

ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ГЕСТАЦИИ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

С.Ю. Волкова, Г.Р. Фадиевко, Н.А. Левченко

Тюменская Государственная медицинская академия, Областная клиническая больница, г. Тюмень

Резюме

Цель. Изучить особенности течения и исходы гестации у больных системной красной волчанкой (СКВ). Оценить влияние гестации на течение СКВ, а также исходы гестации для плода и матери.

Материал и методы. Прослежены течение и исходы 27 беременностей у 26 жен с СКВ, находившихся на лечении в Тюменской областной клинической больнице в период 1995-2001гг. Диагноз СКВ устанавливался на основании критериев Американской Ревматологической Ассоциации (АРА), 1982г. Статистический анализ проводился с использованием программы MS Excel 7.0.

Результаты. Обострение СКВ на фоне беременности отмечалось у всех обследованных женщин; активность аутоиммунного процесса нарастала у большинства пациенток и после разрешения от беременности независимо от исхода гестации, что требовало применения интенсивных методов лечения. Показано отрицательное перинатальное воздействие СКВ на плод, даже при благоприятном прогнозе в отношении матери. Приведены программы иммуносупрессивной терапии СКВ на фоне беременности.

Выводы. Подтверждено, что наличие СКВ отягощает течение и исходы гестации, определяя высокий процент медицинских и спонтанных аборт, оказывает отрицательное перинатальное воздействие на плод. Установлено, что наступление беременности у пациенток с СКВ, как правило, приводит к обострению заболевания как в период гестации, так и после родоразрешения. Представленные программы интенсивной терапии позволяют улучшить материнские и плодные исходы при беременности на фоне СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, гестация, плодные потери, интенсивная терапия.

Введение

До сих пор остается дискуссионным вопрос о возможности вынашивания беременности и рождения здорового ребенка у больных с системной красной волчанкой (СКВ). Общеизвестно, что СКВ в основном поражает женщин детородного возраста. Современная терапевтическая тактика позволяет не только сохранить жизнь все большему числу пациенток, но и приводит к увеличению количества беременностей, возникающих на фоне СКВ. Ранее отношение к беременности у больных СКВ было однозначно отрицательным и требовало немедленного ее прерывания. В настоящее время эти взгляды пересматриваются, и допускается возможность вынашивания беременности для части больных СКВ женщин, согласно рекомендациям Н.М. Кошелевой и З.С. Алекберовой [1]. Тем не менее при решении вопроса о пролонгации беременности на фоне СКВ, как правило, учитывается влияние заболевания на состояние матери. Влияние СКВ на течение гестации и развитие плода рассмотрено в единичных отечественных и зарубежных публикациях. Также остается не до конца ясной тактика ведения таких пациенток.

Цель исследования

Изучить исходы беременностей для матери и плода у женщин с СКВ и оценить влияние гестации на активность СКВ.

Материал

Проанализированы течение и исходы 27 беременностей у 26 женщин с СКВ, наблюдавшихся в отделении ревмокардиологии Тюменской областной клинической больницы в период с 1995 по 2001гг. У 25 женщин было по одной беременности, у одной женщины - две. Во всех случаях диагноз СКВ соответствовал критериям Американской Ревматологической Ассоциации (1982г) для СКВ. Активность

СКВ устанавливалась согласно критериям В.Н. Насоновой [2].

Использованы следующие определения:

- Потеря эмбриона: спонтанное прекращение беременности до 10 недель гестации.
- Преждевременные роды: завершение беременности рождением живого ребенка между 28 и 37 неделями.
- Срочные роды: завершение беременности рождением живого ребенка между 37 и 40 неделями.

Статистический анализ был выполнен с помощью программы MS Excel 7.0. Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm SD$ (среднее + стандартное отклонение).

Результаты

Средний возраст, фертильность, характеристика СКВ

Нами наблюдались 26 женщин. Средний возраст пациенток на момент наблюдавшейся беременности составил 27.3 ± 6.8 лет (от 17 до 39 лет). Все беременности были самопроизвольными.

В ходе исследования были собраны данные о предыдущих беременностях у 24 женщин (15 жен были нерожавшими и 9 - рожавшими). Две пациентки данные о предыдущих беременностях не представили. Из 26 наблюдавшихся женщин - 11 (две ранее нерожавшие и 9 - рожавшие) имели в анамнезе беременности. У двух из 15 нерожавших женщин предыдущие беременности закончились медицинским аборт: в одном случае - по социальным, в другом - по медицинским показаниям (повышение активности СКВ). На 9 ранее рожавших женщин пришлось 38 беременностей, закончившихся рождением живого ребенка - в 13 случаях, мертворождением - в одном и в 24 наблюдениях - аборт, в том числе - 6 самопроизвольными, 10 - по социальным и 8 - по медицинским показаниям.

Таким образом, выживаемость плода после исключения 20 индуцированных абортов составила 65%, но нам не удалось только на основании анамнеза проследить связь всех

Адрес: 625023 г. Тюмень ул. Одесская 54, кафедра госпитальной терапии, р.т. 8- (3452) 27-93-11, д.т. 8-(3452)-31-48-27 (ответственный за публикацию)

предшествующих беременностей с течением СКВ.

Средний интервал между началом СКВ и наблюдаемой беременностью составил 4.4 ± 3.15 г (максимально - 15 лет). В дебюте СКВ нефрит был у 9 женщин, поражение центральной нервной системы (ЦНС) - у 12, дерматит - у 19, артрит или арталгии - у 21, полисерозит - у 6, гематологические нарушения - у 6, иммунологические нарушения - у 6. У двух больных развитию СКВ предшествовал антифосфолипидный синдром (АФС). В начале беременности о СКВ знали все женщины, за исключением одной, у которой СКВ была диагностирована в течение первого триместра. Терапию лечебными дозами глюкокортикоидов (ГК) в период, предшествующий данной беременности, получали 26 женщин, иммунодепрессантами - 17, в том числе циклофосфаном-15, азатиоприном - 2; и аминохинолоновыми производными - одна. Никто из пациенток не получал препараты, способные вызвать лекарственную волчанку.

Течение гестации

Ремиссия СКВ перед началом беременности была достигнута только у 13 женщин. Средний срок ее составил 27.9 ± 18.3 мес (от 6 до 65 мес). Ремиссия оценивалась как отсутствие лабораторной активности СКВ и наличие минимальных клинических признаков заболевания (дерматит, артрит или арталгии) на поддерживающей дозе ГК (не более 10 мг/сут переднизолона per os). В остальных 14 случаях гестации активность СКВ перед зачатием достигала 1-й степени в 5 наблюдениях, 2-й - в 8; и 3-й - в одном.

Средний срок гестации на момент обращения за специализированной медицинской помощью составил 16.1 ± 7.5 нед (от 6 до 30 нед). В течение первого триместра обратились 10 женщин, второго-13 и третьего-4. Узнав о наступившей беременности, 10 женщин самостоятельно прекратили прием ГК или значительно снизили их дозу. Одна пациентка до 30-ой нед гестации принимала циклофосфан (ЦФ), другая - до 10-ой нед - плаквенил.

Гестоз был установлен у 7 женщин, причем у одной развилась преэклампсия.

Беременность спровоцировала повышение активности СКВ у всех пациенток. Активность СКВ во время гестации соответствовала 1 степени - у 10-ти, 2 - у 15-ти, 3 - у 2-х женщин.

В клинико-лабораторные синдромы активности СКВ на фоне гестации включали в 12 случаях нефрит, в 10-ти - поражение ЦНС (в виде неврологической микросимптоматики, подтвержденной изменениями на ЭЭГ и глазном дне, что соответствовало "малым" критериям вовлечения ЦНС), в 18-ти - гематологические, в 11-ти - иммунологические нарушения, в 14-ти - дерматит, в 5-ти - артрит или арталгии и в 2-х - полисерозит. У 3-х больных в период беременности появились признаки АФС.

Повышение активности СКВ потребовало увеличения суточной дозы пероральных ГК у всех пациенток до уровня, соответствующего степени активности: до 10-20 мг/сут - у 16-ти женщин, 21-30 мг/сут - у 9-ти, 31-40 мг/сут - у двух. В среднем дозы пероральных ГК были увеличены в 1.5-2 раза. Учитывая активность и клинические проявления СКВ, 14 пациенткам понадобилось проведение во время беременности терапии мега-дозами ГК (внутривенно капельно №3): 250 мг метилпреднизолона (МПЗ) - 4 женщинам, 500 мг МПЗ - 7, 1000 мг МПЗ - 3 женщинам. Дополнительное применение цитотоксиков (ЦФ) было признано жизненно необходимым у пациенток с высокой активностью СКВ (2-3-степени) и такими проявлениями СКВ, как нефрит и/или поражение ЦНС (в последнем случае учитывали высокую прогностическую значимость данного признака как предиктора неблагоприятного исхода болезни). ЦФ в мега-дозах (1000мг внутривенно капельно №1) с последующим переходом на внутримышечное введение 200мг еженедельно назначался в 5 случаях, в том числе в сочетании с гемосорбцией - в одном. Всем пациенткам, получившим ЦФ, проведен терапевтический аборт. Осложнения после прерывания гестации наступили только у одной больной, в виде появления мелкоочаговой неврологической

симптоматики, что было расценено как "большой" критерий вовлечения ЦНС, и потребовало проведения интенсивной терапии СКВ.

Проводимое во время гестации лечения снизило активность СКВ у 14 женщин.

Три женщины после подтверждения беременности и коррекции терапии от дальнейшего наблюдения отказались.

Исходы для плода

В исходах 24 беременностей (табл. 1) было 9 родов, в том числе одни преждевременные (33 нед), остальные произошли в срок 37-39 нед гестации. Кесарево сечение было показано и произведено в 4 случаях (одни преждевременные и трое срочных родов).

Таблица 1
Исходы 24 настоящих беременностей у 23 женщин с СКВ

Исход	Количество наблюдений	
	(n)	%
Потеря эмбриона	2	8,3
Медицинский аборт	13	54,2
Рождение живого ребенка	9	37,5

Неонатологами у 5 новорожденных установлен гипоксический синдром, у 4 - перинатальное поражение ЦНС различной степени тяжести. При гистологическом исследовании послета только в одном случае из девяти выявлена патологическая незрелость плаценты, в остальных наблюдениях строение плаценты соответствовало сроку гестации.

В двух случаях наблюдалась самопроизвольная потеря эмбриона. В связи с высокой активностью СКВ и плохим ответом на проводимую патогенетическую терапию и/или такими осложнениями СКВ, как нефрит, поражение ЦНС, АФС, а также преэклампсия, у 13 женщин был выполнен медицинский аборт (в 9 наблюдениях - во втором триместре, в 4- в первом). В 9-ти случаях была изучена гистология послета, которая в 7 показала незрелость плаценты.

Таким образом, 24 наблюдаемые беременности закончились в 37.5% родами живым ребенком, в 8.3%- потере эмбриона, в 54.2% - медицинским абортom.

Исходы для матери

Случаев материнских потерь в нашем исследовании не было.

После окончания гестации (родами, медицинским абортom или потерей эмбриона) активность СКВ повысилась у 11 женщин и достигла 2 степени - у 7 пациенток, 3 степени - у 4-х. К имевшейся клинике СКВ у этих пациенток присоединились: в 5 случаях - нефрит, в 2- поражение ЦНС, в том числе в одном случае с микроочаговой неврологической симптоматикой, в 2- АФС (в одном наблюдении с острым тромбозом), в 8 случаях произошло углубление анемии. Для 6 женщин в этой группе гестация окончилась родами.

У 13 женщин изменений в активности СКВ после окончания гестации не было. При этом изначальная активность СКВ 1 степени была у 4-х женщин, 2 степени - у 8-ми и 3 - у одной. В клинике СКВ в 3 случаях был установлен нефрит, в 4-х - поражения ЦНС (соответствовавшие "малым" критериям вовлечения ЦНС), в 1 - полисерозит, в 2-х - АФС. У двух женщин из этой подгруппы беременность закончилась родами.

Высокая активность СКВ и такие клинико-лабораторные проявления, как нефрит, поражение ЦНС, тромбоцитопения, полисерозит и АФС, потребовали по окончании гестации перехода к интенсивной программе терапии у 19 пациенток. ЦФ применялся у 8 пациенток, пульс-терапия мега-дозами ГК - у 13-ти (в дозировке 250 мг МПЗ - у 7-ми, 500 мг - у 5-ти, 1000 мг - у одной). Суточная доза пе-

доральных ГК была повышена до 20 мг у 5 женщин, 25-30 мг - у 7, 35-40 мг - у 6 и до 45 мг - у одной пациентки. Проводимая терапия привела к снижению активности СКВ у 15-ти женщин, у 4-х - активность заболевания существенно не изменилась, что потребовало продолжения приема высоких доз ГК.

Обсуждение

В нашем проспективном исследовании были проанализированы течение и исходы 27 беременностей у 26 женщин с СКВ. Необходимо отметить, что рекомендациям Н.М. Кошелевой и З.С. Алекберовой для "планируемой" беременности соответствовали только 6 женщин имевших минимальную активность СКВ, продолжительность ремиссии до беременности не менее 6 мес и без признаков поражения органов и систем. К сожалению, две из них из дальнейшего наблюдения выбыли. Гестация у остальных 4-х женщин из этой подгруппы окончилась рождением живого ребенка.

Остальные беременности (n=21) наблюдались у женщин с высокой активностью СКВ и/или отсутствием ремиссии перед началом гестации, имеющих такие проявления СКВ, как нефрит, поражение ЦНС, гематологические нарушения, а также присоединившуюся клинику АФС. Именно в этой подгруппе были зарегистрированы обращения к врачам во втором и даже третьем триместрах беременности и случаи отказа от ГК. 5 гестаций из этой подгруппы завершились родами. Решение о пролонгации гестации было вызвано тем, что в 3 случаях женщины обратились на большом сроке беременности (на 29-33 нед гестации) с жизнеспособным плодом. В 2-х случаях было возможным пролонгировать беременность у женщин, обратившихся во втором триместре (15-16 нед) с низкой активностью СКВ и хорошим терапевтическим эффектом пероральных ГК.

Именно в этой общей подгруппе можно было выделить

предикторы неблагоприятного течения гестации у больных СКВ: отсутствие ремиссии СКВ перед беременностью, поздняя постановка на учет, а также самовольная отмена или уменьшение доз ГК в ранние сроки гестации.

В нашем исследовании не было зафиксировано неонатальных или материнских потерь, хотя по литературным данным частота таких исходов колеблется от 9% до 20% для неонатальных и до 11% для материнских потерь [3-9]. У 2-х женщин наблюдали потерю эмбриона (8.3%), что в целом сопоставимо с литературными данными. Тем не менее частота медицинских аборт в нашем исследовании составила 54,2%, что значительно превышает уровень, представленный в современных зарубежных исследованиях (18-34%) (табл. 2).

Повышение активности СКВ на фоне гестации отмечалось у всех пациенток. До разрешения от беременности проводимая терапия была эффективна лишь в 51.9% наблюдений, что связано с ограничением в приеме тератогенных препаратов (ЦФ) при жизнеспособном плоде при умеренной активности СКВ. В ряде случаев неэффективность проводимой терапии служила одним из показаний для медицинского аборта в связи с угрозой жизни матери. Повышение активности СКВ после окончания гестации отмечено у 45.8% наблюдавшихся женщин, что несколько выше, чем в других аналогичных исследованиях (9%-27%). Тем не менее проводимая нами терапия способствовала снижению активности СКВ у 79% женщин в послегестационном периоде. Наиболее эффективными оказались программы терапии, представленные в таблице 3. Очевидно, избранная тактика лечения позволила избежать материнской смертности.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании подтверждено, что наступление беременности у пациенток с СКВ, как правило, приводит к обострению заболевания как в пе-

Таблица 2

Исходы беременностей у женщин с СКВ

Автор, дата	Кол-во беременностей/ кол-во женщин	Спонтанные аборты n (%)	Терапевтические аборты n (%)	Мертворожденные или неонатальная смерть n (%)	Преждевременные роды n (%)	Срочные роды (доношенные) n (%)
Hayslett and Lynn, 1980 [3]	65/47	9(16)	10(18)	2 (4)	1 (2)	34 (61)
Jungers et al.,1982 [6]	104/36	5 (14)	5 (14)	1 (3)	4(11)	20 (57)
Imbasciata et al.,1984 [4]	26/19	4 (15)	2 (8)	5 (19)	9 (35)	6 (23)
Oviasu et al., 1991 [8]	53/25	8(15)	6(11)	1 (2)	10 (19)	28 (53)
Pachkam et all.,1992 [9]	64/41	5 (8)	5(8)	12(18)	19 (29)	24 (37)
Julkunenetal,1993 [5]	26/16	1 (4)	2(8)	1 (4)	6 (23)	16 (62)
D Le Thi Huong et al., 2001 [7]	32/22	7 (22)	0	2 (6)	17 (53)	6 (19)
Наше исследование	24/23	2 (8.3)	13(54.2)	0	1 (4.2)	8 (33.3)

Таблица 3

Программа активной иммуносупрессивной терапии, применявшаяся в период гестации

Программа активной иммуносупрессивной терапии, применявшаяся после окончания гестации

Этапы лечения	Активность СКВ (степень)	
	1	2
1. Мега-дозы МПЗ (внутривенно капельно №3)	250 мг	500мг
2. Увеличение дозы пероральных ГК	в 1.5 раза	в 2 раза
3. Суточная доза перорального ПЗ	20-30 мг	40мг
4. Назначение ЦФ	не показано до решения вопроса о пролонгации или прерывании беременности	

Активность СКВ (степень)	Программы лечения
2	• 250-500 мг МПЗ в\в капельно №3 + 30-40 мг\сут ПЗ + ЦФ per os (по показаниям)
3	• 1000мг МПЗ в\в капельно №3 + 50 мг\сут ПЗ per os • 500 мг МПЗ в\в капельно №3 + 30-40 мг\сут ПЗ per os + ЦФ (по показаниям)

Примечание. МПЗ - метилпреднизолон
ПЗ - преднизолон
ЦФ - циклофосфан

риод гестации (100%), так и после родоразрешения (45.8% наблюдений). Установлено, что СКВ отягощает течение и исходы гестации, определяя высокий процент плодных потерь за счет как медицинских (54.2%), так и спонтанных аборт (потеря эмбриона - 8.3%). Представленные программы интенсивной терапии позволили улучшить материнские и плодные исходы при беременно-

сти на фоне СКВ, что подтверждается отсутствием неонатальных и материнских потерь в нашем исследовании. Однако наши результаты демонстрируют отрицательное перинатальное воздействие СКВ на плод различной степени выраженности даже при благоприятном исходе в отношении матери.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кошелева Н.М., Алекберова З.С., Насонова В.А. Системная красная волчанка и беременность (методические рекомендации). М., 1997, 26.
2. Насонов Е.Л. Классификационные и диагностические критерии ревматических заболеваний (методическое пособие). М., 1997, 65.
3. Hayslett J.P., Lynn R.Y. Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy. *Kidney Int.*, 1980, 18, 207-220.
4. Imbasciati E., Surian M., Bottino S. et al. Lupus nephropathy and pregnancy. *Nephron*, 1984, 36, 46-51.
5. Julkunen H., Kaaja R., Palosuo T. et al. Pregnancy in lupus nephropathy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1993, 72, 258-63.
6. Jungers P., Dougados M., Pelissier C. et al. Lupus nephropathy and pregnancy: report of 104 cases in 36 patients. *Arch. Intern. Med.*, 1982, 142, 771-776.
7. Le Thi Huong D., Wechsler B., Vauthier-Brouzes D. et al. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, 60, 6, 599-604.
8. Oviyasu E., Hicks J., Cameron J.S. The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis. *Lupus*, 1991, 1, 19-25.
9. Packham D.K., Lam S.S., Nicholls K. et al. Lupus nephritis and pregnancy. *Q. J. Med.*, 1992, 300, 315-324.

Abstract

Gestations course and outcomes in patients with systemic lupus erythematosus

S.J. Volkova, G.R. Fadienko, N.A. Levchenko

Objective. To study course features and gestation outcomes in pts with systemic lupus erythematosus (SLE). To assess gestation influence on SLE course and gestation outcomes for fetus and mother.

Material and methods. 27 gestation course and outcomes were followed up in 26 women with SLE admitted to Tyumen regional clinical hospital in 1995-2001 years. SLE was diagnosed according to ACR 1982 criteria. Statistical analysis was performed with MS Excel 7.0.

Results. SLE exacerbated during gestation in all examined women. Autoimmune process activity increased in most pts after the end of gestation independently on its outcome and required intensive treatment methods administration. Negative perinatal SLE influence on fetus was noted even at favorite prognosis for mother. Programs of immunosuppressive therapy are administered in SLE during gestation.

Conclusion. SLE presence worsens gestation course and outcomes determining high percent of medical and spontaneous abortions, exerts negative perinatal influence on fetus. Gestation appearance in pts with SLE as a rule lead to disease exacerbation as during gestation as after delivery. Presented intensive therapy programs allow to ameliorate gestation outcomes for mother and for fetus in SLE.

Key words: *systemic lupus erythematosus, gestation, fetus loses, intensive therapy.*