

# Миастения у женщин репродуктивного возраста: планирование и ведение беременности и родов

О.А. Кичерова, д.м.н., А.С. Киселева, Л.И. Рейхерт, Ю.И. Доян, к.м.н.

Адрес для переписки: Оксана Альбертовна Кичерова, ran1912@mail.ru

Для цитирования: Кичерова О.А., Киселева А.С., Рейхерт Л.И., Доян Ю.И. Миастения у женщин репродуктивного возраста: планирование и ведение беременности и родов. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (14): 38–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-14-38-44

*Миастения – это классическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием антител к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата и проявляющееся патологической утомляемостью определенных групп мышц. Совершенствование методов диагностики и лечения заболевания способствовало улучшению качества жизни больных вплоть до полной компенсации нарушенных функций, что в свою очередь привело к увеличению частоты наступления беременности у женщин с миастенией. Проанализированы данные научных электронных библиотек CYBERLENINKA, eLibrary, Google Scholar и базы PubMed. Отобраны монографии, научные обзоры, когортные исследования, а также клинические случаи с описанием способов ведения беременных с миастенией. Заявленной цели соответствовали 50 научных публикаций. В ходе анализа использованной литературы показаны механизмы влияния беременности на течение заболевания, особенности планирования и ведения беременности у женщин с миастенией. Рассмотрены рекомендации по ведению родов при миастении, а также представлены данные, касающиеся возможности использования отдельных лекарственных препаратов в период гестации и лактации у женщин с миастенией. На основании анализа данных сделан вывод, что миастения в целом является управляемым состоянием, тщательный контроль за которым в гестационном периоде повышает шансы женщины на рождение здорового ребенка.*

**Ключевые слова:** миастения, беременность, неврология беременных, роды при миастении

## Введение

Миастения является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся образованием антител к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата и проявляющимся патологической утомляемостью определенных групп мышц. Чаще миастенией страдают молодые женщины, в связи с чем вопросы планирования беременности и ведения пациенток в родах приобретают особую актуальность.

Совершенствование методов диагностики и лечения миастении способствовало улучшению качества жизни больных вплоть до полной компенсации нарушенных функций, что в свою очередь привело к увеличению частоты наступления беременности. Поскольку данная патология влияет на жизнь женщины, течение беременности и способность вынашивания здоровых детей, требуется детальное рассмотрение вопросов ведения беременности и родов. Недостаточно изученными остаются вопросы, связанные с особенностями

дебюта заболевания во время беременности и в послеродовом периоде, этиопатогенетические аспекты транзиторной неонатальной миастении, которая развивается лишь у трети новорожденных при абсолютной проходимости антител через плаценту [1, 2].

## Материал и методы

Использованы данные электронных библиотек CYBERLENINKA, eLibrary, Google Scholar, базы PubMed. Отобраны монографии, научные обзоры, когортные исследования, а также клинические случаи с описанием способов ведения беременных с миастенией. Поиск необходимой литературы осуществлялся по ключевым словам: гендерные особенности миастении (gender characteristics of myasthenia gravis), миастения у женщин (myasthenia gravis in women), беременность при миастении (pregnancy with myasthenia gravis), ведение родов при миастении (management of childbirth with myasthenia gravis). Заявленной цели соответствовали 50 научных публикаций.

## Результаты и обсуждение

Трансформация аутоиммунных процессов во время беременности, очевидно, зависит от множества обстоятельств. Физиологическая беременность по своей сути является иммунодефицитным состоянием, обеспечивающим толерантность организма матери к плоду, который можно рассматривать как полусовместимый аллотрансплантант ввиду половинной генетической чужеродности, доставшейся от сперматозоида. С целью обеспечения этого иммунодефицитного состояния выделяется ряд гормонов и белков (прогестерон, плацентарный лактоген, альфа-фетопротеин (АФП)), подавляющих как локальные, так и общие иммунные реакции и обеспечивающих особенности течения ряда аутоиммунных патологий на фоне гестации [3, 4].

Гормональные изменения в организме женщины во время беременности видоизменяют течение миастенического процесса. Реципрокные взаимосвязи гипоталамо-гипофизарной и иммунной систем приводят к тому, что изменяющийся во время беременности гормональный фон влияет на иммунитет и аутоиммунные реакции. В результате происходят изменения в течении миастении в гестационном и послеродовом периодах. Это в свою очередь обуславливает вариабельность течения патологического процесса у пациенток с миастенией от тяжелых обострений до полных ремиссий.

Многочисленные исследования разных лет с участием больших когорт пациентов позволили установить, что в группах молодых больных миастенией преобладают женщины, в то время как в возрастной категории старше 50 лет соотношение мужчин и женщин одинаково [5–7]. Имеется достоверная связь паранеопластического синдрома при патологии тимуса с полом: у пациентов детородного возраста фолликулярная гиперплазия тимуса наблюдается преимущественно у женщин (соотношение женщин и мужчин – 9:1). Данное обстоятельство позволяет предположить взаимосвязь между В-клеточными аутоиммунными процессами и влиянием половых гормонов [8, 9]. Имеются данные о том, что половые гормоны (прогестерон, эстрогены, тестостерон) способны вызывать количественные и качественные изменения в клетках иммунной системы. Так, в ряде исследований продемонстрировано их влияние на выработку цитокинов и иммуноглобулинов [10, 11]. В частности, эстрогены индуцируют иммунные процессы с участием CD4+, Th2- и В-клеток, потенцируя развитие В-клеточных аутоиммунных заболеваний. Эстрогены демонстрируют иммуностимулирующий эффект в отношении созревания, отбора и секреции антител аутореактивными В-клетками [10, 12]. В исследованиях на мышах показано, что эстрогены влияют на формирование тимуса и его функционирование, что в свою очередь предопределяет особенности развития CD4 и CD8 Т-клеток. Показано, что у мышей с дефицитом рецепторов эстрогенов альфа-объем тимуса меньше, чем у их сиблингов, что в дальнейшем приводит к эстрадиол-индуцированной атрофии вилочковой железы [13]. Эстрогены в физиологи-

ческой концентрации стимулируют экспансию CD4+, CD25+ и Treg-клеток, обеспечивающих толерантность к аутоантигенам. Нарушение экспрессии рецепторов эстрогена на тимоцитах и моноцитах периферической крови у больных миастенией обуславливает развитие аутоиммунного ответа за счет влияния на активность В-клеток и продукцию цитокинов [12, 14]. На сегодняшний день нет достоверных данных о том, влияют ли эстрогены непосредственно на ацетилхолинэстеразные рецепторы, поскольку результаты экспериментальных исследований неоднозначны. Так, R.R. Leker и соавт. [15] не установили достоверных отличий в течении экспериментальной миастении у крыс, перенесших овариэктомию. В то же время L. Delru и соавт. [16] отмечали повышенную восприимчивость животных к экспериментальной миастении под влиянием эстрогенов. Однако это не исключает того, что эстрогены способны индуцировать как про-, так и противовоспалительные реакции. В отличие от В-клеток, на которые эстрогены всегда оказывают стимулирующее воздействие, Т-клеточный эффект на аутоиммунный процесс может быть вариабельным и зависит от ряда внутренних и внешних факторов. Данное обстоятельство подтверждается наблюдениями за течением миастенического процесса в разные периоды менструального цикла, во время беременности и после родов [16]. Во время беременности уровень большинства гормонов и белков, способных подавлять общие и местные иммунные реакции (прогестерон, плацентарный лактоген, АФП, хорионический гонадотропин (ХГЧ)), закономерно повышается, что приводит к увеличению их активности и обуславливает особенности течения аутоиммунных процессов во время гестации [17, 18]. Колебания концентрации эстрогенов, вероятно, являются одной из причин флуктуирующего течения миастении в разные фазы менструального цикла и при беременности. Уровень эстрогенов увеличен в течение всей беременности с пиком секреции на 34–36-й неделе, однако концентрация прогестерона в десять раз выше концентрации эстрогенов. Таким образом, беременность позиционируется как прогестерон-доминирующее состояние. Прогестерон опосредованно через Т-лимфоциты ингибирует реакцию отторжения плода, подавляет Th1-цитокины и стимулирует выработку Th2-цитокинов. В первые недели беременности уровень прогестерона практически не отличается от второй фазы менструального цикла, но к пятой-шестой неделе его концентрация снижается, а с седьмой недели гестации вновь увеличивается, сохраняясь на высоком уровне до родов [17, 19].

В период беременности и после родов значение имеет колебание уровня кортизола, который устойчиво повышен с 12-й недели беременности, достигает пика во время родов и снижается сразу после родоразрешения. В целом кортизол обладает выраженной иммунодепрессивной активностью, подавляет иммунитет за счет снижения активности Т- и В-лимфоцитов и уменьшения выработки провоспалительных цитокинов.

Наряду с изменениями, происходящими в организме женщины, плод в свою очередь вырабатывает факто-

ры, подавляющие материнскую иммунную агрессию и способствующие сохранению беременности [19]. К таким факторам относят ХГЧ, продуцируемый трофобластом плода и стимулирующий выработку прогестерона, кортизола и дифференцировку В-клеток, продуцирующих интерлейкин 10 (В10-клетки) [20]. Данный фенотип В-клеток способствует сохранению беременности и подавляет патологические иммунные реакции, в частности продукцию фактора некроза опухоли альфа [21, 22]. Наряду с ХГЧ в желточном мешке, а затем в печени плода синтезируется АФП, угнетающий аутоиммунные воспалительные реакции и стимулирующий дифференцировку Тreg-клеток [23–25]. Во внутриутробных концентрациях АФП стимулирует апоптоз В-клеток, что служит дополнительным защитным механизмом, препятствующим проникновению материнских В-клеток к плоду.

В исследованиях показана способность АФП ослаблять аутоиммунный патологический процесс при экспериментальной миастении, что, по мнению ряда авторов, может быть обусловлено его конкуренцией в синапсе с антителами к ацетилхолиновым рецепторам [26].

В первом триместре беременности течение миастении ухудшается в 37% случаев. Улучшение и отсутствие значительной разницы в течении болезни наблюдаются в 42% случаев. В последующих триместрах, как правило, не только улучшается состояние пациенток, но и достигается полная ремиссия, даже у тех, чье состояние ухудшалось в первом триместре. Различия в течении заболевания у беременных определяются также формой миастении. Наиболее склонна к обострениям кранио-бульбарная форма. Наиболее благоприятно, по данным исследований, протекает глазная форма. Наименьшей предсказуемостью характеризуется туловищная форма, при которой на фоне беременности с одинаковой частотой наблюдаются как ремиссии, так и обострения [3, 4, 26].

Клиническая картина во время беременности и после родов имеет свои особенности у пациенток, перенесших радикальную тимэктомию. У них беременность обычно не оказывает существенного влияния на состояние, но в родах достоверно увеличивается частота осложнений, обострения миастении, а вероятность рождения больного ребенка прямо пропорциональна тяжести заболевания к моменту наступления беременности [1].

Исходя из результатов немногочисленных исследований, беременность и роды могут обуславливать изменение клинического паттерна миастении и вызывать сероконверсию с трансформацией серонегативной формы в серопозитивную [3].

В период беременности могут дебютировать многие аутоиммунные заболевания, в том числе миастения. Наиболее опасны в данном аспекте второй триместр и первый месяц после родов. При этом клиническая форма заболевания может быть любой. Прослеживается тенденция к гиперплазии тимуса за период беременности, что также может способствовать развитию миастении. Между тем проведение тимэктомии во

время гестации необоснованно. Согласно решению международного консенсуса, оперативное вмешательство следует отложить до полного послеродового восстановления независимо от патологии тимуса и клинических проявлений миастении [27].

Собственно патология в меньшей степени влияет на беременность. По мнению ряда авторов, 57% беременностей протекает без отклонений. Перечень акушерской патологии включает угрозу прерывания беременности на ранних сроках (16%), преждевременное излитие околоплодных вод (9%), преэклампсию (3%). В целом патология родов наблюдается в 41% и чаще (22%) представлена слабостью родовой деятельности. Смерть в родах происходит в 1% случаев вследствие ДВС-синдрома. Данные показатели сопоставимы с общепопуляционной патологией беременности [27].

При ведении пациенток с миастенией, планирующих беременность, следует проанализировать противопоказания к беременности, возможность коррекции факторов риска, смену терапии при необходимости. Обязательна консультация с врачом миастенического центра. Консультации повторяются при любом ухудшении состояния. Многие исследователи подчеркивают важность тимэктомии при подготовке женщин к беременности [28–33]. Так, в ходе наблюдения за 135 беременными с миастенией установлено, что у женщин, прошедших тимэктомию до гестации, в два раза снижается риск рождения детей с транзитной неонатальной миастенией [30, 33]. Вместе с тем у женщин, которым проведена тимэктомия, течение миастении во время беременности в целом более благоприятное [29, 33]. Рассматриваются вспомогательные репродуктивные технологии (экстракорпоральное оплодотворение), поскольку миастения не является противопоказанием к ней, если заболевание компенсировано [1, 4, 33].

В планировании беременности при миастении первоочередной задачей врача и пациентки является достижение ремиссии при минимальных дозах антихолинэстеразных препаратов или глюкокортикостероидов (ГКС), прием которых будет продолжаться во время беременности. Чем более качественное достижение ремиссии, тем лучше прогноз как для самой пациентки, так и для новорожденного. Достижение ремиссии определяется в отсутствие клинических симптомов и посредством электронейромиографии (ЭНМГ). ЭНМГ-мониторинг необходимо проводить сразу после наступления беременности, в каждом триместре и после родов. В совокупности эти методы считаются наиболее точными в аспекте объективизации течения беременности и родов. Для своевременной коррекции лечения мониторинг состояния (клиническое и ЭНМГ-исследование) проводят в каждом триместре и послеродовом периоде [3, 33]. Исследование титра антител при планировании беременности не обязательно, так как корреляция с состоянием матери в гестационном периоде не прослеживается [28].

При планировании беременности необходим тщательный контроль получаемой женщиной терапии. Критерий ее эффективности – достижение уровня минимальных проявлений заболевания, а в идеале –

ремиссии. Отменяются и заменяются все потенциально тератогенные препараты минимум за 12 месяцев до планируемой беременности. При этом полная отмена терапии недопустима. Применение антихолинэстеразных препаратов в периоде гестации наиболее безопасно. Из побочных эффектов, возникающих на фоне применения препаратов данной группы, описан случай гипертрофии мышечного слоя кишечной стенки у новорожденного при использовании высоких доз простигмина и микроцефалии – на фоне применения сверхвысоких доз. Препаратом выбора у беременных и планирующих беременность пациенток может быть пиридостигмин [1, 34, 35]. В многочисленных клинических исследованиях препарат показал себя с хорошей стороны в отсутствие тератогенного эффекта для человека. Предполагается также, что и другие холинэргические препараты не проявляют тератогенного эффекта, однако отсутствие достаточной доказательной базы не позволяет с уверенностью говорить об их полной безопасности для организма женщины и плода. В периоде лактации пиридостигмин может вызвать колики у ребенка. Следует учитывать, что при грудном вскармливании в организм ребенка попадает около 0,09% дозы матери из расчета на массу тела [1, 34, 35].

Относительно противопоказано применение высоких доз ГКС в первом триместре беременности, поскольку они оказывают тератогенный эффект, особенно выраженный с восьмой по 11-ю неделю, вследствие чего развиваются так называемые волчья пасть, заячья губа, или хейлосхизис, – расщелина мягкого неба и верхней губы. В зависимости от клинической ситуации может потребоваться назначение ГКС. В этом случае доза преднизолона составляет 10–15 мг/сут. Такая доза ассоциируется с минимальным индивидуальным риском. Назначение препаратов группы ГКС требует дополнительного назначения ингибиторов протонной помпы и осторожности в отношении развития остеопороза и стероидного диабета. В зависимости от продолжительности терапии и дозы препарата могут наблюдаться внутриутробная задержка роста, преждевременные роды (связанные с преждевременным разрывом плодных оболочек), переходящая гипогликемия, гипотония, нарушение баланса электролитов у новорожденных. Однако в настоящее время считается, что использование ГКС не несет в себе риска развития грубых аномалий плода [1, 34]. При наличии показаний системные ГКС при беременности применяются по следующим схемам в пересчете на преднизолон: поддерживающая доза в первом триместре составляет не более 10 мг/сут, в случае возникновения неотложных состояний дозу не ограничивают. При необходимости назначения препарата в более высоких дозах проводят контроль роста плода с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Если лечение продолжалось вплоть до родов, необходимо проявить осторожность в отношении вероятности развития надпочечниковой недостаточности у новорожденного [1, 34].

В периоде лактации применение преднизолона и метилпреднизолона абсолютно противопоказано.

Остальные препараты из группы ГКС, даже в высоких дозах, вводимые однократно или в течение нескольких дней, не ограничивают грудное вскармливание, которое следует проводить не менее чем через три-четыре часа [1, 4, 28, 34].

Верошпирон и микофенолата мофетил применяют только по специальным показаниям, поскольку, несмотря на отсутствие данных о влиянии на человеческий плод и ребенка, в опытах на животных эти препараты продемонстрировали тератогенные свойства [34].

При наличии соответствующих показаний в ряде случаев целесообразна терапия человеческими иммуноглобулинами. У препаратов данной группы не установлено токсического воздействия на плод [1, 34, 35]. Азатиоприн и циклоспорин А исследованы недостаточно, однако заметного тератогенного эффекта у обоих препаратов не выявлено [1, 34, 36]. Тем не менее применение препаратов данной группы при специальных показаниях требует контроля УЗИ высокого разрешения. Азатиоприн проникает через плаценту. В ряде исследований на животных показан тератогенный эффект при использовании высоких доз препарата [37]. В других исследованиях на фоне применения терапевтических доз, даже на ранних сроках гестации, не зафиксировано видимого увеличения риска аномалий и выкидышей, а также преждевременных родов [38, 39]. Исследования воздействия данной группы препаратов и ГКС у пациенток не только с миастенией, но и с другими аутоиммунными патологиями, перенесшими трансплантацию, показали редкое развитие аномалий. В частности, при использовании циклоспорина А вероятность спонтанных самопроизвольных аборт и преждевременных родов была выше, чем на фоне применения ГКС и/или азатиоприна [40]. В других наблюдениях за женщинами, получавшими иммуносупрессивную терапию после трансплантации почек, установлен больший процент мертворожденных, недоношенных и маловесных детей по сравнению с контрольной группой. Между тем выжившие дети в дальнейшем, как правило, развивались без отклонений. Следует также отметить, что в указанной группе выявлены случаи синдрома дефицита внимания, нейросенсорной тугоухости и диабета 1-го типа. В то же время прямой взаимосвязи обнаруженных у детей патологий с приемом матерью указанных препаратов объективно не установлено [41].

Цитостатические препараты необходимо отменять не позднее чем за шесть месяцев до планируемой беременности. Цитостатики группы антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат, аминоптерин) в исследованиях продемонстрировали способность провоцировать самопроизвольный аборт или в случае несостоявшегося прерывания беременности выраженные тератогенные изменения – «аминоптериновый синдром», включающий пороки развития скелета, центральной нервной системы (анэнцефалия, гидроцефалия, менингомиелоцеле) и сердечно-сосудистой системы [42].

Вопрос о сохранении и ведении беременности у пациенток с миастенией должен решаться в неврологическом отделении в первом триместре. Противопока-

заниями к беременности являются тяжелые формы, прогрессирование или декомпенсация миастении, не поддающиеся коррекции антихолинэстеразными препаратами, и миастенические кризы в анамнезе.

Весь период планирования, ведения беременности и родоразрешения контролируется совместно неврологами и акушерами-гинекологами для коррекции получаемой терапии и прерывания беременности при наличии противопоказаний к ней [43]. К схеме терапии иногда добавляют витамины группы В, аскорбиновую, глутаминовую и аденозинтрифосфорную кислоты, оротат калия (обязателен к назначению в низких дозах во время беременности).

Еще одним методом комплексной терапии пациенток с миастенией при патологии невынашивания и гинекологических нарушениях на разных сроках беременности может быть озонотерапия, показавшая хорошие результаты в отношении сохранения беременности, снижения риска возникновения гестационных осложнений, патологии родов и послеродового периода, а также улучшения адаптивных способностей новорожденного [44]. Эффективность озонотерапии связывают с регуляцией и уравниванием процессов перекисного окисления и антиоксидантной активности [45, 46]. На фоне озонотерапии отмечается обезболивающий эффект за счет противовоспалительного действия (влияние на простагландины), увеличения тканевой оксигенации и элиминации продуктов обмена [46].

В комплексном лечении беременных с миастенией положительное влияние на клиническое течение заболевания продемонстрировал инвазивный внутривенный способ введения озонкислородной смеси. Применение данного метода позволяет снизить дозу антихолинэстеразных препаратов и ГКС, что в свою очередь служит предиктором благополучного гестационного периода [44].

Исследователи рекомендуют воздержаться от проведения плазмафереза, применения высоких доз калийсодержащих препаратов [34].

Препараты интерферона альфа, часто применяемые при простудных заболеваниях у беременных, могут спровоцировать обострение миастении. Их назначения следует избегать. Ухудшение течения болезни вызывают и некоторые антибиотики (ампициллин, пенициллин), нарушающие нервно-мышечную передачу [47].

Решая вопрос о методе родоразрешения, предпочтение следует отдавать естественным родам с адекватным обезболиванием, поскольку любое оперативное вмешательство существенно увеличивает риск развития миастенического криза. Как правило, в случае компенсации первый период родов не отличается от такового у среднестатистической женщины, так как миоциты матки являются гладкими и, следовательно, не поражаются антителами. Второй период родов может сопровождаться слабостью родовой деятельности. В родах возможно применение эуфиллина для усиления мышечного сокращения и уменьшения утомления мышц, при ослабленной родовой деятельности – антихолинэстеразных препаратов и простагландинов, при

значительном усугублении слабости – преднизолона. Для стимуляции родовой деятельности также используются окситоцин и простагландины. В случае резкого нарастания парезов во втором периоде родов показано проведение вакуум-экстракции или наложение акушерских щипцов. Для профилактики атонического кровотечения в третьем периоде родов используется окситоцин. Важным условием является возможность оказания респираторной поддержки роженице вплоть до подключения к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Поскольку роды считаются более мощным триггером обострения и дебюта миастении, чем беременность, требуется тщательное наблюдение за роженицей. При существенном ухудшении ее состояния, сопровождающемся нарушением жизненных функций и невозможностью проведения родов через естественные пути, выполняется операция кесарева сечения [47]. При необходимости оперативного вмешательства возникает вопрос об анестезиологическом пособии. Предпочтение отдается нейроксиальной анестезии. При проведении общего интубационного обезболивания необходимо воздержаться от применения седативных препаратов (бензодиазепины), а в ходе собственно оперативного вмешательства следует использовать миорелаксанты только короткого действия (Дитилин, Мивакрон, суксаметония йодид) либо воздержаться от их применения. Для премедикации или синхронизации с аппаратом ИВЛ не противопоказаны опиоидные анальгетики, общие анестетики (например, пропофол), натрия оксибутират. По окончании оперативного вмешательства вводят прозерин 1,5–0,05% и раствор атропина 0,3–0,1%. Для местной анестезии противопоказаны лидокаин и новокаин [1, 48].

Послеродовой период требует тщательного наблюдения первые 3–5 дней с целью своевременного выявления показаний к респираторной поддержке. Наблюдение неврологом новорожденных направлено на выявление и коррекцию за счет введения прозерина в первые 2–6 дней неонатальной формы миастении. Наблюдение в этом периоде ведется круглосуточно до четырех дней [48, 49].

Предпочтительно искусственное вскармливание, поскольку большинство препаратов выделяется с молоком и может негативно влиять на ребенка. Но самое главное – передаваемые ребенку с молоком матери антитела способствуют развитию неонатальной миастении [1, 47].

Не исключены и состояния новорожденного, обусловленные влиянием болезни матери на плод (но не наличием собственно наследственной патологии). Антитела к фетальным формам ацетилхолинорецепторов легко проходят трансплацентарный барьер, провоцируя нарушение нервно-мышечного органогенеза и развитие артрогрипоза [47, 50]. Артрогрипоз характеризуется множественными контрактурами суставов, повреждением, а следовательно, нарушением функционирования спинного мозга с атрофией мышечных структур. Еще одним грозным осложнением для ребенка, рожденного матерью с миастенией, является транзиторная неонатальная миастения.



Это переходящее состояние, требующее неотложной помощи и развивающееся у новорожденного в связи с предполагаемым преобладанием антител к эмбриональным  $\gamma$ -субъединицам над антителами к зрелым  $\epsilon$ -субъединицам. В отсутствие лечения данное состояние характеризуется высокой степенью летальности из-за дыхательной недостаточности [50].

### Заключение

Миастения в большинстве случаев является управляемым состоянием, требующим особой насторо-

женности у женщин детородного возраста. Планирование беременности, тщательный контроль за течением заболевания в гестационном периоде, учет индивидуальных особенностей и надлежащее отношение к этапу родоразрешения способны свести к минимуму риск развития осложнений, улучшить прогноз, повысить шансы женщины на рождение здорового ребенка и в целом улучшить качество жизни. \*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина, 1996.
2. Gilhus N.E., Romi F., Hong Y., et al. Myasthenia gravis and infectious disease. *J. Neurology*. 2018; 265 (6): 1251–1258.
3. Щербакова Н.И., Хрущева Н.А., Огурцова Н.Н. и др. Тайна деторождения при миастении: факторы, влияющие на течение заболевания во время беременности и риски развития транзиторной неонатальной миастении. Уникальный пример рождения здорового ребенка у семейной пары больных аутоиммунной миастенией. *Неврологический журнал*. 2017; 6: 302–312.
4. Verlohren S., Ott C.E., Meisel A., et al. Maternal acetylcholine-receptor autoantibodies causing recurrent fetal arthrogryposis. *Ultraschall Med*. 2016; 37 (Suppl 01).
5. Wlodarski R., Rezanja K., Soliven B. Myasthenia gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. *J. Clin. Med*. 2021; 10 (11): 2235.
6. Basta I.Z., Pekmezović T.D., Perić S.Z., et al. Assessment of health-related quality of life in patients with myasthenia gravis in Belgrade (Serbia). *Neurol. Sci*. 2012; 33 (6): 1375–1381.
7. Boldingh M.I., Dekker L., Maniaol A.H., et al. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis – results from population based cohorts. *Health Qual. Life Outcomes*. 2015; 13: 115.
8. Плейфер Дж. Наглядная иммунология. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1998.
9. Ройт А., Бростофф Дж. Иммунология. М.: Мир, 2000.
10. Da Silva J.A.P. Sex hormones and glucocorticoids: interactions with the immune system. *Ann. NY Acad. Sci*. 1999; 876 (1): 102–118.
11. Oertelt-Prigione S. The influence of sex and gender on the immune response. *Autoimmun. Rev*. 2012; 11 (6–7): A479–A485.
12. Berrih-Aknin S., Le Panse R., Berrih-Aknin S. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J. Autoimmun*. 2014; 52: 90–100.
13. Hirahara H., Ogawa M., Kimura M., et al. Glucocorticoid independence of acute thymic involution induced by lymphotoxin and estrogen. *Cell. Immunol*. 1994; 153 (2): 401–411.
14. Nancy P., Berrih-Aknin S. Differential estrogen receptor expression in autoimmune myasthenia gravis. *Endocrinology*. 2005; 146 (5): 2345–2353.
15. Leker R.R., Karni A., Brenner T., et al. Effects of sex hormones on experimental autoimmune myasthenia gravis. *Eur. J. Neurol*. 2000; 7 (2): 203–206.
16. Delpy L., Douin-Echinard V., Garidou L., et al. Estrogen enhances susceptibility to experimental autoimmune myasthenia gravis by promoting type 1-polarized immune responses. *J. Immunol*. 2005; 175 (8): 5050–5057.
17. Акушерство: Национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
18. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М.: РАМН, 2003.
19. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
20. Jensen F., Muzzio D., Soldati R., et al. Regulatory B10 cells restore pregnancy tolerance in a mouse model. *Biol. Reprod*. 2013; 89 (4): 1–7.
21. Mauri C., Gray D., Mushtaq N., Londei M. Prevention of arthritis by interleukin 10-producing B cells. *J. Exp. Med*. 2003; 197 (4): 489–501.
22. Carter N.A., Vasconcellos R., Rosser E.C., et al. Mice lacking endogenous IL-10-producing regulatory B cells develop exacerbated disease and present with an increased frequency of Th1/Th17 but a decrease in regulatory T cells. *J. Immunol*. 2011; 186 (10): 5569–5579.
23. Heininger K., Edler C., Toyka K.V.  $\alpha$ -Fetoprotein and neonatal transient myasthenia gravis. *Neurology*. 1984; 34 (3): 403–404.
24. Irony-Tur-Sinai M., Grigoriadis N., Loubopoulos A., et al. Amelioration of autoimmune neuroinflammation by recombinant human alpha-fetoprotein. *Exp. Neurol*. 2006; 198 (1): 136–144.
25. Lafuste P., Robert B., Mondon F., et al. Alpha-fetoprotein gene expression in early and full-term human trophoblast. *Placenta*. 2002; 23 (8–9): 600–612.
26. Abramsky O., Brenner T. Alpha-fetoprotein inhibits antibody binding to acetylcholine receptor. Significance for myasthenia gravis and other autoimmune diseases. *Isr. J. Med. Sci*. 1979; 15 (11): 943–945.
27. Shen C., Lu Y., Zhang B., et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *J. Clin. Invest*. 2013; 123 (12): 5190–5202.
28. Norwood F., Dhanjal M., Hill M., et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a UK multispecialty working group. *J. Neurol. Neurosurg. Psych*. 2014; 85 (5): 538–543.

29. Roth T.C., Rath J., Carboni G., et al. Effect of pregnancy and birth on the course of myasthenia gravis before or after transsternal radical thymectomy. *Eur. J. Cardiothoracic Surg.* 2006; 29 (2): 231–235.
30. Hoff J.M., Daltveit A.K., Gilhus N.E. Myasthenia gravis in pregnancy and birth: identifying risk factors, optimising care. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14 (1): 38–43.
31. Binks S., Vincent A., Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *J. Neurol.* 2016; 263 (4): 826–834.
32. Chaudhry S.A., Vignarajah B., Koren G. Myasthenia gravis during pregnancy. *Can. Fam. Physician.* 2012; 58 (12): 1346–1349.
33. Tellez Zenteno J.F. Can we consider thymectomy before pregnancy in female patients with myasthenia gravis? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006.
34. Шефер К., Шпильман Х., Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации. М.: Логосфера, 2010.
35. Чухловина М.Л., Шабалов Н.П., Цинзерлинг Н.В. Особенности патогенеза, клиники и диагностики миастении в детском возрасте. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2006; 3: 90–96.
36. Sanders D.B., Wolfe G.I., Benatar M., et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology.* 2016; 87 (4): 419–425.
37. Tuchmann-Duplessis H., Mercier-Parot L. Production in rabbits of malformations of the extremities by administration of azathioprine and 6-mercaptopurine. *CR Seances Soc. Biol. Fil.* 1966; 160 (3): 501–506.
38. Alstead E.M., Ritchie J.K., Lennard-Jones J.E., et al. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1990; 99 (2): 443–446.
39. Batocchi A.P., Majolini L., Evoli A., et al. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology.* 1999; 52 (3): 447–452.
40. Haugen G., Fauchald P., Sodal G., et al. Pregnancy outcome in renal allograft recipients in Norway: the importance of immunosuppressive drug regimen and health status before pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1994; 73 (7): 541–546.
41. Sgro M.D., Barozzino T., Mirghani H.M., et al. Pregnancy outcome post renal transplantation. *Teratology.* 2002; 65 (1): 5–9.
42. Buckley L.M., Bullaboy C.A., Leichtman L., Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum.* 1997; 40 (5): 971–973.
43. Хрущева Н.А., Щербакова Н.И., Шабалина А.А., Костырева М.В. Миастения и беременность: механизмы взаимного влияния и прогнозирование обострений. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2019; 6: 46–50.
44. Дрозд О.А., Ефремов В.В., Дударев И.В. Опыт применения окислительной терапии в комплексном лечении миастении при патологии невынашивания беременности. *Главврач Юга России.* 2013; 4 (35): 29–31.
45. Сепп Е.К., Ланцова В.Б. Миастения. Клиника, диагностика, лечение и патофизиология. М., 2002; 21–48.
46. Густов А.В., Конторщикова К.Н., Потехина Ю.П. Озонотерапия в неврологии. *НГМА,* 2012; 7–14.
47. Власов П.Н., Петрухин В.А., Ахвледиани К.Н., Лубнин А.Ю. Неврологическая патология и беременность. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2023.
48. Хрущева Н.А., Щербакова Н.И., Шабалина А.А., Костырева М.М. Частота и факторы риска транзиторной неонатальной миастении. *Сеченовский вестник.* 2019; 2: 54–62.
49. Gilhus N.E., Hong Y. Maternal myasthenia gravis represents a risk for the child through autoantibody transfer, immunosuppressive therapy and genetic influence. *Eur. J. Neurol.* 2018; 25 (12): 14029.
50. Bansal R., Goyal M.K., Modi M. Management of myasthenia gravis during pregnancy. *Indian J. Pharmacol.* 2018; 50 (6): 302.

### Myasthenia Gravis in Women of Reproductive Age: Planning and Management of Pregnancy and Childbirth

O.A. Kicherova, PhD, A.S. Kiseleva, L.I. Reikherth, Yu.I. Doyan, PhD

*Tyumen State Medical University*

Contact person: Oksana A. Kicherova, pan1912@mail.ru

*Myasthenia gravis is a classic autoimmune disease characterized by the formation of antibodies to various antigenic targets of the peripheral neuromotor apparatus and manifested by pathological muscle fatigue in certain muscle groups. Improvements in diagnostic and treatment methods for the disease have contributed to an improvement in the quality of life of patients up to full compensation of impaired functions, which in turn has led to an increase in the incidence of pregnancy in women suffering from myasthenia gravis. Scientific publications for writing the review were obtained by analyzing data from scientific electronic libraries CYBERLENINKA, eLibrary, Google Scholar, and the PubMed electronic database. During the study, the following were selected: monographs, scientific reviews, cohort studies, as well as clinical cases describing methods of managing myasthenia gravis in pregnant women. 50 scientific publications met the stated goal. During the analysis of the literature used, the mechanisms of the influence of pregnancy on the course of the disease, features of planning and management of pregnancy in women suffering from myasthenia were shown. Recommendations for the management of childbirth with myasthenia gravis are considered, and data on the possibility of using certain medications during periods of gestation and lactation in women with myasthenia gravis are also provided. Based on the analysis of the presented data, it was concluded that myasthenia gravis in general is a manageable condition, careful monitoring of the course of which during the gestational period increases a woman's chances of having a healthy child.*

**Keywords:** *myasthenia gravis, pregnancy, neurology of pregnant women, childbirth with myasthenia gravis*