

## Частота и факторы риска транзиторной неонатальной миастении

Н.А. Хрущева<sup>1,2</sup>, Н.И. Щербакова<sup>1</sup>, А.А. Шабалина<sup>1</sup>, М.В. Костырева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

### Аннотация

**Цель.** Определить частоту и изучить факторы риска транзиторной неонатальной миастении (ТНМ).

**Материалы и методы.** В исследование включено 194 случая беременности у пациенток с аутоиммунной миастенией, наблюдавшихся в Научном центре неврологии с сентября 2015 г. по январь 2019 г. Для анализа объединены данные двух когорт – ретроспективной (151 беременность) и проспективной (43 беременности). ТНМ диагностирована у 31 (16%) новорожденного. Проведен однофакторный анализ особенностей течения миастении у матерей и характеристик новорожденных в группах с и без ТНМ. Для сравнения групп использованы t-критерий Стьюдента и  $\chi^2$  Пирсона. Вычислены: отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ).

**Результаты.** Риск ТНМ ассоциирован: с преимущественно туловищной формой заболевания у матери (ОШ 2,62; 95% ДИ 1,18–5,79), тяжелым родовым течением миастении (IVA-B, V класс тяжести по классификации MGFA), недостигнутой ремиссией к началу беременности, обострениями миастении в III триместре (ОШ 4,72; 95% ДИ 2,09–10,69) и послеродовыми обострениями. Средние значения титра антител (АТ) к ацетилхолиновому рецептору (АХР) до беременности у матерей в группе детей с ТНМ были выше, чем в группе без ТНМ, – 18,32 и 14,35 нмоль/л соответственно ( $p=0,002$ ). У детей с ТНМ средний гестационный возраст и масса тела при рождении были меньше, чем у детей без ТНМ, – 36,7 и 38,7 нед, 2814,8 и 3165,9 г соответственно ( $p<0,001$ ). Доля АТ к эмбриональной форме АХР в пуповинной крови у ребенка с ТНМ составила 28% от общего титра АТ, у новорожденных без ТНМ ( $n=17$ ) – 83% [54; 88].

**Заключение.** Риск ТНМ ассоциирован с тяжелым течением миастении у матери, отсутствием ремиссии заболевания перед беременностью и более высоким титром АТ к АХР, обострением во второй половине беременности и после родов, а также с преимущественно туловищной формой заболевания. Недоношенность и малая масса тела при рождении – факторы риска ТНМ со стороны новорожденного.

**Ключевые слова:** транзиторная неонатальная миастения, миастения, беременность, факторы риска, трансплацентарная передача аутоантител, ацетилхолиновый рецептор.

### Рубрики MESH:

МИАСТЕНИЯ ГРЭВИС НОВОРОЖДЕННЫХ - ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

**Для цитирования:** Хрущева Н.А., Щербакова Н.И., Шабалина А.А., Костырева М.В. Частота и факторы риска транзиторной неонатальной миастении. Сеченовский вестник. 2019; 10 (2): 54–62. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.54-62

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Хрущева Надежда Алексеевна, аспирант кафедры патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: 8 (985) 715-94-04

E-mail: khrunks@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 16.05.2019

Статья принята к печати: 19.06.2019

## Frequency and risk factors for transient neonatal myasthenia

Nadezhda A. Khrushcheva<sup>1,2</sup>, Natalya I. Shcherbakova<sup>1</sup>, Alla A. Shabalina<sup>1</sup>, Marina V. Kostyreva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To determine the frequency and study the risk factors of transient neonatal myasthenia (TNM).

**Materials and methods.** The study included 194 cases of pregnancy in patients with Myasthenia Gravis, observed at the Research Center of Neurology from September, 2015 to January, 2019. For analysis, data from two cohorts were combined: retrospective (151 pregnancies) and prospective (43 pregnancies). TNM was diagnosed in 31 (16%) of newborns. A univariate analysis of the features of maternal myasthenia and the characteristics of newborns in groups with and without TNM was carried out. Student's t-test and Pearson  $\chi^2$  were used to compare groups. Calculated: odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI).

**Results.** The risk of TNM is associated with maternal myasthenia with predominantly affected limb and axial muscles (OR 2.62; 95% CI 1.18–5.79), severe maternal myasthenia (IVA-B, V class of MGFA), an unachieved remission before the pregnancy, exacerbations of mother's myasthenia in the third trimester (OR 4.72; 95% CI 2.09–10.69) and postpartum exacerbations. The average titer of autoantibodies to the acetylcholine receptor (anti-AChR-Abs) before the pregnancy was higher among mothers with a child affected by TNM than without it: 18.32 and 14.35 nmol/l, respectively ( $p=0.002$ ). In children with TNM, the mean gestational age and body weight at birth were lower than in children without TNM: 36.7 and 38.7 weeks, 2814.8 and 3165.9 g, respectively ( $p<0.001$ ). The proportion of Ab's to fetal form of AChR in cord blood among newborns with TNM was 28% of the total Abs titer, and in newborns without TNM ( $n=17$ ) – 83% [54; 88].

**Conclusion.** The risk of TNM is associated with severe maternal myasthenia gravis, the absence of remission of the disease before pregnancy and a higher anti-AChR-Abs, exacerbation in the second half of pregnancy and postpartum, as well as predominantly affected limb and axial muscles in mother's myasthenia. Prematurity and low birth weight are the risk factors for TNM, contributed by the newborn.

**Keywords:** transient neonatal myasthenia, myasthenia gravis, pregnancy, risk factors, transplacental transfer of autoantibodies, acetylcholine receptor.

### MeSH terms:

MYASTHENIA GRAVIS, NEONATAL - PHYSIOPATHOLOGY

**For citation:** Khrushcheva N.A., Shcherbakova N.I., Shabalina A.A., Kostyreva M.V. Frequency and risk factors for transient neonatal myasthenia. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (2): 54–62. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.54-62.

### CONTACT INFORMATION

Nadezhda A. Khrushcheva, Postgraduate at the Department of Human's Pathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

Tel.: 8 (985) 715-94-04

E-mail: khrunks@mail.ru

The article received: 16.05.2019

The article approved for publication: 19.06.2019

### Список сокращений:

АТ – антитела

АХР – ацетилхолиновый рецептор

ТНМ – транзиторная неонатальная миастения

MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) – Американский фонд аутоиммунной миастении

MuSK (muscle specific kinase) – мышечная тирозинкиназа

Миастения – классическое аутоиммунное заболевание, проявляющееся слабостью и патологической утомляемостью поперечно-полосатых мышц. В основе его патогенеза лежит нарушение нервно-мышечной передачи, обусловленное выработкой аутоантител против ацетилхолиновых рецепторов (АХР) и других белков постсинаптической мембраны. Антитела (АТ) к АХР выявляются у 80–90% больных, что обозначается как АХР-позитивная миастения. У АХР-негативных пациентов в 40% случаев выявляются АТ к специфической мышечной тирозинкиназе (MuSK) – MuSK-позитивная миастения; еще у 9–10% – АТ к рецепторному белку 4 из семейства липопротеинов низкой плотности (LRP4), функционально связанному с MuSK, – LRP4-позитивная миастения; у оставшихся 50% АТ к известным антигенным мишеням синапса не определяются [1]. Иммунопатогенетическая неоднородность обуславливает многообразие миастении с вариативностью клинических синдромов, а также флуктуирующим течением от ремиссий до тяжелых обострений с нарушениями дыхания и глотания, угрожающими жизни больного [2, с. 209].

Поскольку миастения чаще поражает лиц молодого возраста с почти трехкратным преобладанием женщин [3], вопросы планирования семьи и возможности иметь здоровое потомство весьма актуальны. С одной стороны, миастения в период беременности и после родов претерпевает существенные изменения от ремиссий до тяжелых обострений, вплоть до миастенических кризов [2, с. 43, 4, 5]. С другой – плод также является объектом аутоиммунной агрессии со стороны организма матери вследствие трансплацентарной передачи материнских АТ с риском развития транзиторной неонатальной миастении (ТНМ) у 10–35% новорожденных [6–10]. Показано, что пассаж материнских АТ через фетоплацентарный барьер происходит во всех случаях и их титр в крови новорожденного сопоставим с титром материнских АТ [11]. Однако до конца не ясно, почему нарушение нервно-мышечной передачи под действием этих АТ развивается не у всех новорожденных.

**Цель исследования:** определить частоту и изучить факторы риска ТНМ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с сентября 2015 г. по январь 2019 г. на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» (директор – академик РАН, д-р мед. наук, профессор М.А. Пирадов). Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол №12-2/17 от 13.12.2017).

В исследование включались пациентки с установленным диагнозом «аутоиммунная миастения» (код МКБ-0 G70.0 – Myasthenia Gravis) при наступлении у них беременности (общее число беремен-

ностей – 217). Критерием исключения было прерывание беременности (n=20) либо нежелание/невозможность продолжать наблюдение во время беременности (n=3). Всего в исследование включено 194 случая беременности у пациенток с миастенией. Для анализа объединены данные двух когорт – ретроспективной (151 беременность) и проспективной (43 беременности); см. рисунок.

В ретроспективной когорте сведения о пациентках и новорожденных получены по данным медицинской документации ФГБНУ НЦН и уточнены при сборе анамнеза; в проспективной когорте наблюдение по миастении пациенток и новорожденных осуществлялось авторами исследования в ФГБНУ НЦН.

Диагноз ТНМ ставился на основании клинического синдрома «вялого ребенка»: мышечная гипотония, слабый крик, вялое сосание, гипомимия, срыгивания, – обратимого на введение неостигмина метилсульфата. В изученной группе ТНМ диагностирована у 31 (16%) новорожденного.

Изучены особенности течения миастении у матерей и характеристики ТНМ у новорожденных. При сравнении групп с ТНМ и без заболевания в качестве факторов риска рассматривались следующие признаки:

1. У матери: возраст наступления беременности, длительность миастении, клиническая форма миастении по классификации Б.М. Гехта 1965 г. [2, с. 27], степень тяжести и качество ремиссии по классификации Американского фонда аутоиммунной миастении (MGFA) [12], течение миастении во время беременности и после родов, продолжительность гестации, наличие и титр АТ к АХР, наличие АТ к MuSK, динамика титра АТ к АХР в сыворотке крови каждый триместр беременности (n=37 в проспективной когорте).
2. У новорожденного: пол, масса при рождении, титр АТ к фетальной и зрелой форме холинорецептора в образцах пуповинной крови (n=18).

Течение заболевания по триместрам беременности оценивалось по результатам клинического осмотра и данных ритмической стимуляционной



\*В одном случае родилась двойня.

**РИСУНОК.** Дизайн исследования.  
**FIGURE.** Design of the study.

**Таблица 1. Распределение случаев беременности у больных в зависимости от класса тяжести миастении по классификации MGFA (Американского фонда аутоиммунной миастении)****Table 1. The distribution of pregnancy cases in patients in relation to severity of myasthenia according to MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) classification**

Класс MGFA	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB	V
Число беременностей, n (% от общего числа)	18 (9)	10 (5)	15 (8)	27 (14)	53 (28)	18 (9)	26 (13)	27 (14)

Примечание. К классу I отнесена глазная форма заболевания, к классам II–V – генерализованная от легкой степени (класс II) до крайне тяжелой (класс V – миастенический криз); буквами A и B обозначены формы с преобладанием слабости в конечностях (A) или краниобульбарной мускулатуры (B).

Note. The class I – ocular form of the disease, classes II–V is generalized form of the disease from mild (class II) to extremely severe (class V – myasthenic crisis); the letters A and B indicate forms with predominantly affected limb or/and axial muscles (A) or cranio-bulbar muscles (B).

**Таблица 2. Распределение случаев беременности у больных в зависимости от качества ремиссии миастении до начала гестации по критериям MGFA (Американского фонда аутоиммунной миастении)****Table 2. The distribution of pregnancy cases in patients with myasthenia depending on the level of remission due to MGFA criteria (Myasthenia Gravis Foundation of America) before the pregnancy**

Качество ремиссии	CSR	PR	MM	I	U
Число беременностей, n (% от общего числа)	35 (18)	7 (4)	61 (31)	59 (30)	32 (17)

Примечание. CSR (complete stable remission – полная стойкая ремиссия) – отсутствие симптомов минимум в течение 1 года без приема препаратов; PR (pharmacological remission – фармакологическая ремиссия) – отсутствие симптомов, поддерживаемое приемом глюкокортикоидов, но не антихолинэстеразными препаратами; MM (minimal manifestations – минимальные проявления) – симптомы, выявляемые только при тщательном осмотре и не нарушающие обычной жизни больного на фоне приема глюкокортикоидов и/или антихолинэстеразных препаратов или без лекарств; I (improved – улучшение) – на фоне лечения достигнуто улучшение; U (unchanged – без изменений) – лечение существенно не изменило проявления болезни.

Note. CSR (complete stable remission) – no symptoms for at least a year without taking any medications; PR (pharmacological remission) – the absence of symptoms, supported by the administration of glucocorticoids, but not by cholinesterase inhibitors; MM (minimal manifestations) – symptoms that are detected only with careful examination and do not violate the patient's usual life while taking glucocorticoids, and/or anticholinesterase drugs or without drugs; I (improved) – improvement achieved with the treatment; U (unchanged) – the treatment did not significantly change the manifestation of the disease.

электромиографии с частотой стимулов 3 имп/с. Исследование проводилось на компьютерном электромиографе «Нейромиан-МЕДИКОМ» (г. Таганрог, Россия) по стандартной методике в клинически наиболее пораженных мышцах с измерением декремента амплитуды и площади пятого М-ответа по отношению к первому (норма менее 9%) [13, с. 200].

Наличие АТ к АХР и MuSK, АТ к фетальной и зрелой форме холинорецептора определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа конкурентного типа с помощью микропланшетного ридера Victor, Perkin-Elmer (США) и с использованием реагентов Medizum (Германия). В качестве референсных значений для АТ к АХР приняты величины менее 0,45 нмоль/л.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel (Microsoft Inc., США) и Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) с применением методов описательной статистики (данные представлены как среднее со своей ошибкой –  $M \pm S$ , медиана и интерквартильный размах [25 и 75-й процентиля]); t-критерия Стьюдента; критерия  $\chi^2$  Пирсона. Вычислены отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ). Различия считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика миастении у матерей

Возраст наступления беременности в объединенной когорте варьировал от 18 до 40 лет (средний возраст –  $27,4 \pm 0,4$  года). Длительность течения миастении к моменту наступления беременности составила  $7,3 \pm 0,4$  года. По классификации Б.М. Гехта 1965 г. [2, с. 27] глазная форма миастении выявлялась в 18 (9%) случаях, генерализованная – в 95 (49%), преимущественно туловищная – в 53 (27%), преимущественно краниобульбарная – в 28 (15%).

У большинства пациенток диагностирована умеренная степень тяжести заболевания с бульбарными нарушениями (класс IIIB по классификации MGFA) – 53 (28%) случая. Тяжелое и крайне тяжелое течение (классы IVB и V) наблюдались в 26 (13%) и 27 (14%) случаях соответственно. Легкое течение с преимущественно туловищным распределением слабости (класс IIA) или с бульбарными нарушениями (класс IIB) зафиксировано в 10 (5%) и 15 (8%) случаях соответственно (табл. 1).

К моменту наступления беременности стадия полной стойкой или фармакологической ремиссии достигнута у 42 (22%) пациенток. В остальных случаях отмечались: минимальные проявления – у 61 (31%), стадия улучшения – у 59 (30%), отсутствие изменений – у 32 (17%) пациенток (табл. 2).

Таблица 3. Сравнение показателей в группах с и без ТНМ

Table 3. Comparison of the main parameters in groups affected and non-affected by transient neonatal myasthenia

Признаки	Группа 1, дети с ТНМ (n=31)	Группа 2, дети без ТНМ (n=164)	Значение p
<b>Признаки до беременности</b>			
Возраст наступления беременности, лет	27,19±1,00	29,39±0,36	0,851
Длительность миастении, годы	7,52±0,97	7,34±0,44	0,866
<b>Клиническая форма миастении, n (%)</b>			
Туловищная	14 (45)	39 (24)	0,022
Кранио-бульбарная	6 (19)	22 (13)	
Генерализованная	11 (36)	84 (52)	
Глазная	–	18 (11)	
<b>Класс тяжести по MGFA, n (%)</b>			
I, IIA-B, IIIA-B	6 (19)	117 (72)	<0,001
IVA-B, V	25 (81)	46 (28)	
<b>Качество ремиссии по MGFA, n (%)</b>			
CSR, PR	–	42 (26)	0,003
MM, I, U	31 (100)	121 (74)	
Титр АТ к АХР, М±S, нмоль/л* (n=128)	18,32±1,03 (n=24)	14,35±0,74 (n=104)	0,002
<b>Течение миастении во время беременности</b>			
Ухудшение, n (%)	20 (65)	50 (31)	<0,001
Без изменений, n (%)	4 (13)	68 (42)	
Улучшение, n (%)	7 (22)	45 (27)	
Обострение в I триместре, n (%)	10 (32)	32 (20)	0,118
Обострение в III триместре*, n (%)	15 (48)	27 (17)	<0,001
<b>Течение миастении после родов</b>			
Обострение, n (%)	26 (84)	78 (48)	<0,001
Без обострений, n (%)	5 (16)	85 (52)	
<b>Характеристики новорожденных</b>			
Мальчики : девочки, n	15 : 16	70 : 94	0,557
Продолжительность гестации, нед	36,7±0,5	38,7±0,2	0,0002
Масса детей при рождении, г	2814,8±95,2	3165,9±46,7	<0,001
Доля АТ к фетальной форме АХР в общем титре АТ в пуповинной крови, Me [25-й процентиль; 75-й процентиль], % (n=18)	28 (n=1)	83 [54; 88] (n=17)	–

Примечание. Данные представлены как М±S, если не указано иначе; \*кумулятивное число больных: с впервые возникшим обострением в III триместре и продолжающимся обострением II триместра.

Note. Data are presented as M±S, unless otherwise indicated; \*cumulative number of patients: with the first exacerbation in the III trimester and the continuing exacerbation of the II trimester.

Течение миастении не изменилось во время беременности в 72 (37%) случаях, сопровождалось улучшением – в 52 (27%). Обострения диагностированы у 70 (36%) пациенток, наиболее часто – в I триместре (42 случая), реже – во II и III триместрах (по 14 случаев). Обострения миастении имели разный прогноз в зависимости от сроков их развития: большинство обострений I триместра разрешалось спонтанно или на фоне терапии глюкокортикоидами или антихолинэстеразными препаратами, в то время как обострения второй половины беременности не имели тенденции к спонтанному разрешению, чаще не поддавались медикаментозной коррекции глюкокортикоидами, продолжались до самых родов, переходя в послеродовые обострения

вплоть до миастенических кризов. Общее число пациенток, имевших обострение миастении после родов, составило 104 (54%).

Иммунопатогенетическая форма заболевания уточнена до беременности в 159 случаях: АХР-позитивная форма выявлялась у 147 (92%) больных, MuSK-позитивная – у 3 (2%), дважды серонегативная – у 9 (6%).

Изучение динамики титра АТ к АХР у 37 пациенток в период беременности показало повышение концентрации АТ более чем в 2 раза в 8 (22%) случаях, снижение – в 7 (19%), стабильный уровень – в 22 (59%). Изменение титра АТ не было ассоциировано с выраженностью проявлений миастении.

### Характеристика ТНМ

В группе исследования родились 195 живых детей — 110 девочек и 85 мальчиков со средней массой при рождении  $3089,3 \pm 44,0$  г, средним гестационным возрастом  $38,3 \pm 0,2$  нед.

ТНМ развилась у 31 новорожденного: 15 мальчиков и 16 девочек. У 11 (35%) детей признаки заболевания проявились сразу после рождения, у 16 (52%) — через несколько часов, у 4 (13%) — со 2-х суток. У 29 (94%) новорожденных наблюдались мышечная гипотония и вялость, у 21 (68%) — нарушения глотания и срыгивания, у 18 (58%) — слабое сосание, у 16 (54%) — слабый крик. Нарушения дыхания диагностированы у 16 (51%) детей, перевод на искусственную вентиляцию легких потребовался в 11 случаях.

Продолжительность ТНМ составила 7 [3; 18] сут. Максимальная продолжительность ТНМ (120 сут) наблюдалась при МуСК-позитивной миастении у матери.

У 28 (90%) детей ТНМ разрешилась полностью, 3 (10%) погибли от дыхательных расстройств на 1, 6 и 118-е сутки соответственно.

Исследование титра АТ к АХР в пуповинной крови у 18 новорожденных показало, что их концентрация соответствовала концентрации АТ в крови матери в III триместре, а доля АТ к фетальной форме холинорецептора составляла в общем пуле АТ от 22 до 94%.

### Факторы риска ТНМ

Средний возраст наступления беременности и длительность течения миастении у матерей в группах с и без ТНМ статистически значимо не различались (табл. 3).

Изучение ассоциации риска ТНМ у новорожденных с клинической формой заболевания у матери показало отсутствие случаев ТНМ при глазной форме. Среди генерализованных форм миастении ТНМ чаще всего развивалась у детей, рожденных матерями с преимущественно туловищным распределением слабости, 26% случаев беременности при этой форме завершалось рождением ребенка с ТНМ (ОШ 2,62; 95% ДИ 1,18–5,79). При преимущественно краниобульбарной миастении ТНМ развивалась в 21% случаев (ОШ 1,54; 95% ДИ 0,58–4,17), при генерализованной — в 12% (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,23–1,15).

Частота ТНМ у новорожденных статистически значимо выше при наличии у матери более тяжелого течения заболевания — у пациенток с классами IVA-B и V по MGFA ( $p < 0,001$ ), а также в случаях не достигнутой к началу беременности ремиссии заболевания ( $p = 0,003$ ).

Наличие обострения миастении в III триместре (учитывались обострения, начавшиеся в III триместре или продолжающиеся с предыдущих сроков) ассоциировано с более частым развитием ТНМ:

ОШ 4,72 (95% ДИ 2,09–10,69). Обострения, которые наблюдались только в I триместре, не влияли на частоту развития ТНМ.

Сохранение или развитие обострений миастении у матери после родов было ассоциировано с развитием ТНМ ( $p < 0,001$ ).

Средние значения титра АТ к АХР до беременности у матерей в группе детей с ТНМ были статистически значимо выше, чем в группе без ТНМ: 18,32 и 14,35 нмоль/л соответственно ( $p = 0,002$ ), динамика титра АТ в период беременности не была ассоциирована с риском развития ТНМ. У детей, рожденных от матерей с дважды серонегативной формой миастении ( $n = 9$ ), случаев ТНМ не наблюдалось.

Выявлено, что средний гестационный возраст у детей с ТНМ статистически значимо меньше, чем у детей без ТНМ: 36,7 и 38,7 нед соответственно ( $p < 0,001$ ). Масса тела при рождении у детей с ТНМ также была меньше: 2814,8 и 3165,9 г соответственно ( $p < 0,001$ ). Пол новорожденного не был ассоциирован с развитием ТНМ.

Из 18 детей, у которых была исследована пуповинная кровь на АТ к АХР, один новорожденный перенес ТНМ. Доля АТ к эмбриональной форме АХР у этого ребенка в пуповинной крови составила 28% от общего титра АТ (6,6 и 16,9 нмоль/л соответственно). У новорожденных без ТНМ ( $n = 17$ ) доля АТ к фетальной форме АХР составила 83% [54; 88].

### ОБСУЖДЕНИЕ

ТНМ диагностирована у 16% новорожденных в самой большой когорте пациенток с миастенией в Российской Федерации за последние 20 лет. Частота ТНМ оказалась выше, чем данные исследования Б.М. Гехта и соавт., 1996 г., в котором в похожей когорте получена меньшая частота ТНМ — 6% [2, с. 46]. Одним из ключевых факторов увеличения частоты ТНМ в нашем исследовании может служить повышенная настороженность в отношении диагноза в специализированном центре.

Способность материнских аутоантител преодолевать фетоплацентарный барьер и вызывать у новорожденных транзиторные состояния, напоминающие болезни их матерей, является важной особенностью аутоиммунных заболеваний. Однако механизмы развития этих патологических состояний новорожденных до конца не раскрыты, не уточнена роль иммунной системы новорожденного в восприимчивости его мишеней к патогенному воздействию материнских АТ [14].

В исследовании проведен однофакторный анализ нескольких параметров у матери и новорожденного в качестве потенциальных факторов риска развития ТНМ. Выявлено, что такие факторы, как возраст пациенток и продолжительность заболевания к моменту наступления беременности, не влияли на

риск развития ТНМ у их новорожденных. Аналогичные данные получены В. Eumard в 1997 г. [11]. С другой стороны, J. Djelmis и соавт. показали в 2002 г., что риск ТНМ снижается после 7 лет болезни [15]. Исследований, в которых оценивалась ассоциация возраста наступления беременности с риском ТНМ, нам не встретилось.

По нашим данным, риск развития ТНМ наиболее высокий при преимущественно туловищном распределении слабости у матери, промежуточный — при краниобульбарном и низкий — при генерализованной и глазных формах. Ранее изучение связи клинической формы миастении матери с риском развития ТНМ не проводилось.

Выявлено, что ТНМ чаще развивается при высоком классе тяжести миастении по классификации MGFA — IVA, IVB и V ( $p < 0,001$ ). В исследованиях Б.М. Гехта и соавт. также показано повышение риска развития ТНМ в случаях тяжелой, не компенсированной к началу беременности миастении у матери [2, с. 47]. Вместе с тем С. Ramirez и соавт. подчеркивают, что риск ТНМ сохраняется и в случае ремиссии миастении [16]. В нашем исследовании ни одного случая развития ТНМ у детей, матери которых находились в ремиссии заболевания (CSR или PR по MGFA) до начала гестации, не было.

Из других изученных факторов риска у матери установлено, что обострения миастении, начавшиеся (или продолжающиеся) в III триместре беременности, а также послеродовые обострения у матери сопряжены с высоким риском развития ТНМ у ее новорожденного. Подобных исследований, по данным литературы мы не встречали.

Выявлено, что титр АТ к АХР до беременности в крови матерей детей с ТНМ статистически значимо выше, чем у матерей детей без ТНМ. Аналогичные данные получены и другими исследователями [11]. Поскольку нам не удалось установить связь обострений миастении с колебаниями титра АТ к АХР во время беременности по триместрам, мы предположили, что в период обострения происходит изменение не столько количественных, сколько качественных характеристик АТ в сторону увеличения их патогенности. Соответственно, если обострение приходится на III триместр, т.е. в тот период, когда наиболее активно происходит трансплацентарная передача АТ [17], логично предположить, что именно такие «агрессивные» АТ проникают в кровоток ребенка в III триместре и вызывают у него ТНМ после рождения.

При изучении онтогенеза холинорецепторов установлено, что замена фетальной формы АХР на зрелую начинается с 14-й недели и завершается к 33-й неделе внутриутробного развития [18]. В 1997 г. группой исследователей под руководством М. Gardnegova при изучении титра АТ к фетальной и зрелой форме АХР у 11 больных миастенией показано, что

ТНМ развивалась в случае, когда в пуповинной крови преобладали АТ к фетальной форме АХР [19]. В дальнейшем накоплены данные о том, что АТ к фетальной АХР ассоциируются с риском формирования артрогриппоза, а их роль в развитии ТНМ остается спорной [6, 20]. В нашем исследовании также предпринята попытка изучить связь АТ к фетальной форме АХР с риском ТНМ, однако из-за малого числа наблюдений сделать однозначный вывод не представляется возможным. Тем не менее мы предполагаем, что соотношение АТ к фетальной и зрелой форме рецептора вряд ли можно рассматривать в качестве надежного инструмента прогнозирования ТНМ.

Считается, что транзиторность неонатальной миастении обусловлена физиологической гипогаммаглобулинемией первых недель жизни, когда происходят расхождение и катаболизм материнских АТ [21, с. 158]. Поэтому даже в тяжелых случаях ТНМ склонна к полному разрешению без каких-либо последствий для ребенка [2, с. 46, 6, 22]. Вместе с тем описан случай течения MuSK-позитивной ТНМ, продолжавшейся до 2 лет, когда АТ к MuSK в крови ребенка уже не определялись [23]. В нашем исследовании также максимальная продолжительность ТНМ (120 сут) наблюдалась при MuSK-позитивной миастении. Возможно, это объясняется вторичными нарушениями как в нервно-мышечном синапсе, так и в структурах головного мозга вследствие гипоксии в первые дни жизни ребенка. Однако эта гипотеза требует подтверждения.

Ряд исследователей показали, что при миастении чаще, чем в популяции, наблюдаются преждевременные роды [6, 24], однако связь недоношенности и малой массы тела детей при рождении с риском развития ТНМ ранее не изучалась. В нашем исследовании показано, что в группе детей с ТНМ гестационный возраст и масса тела при рождении были меньше, чем в группе детей без ТНМ. Меньшую среднюю массу тела при рождении и недоношенность в группе детей с ТНМ, видимо, следует рассматривать как дополнительный неблагоприятный фактор, обуславливающий незрелость защитных механизмов в отношении материнских АТ не только к антигенным мишеням синапса, но и к любому другому неблагоприятному фактору.

**Ограничения исследования.** Приведенные результаты представляют собой часть исследования взаимного влияния миастении и беременности, в котором группой наблюдения служила объединенная когорта, состоящая из ретроспективной и проспективной частей. Учитывая большую долю ретроспективной части, расчет риска проводился по ОШ. В ходе исследования выявлено несколько факторов риска ТНМ как со стороны матери, так и со стороны ребенка. Для определения независимости каждого из них в прогнозе развития ТНМ необхо-

димы набор большего числа пациенток в проспективную когорту и проведение многофакторного анализа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К факторам риска ТНМ со стороны матери относятся отсутствие ремиссии миастении перед беременностью, обострение или ухудшение заболевания во второй половине беременности и после родов, генерализованная, преимущественно туловищная или краниобулбарная форма заболевания с тяжелым течением (класс IVA, IVB и V по

классификации MGFA), а также высокий титр АТ к АХР в крови матери. Со стороны новорожденного неблагоприятным фактором являются недоношенность и малая масса тела при рождении. Выявленные факторы риска целесообразно учитывать при подготовке пациенток с миастенией к беременности и родам.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Longo DL, Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med 2016; 375: 2570–81. DOI: 10.1056/NEJMra1602678
2. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина, 1996.
3. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurology 2010; 10 (1): 46. DOI: 10.1186/1471-2377-10-46
4. 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.
5. Mizejewski GJ. Autoimmune Disorders during Pregnancy: Effects of Biomarkers on Maternal Serum Screening and Course of Disease. Curr Women's Health Rev 2016; 12 (2): 95–104. DOI: 1573-4048/16
6. Gilhus NE, 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): 1402–9. DOI: 10.1111/ene.13788
7. Bansal R, Goyal MK, Modi M. Management of myasthenia gravis during pregnancy. Indian J Pharmacol 2018; 50 (6): 302. DOI: 10.4103/ijp.IJP\_452\_17
8. Santos E, Braga A, Gabriel D et al. MuSK myasthenia gravis and pregnancy. Neuromuscul Disord 2018; 28 (2): 150–53. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.014
9. Hamel J, Ciafaloni E. An Update: Myasthenia Gravis and Pregnancy. Neurol Clin 2018; 36 (2): 355–65. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.01.005
10. Waters J. Management of Myasthenia Gravis in Pregnancy. Neurol Clin 2019; 37 (1): 113–20. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.09.003
11. Eymard B. Neonatal myasthenia gravis clinical and pathophysiological aspects. Adv Organ Biol 1997; 2: 235–47. DOI: 10.1016/S1569-2590(08)60188-3
12. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM et al. Myasthenia gravis Recommendations for clinical research standards. Neurology 2000; 55 (1): 16–23. DOI: 10.1212/WNL.55.1.16
13. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог: Изд-во ТРТУ, 1997.
14. Chang C. Neonatal autoimmune diseases: a critical review. J Autoimmun 2012; 38 (2–3): J223–J238. DOI: 10.1016/j.jaut.2011.11.018
15. Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, Ivanisevic M. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 104 (1): 21–5.
16. Ramirez C, Delrieu O, Stojkovic T et al. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical course and management of delivery and the postpartum phase. Rev Neurol 2006; 162 (3): 330–8.
1. Longo DL, Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med 2016; 375: 2570–81. DOI: 10.1056/NEJMra1602678
2. Kuzin M.I., Gekht B.M. Myasthenia. Moscow: Medicina / Myasthenia Gravis. Moscow: Medicine, 1996. [in Russian]
3. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurology 2010; 10 (1): 46. DOI: 10.1186/1471-2377-10-46
4. 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.
5. Mizejewski GJ. Autoimmune Disorders during Pregnancy: Effects of Biomarkers on Maternal Serum Screening and Course of Disease. Curr Women's Health Rev 2016; 12 (2): 95–104. DOI: 1573-4048/16
6. Gilhus NE, 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): 1402–9. DOI: 10.1111/ene.13788
7. Bansal R, Goyal MK, Modi M. Management of myasthenia gravis during pregnancy. Indian J Pharmacol 2018; 50 (6): 302. DOI: 10.4103/ijp.IJP\_452\_17
8. Santos E, Braga A, Gabriel D et al. MuSK myasthenia gravis and pregnancy. Neuromuscul Disord 2018; 28 (2): 150–3. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.014
9. Hamel J, Ciafaloni E. An Update: Myasthenia Gravis and Pregnancy. Neurol Clin 2018; 36 (2): 355–65. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.01.005
10. Waters J. Management of Myasthenia Gravis in Pregnancy. Neurol Clin 2019; 37(1): 113–20. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.09.003
11. Eymard B. Neonatal myasthenia gravis clinical and pathophysiological aspects. Adv Organ Biol 1997; 2: 235–47. DOI: 10.1016/S1569-2590(08)60188-3
12. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM et al. Myasthenia gravis Recommendations for clinical research standards. Neurology 2000; 55 (1): 16–23. DOI: 10.1212/WNL.55.1.16
13. Gekht B.M., Kasatkina L.F., Samoylov M.I., Sanadze A.G. Electromiografiya v diagnostike nervno-myshechnykh zabolovany. Taganrog: Izd-vo TRTU / Electromyography in the diagnosis of neuromuscular diseases. Taganrog: Publishing House TSURE, 1997. [in Russian]
14. Chang C. Neonatal autoimmune diseases: a critical review. J Autoimmun 2012; 38 (2–3): J223–J238. DOI: 10.1016/j.jaut.2011.11.018
15. Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, Ivanisevic M. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 104 (1): 21–5.
16. Ramirez C, Delrieu O, Stojkovic T et al. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical course and management of delivery and the postpartum phase. Rev Neurol 2006; 162 (3): 330–8.



17. Шмит'ко А.Д., Новикова С.В., Боcharова И.И. и др. Механизмы и факторы, влияющие на трансплацентарную передачу антител класса IgG в системе мать-плацента-плод. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 6: 27–31.
18. Hesselmans LFGM, Jennekens FGI, Van den Oord CJM et al. Development of innervation of skeletal muscle fibers in man: relation to acetylcholine receptors. *Anat Rec* 1993; 236 (3): 553–62. DOI: 10.1002/ar.1092360315
19. Gardnerova M, Eymard B, Morel E et al. The fetal/adult acetylcholine receptor antibody ratio in mothers with myasthenia gravis as a marker for transfer of the disease to the newborn. *Neurology* 1997; 48 (1): 50–4. DOI: 10.1212/wnl.48.1.50
20. Kowalczyk B, Feluś J. Arthrogryposis: an update on clinical aspects, etiology, and treatment strategies. *Archives of medical science: AMS* 2016; 12 (1): 10–24. DOI: 10.5114/aoms.2016.57578
21. Рабсон А., Роит А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. Пер. с англ. М.: Мир, 2006.
22. Jovandaric MZ, Despotovic DJ, Jesic MM, Jesic MD. Neonatal outcome in pregnancies with autoimmune myasthenia gravis. *Fetal Pediatr Pathol* 2016; 35 (3): 167–72. DOI: 10.3109/15513815.2016.1164773
23. Béhin A, Mayer M, Kassis-Makhoul B et al. Severe neonatal myasthenia due to maternal anti-MuSK antibodies. *Neuromuscul Disord* 2008; 18 (6): 443–6. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.03.006
24. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A et al. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 1999; 52 (30): 447–52. DOI: 10.1212/wnl.52.3.447
17. Shmit'ko A.D., Novikova S.V., Bocharova I.I. et al. Mekhanizmy i faktory, vliiaiuushchie na transplatsentarnuiu peredachu antitel klassa IgG v sisteme mat'-platsenta-plod. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa / Mechanisms and factors affecting the transplacental transfer of IgG in the mother-placenta-fetus system. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist* 2014; 6: 27–31. [in Russian]
18. Hesselmans LFGM, Jennekens FGI, Van den Oord CJM et al. Development of innervation of skeletal muscle fibers in man: relation to acetylcholine receptors. *Anat Rec* 1993; 236 (3): 553–62. DOI: 10.1002/ar.1092360315
19. Gardnerova M, Eymard B, Morel E et al. The fetal/adult acetylcholine receptor antibody ratio in mothers with myasthenia gravis as a marker for transfer of the disease to the newborn. *Neurology* 1997; 48 (1): 50–4. DOI: 10.1212/wnl.48.1.50
20. Kowalczyk B, Feluś J. Arthrogryposis: an update on clinical aspects, etiology, and treatment strategies. *Archives of medical science: AMS* 2016; 12 (1): 10–24. DOI: 10.5114/aoms.2016.57578
21. Rabson A., Roit A., Delvz P. Osnovy meditsinskoi immunologii. Per. s angl. Moscow: Mir / Fundamentals of medical immunology: Transl. from English. Moscow: World, 2006. [in Russian]
22. Jovandaric MZ, Despotovic DJ, Jesic MM, Jesic MD. Neonatal outcome in pregnancies with autoimmune myasthenia gravis. *Fetal Pediatr Pathol* 2016; 35 (3): 167–72. DOI: 10.3109/15513815.2016.1164773
23. Béhin A, Mayer M, Kassis-Makhoul B et al. Severe neonatal myasthenia due to maternal anti-MuSK antibodies. *Neuromuscul Disord* 2008; 18 (6): 443–6. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.03.006
24. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A et al. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 1999; 52 (30): 447–52. DOI: 10.1212/wnl.52.3.447

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Хрушева Надежда Алексеевна**, аспирант кафедры патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); врач-невролог научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4657-2947>

**Щербакова Наталья Ивановна**, д-р мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0394-4301>

**Шабалина Алла Анатольевна**, канд. мед. наук, зав. лабораторией гемореологии, гемостаза и фармакокинетики, вед. науч. сотр. ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>

**Костырева Марина Владимировна**, канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики, ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5540-4833>

**Nadezhda A. Khrushcheva**, Postgraduate at the Department of Human's Pathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); neurologist in advisory Department with neurogenic bladder disorders laboratory, Research Center of Neurology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4657-2947>

**Natalya I. Shcherbakova**, Doctor of Medical Science, Senior researcher in advisory Department with neurogenic bladder disorders laboratory, Research Center of Neurology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0394-4301>

**Alla A. Shabalina**, PhD in Medicine, Head of laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics, leading researcher, Research Center of Neurology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>

**Marina V. Kostyрева**, PhD in Medicine, researcher in laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics, Research Center of Neurology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5540-4833>