

Міастенія та вагітність (огляд літератури та власні спостереження)

С.Д. Коваль, Ю.В. Давидова, В.О. Данилко, В.І. Медведь
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Міастенія є однією з найскладніших проблем сучасної медицини. У наш час цій проблемі приділяється велика увага. Висвітлюються аспекти нейрофізіології, імунології, патоморфології та фармакології міастенії.

Міастенія – це тяжке автоімунне захворювання м'язової системи, яке характеризується порушенням нервово-м'язової передачі та проявляється слабкістю і патологічною втомливістю скелетних (посмугованих) м'язів [10]. Хворіють переважно жінки (у 2 рази частіше, ніж чоловіки) репродуктивного віку (найчастіше у 20–30 років), рідкіше – з дитинства [14]. В 11% спостережень маніфестація міастенії припадає на період інтенсивної гормональної перебудови організму жінок – під час вагітності, лактації [7].

В основі захворювання лежить вироблення загруднинною (вилочковою) залозою великої кількості речовин, що справляють холінестеразну дію, здатних швидко руйнувати молекули – медіатори периферійних нервово-м'язових синапсів. На теперішній час міастенію розглядають як автоімунне захворювання, пов'язане також з антитілами до ацетилхолінових рецепторів, які зменшують кількість ефективних реакторних рецепторів, порушуючи таким чином передачу нервово-м'язового імпульсу. Антитіла до ацетилхолінових рецепторів виявляються у 80–90% випадків [14].

Домінуючу роль у виникненні захворювання відіграє дисфункція загруднинної залози – лімфоїдна гіперплазія, пухлини, інші функціональні порушення. Припускають, що в рамках автоімунного процесу антитіла, що виробляються тимоцитами загруднинної залози, вступають у конкурентні відносини з ацетилхоліном і блокують нервово-м'язову передачу. Крім того, антитіла, блокуючи постсинаптичні рецептори, взаємодіють не лише з їхніми активними центрами, але й з їхніми білковими компонентами, спричиняючи прискорену деградацію рецепторів.

У клінічній картині міастенії відзначається різноманітність симптомів, тому виділяють кілька клінічних форм: очну – з ураженням ококорухових м'язів; бульбарну – з ураженням м'язів язика, гортані, глотки та генералізовану – з ураженням м'язів обличчя, тулуба і кінцівок [10].

Першими ознаками захворювання можуть бути ококорухові порушення, такі як опущення повік, подвоєння предметів, які посилюються в разі тривалого читання. Пізніше приєднується кволість і стомлюваність мимічних та жувальних м'язів. У разі залучення до патологічного процесу одночасно ококорухових, мимічних та жувальних м'язів у пацієнтів спостерігається характерне маскоподібне обличчя з відсутністю зморшок, бідною мімікою, опущеними повіками. Під час посмішки піднімається лише верхня губа, в той же час нижня губа та кути рота залишаються нерухомими. Хворі скаржаться на стомлюваність жувальних м'язів під час пережовування твердої їжі [8].

У разі ураженні бульбарної групи м'язів порушується функція м'якого піднебіння і надгортанника, внаслідок чого пацієнти скаржаться на утруднене ковтання, «носовий» відтінок голосу, втому під час розмови [12].

У розгорнутій стадії захворювання спостерігаються слабкість і стомлюваність м'язів кінцівок і тулуба.

За наявності генералізованої форми міастенії одним із найтяжчих симптомів є слабкість дихальних м'язів.

Клінічними критеріями міастенії, які мають діагностичне значення, є: феномен генералізації м'язової втоми, позитивна прозирнова проба, типові зміни електронейроміографії, збільшення загруднинної залози за даними КТ або МРТ органів середостіння, наявність антитіл до ацетилхолінових рецепторів [11].

Тяжким ускладненням міастенії є розвиток міастенічного кризу, під час якого виникає утруднення дихання, задишка аж до повного паралічу дихальних м'язів. Міастенічний криз супроводжується тахікардією, психомоторним збудженням, що змінюється в'ялістю, парезом кишечника і сфінктерів. Небезпечним для життя є прогресивна слабкість дихальних м'язів і м'язів гортані, що може призвести до закриття надгортанником входу в гортань, накопиченню слизу й утрудненню дихання [7].

Питання взаємовідношення міастенії і вагітності в літературі висвітлене недостатньо.

Одні дослідники відзначають наростання симптомів міастенії під час вагітності, інші – значне покращання стану хворої.

Тяжкість клінічних проявів міастенії залежить від терміну вагітності. У ранні терміни (I триместр) спостерігається погіршення стану хворих, яке пов'язане зі збільшенням рівня прогестерону в організмі і зниженням естрогенів. З 13–14-го тижня вагітності настає покращання, а ближче до пологів знову погіршується загальний стан вагітних.

Перебіг вагітності і пологів залежить від активності основного захворювання. У хворих у стані ремісії або з локальними легкими формами хвороби вагітність і пологи зазвичай перебігають сприятливо, а в більшості жінок відбувається зменшення вираженості симптомів хвороби. Але в 1/3 хворих спостерігалось загострення процесу в післяпологовий період [5].

У хворих зі середньотяжкою або тяжкою формою міастенії в половині випадків під час вагітності спостерігалось загострення міастенії, а в кожній четвертій породіллі – загострення в післяпологовий період. Хворі на міастенію в період вагітності повинні перебувати під спостереженням невролога та акушера-гінеколога. Вагітність дозволена жінкам зі стійкою ремісією (бажано більше 2 років) внаслідок ефективної тимектомії або рентгенотерапії. За 2–3 тиж до терміну пологів рекомендована госпіталізація для підготовки до пологів і вибору методу розродження. Пологи проводять через природні пологові шляхи під кардіомоніторним контролем за станом плода, з адекватним знеболенням ненаркотичними анальгетиками. Важливо пам'ятати, що міастенія не впливає на скоротливу активність матки, оскільки м'язи останньої представлені гладенько-м'язовими клітинами. Тривалість пологів тому не змінюється [1]. Розродження шляхом операції кесарева розтину вагітним з міастенією небезпечно і проводиться лише у випадку неможливості пологів через природні пологові шляхи за акушерськими показаннями або в разі різкого погіршення міастенічного стану. Для знеболення операції кесарева розтину не застосовують курареподібні міорелаксанти, які блокують провідність у синапсі. Перевагу надають епідуральній анестезії [5, 10, 14].

Лактацію можна дозволити породіллям у випадку доброго самопочуття, за відсутності ризику виникнення

інфекційних захворювань. У випадку оперативного розродження (кесарів розтин, накладання акушерських щипців), ускладненого перебігу пологів (слабкість пологової діяльності і тривала пологостимуляція), за наявності супутніх запальних захворювань і високого ризику їх загострення питання щодо лактації вирішують індивідуально [14].

Практичним лікарям необхідно знати, що деякі лікарські препарати протипоказані вагітним, хворим на міастенію. До них належать: 1) міорелаксанти; 2) транквілізатори (похідні бензодіазепіну – діазепам, нозепам тощо); 3) антиаритмічні засоби, що зменшують збуджуваність м'язових мембран і блокують нервово-м'язове проведення (хінідин, новокаїнамід, диэопірамід тощо); 4) антибіотики – аміноглікозиди, що інгібують вивільнення ацетилхоліну (гентаміцин, канаміцин, стрептоміцин, неоміцин); 5) морфін і барбітурати; 6) сульфат магнію, міотропні вазодилатори, спазмолітики [8].

Для лікування міастенії призначають антихолінергічні (АХЕ) препарати. Вони гальмують розпад ацетилхоліну в синапсі, збільшують м'язову силу і показані всім хворим на міастенію. Ін'єкції прозерину у зв'язку з побічним токсичним ефектом вагітним призначають тільки в період міастенічного кризи або для проведення прозеринової проби. В основному для планового лікування віддають перевагу піридогестаміну броміду. У разі прийому всередину його дія починається через 10–30 хв, досягає піку через 2 год і поступово знижується протягом 2 год. Лікування починають з 30 мг 3 рази на добу, поступово збільшуючи дозу до 60–120 мг кожні 4–6 год. Вагітність не є протипоказанням до застосування піридогестаміну. У період декомпенсації і прогресування міастенічного синдрому вагітним призначають глюкокортикостероїдну терапію (преднізолон, дексаметазон). Хворим з тяжкою формою міастенії до пологів і після них нерідко призначають глюкокортикостероїди. Для стимуляції нервово-м'язової провідності рекомендують препарати калію [14].

У разі передозування АХЕ-препаратів розвивається холінергічний криз. Він проявляється раптовим погіршенням стану з падінням АТ, брадикардією, болем у животі, частотою дефекацією, пітливістю [12].

Поза вагітністю широко використовується хірургічний метод лікування міастенії – видалення загруднинної залози (тимектомія). У вагітних випадків тимектомії не описано [14].

На сьогоднішній день у лікуванні міастенії широко застосовують цитостатичні імуносупресанти – азатиоприн, циклофосфамід та метотрексат. Їх призначають при генералізованій або бульбарній формах міастенії, в разі поганої переносимості або неефективності кортикостероїдів. Початкова доза азатиоприну 50 мг/добу і до 100–200 мг/добу разом з підтримувальною дозою преднізолону. Курсова терапія проводиться внутрішньовенно крапельно, її ефективність становить 70–90%. Вагітним імуносупресанти зазвичай не призначають, хоча певний досвід, особливо щодо азатиоприну, в акушерстві є.

У клініці екстрагенітальної патології вагітних Інституту педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України впродовж 5 років (2007–2011 рр.) спостерігали 8 жінок з діагнозом міастенія. В досліджувану групу ввійшли жінки різних вікових категорій: від 17 до 40 років. У 7 жінок дана вагітність була перша, в 1 випадку – третя і передбачувані треті пологи. У вагітних міастенія мала різноманітний перебіг: генералізована форма спостерігалася у 7 жінок, очна – в 1 жінки. Захворіли жінки у віці від 14 до 27 років. 5 пацієнткам до настання вагітності було проведено тимектомію. Під час вагітності 4 жінки продовжували приймати специфічну терапію каліміном, 1 призначено глюкокортикостероїди внаслідок неефективності лікування каліміном.

Перебіг вагітності у хворих на міастенію характеризувався різноманітними ускладненнями. Так, ранній гестоз спостерігався у 5 пацієнток, загроза переривання вагітності до 22 тиж – у

4 жінок, загроза передчасних пологів спостерігалася в 3 випадках. Необхідно зазначити, що тяжких форм пізнього гестозу у вагітних з міастенією не було. Лише у 2 випадках констатовано набряки вагітних, в 1 – транзиторну протеїнурію. Не спостерігали ми випадків затримки росту плода, лише в 1 хворій в пізньому терміні вагітності було діагностовано дистрес плода.

Завершення вагітності в пацієнток з міастенією, яких ми спостерігали, в цілому сприятливі. Сім жінок розроджені у фізіологічному терміні через природні пологові шляхи і лише в 1 пологи закінчилися шляхом операції кесарева розтину. Показання до нього були суто акушерські – тяжкий дистрес плода при доношеній вагітності. Проте практично під час усіх консервативних пологів спостерігалися ті чи інші ускладнення. У 3 випадках це був передчасний вилів навколоплодових вод, у 2 вагітних внаслідок слабкості пологової діяльності проводилось її підсилення шляхом внутрішньовенного введення окситоцину, 1 пацієнтці з приводу бурхливих, болючих перейм вводили фентаніл.

Діти, народжені від матерів з міастенією, мали при народженні масу тіла 3250–3490 г. За шкалою Апгар діти оцінені таким чином: 3 дітей отримали 8–8 балів; 3 – 7–7 балів і лише у 2 дітей оцінка за шкалою Апгар становила 6–6 балів. Ці двоє дітей мали при народженні ознаки неонатальної міастенії (в'ялість, м'язова гіпотонія, гіпорексія, слабкий крик, порушення дихання), які корегувались швидким введенням прозерину. Більшість дітей виписались зі стаціонару додому на 5–7-му добу, а двоє останніх на 10-й день.

Отже, міастенія не є протипоказанням для планування та виношування вагітності і не загрожує негативними перинатальними наслідками.

Для покращання результатів вагітності необхідно ретельне спостереження за станом пацієнтки, вчасна діагностика та лікування ускладнень.

Миастения и беременность (обзор литературы и собственные наблюдения)

С.Д. Коваль, Ю.В. Давыдова, В.А. Данилко, В.И. Медведь

В статье приведены собственные и литературные данные об особенностях патогенеза, клинической картины, гестационного периода и исхода родов у больных с миастенией. Рассматриваются основные принципы течения этого заболевания, лечение и профилактика осложненной беременности, родов, послеродового периода при нем. Приведены собственные примеры успешного родоразрешения 8 больных с миастенией.

Ключевые слова: беременность, миастения, диагностика, лечение.

Myasthenia and Pregnancy (literature review and own observations)

S. Koval, Y. Davydova, V. Danylko, V. Medvid

This article consists the own literature data about features of pathogenesis, clinical picture, gestational age and outcome of labor in patients with myasthenia. There are considered the basic principals of clinical course of this disease, treatments and complication prophylaxis in pregnancy, labor and postpartum period during myasthenia. It's discussed the own examples of successful labors of eight patients with myasthenia.

Key words: pregnancy, myasthenia, diagnostics, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алан Х. Де Черни, Лорен Натан. Акушерство и гинекология. Методы оценки беременности высокого риска / Под общ. ред. Пер. с англ. – М., 2008. – С. 547–548.
2. Беременность, ведение родов и неврологический статус новорожденных у женщин, страдающих миастенией/ Е.Н. Пономарева, В.Ю. Бугров, Г.Ч. Ракоть и др. // Медицинские новости. – Минск, 2003. – № 5. – С. 32–34.

3. Ветшев П.С., Ипполитов И.Х., Животов В.А. Генерализованная миастения // Наука. – 2001. – № 28. – С. 114–121.
4. Горанский Ю.И. Профилактика осложнений миастении при беременности // Украинский вестник психоневрологии. – 2007. – Т. 15, вып. 1 (50), додаток – С. 36.
5. Горанский Ю.И. Неврология акушерства. Миастения // Здоров'я України. – 2007. – № 6/1 (додатковий). – С. 60–61.
6. Мироненко Т.В. К вопросу о патогенезе миастении (обзор литературы) // Міжнародний неврологічний журнал. – Донецьк, 2009. – № 7. – С. 91–95.
7. Мироненко Т.В., Кузьмин Л.Н., Школа Л.И. Миастения и течение беременности // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Зб. наук. праць. – К.: Нац. мед. акад. післядиплом. освіти, Луган. держ. мед. ун-т. – К., Луганськ, 2009. – Вип. 16. – С. 33–39.
8. Миастения: клініко-діагностичні та терапевтичні алгоритми/ О.А. Мало-вицька, М.Г. Матюшко, Г.П. Швед, В.С. Трейтк // Журнал практичного лікаря: спеціалізоване інформаційне видання. – 2007. – № 3. – С. 12.
9. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии / Пирлман М., Тинтиналме Дж., Дин П. / Под общ. ред. Пер. с англ. – М., 2009. – С. 240–241.
10. Малкова Н.А. Миастения. Принципы диагностики и лечения, тактика ведения больных // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 1 (14).
11. Пономарева Е.Н. Миастения. Т. 2: Клиника, патогенез, дифференциальная диагностика, тактика ведения. – Минск: «МЕТ», 2002. – 175 с.
12. Скрипниченко Д.Ф., Шевнюк М.М. Диагностика и лечение миастении. – К.: Здоров'я, 1991. – 150 с.
13. Коленко Ф.Г., Калиман А.П. Миастения – класичне аутоімунне захворювання // Вісник СумДУ, серія «Медицина». – 2008. – № 2.
14. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: Триада-Х, 2011. – С. 818–824.
15. Batashki I., Markova D., Milchev N. et al. Myasthenia gravis and pregnancy—a case report and review of the literature // Akush Ginekol (Sofia). – 2006. – V. 45 (7). – P. 59–61.
16. Ferrero S., Esposito F., Biamonti M. et al. Myasthenia gravis during pregnancy // Expert Rev Neurother. – 2008. – V. 8 (6). – P. 979–988.
17. Hamaoui A., Mercado R. Association of preeclampsia and myasthenia: a case report // J Reprod Med. – 2009. – V. 54 (9). – P. 587–590.
18. Klehmet J., Dudenhausen J., Meisel A. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy // Nervenarzt. – 2010. – V. 81 (8). – P. 956–962.
19. Mueksch J.N., Stevens W.A. Undiagnosed myasthenia gravis masquerading as eclampsia // Int J Obstet Anesth. – 2007. – V. 16 (4). – P. 379–382.
20. Pelufo-Pellicer A., Monte-Boquet E., Romó-Sánchez E. et al. Fetal exposure to 3,4-diaminopyridine in a pregnant woman with congenital myasthenia syndrome // Ann Pharmacother. – 2006. – V. 40 (4). – P. 762–766.
21. Podciechowski L., Brocka-Nitecka U., Dabrowska K. et al. Pregnancy complicated by Myasthenia gravis – twelve years experience // Neuro Endocrinol Lett. – 2005. – V. 26 (5). – P. 603–608.
22. Ramirez C., de Seze J., Delrieu O. et al. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical course and management of delivery and the postpartum phase // Rev Neurol (Paris). – 2006. – V. 162 (3). – P. 330–338.
23. Tullez Zenteno J.F. Can we consider thymectomy before pregnancy in female patients with myasthenia gravis? // Eur J Cardiothorac Surg. – 2006. – V. 30 (2). – P. 411–412; author reply 412.
24. Terrero A., Ramirez-Rivera J. «Seronegative» anti-MUSK positive myasthenia gravis presenting during pregnancy // Bol Asoc Med P R. – 2006. – V. 98 (3). – P. 210–212.
25. Wen J.C., Liu T.C., Chen Y.H. et al. No increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with myasthenia gravis: a nationwide population-based study // Eur J Neurol. – 2009. – V. 16 (8). – P. 889–894. Epub 2009 May 22.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

КАЖДАЯ ПЯТАЯ ЖЕНЩИНА, ПРОШЕДШАЯ ЭКО, ПОЗЖЕ БЕРЕМЕНЕЕТ БЕЗ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Несмотря на диагноз "бесплодие", некоторые пары, пытающиеся зачать ребенка с помощью ЭКО, позже смогли сделать это естественным путем, сообщили исследователи из Франции.

Ученые собрали информацию о более чем 2100 супружках, которые пытались зачать ребенка методом экстракорпорального оплодотворения во Франции с начала 2000-х годов. Около 1300 из них достигли успеха. При этом 17% имеющих ребенка "из пробирки" позже родили еще одного естественным путем. Среди пар, которым не уда-

лось зачать ребенка с помощью ЭКО, 24% позже стали родителями без медицинской помощи.

Исследователи также отметили, что время от времени из очереди на ЭКО по государственной программе "выпадают" женщины, которым удается забеременеть самостоятельно. Это так называемое "спонтанное зачатие", которое происходит в парах с диагнозом "бесплодие", как правило, после прекращения любого лечения, подчеркивают врачи.

При этом более высокие шансы на спонтанную бере-

менность имеют супружеские пары, у которых причина бесплодия не ясна. Таких насчитывается 12-13%.

Как подчеркивают ученые, результаты данного исследования должны помочь семьям, которые не смогли зачать ребенка с помощью ЭКО.

"Необходимо понимать, что диагноз "бесплодие" никогда не означает отсутствие возможности забеременеть, а лишь низкую или очень низкую вероятность этого", - отметила доктор Пенелопа Трауд.

<http://www.medicinform.net>