



**М. Я. Папіш, Т. І. Негрич**

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

## Міастенія ґравіс і вагітність

**Вступ.** Міастенія ґравіс (МГ), або хвороба Ерба – Гольдфляма – наростаюче за важкістю автоімунне захворювання, яке клінічно виявляється слабкістю та патологічною м'язовою стомлюваністю, зумовленими утворенням автоантитіл і різноманітних антигенних мішеней до ацетилхолінових рецепторів периферійного нейром'язового апарату. В етіології захворювання значну роль відіграє ураження тиму-са – у понад 70,0 % пацієнтів фіксується лімфофолюкулярна гіперплазія або тимома. Розглядається також можливість HLA-асоційованих імунних механізмів (HLA-DR3, HLA-B5, HLA-B8). Антитіла й автореактивні клітини уражають поліпептидні структури, розташовані на постсинаптичній мембрані та в міоциті [1]. Імунопатологічне ураження структур постсинаптичної мембрани та міоцита за наявності МГ знижує щільність м'язового ацетилхолінового рецептора (АХР), змінює конфігурацію та функціональний стан нервово-м'язового синапсу, що призводить до суттєвого зниження показника надійності нервово-м'язової передачі [1].

МГ переважно уражає жінок у репродуктивному віці. Жінки з МГ мають вищий ризик ускладнень вагітності, несприятливого перебігу вагітності. Поєднання міастенії та вагітності має два важливих аспекти: відображення впливу вагітності на перебіг неврологічного захворювання та впливу міастенії на вагітність і пологи.

Перебіг хвороби під час вагітності непередбачуваний, проте стан погіршується, очевидно, впродовж першого триместру і після пологів. Вплив вагітності на міастенію різний, залежно як від особи жінки, так і від черговості вагітності у тієї ж жінки. Важкість ускладнень більша у хворих із безсимптомною міастенією. Трансплацентарне перенесення IgG може призвести до неонатальної міастенії, яка спостерігається у 10,0–20,0 % випадків новонароджених від матерів, хворих на міастенію. Тому важливим є питання про правильний вибір методів лікування, спрямованих на сприятливий перебіг вагітності і пологів, запобігання виникненню ускладнень і контроль проявів міастенії.

**Мета дослідження.** Визначити оптимальну тактику ведення пацієток з міастенією ґравіс під час вагітності.

**Матеріал і методи дослідження.** Опрацювання результатів клінічних досліджень попередніх років, а також представлення на прикладі конкретної пацієнтки, яка хворіє на міастенію впродовж трьох років, зараз перебуває на 4-му тижні вагітності, приймає цитостатичне лікування, що перебувала під нашим спостереженням у неврологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Під час вивчення історій захворювань 47 жінок, які завагітніли після початку МГ, 64 вагітності закінчилися народженням 54 дітей і 10 абортами. Імуносупресори вводили, коли симптоми МГ не контролювали антихолінестеразними засобами. Результати: рецидив захворювання спостерігався у 4 із 23 (17,0 %) безсимптомних пацієток, які не лікувалися до зачаття; у пацієток, що приймали антихолінестеразне лікування, симптоми МГ покращилися в 12 із 31 вагітності (39,0 %), що залишилися без змін – 13 (42,0 %), стан погіршився у 6 (19,0 %). Симптоми МГ погіршилися після пологів у 15 з 54 (28,0 %) вагітностей. Проба на виявлення антиацетилхолінових антитіл була позитивною у 40 з 47 матерів і у 30 з 54 новонароджених, 13 були позитивними й у 5 з 54 (9,0 %) показали ознаки МГ у новонароджених (НМГ). Усі постраждалі діти були серопозитивними [4].

В іншому дослідженні спостереженню підлягали 65 жінок із 69 вагітностями. В однієї був викидень, у 15,0 % хворих на МГ перебіг захворювання погіршився під час вагітності, ще у 16,0 % – в післяпологовому періоді, у 17,0 % пологи здійснювали за допомогою кесаревого розтину, в однієї з них – через загострення міастенії. Всі жінки мали післяпологові інфекційні загострення. Зафіксовано один випадок неонатальної смерті (не внаслідок міастенії). Перехідну міастенію новонароджених (TNMG) діагностовано у 30,0 % дітей. Її частота була обернено пропорційною до тривалості захворювання матері ( $p < 0,05$ ). Новонароджені від тимектимізованих жінок

показали нижчий рівень неонатальної міастенії порівняно з тими, хто народився від нетимектимізованих жінок ( $p < 0,05$ ) [6].

Розглянуто файли 10 пацієнок з МГ з жовтня 1994 р. по травень 2002 р. Випадків мертвонародження не було, всі пологи відбулися у визначений термін. Усі пацієнтки тривалий час приймали антихолінестеразні препарати під час вагітності. Виявлено та контрольовано сім загострень. У п'яти випадках збільшували дози антихолінестеразних засобів, у одному за допомогою плазмаферезу і в одному вводили внутрішньовенно імуноглобуліни. Жодна пацієнтка не потребувала шпиталізації у відділення інтенсивної терапії під час вагітності. Всі пацієнтки мали візит для попереднього знеболювання приблизно на 33-му тижні вагітності. Регіональну анестезію виконано на початку пологів (епідуральна –  $n = 7$ ; у поєднанні зі спинномозковою –  $n = 2$ ) з використанням низьких концентрацій місцевого анестетика, ускладнень не було. Трьом пацієнткам проведено кесарів розтин за акушерськими критеріями, сім – народжували природним шляхом, п'ять – із використанням акушерського інструментарію. У післяпологовий період чотирьох пацієнок 48 год. спостерігали у відділенні інтенсивної терапії, і впродовж перших шести післяпологових тижнів загострень у них не виявлено [3].

Ще в одному випадку захворювання вагітної жінки, яка хворіє на міастенію, дві попередні вагітності завершилися неонатальною смертю плода від численних вад розвитку, які, ймовірно, спричинені материнською міастенією. Послідовні плазмаферез (1-й курс – 9 сеансів упродовж 17 днів, 2-й курс – 16 сеансів впродовж 43 днів) і преднізолон *per os* (початкова доза 30,0 мг/день з поступовим підвищенням на 5,0 мг через кожних 3 дні до 50,0 мг/день) використано з метою зниження титрів антитіл до ацетилхолінових рецепторів. Пацієнтка народила немовля з перехідною міастенією, але з нормальним розвитком легень і без вад розвитку. Імовірно, лікування покращило перебіг цієї вагітності порівняно з двома попередніми [5].

Отже, вагітність не погіршує тривалий перебіг МГ. Перебіг захворювання різний, непередбачуваний під час вагітності і може змінитися в наступних вагітностях.

Антихолінестеразні засоби (піридостигміну бромід – початкова доза по 30,0 мг 3 рази на день, максимальна добова доза – 360,0 мг), глюкокортикоїди (преднізолон – початкова доза 10,0–20,0 мг на день із підвищенням дози на 5,0 мг через кожних 3 дні, максимальна доза – 100,0 мг на день, у разі стабілізації симптомів дозу зменшують до 15,0–30,0 мг раз на два дні), плазмаферез (5 сеансів (3,0–5,0 л плазми) упродовж 7–14 днів) і внутрішньовенні імуноглобуліни (курс – 2,0 г/кг упродовж 2–5 днів) можна безпечно вводити [1].

Вагітні жінки, за наявності супутніх захворювань інших органів і систем, потребують консультації не-

вропатолога і акушера-гінеколога для оптимальної корекції лікування з метою мінімізувати несприятливий вплив на перебіг міастенії. Препарати, вживання яких слід обмежити в разі міастенії через ризик дебюту захворювання, подані в таблиці [2].

Особливості призначення лікарських засобів у разі міастенії

Лікарські засоби	Лікарські засоби, вживання яких слід обмежити
Снодійні	Похідні бензодіазепінів (нітразепам, мідазолам, флунітразепам, темазепам)
Антидепресанти	Трициклічні антидепресанти (амітриптилін)
Противілептичні	Фенітоїн, карбамазепін, габапентин, барбітурати
Антигіпертензивні	$\beta$ -адреноблокатори (метопролол, атенолол, пропранолол) Блокатори Са-каналів (верапаміл)
Антиаритмічні	Блокатори швидких Na-каналів (прокаїнамід) Блокатори Са-каналів $\beta$ -адреноблокатори Блокатори К-каналів (аміодарон)
Сечогінні	Петлеві діуретики (фуросемід), тiazидні діуретики (гідрохлортiazид)
Противиразкові	Блокатори М1-холінорецепторів (пірензепін)
Протикашльові	Бутамірат, преноксдіазин
Противірусні	$\alpha$ -, $\beta$ -інтерферони
Антибактеріальні	Аміноглікозиди (стрептоміцин, канаміцин, неоміцин) Кліндаміцин, лінкоміцин, ванкоміцин, поліміксин В, азитроміцин, еритроміцин Тетрацикліни (доксациклін, тетрациклін) Фторхінолони (ципрофлоксацин) Карбапенеми (меропенем, іміпенем)
Анальгетики	Опіати (морфін, фентаніл)
Противревматичні	Пеніциламін, гідроксихлорохін
Міорелаксанти	Ботулотоксин А, баклофен, толперизон

Під нашим спостереженням перебувала жінка П., 24 років. Уперше ознаки захворювання з'явилися три роки тому. Серед повного здоров'я виникла виражена слабкість у кінцівках, поступово приєдналися гугнявість голосу, незначний двобічний птоз, утруднене ковтання. Томографічним обстеженням органів середостіння виявлено неопроцес у передньоверхньому середостінні та лімфаденопатію аксиллярних ділянок. Аналіз крові показав підвищений рівень антитіл до холінестерази (1,81 нмоль/л за порогових значень – 0,25–0,4 нмоль/л), під час прове-

дення прозеринової проби – різко виражена позитивна реакція, декремент-тест – від’ємний, присутні ознаки інкременту. Поставлено діагноз генералізованої форми міастенії, середнього ступеня важкості, з негативною динамікою перебігу.

У лютому 2012 р. почала приймати калімін по 60,0 мг тричі на добу, що дав позитивний ефект – зменшилася агресивність міастенічних симптомів. Прийнято рішення про проведення тимектомії. З метою передопераційної підготовки виконано три сесії плазмаферезу з добрим ефектом – зменшилася слабкість у кінцівках, гугнявість голосу, покращилось ковтання. 14 березня 2012 р. під ендотрахеальним наркозом виконано оперативне втручання – тимектомію. Післяопераційний період без ускладнень. Гістологічно тимус був представлений множинними острівцями, дрібними часточками, лімфоїдні фолікули помірно гіперплазовані, частина з них мала гермінативні центри, наявні численні тільця Гассалія, великих розмірів, з ознаками дистрофічних змін. В одному зі зрізів, поряд із тканиною тимуса, була розміщена прищитоподібна залоза. Отже, виявлені під час гістологічного дослідження зміни тканини тимуса відповідали проявам міастенії.

Крім цього, пацієнтка хворіє на епілепсію. Нападів не спостерігає вже впродовж 5 років, отримує постійне протиепілептичне лікування – депакін хроно по 300,0 мг двічі на добу, який можна вживати хворим на міастенію.

Зараз пацієнтка перебуває на 4-му тижні вагітності. З метою лікування міастенії з березня 2013 р. приймає азатіоприн – по 100,0 мг перед сном та калімін – по 60,0 мг раз на два тижні. Експериментально доведено ембріотоксичний і тератогенний вплив цитостатиків. Ембріотоксичність виявляється впливом на зиготу чи зародок до імплантації впро-

довж перших 3 тижнів після запліднення. Тератогенна дія характеризується виникненням вад розвитку внутрішніх органів, центральної нервової системи, кінцівок. Частіше тератогенний вплив виявляється у 1-му триместрі, особливо від початку 4-го до кінця 8-го тижня вагітності, тобто в період закладення органів. Конкретний вид вади залежить від терміну вагітності, від того, які саме органи закладаються та інтенсивно формуються під час застосування ліків. Отже, зважаючи на можливий несприятливий перебіг вагітності, виникнення численних вад розвитку плода, зумовлені прийманням цитостатиків, рекомендується штучне переривання вагітності.

**Висновки.** 1. Міастенія у жінок може бути добре керованою за допомогою відносно безпечних і ефективних методів лікування без заповдіння шкоди плоду за умови своєчасного їх впровадження задовго до планування вагітності під час стабілізації міастенічного статусу.

2. Антихолінестеразні препарати є основою лікування, проте інгібітори холінестерази можуть спровокувати передчасні пологи. Якщо симптоми міастенії не піддаються лікуванню антихолінестеразними засобами, можна використовувати кортикостероїди, які мають незначний або взагалі не мають тератогенного впливу на плід. Плазмаферез і внутрішньовенні імуноглобуліни успішно використовуються для лікування кризів МГ під час вагітності.

3. Імуносупресивне лікування (тобто азатіоприн) має бути призупинене задовго до планування вагітності, оскільки воно може несприятливо впливати на плід. У разі незапланованої вагітності, якщо жінка приймала цитостатики, рекомендовано штучне її переривання.

## Список літератури

1. Оржешковський В. В. Сучасні підходи до діагностики та лікування міастенії гравіс / В. В. Оржешковський // Неврологія. Кардіологія. – 2011. – № 9. – С. 80–83.
2. Особенности назначения медикаментозной терапии сопутствующих заболеваний при миастении / С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, А. В. Астапенко [и др.] // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2014. – № 1. – С. 90–92.
3. Chabert L. Myasthenia gravis, pregnancy and delivery: a series of ten case / L. Chabert, D. Benhamou // Ann. Franc. D’anesthes. Reanimat. – 2004. – Vol. 23, N 5. – P. 459–464.
4. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy / A. P. Batocchi, L. Majolini, A. Evoli [et al.] // Neurology. – 1999. – Vol. 52, N 3. – P. 447.
5. Levine S. E. Successful Plasmapheresis for Fulminant Myasthenia Gravis During Pregnancy / S. E. Levine, J. C. Keeseey // Arch Neurol. – 1986. – Vol. 43, N 2. – P. 197–198.
6. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases / J. Djelmis, M. Sostarko, D. Mayer, M. Ivanisevic // Europ. J. Obstetrics Gynecol. Reproductive Biology. – 2002. – Vol. 104, N 1, 5. – P. 21–25.

Стаття надійшла до редакції журналу 05.05. 2014 р.

## Міастенія гравіс і вагітність

М. Я. Папіш, Т. І. Негрич

Поєднання міастенії і вагітності має два важливих аспекти: відображення впливу вагітності на перебіг неврологічного захворювання та міастенії на вагітність і пологи. Опрацьовано результати клінічних досліджень попередніх років, а також розглянуто на прикладі пацієнтки, яка хворіє на міастенію впродовж 3 років і зараз перебуває на 4-му тижні вагітності, приймає цитостатичне лікування, вибір правильної тактики лікування. Продемонстровано основні принципи ведення вагітності у жінок, хворих на міастенію, визначено перспективні напрями лікування, які на практиці мають позитивний вплив на перебіг основного захворювання, не викликаючи критичного погіршення стану, та не чинять шкідливого впливу на повноцінний розвиток плода.

**Ключові слова:** міастенія гравіс, вагітність, інгібітори холінестерази, імуносупресори, плазмоферез, імуноглобуліни, тимектомія.

## Myasthenia Gravis and Pregnancy

M. Papish, T. Nehrych

The combination of myasthenia gravis and pregnancy has two important aspects: the reflection of the influence of pregnancy on the course of neurological disease and myasthenia influence on the course of pregnancy. We worked with clinical research data of previous years, and looked at it in a specific example of a patient that was under our observation, who has been diagnosed with myasthenia for 3 years and now is on the 4th week of pregnancy and is under cytostatic therapy, so that we can choose the correct treatment strategy. We demonstrated the basic principles of prenatal care of the women with myasthenia, prospective ways of treatment, which in practice have positive influence on the main disease, without causing critical deterioration and without adverse impact on the fetus development.

**Keywords:** myasthenia gravis, pregnancy, anticholinesterase treatment, immunosuppressant, plasmapheresis, immunoglobulins, thymectomy.