

Миастенический синдром Ламберта–Итона на фоне беременности с развитием транзиторного миастенического синдрома новорожденного

Н.И. Щербакова, Г.Т. Гуркина, Л.Ф. Касаткина, В.А. Рудниченко, О.И. Галкина, В.В. Шведков,
И.Г. Ретинская, Э.В. Павлов, А.А. Шабалина, М.В. Костырева

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Контакты: Наталья Ивановна Щербакова shnata@inbox.ru

Представлено уникальное клиническое наблюдение течения непаранеопластического аутоиммунного миастенического синдрома Ламберта–Итона у больной 24 лет на фоне беременности. На протяжении всей беременности, родов и раннего послеродового периода больная принимала стабильную немодифицированную фармакотерапию, что позволяло наблюдать «натуральное» течение нервно-мышечного заболевания. Первый триместр беременности протекал без ухудшения со стороны миастенического синдрома. С середины II триместра (19–20-я неделя беременности) и весь III триместр, вплоть до родов, состояние больной улучшалось: увеличивалась сила проксимальных мышц конечностей и наблюдалась положительная динамика основных параметров нервно-мышечной передачи. Роды наступили в срок, протекали благополучно через естественные родовые пути, без слабости родовых сил. Родился клинически здоровый младенец мужского пола, массой тела 2970 г, ростом 52 см (7/8 баллов по шкале Апгар). Однако на 2-е сутки жизни у новорожденного была отмечена отрицательная динамика в виде развития мышечной гипотонии, угасания неонатальных рефлексов, слабости сосания, эпизодов апноэ, что потребовало перевода на зондовое питание и проведения неинвазивной кислородной поддержки. Нервно-мышечный дефект новорожденного имел транзиторный характер и регрессировал в течение 5–7 дней на фоне введения в утренние часы 20 мг преднизолона парентерально. Ребенок был выписан с полным восстановлением функций нервно-мышечной системы на 13-й день жизни на грудном вскармливании. Вскоре после родов у матери увеличилась слабость проксимальных мышц ног и рук, ухудшились показатели нервно-мышечного проведения.

По аналогии с миастенией обнаруживалось сходство влияния беременности на течение миастенического синдрома Ламберта–Итона: 1) улучшение нервно-мышечного состояния во II–III триместрах беременности; 2) сохранение способности к родам через естественные родовые пути; 3) отсутствие признаков патологии новорожденного при рождении; 4) отставание на сутки развития транзиторного неонатального миастенического синдрома; 5) послеродовое ухудшение состояния матери, усиливающееся на фоне грудного вскармливания.

Ключевые слова: миастенический синдром Ламберта–Итона, транзиторный неонатальный миастенический синдром Ламберта–Итона, транзиторная неонатальная миастения, аутоантитела к потенциалзависимым кальциевым каналам, беременность, роды, послеродовое ухудшение состояния матери, нервно-мышечная передача, низкочастотная ритмическая стимуляция, высокочастотная ритмическая стимуляция, М-ответ

Lambert Eaton myasthenic syndrome and pregnancies with the development of transient myasthenic syndrome in newborn

N.I. Shcherbakova, G.T. Gurkina, L.F. Kasatkina, V.A. Rudnichenko, O.I. Galkina,
V.V. Shvedkov, I.G. Retinskaya, E.V. Pavlov, A.A. Shabalina, M.V. Kostyreva
Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Let us present a unique clinical case course of autoimmune non paraneoplastic myasthenic syndrome of Lambert–Eaton on the background of pregnancy, in the 24 years old patient, with a 3-year history of the disease. Throughout the pregnancy, birth and early postpartum period, patient was taking a stable unmodified drug therapy, which allowed observing "natural" course for neuromuscular disease. The first trimester of pregnancy proceeded without deterioration of the myasthenic syndrome. From the middle of the second trimester (19–20 weeks gestation), and the entire third trimester until parturition, the patient's condition for neuromuscular disease has improved, which was accompanied by an increase in strength of proximal limb muscles and the positive dynamics of the basic parameters of neuromuscular transmission. Deliveries came on time, preceded safely through vaginal delivery, without weakness of generic forces. There was born clinically healthy male child, weighing 2970 g, growth of 52 cm (7/8 Apgar score). However, on the second day in the newborn was marked negative dynamics of muscular hypotonia, extinction of neonatal reflexes, sucking weakness, episodes of apnea, which required tube feeding and non invasive oxygen support. Neuromuscular defect was transient in character and resolved within 5–7 days with administration in the morning hours of 20 mg of prednisone parenteral. The child was discharged with full recovery of function of the neuromuscular system on the 13th day breastfed. Shortly after birth the mother appeared in a state of negative dynamics: the increased weakness of the proximal muscles of the legs and arms, deteriorated parameters of the neuromuscular conduct.

By analogy with myasthenia there appeared the similar influence of pregnancy on the Lambert Eaton myasthenic syndrome: 1) improvement of the neuromuscular disease in II–III trimester of pregnancy, 2) intact ability to birth vaginally, 3) no evidence of neuromuscular disease

in newborn at birth, 4) one day delay in the development of transient neonatal myasthenic syndrome, 5) postpartum mothers deterioration that increases while breastfeeding.

Key words: Lambert–Eaton myasthenic syndrome, transient neonatal Lambert–Eaton myasthenic syndrome, transient neonatal myasthenia gravis, voltage-gates calcium channel autoantibodies, pregnancy, labor, postpartum mothers worsening, neuromuscular transmission, low-frequency repetitive stimulation, high-frequency repetitive stimulation, CMAP (compound muscle action potential), M-response

Введение

В основе миастенического синдрома Ламберта–Итона (МСЛИ) и миастении лежат 2 противопоставленных друг другу в синапсе дефекта нервно-мышечной передачи (НМП), пре- и постсинаптический соответственно, которые объединяет аутоиммунная природа патологических процессов. Патогенез МСЛИ обусловлен нарушением квантового выделения ацетилхолина из пресинаптической мембраны аксона вследствие аутоиммунной агрессии аутоантител (АТ) (Ig класса G), направленных против потенциалзависимых кальциевых каналов (ПЗКК) в основном типов P/Q и N, что вызывает нарушение секреции нейромедиатора [1–6].

Основной патогенетической мишенью для антител при миастении являются никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (АХР) постсинаптической мембраны поперечно-полосатой мышцы, что приводит к дефициту АХР и/или поражению функции их ионных каналов и, как следствие, — дефекту рецепции ацетилхолина [1, 2, 6–8].

В отличие от миастении, наиболее часто поражающей женщин в репродуктивном детородном периоде жизни, когда вероятность беременности очень высока, МСЛИ преобладает среди мужчин (60 %), средний возраст дебюта приходится на 58 лет, поэтому случаи беременности при МСЛИ носят единичный характер и недостаточно исследованы [3, 9–14].

Описанное ниже клиническое наблюдение представляет уникальную возможность на конкретном примере изучить течение МСЛИ на фоне беременности и родов, провести аналогию с миастенией и сопоставить собственный опыт с данными мировой литературы.

Клинический случай. Пациентка У., 24 лет, славянской национальности, около 3 лет наблюдается в научно-консультативном отделении ФГБУ НЦН РАМН с диагнозом: аутоиммунный непаранеопластический МСЛИ. Обратилась впервые осенью 2010 г. с жалобами на слабость в нижних конечностях, затруднение при ходьбе и при подъеме по ступенькам, слабость в проксимальных отделах рук, сухость во рту (пищу приходилось запивать из-за малого количества слюны), запоры. Кроме того, беспокоили опущение век, эпизоды двоения, нарушения жевания и речи, затруднения при глотании, слабость в мышцах спины и шеи со свисанием головы и изменением осанки. Заболела в августе 2010 г. в возрасте 20 лет после перенесенной ангины, когда обратила внимание на почти

одновременное возникновение слабости в проксимальных отделах ног, сухости во рту и затруднений при глотании. В течение следующих 3 мес произошла генерализация процесса с присоединением других вышеперечисленных симптомов. Перенесенные заболевания: детские инфекции, редкие ОРВИ, частые случаи ангины. Семейный анамнез отягощен онкологическими заболеваниями по материнской линии: рак желудка у отца матери, рак гортани и легкого у дяди матери, рак прямой кишки у прабабушки матери.

Неврологический статус, октябрь 2010 г.: левосторонний полуптоз, легкий наружный офтальмопарез с диплопией при взгляде в стороны. Нистагма нет. Лицо симметрично. Мимическая слабость — 3 балла. Небную занавеску напрягает удовлетворительно, голос звучный. Глотание затруднено из-за недостатка слюны, пищу запивает. Язык — по средней линии, подвижность не ограничена. Снижение силы в мышцах-сгибателях шеи — 3 балла. Слабость в дельтовидной, трехглавой и двуглавой мышцах рук — 2 балла; снижение силы в разгибателях кистей рук — 2–3 балла. Слабость в пояснично-подвздошных и четырехглавых мышцах бедра — 2 и 3 балла соответственно. С трудом встает со стула без помощи рук, использует «миопатические приемы». Не может самостоятельно подняться с корточек. Сухожильные рефлексы на руках и ногах не вызываются. Клинический симптом «вработывания» положительный: отмечается «оживление» рефлексов после 10-секундной нагрузки. Проводниковой симптоматики, чувствительных и координаторных нарушений не выявлено. Беспокоят сухость слизистых полости рта и кожных покровов, запоры.

При непрямой ритмической стимуляции дельтовидной и отводящей V палец кисти мышц правой руки выявлены типичные нарушения НМП пресинаптического типа, характерные для МСЛИ: 1) снижение 1-го М-ответа в дельтовидной мышце — 1,36 мВ (норма > 4,5–5 мВ), в мышце, отводящей V палец кисти, — 1,9 мВ (норма > 5 мВ); 2) равномерный декремент М-ответа при низкочастотной стимуляции (3 имп/с) — 32 % в обеих мышцах; 3) инкремент М-ответа после максимального мышечного усилия в период постактивационного облегчения в дельтовидной мышце — 4,82 мВ (354 %) с декрементом при стимуляции 3 имп/с — 34 %; инкремент М-ответа в мышце, отводящей V палец кисти, при высокочастотной стимуляции (190 стимулов с частотой 40 имп/с) — 9,26 мВ (487 %), с последующим декрементом при стимуляции 3 имп/с — 47 %.

При игольчатой электромиографии четырехглавой мышцы бедра и дельтовидной мышцы руки справа средняя длительность потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) была уменьшена на 41 % (6,2 мс при норме 10,5 мс) и 33 % (6,7 мс при норме 10,0 мс) соответственно. Средняя и максимальная величины ПДЕ в четырехглавой мышце были незначительно повышены (660 мкВ при норме до 600 мкВ и 1532 мкВ при норме 1000–1300 мкВ соответственно), в дельтовидной мышце — практически нормальны (550 мкВ при норме до 600 мкВ и 1136 мкВ при норме 1000–1300 мкВ соответственно). Количество полифазных ПДЕ в четырехглавой мышце бедра составило 20 %, в дельтовидной — 10 % мышцы при норме до 5 % для каждой мышцы. В расслабленных мышцах выявлялась спонтанная активность (в норме не выявляется): 10 потенциалов фибрилляций (ПФ) и 3 положительные острые волны в четырехглавой мышце бедра, 2 ПФ в дельтовидной мышце. Таким образом, в обеих мышцах выявлялись признаки текущего первично-мышечного процесса, более выраженного в мышце ноги. Параметры ПДЕ были значительно уменьшены и изменены по мышечному типу, в мышце ноги выявлялся миопатический паттерн.

Радиоиммунологическое исследование выявило повышение в сыворотке крови концентрации АТ к ПЗКК Р/Q-типа — 157,0 пмоль/л (норма < 40 пмоль/л). Иммуноферментный анализ не выявил в сыворотке крови повышения титра АТ к АХР мышцы — 0,43 нмоль/л (норма < 0,45 нмоль/л). Результаты онкопоиска, включающие компьютерную томографию органов грудной клетки, иммунобиохимическое исследование онкомаркеров (нейронспецифической энолазы, ракового эмбрионального антигена, α -фетопротейна, СА 19-9, СА 12-5, SOX1-белка), не обнаружили признаков онкологиче-

ского заболевания. Это подтверждало непаранеопластический аутоиммунный вариант МСЛИ у больной.

Пациентка не ответила на симптоматическую терапию (калимин, нейромидин), недостаточно отреагировала на монотерапию глюкокортикостероидами. Относительной компенсации удалось добиться на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии: метипред 64 мг через день + сандиммун неорал 200 мг/сут. С весны 2012 г. назначена поддерживающая доза метипреда 32 мг через день на фоне стабильного приема сандиммуна неорала в дозе 200 мг/сут.

В начале октября 2012 г. больная обратилась в ФГБУ НЦН РАМН по поводу беременности сроком 4–6 нед. В связи с желанием родить ребенка в терапию пациентки были внесены изменения: отменен прием сандиммуна с учетом риска потенциального тератогенного эффекта препарата. Далее, на протяжении всей беременности, родов и 1-го месяца послеродового периода больная принимала стабильную дозу немодифицированной фармакотерапии — метипред в дозе 32 мг через день, что позволяло наблюдать относительно естественное течение МСЛИ.

Неврологический статус, октябрь 2012 г. (I триместр беременности): птоза и глазодвигательных нарушений нет. Мимическая слабость регрессировала. Бульбарного синдрома нет. Сила в мышцах шеи восстановлена. Сохраняется слабость в дельтовидной, трехглавой и двуглавой мышцах рук — 3–4 балла; снижение силы в разгибателях кистей рук — 3–4 балла, пояснично-подвздошных и четырехглавых мышцах ног — 2–3 балла. При вставании со стула и корточек использует «миопатические приемы». Сухожильные рефлексы в руках — низкие, в ногах — не вызываются. От-

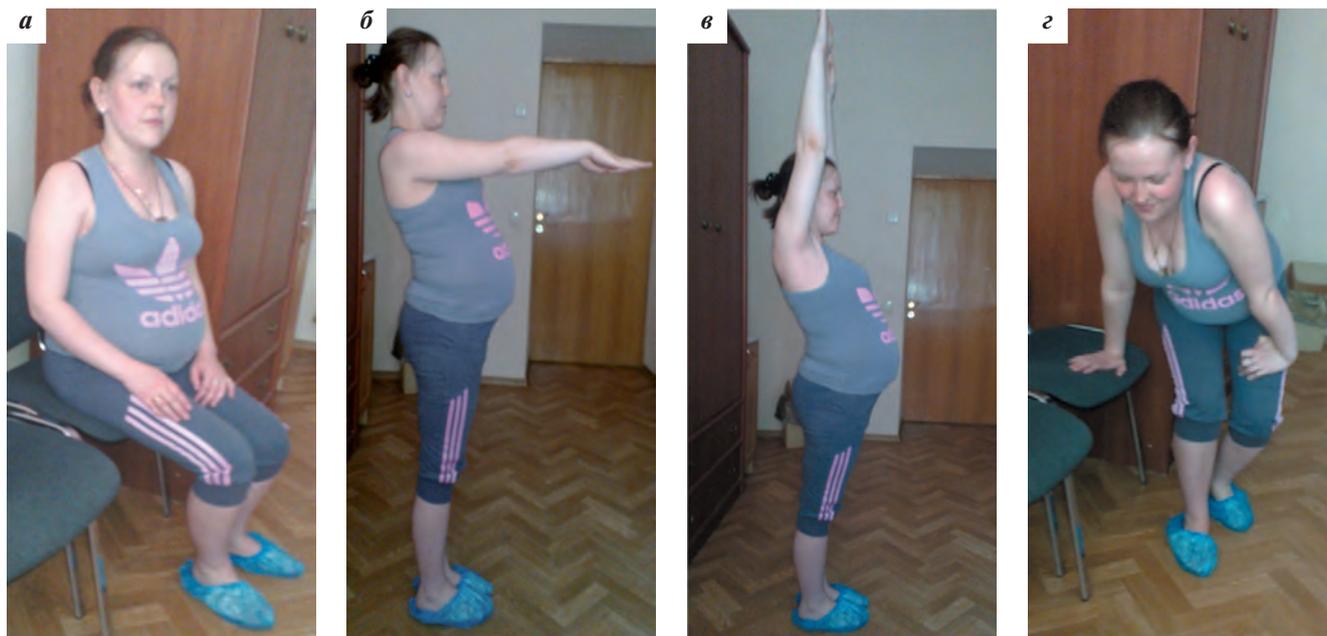


Рис. 1. Больная У., 24 лет, 36–37 нед беременности: а — не отмечаются птоз, двоение, слабость мимики, сила в мышцах шеи восстановлена, общее самочувствие удовлетворительное; б, в — сила в дельтовидных, двуглавых, трехглавых, трапециевидных мышцах восстановлена, пациентка без заметного усилия поднимает и удерживает более 1 мин руки под углом 90° (б) и 180° (в); г — сохраняется слабость в проксимальных мышцах ног и тазового пояса, пациентка встает с корточек, опираясь на руки



Рис. 2. Новорожденный, 7-е сутки жизни. Печатается с письменного согласия матери

мечаются уменьшение сухости слизистых оболочек и восстановление регулярного стула.

Со II триместра (19–20-я неделя), весь III триместр, вплоть до родов, отмечалось стабильное улучшение состояния больной в отношении МСЛИ (рис. 1).

Ведение беременности и родов осуществлялось по месту жительства. На 35–36-й неделе был установлен диагноз хронической фетоплацентарной недостаточности, по поводу чего пациентка прошла курс лечения. Роды наступили на сроке гестации 39–40 нед, проходили через естественные родовые пути, протекали благополучно, без дополнительной стимуляции, так как слабости родовых сил не было. Общая продолжительность родов составила 10 ч 40 мин. Периоды родов: 1-й – 8 ч 0 мин, 2-й – 2 ч 30 мин, 3-й – 0 ч 10 мин. Длительность безводного периода составил 2 ч 30 мин. Околоплодные воды светлые, в умеренном количестве. Длина пуповины 50 см, обвитие вокруг шеи нетугое, прикрепление пуповины – оболочечное. Беременность разрешилась рождением клинически здорового младенца мужского пола (7/8 баллов по шкале Апгар, масса тела 2970 г, рост 52 см, окружность головы 34 см, окружность груди 32 см). Состояние новорожденного при рождении расценивалось как удовлетворительное. Однако уже в начале 2-х суток жизни у новорожденного была отмечена отрицательная динамика.

Результаты осмотра неонатологом на 2-е сутки жизни младенца: ребенок вялый, не подтягивается, мышечная гипотония, периодическое сходящееся косоглазие. Отмечается быстрое угасание рутинных неонатальных рефлексов. Крик ослаблен, рожок не сосет. Во время осмотра отмечен эпизод апноэ, самостоятельное дыхание восстанавливается после тактильной стимуляции; цианоз носогубного треугольника, акроцианоз. Частота сердечных сокращений 42–50 уд/мин. Насыщение гемоглобина кислородом (SpO_2) 94–99% с дополнительной дотацией O_2 . Это потребовало перевода ребенка на зондовое питание и проведения неинвазивной кислородной поддержки. Неонатальный миастенический синдром регрессировал

в течение 5–7 дней на фоне введения в утренние часы 20 мг преднизолона парентерально (рис. 2). Ребенок был выписан на 13-й день жизни с полным восстановлением функций нервно-мышечной системы, массой тела 3290 г (с прибавкой 330 г с момента рождения), на грудном вскармливании. Однако в состоянии матери после родов на фоне кормления появилась отрицательная динамика: увеличилась проксимальная слабость мышц ног и рук, что объективно подтверждалось резким ухудшением состояния НМП (рис. 3–5). Для предотвращения дальнейшего прогрессирования ухудшения состояния матери, была подавлена лактация, младенца адаптировали к искусственному вскармливанию, а пациентке увеличена доза метипреда до 48 мг через день. На момент написания статьи: ребенку 4,5 мес, раннее развитие соответствует возрастной норме, признаков нервно-мышечного заболевания не выявляется. Состояние матери в отношении МСЛИ стабилизировалось.

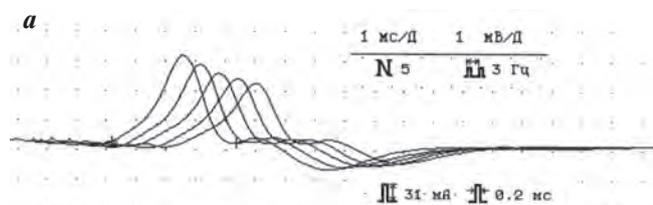
Анализ изучения течения беременности и родов на фоне МСЛИ и частота развития транзиторного МСЛИ, по данным зарубежных авторов и по результатам описанного случая, представлены в таблице.

Обсуждение

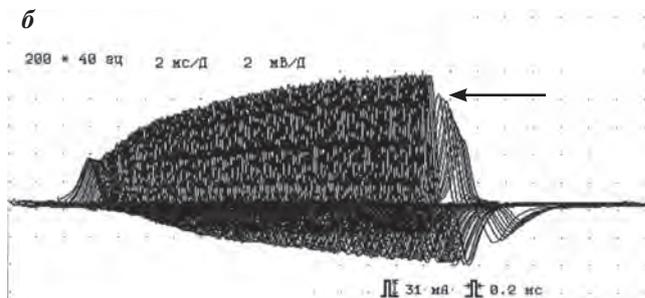
Сегодня дебют МСЛИ в детородном возрасте у женщин не является столь большой редкостью, что повышает вероятность беременности при этом заболевании и обуславливает актуальность изучения этой проблемы [9, 11–14]. Сообщения о начале МСЛИ в молодом и детском возрасте встречаются в литературе все чаще [9, 14–16]. В связи с этим выделяют 2 пика заболеваемости при МСЛИ: моложе 30–40 и старше 50 лет, что отчасти напоминает паттерн миастении, но имеет принципиально иное патогенетическое значение [1, 3, 7, 10]. Патогенез МСЛИ с началом заболевания до 30–40 лет, как правило, не связан с неопластической природой, в то время как дебют после 50 лет ассоциируется с мелкоклеточной карциномой (МКК) легких (80–90% случаев) и в редких случаях с другими неоплазиями [1–3, 5, 10, 17, 18].

Несмотря на принятое разделение больных с МСЛИ на 2 группы – паранеопластический и непаранеопластический, оба эти состояния имеют единую аутоиммунную природу [1, 2, 5, 6]. АТ к ПЗКК Р/Q- и N-типов выявляются у 75–100% больных с МСЛИ, сочетающимся с МКК легких, и у 50–90% – у пациентов без признаков неопластического поражения [2–6, 17].

В целом аутоиммунные заболевания не столь редкие для молодых женщин детородного возраста [8, 12, 19, 20]. Многочисленные данные подтверждают, что течение различных аутоиммунных заболеваний на фоне беременности имеет много общего. Так, улучшение и ремиссии у пациенток во II и III триместрах беременности описывают при рассеянном склерозе, ревматоидном артрите, системной красной

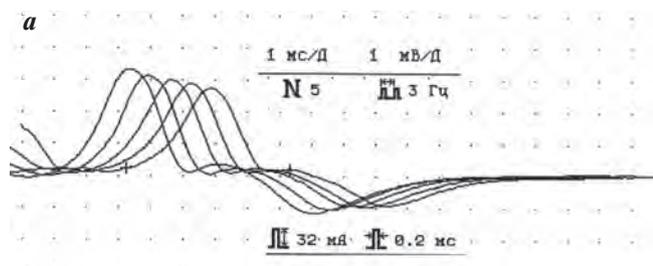


Амплитуда М-ответа 2,9 мВ (норма 4,5–5 мВ), площадь 4,6 мВ · мс, длительность 4,3 мс. Декремент — 31%.

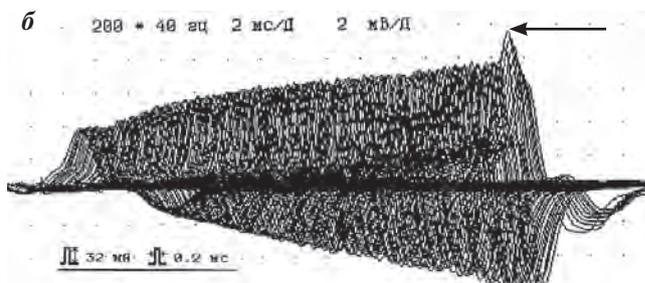


Амплитуда 1-го М-ответа 3,06 мВ, амплитуда 190-го М-ответа 7,2 мВ, инкремент амплитуды 190-го М-ответа (235 %). Амплитуда 1-го М-ответа в период посттетанического облегчения (ПТО) (указано стрелкой), составила 6,7 мВ (219 %), декремент М-ответа в период ПТО — 58 %.

Рис. 3. Ритмическая стимуляция мышцы, отводящей мизинец (локтевой нерв), I триместр, октябрь 2012 г.: а — частотой 3 имп/с; б — частотой 40 имп/с

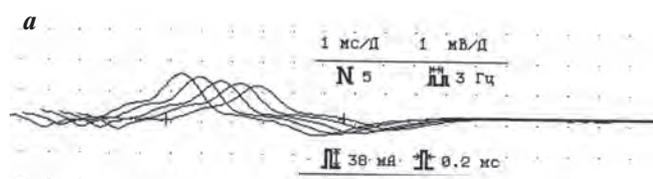


Амплитуда М-ответа 3,5 мВ (норма 4,5–5 мВ), площадь 5,97 мВ · мс, длительность 6,5 мс. Декремент — 23 %.

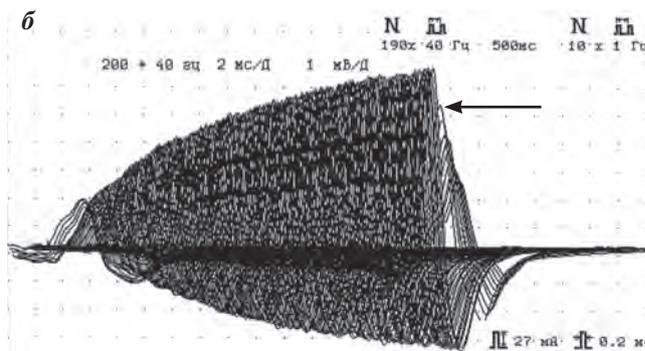


Амплитуда 1-го М-ответа 3,7 мВ, амплитуда 190-го М-ответа 7,2 мВ, инкремент амплитуды 190-го М-ответа (194 %). Амплитуда 1-го М-ответа в период ПТО (указано стрелкой) увеличилась до 9,0 мВ (234 %), декремент М-ответа в период ПТО — 47 %.

Рис. 4. Ритмическая стимуляция мышцы, отводящей мизинец (локтевой нерв), III триместр, май 2013: а — частотой 3 имп/с; б — частотой 40 имп/с



Амплитуда М-ответа 1,5 мВ (норма 4,5–5 мВ), площадь 2,36 мВ · мс, длительность 5,9 мс. Декремент — 28 %.



Амплитуда 1-го М-ответа 1,7 мВ, амплитуда 190-го М-ответа 5,1 мВ, инкремент амплитуды 190-го М-ответа (300 %). Амплитуда 1-го М-ответа в период ПТО (указано стрелкой) составила 4,2 мВ (247 %), декремент М-ответа в период ПТО — 66 %.

Рис. 5. Ритмическая стимуляция мышцы, отводящей мизинец (локтевой нерв), через месяц после родов, июль 2013: а — частотой 3 имп/с; б — частотой 40 имп/с

волчанке, тиреотоксикозе и микседеме, а также миастении [19, 21].

Несмотря на противопоставленность в синапсе дефектов НМП при миастении и МСЛИ, вполне закономерно ожидать определенного сходства течения этих заболеваний на фоне беременности. В многочисленных исследованиях показано, что течение миасте-

нии в этот период непредсказуемо: заболевание может впервые манифестировать на фоне беременности, при уже сформировавшейся болезни проявиться ухудшением в I триместре и после родов, вплоть до развития миастенических кризов, а также вызвать состояние полной или частичной ремиссии во II и III триместрах [8, 20–23]. Информация о влиянии беременности

Характеристики течения беременности, родов, клинические проявления нервно-мышечной патологии новорожденных у матерей с непаранеопластическим МСЛИ по данным литературы и авторов статьи

Клинический случай	№ 1, C. Schneider– Gold и соавт. [13]	№ 2, B.R. Lecky [11]	№ 3, 4 M. Vinke и соавт. [14]	№ 5, U. Reuner и соавт. [12]	№ 6, данные авторов	
Характеристики течения беременности и родов матери						
Возраст матери, лет:						
на момент дебюта МСЛИ	25	30	11	30	20	
на момент беременности	30	35	34 и 36 (две беременности)	34	24	
Терапия матери с МСЛИ в период беременности	Метилпреднизолон Калимин	Азатиоприн 3,4-ДАП	Калимин 3,4-ДАП	3,4-ДАП	Метилпреднизолон	
Течение беременности	Лечение по поводу преждевременных родов на 33-й неделе гестации	Без осложнений	Обе беременности без осложнений	Лечение по поводу токолизиса и преждевременных родов на 24-й неделе гестации	Лечение ХФН на 35–36-й неделе гестации	
Родоразрешение	Вагинальные роды с использованием щипцов	Вагинальные роды, норма	Вагинальные роды, норма	Кесарево сечение	Вагинальные роды, норма	
Характеристики новорожденного						
Возраст гестации, нед	34	40	39 (1-е роды), 40 (2-е роды)	36	40	
Шкала Апгар	8/9/9	?/10/10	Нет данных	8/8/8	7/8	
рН пуповины	7,36	Нет данных	Нет данных	7,31	Нет данных	
Постнатальные симптомы у новорожденного	Нет	Легкая мышечная гипотония, полностью разрешившаяся в течение 3 нед. Проблем со стороны кормления (глотания) и дыхания не возникало	Неонатальная инфекция	нет симптомов	Мягкий респираторный дистресс-синдром, мышечная гипотония, трудности кормления, эпизоды брадикардии. Самостоятельный регресс без лечения в течение 5 дней	Выраженная мышечная гипотония, вялость, динамичное косоглазие, нарушения глотания, эпизоды апноэ. Регресс в течение 5–7 дней на фоне введения преднизолона
ТН МСЛИ	Не выявлен	?	Не выявлен	ТН МСЛИ	ТН МСЛИ	

Примечание. Цитируется с дополнением характеристик описанного авторами случая по Reuner U., Kamin G., Ramantani G. et al. *Transient neonatal Lambert–Eaton syndrome. J Neurol* 2008;255(11):1827–8. **Сокращения:** 3,4-ДАП – 3,4-диаминопиридины; ХФН – хроническая фетоплацентарная недостаточность; ТН МСЛИ – транзиторный неонатальный миастенический синдром Ламберта–Итона.

на МСЛИ ограничена ввиду редкой встречаемости самого заболевания (1–9 на 1 млн населения) и уникальностью случаев беременности при МСЛИ [3, 11–14]. В 1 исследовании описан дебют МСЛИ на поздних сроках беременности с рождением ребенка без признаков патологии и дальнейшим развитием у матери непаранеопластического МСЛИ [9]. Всего в зарубежной литературе мы нашли описание 5 случаев беременности на фоне МСЛИ [9, 11–14]. Авторы описывают достаточно ровное без экзacerbаций и ремиссий течение заболевания на фоне беременности и родов, больше акцентируют внимание на возможности развития транзиторного неонатального МСЛИ. В на-

шем случае мы наблюдали более отчетливое сходство с миастенией: стабилизацию и улучшение во II–III триместрах и послеродовое ухудшение. Хотя назвать ремиссией состояние больной на поздних сроках беременности мы не вправе, поскольку сохранялась выраженная слабость в проксимальных отделах ног, в то же время полностью восстановилась сила в проксимальных мышцах рук, а также наблюдались отчетливые позитивные изменения характера НМП при низко- и высокочастотной стимуляции локтевого нерва. Между тем на протяжении всей беременности и после родов при ритмической стимуляции сохранялся характерный электрофизиологический паттерн МСЛИ с

классической триадой: 1) уменьшение амплитуды суммарного потенциала действия – М-ответа; 2) декремент М-ответа при низкой частоте стимуляции (3 имп/с); 3) инкремент М-ответа при высокой частоте стимуляции (40–50 имп/с) или после 10-секундного максимального мышечного усилия [1, 2, 7, 10, 24, 25]. При ритмической стимуляции на 36–37-й неделе отмечалось увеличение М-ответа не только по амплитуде, но и по площади и длительности, что указывало на истинное включение ранее заблокированных мышечных волокон в работу мышцы. Кроме того, первый М-ответ в период посттетанического облегчения (ПТО) значительно превышал последний ответ в тетанической серии, что являлось несомненным положительным признаком синаптического ремоделирования на фоне поздних сроков беременности с улучшением механизмов аутосекреции нейромедиатора и возрастанием компенсаторных возможностей мышцы. Ритмическая стимуляция являлась важным подспорьем в объективизации послеродового ухудшения у больной. Так, нарастание слабости в проксимальных отделах конечностей сопровождалось резким уменьшением амплитуды и площади М-ответа, увеличением степени «вработывания» при высокочастотной стимуляции и снижением 1-го М-ответа в период ПТО, что указывало на возрастание числа заблокированных мышечных волокон, ухудшение механизмов секреции медиатора и снижение компенсаторного потенциала мышцы.

В 5 из 6 известных на сегодняшний день случаях, в том числе описанном нами, ведение родов осуществлялось через естественные родовые пути [9, 11–14]. Известно, что мускулатура матки не поперечно-полосатая, а имеет гладкомышечную природу, мышцы матки не поражаются ни при миастении, ни при МСЛИ, поэтому 1-я стадия родов не нарушается. Во 2-й стадии родов вовлекаются поперечно-полосатые мышцы, поэтому может развиваться слабость и в ряде случаев необходима помощь, когда возможно использовать щипцы и вакуумную экстракцию [8, 19–21]. Проведение кесарева сечения сопряжено с риском ухудшения состояния на фоне введения анестетиков, поэтому этот метод родоразрешения используется у больных с миастенией и МСЛИ только при наличии акушерских показаний [19–21].

Важной особенностью течения беременности аутоиммунных больных является возможность трансплацентарной передачи АТ от матери к плоду. Авторы обращают внимание на то, что примерно у 10–35 % детей, рожденных женщинами, страдающими миастенией, развивается транзиторная неонатальная миастения (ТНМ), вследствие пассивной трансплацентарной передачи АТ к АХР от матери к плоду [8, 19–21, 26–28]. Передающиеся от матери антитела воздействуют как на фетальные АХР ($\alpha_2\beta\gamma\delta$), так и на зрелые ($\alpha_2\beta\delta\epsilon$) формы рецепторов плода. Исследователями показано, что с 14-й недели внутриутробного развития М-РНК

начинает экспрессировать субъединицу ϵ вместо γ . Окончательная замена γ на ϵ -субъединицу и превращение большинства фетальных форм АХР в зрелые рецепторы завершается к 33-й неделе гестации [28]. До сих пор неясно, почему в ряде случаев трансплацентарно передающиеся антитела преимущественно воздействуют на эмбриональную γ -субъединицу фетальных АХР, вызывая выраженную внутриутробную гипокинезию плода, что нарушает развитие нервно-мышечного аппарата, суставов и сочленений (нервно-мышечный органогенез) и приводит к тяжелым артрогрипозам у детей, рожденных от матерей, больных миастенией [28–31].

В то же время данные о вероятности трансплацентарной передачи АТ к ПЗКК и риске развития транзиторного неонатального МСЛИ в литературе весьма противоречивы. Ряд авторов, не обнаружив в сыворотке младенцев, рожденных от матерей с МСЛИ, АТ к ПЗКК, высказали предположение о том, что отсутствие АТ у новорожденного может быть обусловлено низкими титрами у матери [6, 13]. Однако, если проводить аналогию с миастенией, по данным других исследователей, показано отсутствие параллели между титром материнских АТ к АХР и вероятностью развития ТНМ [19, 21, 28]. Есть и другая гипотеза, согласно которой АТ к ПЗКК не могут легко передаваться через плаценту [13]. И наконец, 3-е предположение заключается в том, что даже при достаточном уровне переданных трансплацентарно АТ к ПЗКК неонатальный МСЛИ может так и не реализоваться из-за слабой экспрессии антигенов-мишеней у новорожденного [11, 13, 14].

Только в 1 случае авторы представили убедительный пример развития транзиторного неонатального МСЛИ с высоким уровнем трансплацентарно переданных антител к ПЗКК, что коррелировало с материнскими титрами [12].

В нашем случае мы не имели возможности исследовать концентрацию АТ к ПЗКК у новорожденного, однако на 2-е сутки жизни младенца развился несомненный нервно-мышечный дефект с «классическими» проявлениями, схожими с ТНМ, в виде мышечной гипотонии, вялости, нарушений глотания и дыхания, динамичными глазодвигательными нарушениями [8, 19–21, 26, 27]. Благополучное разрешение неонатального синдрома в течение 5–7 дней на фоне терапии преднизолоном подтверждало аутоиммунный характер транзиторного процесса.

Развитие ремиссии при аутоиммунных заболеваниях, особенно во 2-й половине беременности, связывают с изменением гормонального фона, повышением уровня α -фетопротеина (АФП). АФП вырабатывается сначала в желточном мешке, а затем, начиная с 5-й недели внутриутробного развития, в печени и желудочно-кишечном тракте плода, структурно он сходен с альбумином и выполняет в организме плода аналогич-

ные функции: предохранение плода от иммунной агрессии материнского организма, связывание материнских эстрогенов и др. [21, 22, 26, 32]. С уровнем АФП и эстрогенов связывают флюктуацию течения аутоиммунных заболеваний на фоне беременности [7, 21, 22, 26]. Содержание АФП в крови матери начинает нарастать с 10-й недели беременности, максимальная концентрация определяется в 32–34 нед, в дальнейшем уровень его постепенно снижается к моменту рождения достигая нормальных значений взрослого человека (< 10 мг/л) к первому году жизни. По данным ряда исследователей, введение амниотической жидкости с высоким уровнем АФП крысам в эксперименте предотвращало развитие экспериментальной миастении [32, 33]. Предполагают, что АФП конкурирует в синапсе с материнскими антителами, не дает им воздействовать на свои мишени, вытесняя их в периферическую кровь [33]. В экспериментах показано, что связывание АХР эмбриона с АТ матери блокируется в присутствии амниотической жидкости здоровой женщины и больной миастенией [32, 33]. «Защита» АФП объясняет развитие неонатальной миастении только после родов, когда концентрация трансплацентарно перенесенных АТ еще высокая, а уровень АФП начинает снижаться. Таким образом, несмотря на высокий титр АТ к АХР у новорожденного, достаточный уровень АФП может нивелировать симптомы миастении при рождении, не случайно часто первые признаки ТНМ появляются через несколько часов или даже дней после рождения, в связи со снижением АФП в этот период [22, 26, 32].

Ключевую роль в развитии транзиторных синдромов у детей, рожденных от матерей, страдающих аутоиммунными заболеваниями, играет отсутствие в сыроворотке новорожденных в первые дни (недели) жизни

собственных иммуноглобулинов G (IgG), так называемая физиологическая агаммаглобулинемия. Синтез эндогенных IgG и других иммуноглобулинов начинается у младенца с 3-й недели жизни, когда они постепенно вытесняют материнские IgG, которые, в свою очередь, к этому периоду расходуется, что совпадает по времени с регрессом транзиторных неонатальных синдромов [8, 20, 21]. Не случайно в двух описаниях транзиторного неонатального МСЛИ отмечается самостоятельное разрешение неонатального синдрома без медикаментозного вмешательства к окончанию первых 3 нед жизни младенцев [11, 12].

В представленном нами случае обнаруживалось сходство течения беременности при миастении и МСЛИ: улучшение в течении нервно-мышечного заболевания во II–III триместрах; способность к родам через естественные родовые пути; отсутствие признаков нервно-мышечной патологии у новорожденного при рождении; отставленное на сутки развитие транзиторного неонатального миастенического синдрома; послеродовое ухудшение состояния матери, усиливающееся на фоне грудного вскармливания.

Одной из целей настоящей работы было показать, что МСЛИ, как миастения и другие аутоиммунные заболевания, не является противопоказанием для беременности и родов. Однако, несмотря на благополучный в целом исход в нашем случае, необходимо помнить о непредсказуемости течения аутоиммунных нервно-мышечных заболеваний на фоне беременности [21], риске ухудшения в I триместре и после родов и вероятности развития транзиторного миастенического синдрома у новорожденного. Преодолеть все эти трудности можно только совместными усилиями неврологов, акушеров-гинекологов и неонатологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Щербакова Н.И., Карганов М.Ю. Миастенический синдром Ламберта–Итона. Журн неврол и психиатр 2008;108(3):4–10.
2. Щербакова Н.И., Ланцова В.Б. Миастенический синдром Ламберта–Итона: особенности иммунного ответа. Механизмы развития и принципы лечения заболеваний периферической нервной системы. Под ред. Е.И. Гусева, Н.Н. Яхно, А.Г. Санадзе, Л.Ф. Касаткиной. М., 2007; с. 166–171.
3. Gilhus N.E. Lambert Eaton myasthenic syndrome; pathogenesis, diagnosis, and therapy. Autoimmune Dis 2011;973808:1–5.
4. Lang B., Pinto A., Giovannini F., et al. Pathogenic autoantibodies in the Lambert Eaton myasthenic syndrome. Ann NY Acad Sci 2003;998:187–95.
5. Sakai W., Nakane S., Matsuo H. Autoantibody against the presynaptic P/Q-type voltage-gated calcium channel in Lambert Eaton myasthenic syndrome. Brain Nerve 2013;65(4):441–8.
6. Vincent A., Beeson D., Lang B. Molecular targets for autoimmune and genetic disorders of neuromuscular transmission Eur J Biochem 2000;267(23):6717–28.
7. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни. М.: Медицина, 1982; с. 314–324.
8. 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.
9. Bayrak A.O., Sandikci U., Yon S.K., Onar M.K. Manifestation of Lambert Eaton myasthenic syndrome during last trimester of pregnancy. Int J Neurosci 2010;120(6):439–41.
10. Lambert E.H., Eaton L.M., Rooke E.D. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. Am J Physiol 1956;187:612–3.
11. Lecky B.R. Transient neonatal Lambert Eaton syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77(9):1094.
12. Reuner U., Kamin G., Ramantani G. et al. Transient neonatal Lambert-Eaton syndrome. J Neurol 2008;255(11):1827–8.
13. Schneider-Gold C., Wessig C., Höpker M. et al. Pregnancy and delivery of a healthy baby in autoimmune Lambert Eaton myasthenic syndrome. J Neurol 2006;253(9):1236–7.
14. Vinke M., Lehnen H. Two uncomplicated pregnancies and births in a patient with longstanding Lambert Eaton myasthenic syndrome. Geburtsh-Frauenheilkd, 2007;67:367–9.
15. Kostera-Pruszczyk A., Ryniewicz B., Rowinska-Marcinska K. et al. Lambert Eaton myasthenic syndrome in childhood. Eur J Paediatr Neurol 2009;13(2):194–6.
16. Tsao C.Y., Mendell J.R., Friemer M.L., Kissel J.T. Lambert Eaton myasthenic

- syndrome in children. *J Child Neurol* 2002;17(1):74–6.
17. Arai H., Inui K., Hashimoto K. et al. Pulmonary adenocarcinoma, Lambert–Eaton myasthenic syndrome, and voltage-gated calcium channels: a case report. *J Med Case Rep* 2012;5(1):281.
18. Morimoto M., Osaki T., Nagara Y. et al. Thymoma with Lambert Eaton myasthenic syndrome. *Ann Thorac Surg* 2010;89(6):2001–3.
19. Djelms J., Sostarko M., Mayer D., Ivanisevic M. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;1049(1):21–5.
20. O'carroll P., Bertorini T.E., Jacob G. et al. Transient neonatal myasthenia gravis in a baby born to a mother with new-onset anti-MuSK-mediated myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009;11(2):69–71.
21. Ferrero S., Pretta S., Nicoletti A. et al. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121(2):129–38.
22. Hatada Y., Munemura M., Matsuo I. et al. Myasthenic crisis in the puerperium: the possible importance of alpha-fetoprotein. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94(5):480–2.
23. Terrero A., Ramírez-Rivera J. «Seronegative» anti-MUSK positive myasthenia gravis presenting during pregnancy. *Bol Asoc Med P R* 2006;98(3):210–2.
24. Baslo M.B., Deymeer F., Serdaroglu P. et al. Decrement pattern in Lambert-Eaton myasthenic syndrome is different from myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2006;16(7):454–8.
25. Luigetti M., Modoni A., Lo Monaco M. Low rate repetitive nerve stimulation in Lambert–Eaton myasthenic syndrome: peculiar characteristics of decremental pattern from a single-centre experience. *Clin Neurophysiol* 2013;124(4):819–27.
26. Heininger K., Edler C., Toyka K.V. alpha-Fetoprotein and neonatal transient myasthenia gravis. *Neurology* 1984;34(3):403–4.
27. Kanzaki A., Motomura M. A pregnant patient with anti-MuSK antibody positive myasthenia gravis and her infant with transient neonatal myasthenia gravis. *Rinsho Shinkeigaku* 2011;51(3):18891.
28. Riemersma S., Vincent A., Beeson D. et al. Association of arthrogryposis multiplex congenita with maternal antibodies inhibiting fetal acetylcholine receptor function. *J Clin Invest* 1996;98(10):2358–63.
29. Chieza J.T., Fleming I., Parry N., Skelton V.A. Maternal myasthenia gravis complicated by fetal arthrogryposis multiplex congenital. *Int J Obstet Anesth* 2011;20(1):79–82.
30. Hoff J.M., Daltveit A.K., Gilhus N.E. Arthrogryposis multiplex congenita a rare fetal condition caused by maternal myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006;183:26–7.
31. Mikou F., Kaouti N., Ghazli M. et al. Severe neonatal myasthenia with arthrogryposis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003;32(7):660–2.
32. Brenner T., Beyth Y., Abramsky O. Inhibitory effect of alpha-fetoprotein on the binding of myasthenia gravis antibody to acetylcholine receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77(6):3635–9.
33. Brenner T., Abramsky O., Lisak R.P. Influence of alpha-fetoprotein on the in vitro and in vivo immune response to acetylcholine receptor. *Ann N Y Acad Sci* 1981;377:208–21.

Авторы выражают искреннюю благодарность врачам Областного клинического перинатального центра г. Рязани: зав. акушерского физиологического отделения И.В. Андреевой, акушеру-гинекологу О.В. Тарарышкиной, зав. отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, неонатологу высшей категории к.м.н. И.П. Борисовой, неонатологу Ю.Н. Ивановой — за высочайший профессионализм и коллегиальность при ведении родов и последующее наблюдение за ребенком, а также помощь в получении медицинской информации, необходимой для описания данного случая.