 10.1210/jc.2002-021518
- Macedo A., Almeida T., Massini D. et al. Effects of exercise training on glucocorticoid-induced muscle atrophy: Literature review. *Steroids* 2023;195(5):109240. DOI: 10.1016/j.steroids.2023.109240
- Costa M., Violato N., Taboga S. et al. Reduction of insulin signalling pathway IRS-1/IRS-2/AKT/mTOR and decrease of epithelial cell proliferation in the prostate of glucocorticoid-treated rats. *Int J Exp Pathol* 2012;93(3):188–95. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2012.00817.x
- Macedo A., Krug A., Herrera N. et al. Low-intensity resistance training attenuates dexamethasone-induced atrophy in the flexor hallucis longus muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;143:357–64. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.05.010
- Ma K., Mallidis C., Bhasin S. et al. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with upregulation of myostatin gene expression. *Am J Physiol Metab* 2003;285(2):363–71. DOI: 10.1152/ajpendo.00487.2002
- Cho J., Fournier M., Da X. et al. Time course expression of Foxo transcription factors in skeletal muscle following corticosteroid administration. *J Appl Physiol* 2010;108(1):137–45. DOI: 10.1152/japplphysiol.00704.2009
- Fappi A., De Carvalho Neves J., Sanches L. et al. Skeletal muscle response to deflazacort, dexamethasone and methylprednisolone. *Cells* 2019;8(5):406. DOI: 10.3390/cells8050406
- Kanda F., Okuda S., Matsushita T. et al. Steroid myopathy: Pathogenesis and effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I administration. *Horm Res Paediatr* 2001;56(1):24–8. DOI: 10.1159/000048130
- Afifi A., Bergman R., Harvey J. Steroid myopathy. Clinical, histologic and cytologic observations. *Johns Hopkins Med J* 1968;123(4):158–73.
- Engel A. Electron microscopic observations in thyrotoxic and corticosteroid-induced myopathies. *Mayo Clin Proc* 1966;41(11):785–96.
- Walsh G., DeVivo D., Olson W. Histochemical and ultrastructural changes in rat muscle. Occurrence following adrenal corticotropic hormone, glucocorticoids, and starvation. *Arch Neurol* 1971;24(1):83–93. DOI: 10.1001/archneur.1971.00480310111012
- Horber F., Hoppeler H., Herren D. et al. Altered skeletal muscle ultrastructure in renal transplant patients on prednisone. *Kidney Int* 1986;30(3):411–6. DOI: 10.1038/ki.1986.199
- Vallet B., Fourrier F., Hurtevent J. et al. Myasthenia gravis and steroid-induced myopathy of the respiratory muscles. *Intensive Care Med* 1992;18:424–6. DOI: 10.1007/BF01694346
- Waclawik A., Sufit R., Beinlich B. et al. Acute myopathy with selective degeneration of myosin filaments following status asthmaticus treated with methylprednisolone and vecuronium.

- Neuromuscul Disord 1992;2(1):19–26.
DOI: 10.1016/0960-8966(92)90022-x
32. Hatakenaka M., Soeda H., Okafuji T. et al. Steroid myopathy: Evaluation of fiber atrophy with T2 relaxation time – rabbit and human study. Radiology 2006;238(2):650–7.
DOI: 10.1148/radiol.2381041720
33. Williams T., O'Hehir R., Czarny D. et al. Acute myopathy in severe acute asthma treated with intravenously administered corticosteroids. Am Rev Respir Dis 1988;137(2):460–3.
DOI: 10.1164/ajrccm/137.2.460
34. Khaleeli A., Edwards R., Gohil K. et al. Corticosteroid myopathy: A clinical and pathological study. Clin Endocrinol 1983;18(2):155–66.
DOI: 10.1111/j.1365-2265.1983.tb03198.x
35. Minetto M., D'Angelo V., Arvat E. et al. Diagnostic work-up in steroid myopathy. Endocrine 2018;60:219–23.
DOI: 10.1007/s12020-017-1472-5
36. Weber M., Krakowski-Roosen H., Schröder L. et al. Morphology, metabolism, microcirculation, and strength of skeletal muscles in cancer-related cachexia. Acta Oncol 2009;48(1):116–24.
DOI: 10.1080/02841860802130001
37. D'Antona G., Pellegrino M., Adami R. et al. The effect of ageing and immobilization on structure and function of human skeletal muscle fibres. J Physiol 2003;552(2):499–511.
DOI: 10.1113/jphysiol.2003.046276
38. Brooke M., Engel W. The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types. Neurology 1969;19(5):469–77.
DOI: 10.1212/WNL.19.5.469
39. Russell D. Histological changes in the striped muscles in myasthenia gravis. J Pathol Bacteriol 1953;65(2):279–89.
DOI: 10.1002/path.1700650202
40. Fenichel G. Muscle lesions in myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1966;135(1):60–7. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1966.tb45463.x
41. Martignago S., Fanin M., Albertini E. et al. Muscle histopathology in myasthenia gravis with antibodies against MuSK and AChR. Neuropathol Appl Neurobiol 2009;35(1):103–10.
DOI: 10.1111/j.1365-2990.2008.00965.x
42. Pereira R., Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. Joint Bone Spine 2011;78:41–4.
DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.02.025
43. Ammini A., Tandon N., Gupta N. et al. Etiology and clinical profile of patients with Cushing's syndrome: A single center experience. Indian J Endocrinol Metab 2014;18(1):99–105.
DOI: 10.4103/2230-8210.126586
44. Olafsson E., Jones H., Guay A. et al. Myopathy of endogenous Cushing's syndrome: A review of the clinical and electromyographic features in 8 patients. Muscle Nerve 1994;17(6):692, 693.
DOI: 10.1002/mus.880170625
45. Silver E., Ochoa W. Glucocorticoid-Induced myopathy in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE): A case report and review of the literature. Am J Case Rep 2018;19(3):277–83.
DOI: 10.12659/ajcr.906377
46. Minetto M., Lanfranco F., Motta G. et al. Steroid myopathy: Some unresolved issues. J Endocrinol Invest 2011;34(5):370–5.
DOI: 10.1007/BF03347462
47. Schakman O., Kalista S., Barbé C. et al. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. Int J Biochem Cell Biol 2013;45(10):2163–72. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.05.036
48. Haran M., Schattner A., Kozak N. et al. Acute steroid myopathy: A highly overlooked entity. QJM 2018;111(5):307–11.
DOI: 10.1093/qjmed/hcy031
49. Lacomis D., Smith T., Chad D. Acute myopathy and neuropathy in status asthmaticus: Case report and literature review. Muscle Nerve 1993;16(1):84–90. DOI: 10.1002/mus.880160114
50. Knox A., Mascie-Taylor B., Muers M. Acute hydrocortisone myopathy in acute severe asthma. Thorax 1986;41(5):411, 412.
DOI: 10.1136/thx.41.5.411
51. Van Marle W., Woods K. Acute hydrocortisone myopathy. BMJ 1980;281(6235):271, 272. DOI: 10.1136/bmj.281.6235.271-a
52. Panegyres P., Squier M., Mills K. et al. Acute myopathy associated with large parenteral dose of corticosteroid in myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56(6):702–4.
DOI: 10.1136/jnnp.56.6.702
53. Джериева В.С., Бровкина С.С., Волкова Н.И. Сочетание кортикостероид-индуцированной миопатии и myasthenia gravis: трудности диагностики. FOCUS Эндокринология 2020;1(1):66–70. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0009
54. Dzherieva I.S., Brovkina S.S., Volkova N.I. Combination of corticosteroid-induced myopathy and myasthenia gravis: diagnostic difficulties. FOCUS Endokrinologiya = FOCUS Endocrinology 2020;1(1):66–70. (In Russ.).
DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0009
55. Lotan I., Hellmann M., Wilf-Yarkoni A. et al. Exacerbation of myasthenia gravis following corticosteroid treatment: What is the evidence? A systematic review. Neurology 2021;268:4573–86.
DOI: 10.1007/s00415-020-10264-0
56. Simon N. A new diagnostic tool for the detection of steroid myopathy. Clin Neurophysiol 2019;130(8):1407, 1408.
DOI: 10.1016/j.clinph.2019.05.019
57. Minetto M., Lanfranco F., Botter A. et al. Do muscle fiber conduction slowing and decreased levels of circulating muscle proteins represent sensitive markers of steroid myopathy? A pilot study in Cushing's disease. Eur J Endocrinol 2011;164(6):985–93.
DOI: 10.1530/EJE-10-1169
58. Yoshikawa N., Yamamoto M., Kuribara-Souta A. et al. Amino acid profile in 18 patients with rheumatic diseases treated with glucocorticoids and BCAAs. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2021;67(3):180–8. DOI: 10.3177/jnsv.67.180
59. Stålberg E., Sonoo M. Assessment of variability in the shape of the motor unit action potential, the “jiggle”, at consecutive discharges. Muscle Nerve 1994;17(10):1135–44.
DOI: 10.1002/mus.880171003
60. Juel V. Clinical neurophysiology of neuromuscular junction disease. In: Handbook of Clinical Neurology. Ed. by K.H. Levin and P. Chauvel. Elsevier B.V., 2019. Pp. 291–303.
DOI: 10.1016/B978-0-444-64142-7.00055-2
61. Somnier F., Skeie G., Aarli J. et al. EMG evidence of myopathy and the occurrence of titin autoantibodies in patients with myasthenia gravis. Eur J Neurol 1999;6(5):555–63.
DOI: 10.1046/j.1468-1331.1999.650555.x
62. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Галкина О.И. и др. Миастеническая миопатия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007;107(9):11–6.
Sanadze A.G., Sidnev D.V., Galkina O.I. et al. Myasthenic myopathy. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2007;107(9):11–6. (In Russ.).
63. Санадзе А.Г., Гильванова О.В. Миастения и мышечные атрофии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(2):79–87. DOI: 10.17116/jnevro202112102179
64. Sanadze A.G., Gilvanova O.V. Myasthenia gravis and muscle atrophy. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2021;121(2):79–87. (In Russ.).
DOI: 10.17116/jnevro202112102179
65. Lexell J., Henriksson-larsén K., Sjöström M. Distribution of different fibre types in human skeletal muscles 2. A study of cross-sections of whole m. vastus lateralis. Acta Physiol Scand 1983;117(1):115–22. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1983.tb07185.x
66. Minetto M., Botter A., Lanfranco F. et al. Muscle fiber conduction slowing and decreased levels of circulating muscle proteins after short-term dexamethasone administration in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(4):1663–71.
DOI: 10.1210/jc.2009-2161
67. Beck R. Muscle fiber conduction velocity. In: Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering. Wiley, 2006.
DOI: 10.1002/9780471740360.ebs0306
68. Blijham P., Ter Laak H., Schelhaas H. et al. Relation between muscle fiber conduction velocity and fiber size in neuromuscular disorders. J Appl Physiol 2006;100(6):1837–41.
DOI: 10.1152/japplphysiol.01009.2005

67. Kemink S., Frijns J., Hermus A. et al. Body composition determined by six different methods in women bilaterally adrenalectomized for treatment of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):3991–9. DOI: 10.1210/jcem.84.11.6143
68. Hosono O., Yoshikawa N., Shimizu N. et al. Quantitative analysis of skeletal muscle mass in patients with rheumatic diseases under glucocorticoid therapy – comparison among bioelectrical impedance analysis, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Mod Rheumatol* 2015;25:257–63. DOI: 10.3109/14397595.2014.935078
69. Martucci M., McIllduff C., Shin C. et al. Quantitative ultrasound of muscle can detect corticosteroid effects. *Clin Neurophysiol* 2019;130(8):1460–4. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.04.709
70. Minetto M., Caresio C., Salvi M. et al. Ultrasound-based detection of glucocorticoid-induced impairments of muscle mass and structure in Cushing's disease. *J Endocrinol Invest* 2019;42(7):757–68. DOI: 10.1007/s40618-018-0979-9
71. Dunlap K., Steiner J., Hickner R. et al. The duration of glucocorticoid treatment alters the anabolic response to high-force muscle contractions. *J Appl Physiol* 2023;135(1):183–95. DOI: 10.1152/jappphysiol.00113.2023
72. Braith R., Welsch M., Mills R. et al. Resistance exercise prevents glucocorticoid-induced myopathy in heart transplant recipients. *Med Sci Sport Exerc* 1998;30(4):483–9. DOI: 10.1097/00005768-199804000-00003
73. Horber F., Scheidegger J., Grunig B. et al. Evidence that prednisone-induced myopathy is reversed by physical training. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61(1):83–8. DOI: 10.1210/jcem-61-1-83
74. LaPier T. Glucocorticoid-induced muscle atrophy. *J Cardiopulm Rehabil* 1997;17(2):76–84. DOI: 10.1097/00008483-199703000-00002
75. Yoshikawa N., Shimizu N., Uehara M. et al. The effects of bolus supplementation of branched-chain amino acids on skeletal muscle mass, strength, and function in patients with rheumatic disorders during glucocorticoid treatment. *Mod Rheumatol* 2017;27(3):508–17. DOI: 10.1080/14397595.2016.1213480
76. Ulla A., Uchida T., Miki Y. et al. Morin attenuates dexamethasone-mediated oxidative stress and atrophy in mouse C2C12 skeletal myotubes. *Arch Biochem Biophys* 2021;704:108873. DOI: 10.1016/j.abb.2021.108873
77. Lee H., Kim Y., Nirmala F. et al. Chrysanthemum zawadskii Herbich attenuates dexamethasone-induced muscle atrophy through the regulation of proteostasis and mitochondrial function. *Biomed Pharmacother* 2021;136:111226. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111226
78. Shang Y., Kuang M., Wang Z. et al. An ultrashort peptide-based supramolecular hydrogel mimicking IGF-1 to alleviate glucocorticoid-induced sarcopenia. *ACS Appl Mater Interfaces* 2020;12(31):34678–88. DOI: 10.1021/acsami.0c09973
79. Chen H., Ma J., Ma X. Administration of tauroursodeoxycholic acid attenuates dexamethasone-induced skeletal muscle atrophy. *Biochem Biophys Res Commun* 2021;570:96–102. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.06.102
80. Lee M., Jeong H., Kim M.-J. et al. Nutrients against glucocorticoid-induced muscle atrophy. *Foods* 2022;11(5):687. DOI: 10.3390/foods11050687
81. Труш В.В., Соболев В.И. Оценка эффективности β2-адреноагониста формотерола в компенсации электрофизиологических проявлений стероидной миопатии в модельных экспериментах на животных. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2019;(3):35–47. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.35-47
- Trush V.V., Sobolev V.I. Efficacy of the β2-adrenergic agonist formoterol in compensation of electrophysiological manifestations of steroid myopathy in animal experiments. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya* = Pathological Physiology and Experimental Therapy 2019;63(3):35–47. (In Russ.). DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.35-47
82. Труш В.В., Соболев В.И. Эффективность α-липоевой кислоты в компенсации электрофизиологических проявлений стероидной миопатии в экспериментах на животных. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2021;84(12):20–8. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-12-20
- Trush V.V., Sobolev V.I. Efficiency of α-lipoic acid in compensation of electrophysiological manifestations of steroid myopathy in animal experiments. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* = Experimental and Clinical Pharmacology 2021;84(12):20–8. (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-12-20
83. Труш В.В., Соболев В.И. Модуляция альфакальцидолом некоторых электрофизиологических проявлений стероидной миопатии в модельных экспериментах на животных. *Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Биология. Химия* 2022;8(2):198–217. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-12-20
- Trush V.V., Sobolev V.I. Modulation by alphacalcidol of some electrophysiological manifestations of steroid myopathy in model experiments on animals. *Uchenye zapiski Krymskogo federalnogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya* = Scientific notes of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky. Biology. Chemistry 2022;8(2):198–217. (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-12-20
84. Miyakoshi N., Sasaki H., Kasukawa Y. et al. Effects of a vitamin D analog, alfacalcidol, on bone and skeletal muscle in glucocorticoid-treated rats. *Biomed Res* 2010;31(6):329–36. DOI: 10.2220/biomedres.31.329
85. Ito S., Harada A., Kasai T. et al. Use of alfacalcidol in osteoporotic patients with low muscle mass might increase muscle mass: An investigation using a patient database. *Geriatr Gerontol Int* 2014;141:122–8. DOI: 10.1111/ggi.12222
86. Wang X., Yang X., Wang R. et al. Leucine alleviates dexamethasone-induced suppression of muscle protein synthesis via synergy involvement of mTOR and AMPK pathways. *Biosci Rep* 2016;36(3):e00346. DOI: 10.1042/BSR20160096
87. Yamamoto D., Maki T., Herningtyas E. et al. Branched-chain amino acids protect against dexamethasone-induced soleus muscle atrophy in rats. *Muscle Nerve* 2010;41(6):819–27. DOI: 10.1002/mus.21621
88. Cochet C., Belloni G., Buondonno I. et al. The role of nutrition in the treatment of sarcopenia in old patients: From restoration of mitochondrial activity to improvement of muscle performance, a systematic review. *Nutrients* 2023;15(17):3703. DOI: 10.3390/nu15173703

Вклад авторов

С.А. Зайцевская: анализ и обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;

Н.А. Супонева, Д.А. Гришина: определение общей концепции статьи, руководство, работа с текстом, редактирование статьи на всех этапах ее подготовки;

К.В. Антонова, А.М. Нарбут: работа с текстом, редактирование статьи.

Authors' contributions

S.A. Zaytsevskaya: analysis and review of publications on the topic of the article, writing the article;

N.A. Suponeva, D.A. Grishina: defining the general concept of the article, guidance, working with the text, editing the article at all stages of its preparation;

K.V. Antonova, A.M. Narbut: working with the text, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Зайцевская / S.A. Zaytsevsкая: <https://orcid.org/0000-0001-6889-5363>

Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

К.В. Антонова / K.V. Antonova: <https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>

Д.А. Гришина / D.A. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>

А.М. Нарбут / A.M. Narbut: <https://orcid.org/0000-0003-2026-5199>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.