

# Исходы беременности у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.

## Часть I. Материнские исходы

Кошелева Н.М.<sup>1</sup>, Матянова Е.В.<sup>1</sup>, Федорова Е.В.<sup>2</sup>, Клименченко Н.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия  
 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;  
 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Academician V.I. Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
 134A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; <sup>2</sup>4 Academician Oparin Str., Moscow, 117997

**Контакты:** Надежда Михайловна Кошелева; nadkosheleva@yandex.ru

**Contact:** Nadezda Kosheleva; nadkosheleva@yandex.ru

Поступила 14.01.2019

Улучшение диагностики и совершенствование методов лечения ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ) способствуют достижению ремиссии заболевания и улучшению качества жизни пациентов. В связи с этим все больше женщин с РА и СКВ решаются на беременность, что обуславливает актуальность изучения особенностей ее течения и исходов при данных заболеваниях.

**Цель исследования** – оценить материнские исходы беременности у больных РА и СКВ.

**Материал и методы.** Проспективно прослежено 76 случаев беременности у 72 пациенток: 32 беременности у 29 больных РА и 44 беременности у 43 больных СКВ.

**Результаты и обсуждение.** 72 из 76 (94,7%) курируемых беременностей завершились родами с рождением жизнеспособного младенца. Имелось три случая потери беременности во II триместре у больных СКВ с сопутствующим антифосфолипидным синдромом (АФС) и один случай (3,1%) перинатальной гибели младенцев (мальчик и девочка из монохориальной диамниотической двойни с синдромом обратной артериальной перфузии) у пациентки с серопозитивным РА. По сравнению с общероссийской популяцией, у курируемых пациенток роды чаще происходили преждевременно (в 18,7% случаев у больных РА и в 22,7% при СКВ против 37,5‰ в популяции) и посредством кесарева сечения (КС; в 50% случаев – при РА и в 56,8% – при СКВ против 236,7‰ в популяции). В группе СКВ чаще, чем при РА, КС проводилось по экстренным показаниям (соответственно 47,7 и 25%, относительный риск 1,9 [1; 3,7];  $p=0,04$ ). КС при первых родах производилось чаще на фоне РА и СКВ, чем до дебюта заболевания ( $p<0,001$ ). У больных РА чаще, чем в популяции, диагностировалась преэклампсия (9,4 % и 15,7 на 1000 родов соответственно); отмечалась обратная корреляция между сроком родоразрешения и активностью болезни по DAS28-СРБ во II ( $r=0,5$ ;  $p=0,01$ ) и III ( $r=0,6$ ;  $p=0,0005$ ) триместрах беременности, и у пациенток с умеренной и высокой активностью РА в III триместре ( $n=12$ ) родоразрешение было раньше, чем в группе ( $n=20$ ) с ремиссией или низкой активностью РА ( $p<0,01$ ). У пациенток с СКВ, родивших детей преждевременно (22,7%), по сравнению с больными СКВ, родившими в срок (70,5%), длительность заболевания ( $p=0,02$ ) и длительность пероральной глюкокортикоидной терапии ( $p=0,003$ ) были больше; доза глюкокортикоидов на момент зачатия и родов не влияла на сроки родоразрешения.

**Заключение.** Планирование беременности у больных РА и СКВ, динамическое наблюдение в период беременности и своевременная коррекция терапии способствуют неосложненному течению гестации и улучшению материнских исходов.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; системная красная волчанка; беременность; материнские исходы беременности.

**Для ссылки:** Кошелева НМ, Матянова ЕВ, Федорова ЕВ, Клименченко НИ. Исходы беременности у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Часть I. Материнские исходы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):180-185.

### PREGNANCY OUTCOMES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. PART I. MATERNAL OUTCOMES

Kosheleva N.M.<sup>1</sup>, Matyanova E.V.<sup>1</sup>, Fedorova E.V.<sup>2</sup>, Klimenchenko N.I.<sup>2</sup>

Improved diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE) contribute to the remission of the disease and improve the quality of life of patients. In this regard, more and more women with RA and SLE decide to have pregnancy, which makes it actual to study the features of its course and outcomes in these diseases.

**Objective:** to evaluate maternal pregnancy outcomes in patients with RA and SLE.

**Subjects and methods.** 76 cases of pregnancy were traced prospectively in 72 patients: 32 pregnancies in 29 patients with RA and 44 pregnancies in 43 patients with SLE.

**Results and discussion.** 72 of 76 (94.7%) supervised pregnancies ended in childbirth with the birth of a viable baby. There were three cases of pregnancy loss in the second trimester in SLE patients with concomitant antiphospholipid syndrome (AFS) and one case (3.1%) of perinatal infant death (a boy and a girl, monochorionic diamniotic twins with reverse arterial perfusion syndrome) in a patient with seropositive RA. Compared with the all-Russian population, the supervised RA and SLE patients more often had prematurely birth (37.5‰, 18.7% and 22.7%) and caesarean section (CS; in 236.7‰, 50%, and 56.8% respectively). In the SLE group CS was conducted due to the emergency reasons more frequently than in RA, (respectively 47.7% and 25%, relative risk of 1.9 [1; 3.7];  $p=0.04$ ). CS at the first birth was performed more often during RA and SLE than before the onset of the disease ( $p<0.001$ ). Preeclampsia in patients with RA was diagnosed more often than in the population (9.4% and 15.7 per 1000 births, respectively). There was a reverse correlation between the timing of delivery and disease activity according DAS28-CRP in II ( $r=0.5$ ;  $p=0.01$ ) and III ( $r=0.6$ ;  $p=0.0005$ ) trimesters of pregnancy, and in patients with moderate and high activity of RA in the third trimester ( $n=12$ ) delivery was earlier than in the control group ( $n=20$ ), remission or low activity of RA ( $p<0.01$ ). In patients with SLE who had birth prematurely (22.7%), the

duration of the disease ( $p=0.02$ ) and the duration of oral glucocorticoid therapy ( $p=0.003$ ) were greater compared with SLE patients having term birth (70.5%); the dose of glucocorticoids at the time of conception and delivery did not affect the timing of delivery.

**Conclusion.** Planning of pregnancy in patients with RA and SLE, monitoring during pregnancy and timely correction of therapy contribute to uncomplicated course of gestation and improve maternal outcomes.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; pregnancy; maternal pregnancy outcomes.

**For reference:** Kosheleva NM, Matyanova EV, Fedorova EV, Klimenchenko NI. Pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Part I. Maternal outcomes. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):180-185 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-180-185

Развитие ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ) у женщин репродуктивного возраста определило давний интерес к изучению различных аспектов многоплановой проблемы беременности при ревматических заболеваниях (РЗ). Со времени первых обзорных публикаций по данной проблеме [1, 2] более чем полувековой период ее изучения и накопленный мировой опыт ведения беременных с РЗ позволили пересмотреть первоначально существовавшее мнение о невозможности и/или нежелательности наступления и вынашивания беременности у данного контингента больных из-за высокого риска материнских осложнений (обострения болезни на фоне гестации и даже смерти беременной) и рождения детей с различными патологиями, связанными как с заболеванием матери, так и с проводимой терапией.

Успехи современной ревматологии в ранней диагностике и совершенствование методов лечения РЗ способствуют достижению ремиссии заболевания и улучшению качества жизни пациентов, дают возможность абсолютному большинству из них спланировать и успешно выносить беременность и родить здорового ребенка [3]. В связи с этим все больше женщин с РА и СКВ решаются на беременность, что обуславливает актуальность изучения особенностей ее течения и исходов при данных заболеваниях и определяет необходимость выделения групп пациенток с повышенным риском материнских и неонатальных осложнений.

Среди факторов, определяющих повышенный риск осложнений, изучаются активность РЗ при зачатии и в период гестации, спектр пораженных внутренних органов, различные гематологические и иммунологические нарушения, включая антифосфолипидные антитела и связанный с ними антифосфолипидный синдром (АФС), проводимую лекарственную терапию и пр. [4–10].

**Цель** данного исследования – оценить материнские исходы беременности у больных РА и СКВ.

### Материал и методы

В основу работы положены результаты проспективного наблюдения 72 пациенток (76 случаев беременности), из которых 29 были с РА (32 случая беременности) и 43 –

с СКВ (44 случая беременности), обследованных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с февраля 2011 г. по август 2014 г. и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Родоразрешение пациенток осуществлялось в ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.

Группы больных РА и СКВ были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания на момент наступления беременности (табл. 1). Более чем у трети пациенток с РА болезнь дебютировала в возрасте до 16 лет (ювенильный РА), и только пятая часть больных СКВ имели ювенильный дебют болезни.

Среди пациенток с РА преобладали серопозитивные по ревматоидному фактору ( $n=18$ ; 62,1%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду ( $n=17$ ; 58,6%), со II и III рентгенологическими стадиями по Штейнброкеру ( $n=21$ ; 72,4%), I и II функциональными классами ( $n=25$ ; 86,2%). У 5 (17,2%) больных в анамнезе наблюдались внесуставные проявления заболевания: перикардит ( $n=4$ ), ревматоидные узелки ( $n=2$ ) и полинейропатия ( $n=1$ ). У одной пациентки ранее был верифицирован вторичный амилоидоз внутренних органов, подтвержденный гистологически.

При СКВ доминировал хронический по началу (по классификации В.А. Насоновой 1972 г.) вариант течения заболевания ( $n=29$ ; 67,4%), подострый и острый дебюты СКВ встречались с одинаковой частотой ( $n=7$ ; 16,3%). Волчаночный нефрит в анамнезе имели 15 (34,9%) больных. У 5 (11,6%) пациенток имелся сопутствующий АФС, у 1 (2,3%) – синдром Шегрена. Необратимые изменения систем организма были представлены только заднекапсулярной катарактой, которая имела у 15 (34,1%) пациенток, и индекс повреждения СКВ (SLICC/ACR DI, 1997) у них был низким – 1 балл.

Абсолютное большинство беременных наблюдалось с I–II триместров их гестации (28 случаев беременности с РА и 43 – с СКВ). На момент начала наблюдения среди больных РА преобладала средняя активность болезни ( $n=13$ ; 46,4%). У большинства пациенток с СКВ беременность была планируемой, и активность заболевания оценивалась как низкая ( $n=27$ ; 62,8%), а в 10 случаях (23,3%) констатировалась ремиссия (табл. 2).

Только 5 (15,6%) больных РА и одна пациентка с СКВ (2,3%) в период беременности не получали лекарственную терапию.

Основными препаратами для контроля активности РА при гестации были нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ( $n=20$ ; 62,5%) и глюкокортикоиды (ГК): перорально ГК получали 23 пациентки (71,9%) в пересчете на пред-

**Таблица 1** Общая характеристика больных на момент включения в исследование

Показатель	РА (n=29)	СКВ (n=43)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min–max)	29 [27; 31] (20–37)	28 [26; 32] (20–39)
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили] (min–max)	8 [4; 16] (1–28)	5 [2; 11] (1–21)
Возраст дебюта заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	19 [13; 25]	21 [17; 26]
Дебют заболевания до 16 лет включительно, n (%)	11 (38)	9 (20,9)

Таблица 2 Активность РА и СКВ во время беременности

Показатель активности	РА (n=32)		СКВ (n=44)	
	I-II триместр (n=28)	III триместр (n=32)	I-II триместр (n=43)	III триместр (n=41)*
Ремиссия, n (%)	12 (42,9)	15 (46,9)	10 (23,3)	9 (22,0)
Низкая, n (%)	3 (10,7)	5 (15,7)	27 (62,8)	26 (63,4)
Средняя, n (%)	13 (46,4)	10 (31,2)	4 (9,3)	5 (12,2)
Высокая, n (%)	4 (14,3)	2 (6,2)	3 (7,0)	1 (2,4)
DAS28-CPB, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили] (min-max)	3,4 [2,2; 4,5] (1,75–7,9)	2,6 [2,1; 3,7] (1,1–5,73)	–	–
SLEPDAI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили] (min-max)	–	–	2 [2; 4] (0–18)	2 [2; 2] (0–20)

Примечание. \* – три случая беременности не были доношены до III триместра.

низолон от 2,5 до 15 мг/сут (Me 5 [5; 10] мг/сут), внутрисуставно – 16 (50%) и внутривенно капельно – 6 (18,8%). С целью минимизации неблагоприятного действия на плод и течение родов НПВП отменялись не позднее 30–32-й недели беременности. Базисные противовоспалительные препараты были отменены до зачатия или при установлении факта беременности.

При СКВ во время беременности у 43 (97,8%) больных применялись ГК перорально (2,5–40 мг/сут; Me 10 [5; 15] мг/сут), у 9 (20,5%) – внутривенно капельно. Гидроксихлорохин 200–400 мг/сут назначался 34 больным (77,3%), азатиоприн 50–100 мг/сут – 5 (11,4%).

Обследование пациенток проводилось в каждом триместре беременности и через месяц после родов (по показаниям – чаще) с оценкой активности РЗ и необходимой коррекцией терапии.

На момент включения в исследование первобеременными были 15 (51,7%) больных РА и 17 (39,5%) пациенток с СКВ. Выкидыши на ранних сроках в анамнезе имели 5 (35,7%) из 14 повторнобеременных пациенток с РА и 13 (50%) из 26 повторнобеременных с СКВ, 5 из последних – с сопутствующим АФС. У одной пациентки с РА ранее наблюдались три выкидыша на ранних сроках и одно мертворождение, АФС у нее был исключен.

При оценке исходов беременности преждевременными считались роды на сроке от 22 до 37 полных недель гестации и при массе плода >500 г, перинатальными потерями – внутри- и внеутробная гибель ребенка с 28-й недели беременности до конца 1-й недели после родов.

Для сравнения с популяционными данными были использованы официальные отчетные материалы об исходах беременностей в Российской Федерации за 2012 г. [11], поскольку большая часть родов (n=21; 52,5%) в наблюдаемой группе произошли в 2012 г.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Данные представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей]. Корреляционный анализ производился по методу Спирмена. Статистическая значимость определялась как  $p < 0,05$  (с коррекцией по Wilcoxon).

### Результаты и обсуждение

Большинство курируемых беременностей больных РА и СКВ завершилось срочными родами (в 81,3 и 70,5% случаев соответственно). Медиана срока родоразреше-

ния составила 38,5 [37,5; 40] нед для пациенток с РА и 37 [37; 39] нед – при СКВ (табл. 3), т. е. родоразрешение у пациенток с СКВ происходило несколько раньше, чем при РА.

Все три случая (6,8%) потери беременности (внутриутробная гибель плода во II триместре гестации, соответственно на 20, 24, 25-й неделях) произошли у больных СКВ с низкой активностью и сопутствующим АФС. Один случай (3,1%) перинатальной гибели младенцев (мальчик и девочка из монохориальной диамниотической двойни с синдромом обратной артериальной перфузии) зарегистрирован у пациентки с серопозитивным РА в стадии длительной безмедикаментозной ремиссии.

У больных РА и СКВ чаще, чем в популяции, отмечались преждевременные роды (18,7 и 22,7% и 37,5‰) и КС (50 и 56,8% и 236,7‰ соответственно), что согласуется с данными литературы о повышенной частоте преждевременных родов и родоразрешения путем КС при РА и СКВ [4, 12].

Обращает на себя внимание то, что в группе пациенток с СКВ КС проводилось главным образом по экстренным показаниям (в 47,7% случаев) – в связи с гипоксией плода, которая нередко сочеталась с дородовым излитием околоплодных вод и слабостью родовой деятельности. При РА экстренное КС выполнялось статистически достоверно реже, чем при СКВ (в 25% случаев, относительный риск 1,9; 95% доверительный интервал 1–3,7;  $p=0,04$ ). Поражение тазобедренных суставов (коксит и асептический некроз с нарушением функции сустава, эндопротез) было основным показанием к плановому КС у пациенток с ювенильным РА. У больных СКВ КС выполнялось в связи с наличием рубца на матке после ранее имевших место оперативных родов. В недавно опубликованном исследовании А.М. Eudy и соавт. [13] у больных РА и СКВ была продемонстрирована высокая частота преждевременных родов (14 и 24%) и КС (30 и 48%), а также преэклампсии (7 и 15% соответственно). При этом основными причинами недоношенности при СКВ (70%) были преэклампсия и активность СКВ, а при РА – преждевременный разрыв плодных оболочек с излитием околоплодных вод.

Дородовое излитие околоплодных вод в нашем исследовании было частым осложнением беременности. Оно встречалось у 25% больных РА и 34,1% пациенток с СКВ. По данным литературы, популяционная частота данного осложнения составляет 10 (6–19) % при доношенной беременности и 2% – при недоношенной (в на-

Таблица 3 Материнские исходы беременности у больных РА и СКВ

Показатель	РА (n=32), n (%)	СКВ (n=44), n (%)	Популяционные данные (на 1000 родов)
Роды в срок	26 (81,3)	31 (70,5)	923,5
Преждевременные роды	6 (18,7)	10 (22,7)	37,5
Внутриутробная гибель плода	–	3 (6,8)*	–
Перинатальная гибель плода	1 (3,1)	–	6,76 – мертворождение
КС:			
всего	16 (50)	25 (56,8)	236,7
плановое	8 (25)	4 (9,1)	–
показания для планового КС:			
поражение тазобедренных суставов	4 (12,5)	–	–
протез тазобедренного сустава	1 (3,1)	1 (2,3)	–
рубец на матке	2 (6,3)^	2 (4,5)	–
косое положение плода	1 (3,1)	1 (2,3)	–
экстренное	8 (25)	21 (47,7)	–
показания для экстренного КС:			
слабость родовой деятельности	4 (12,5)	11 (25)	–
гипоксия плода	3 (9,4)	9 (20,5)	–
преэклампсия	1 (3,1)	1 (2,3)	–
Презеклампсия	3 (9,4)	1 (2,3)	15,7
Дородовое излитие околоплодных вод:	8 (25)	14 (34,1) <sup>†</sup>	–
на сроке беременности			
<37 нед	2 (6,3)	7 (17,05) <sup>†</sup>	–
≥37 нед	6 (18,7)	7 (17,05) <sup>†</sup>	–

Примечание. \* – все три пациентки с сопутствующим АФС; ^ – оба случая – у двух больных с двумя беременностями, наблюдаемыми в данном исследовании; <sup>†</sup> – рассчитан на 41 случай родов. КС – кесарево сечение.

шем исследовании – соответственно при РА 18,7 и 6,3%, а при СКВ – 17,05 и 17,05%.

Интересно, что в наблюдаемой группе преэклампсия у беременных с РА (n=3; 9,4%) диагностировалась значительно чаще, чем в популяции (15,7 на 1000 родов) и при СКВ. Среди пациенток с СКВ преэклампсия была диагностирована лишь у одной беременной (2,3%), имевшей к тому же активный волчаночный нефрит. Эти данные не соответствуют доминирующей точке зрения о более частом развитии преэклампсии при СКВ [4, 13], что, вероятно, обусловлено преобладанием планируемой беременности и низкой активностью болезни у большинства исследованных нами больных СКВ и является благоприятным прогностическим фактором для неосложненного течения гестации [14, 15].

#### Влияние ревматического заболевания на способ родоразрешения

С целью уточнения влияния заболевания на выбор метода родоразрешения была проанализирована частота КС у больных РА и СКВ до и после развития РЗ.

На момент включения в исследование у 11 повторнородящих с РА предшествующие роды были естественными, а из 15 повторнородящих с СКВ двум (13,3%) ранее проводилось КС.

Таблица 4 Родоразрешение путем КС при первых родах до и после дебюта заболевания

Показатель	РА (n=29)		СКВ (n=43)	
	первые роды до дебюта РА	первые роды на фоне РА	первые роды до дебюта СКВ	первые роды на фоне СКВ
Всего, n (%)	7 (24,1)	22 (75,9)	8 (18,6)	35 (81,4)
Из них КС, n (%)	0	16 (72,7)	0	25 (71,4)

При этом первые роды до дебюта заболевания имели 7 (24,1%) больных РА и 8 (18,6%) пациенток с СКВ, и все эти роды проходили через естественные родовые пути. Таким образом, частота КС при первых родах до дебюта заболевания была достоверно меньше (p<0,001), чем при первых родах на фоне имеющегося РЗ (табл. 4). Это согласуется с данными J.Alvarez-Nemegyei и соавт. [16] о повышении частоты КС после дебюта РА. Однако в выборе метода родоразрешения играет роль также возраст первородящих, а первые роды после дебюта РА и СКВ происходили в более зрелом возрасте, чем до дебюта этих заболеваний.

#### Влияние активности ревматоидного артрита и системной красной волчанки на материнские исходы беременности

Известно, что любое хроническое заболевание у беременной является неблагоприятным фоном для развития и исхода гестации. Многочисленными исследованиями было доказано, что у беременных с РА и СКВ основная причина осложненного течения гестации и ее неблагоприятного исхода – наличие активности заболевания при зачатии и в течение развития беременности, причем риск этих осложнений бывает выше при СКВ.

В данном исследовании, как было указано выше, планируемая беременность (на фоне ремиссии и низкой активности болезни при зачатии) была у 84,1% больных СКВ и 46,9% пациенток с РА. На фоне беременности обострение РЗ, потребовавшее коррекции терапии, было отмечено в 34,1% случаев при СКВ (преимущественно – «слабое» обострение)

Таблица 5 Исходы беременности в зависимости от активности РА в III триместре

Показатель	Активность РА в III триместре беременности		p
	ремиссия и низкая активность (n=20)	умеренная и высокая активность (n=12)	
Сроки родоразрешения, нед, Me [25-й; 75-й перцентили]	39 [38; 40]	38 [34,5; 38]	0,002
Преждевременные роды, n (%)	–	7 (58,3)	0,0006
КС, n (%)	9 (45)	7 (58,3)	НД
Дородовое излитие околоплодных вод, n (%)	7 (35)	1 (8,3)	НД
DAS28-СРБ в I триместре беременности, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,2 [2,1; 4]	4,7 [2,2; 6,25]	0,03
ΔDAS28-СРБ (I–III триместры), Me [25-й; 75-й перцентили]	-0,87 [-1,44; -0,17]	-0,28 [-1,2; 1,1]	НД
ГК <i>per os</i> :			
принимали ГК, n (%)	14 (70)	8 (66,7)	НД
доза ГК, мг/сут, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,25 [5; 10]	10,6 [7,5; 15]	0,01

Примечание. НД — не достоверно.

и в 10,7% при РА [17]. Очевидно, что особенности сравниваемых групп могли повлиять на полученные результаты материнских исходов.

Так, при оценке влияния активности РА на исходы беременности выявлена обратная корреляция между сроком родоразрешения и активностью болезни по DAS28-СРБ во II ( $r=0,5$ ;  $p=0,01$ ) и III ( $r=0,6$ ;  $p=0,0005$ ) триместрах беременности. В группе больных, имевших в III триместре ремиссию или низкую активность РА (DAS28-СРБ  $\leq 3,2$  балла,  $n=20$ ), значение DAS28-СРБ с I триместра беременности было достоверно ниже ( $p=0,03$ ), чем среди больных с умеренной или высокой активностью РА (DAS28-СРБ  $> 3,2$  балла,  $n=12$ ) при зачатии. Обе группы оказались сопоставимыми по возрасту, длительности и стадии заболевания, дозе ГК на момент зачатия. Динамика активности ( $\Delta$ DAS28-СРБ) статистически достоверно не различалась, но доза ГК к моменту родов во 2-й группе была выше ( $p=0,01$ ). При этом в группе с умеренной и высокой активностью РА в III триместре сроки родоразрешения были меньше ( $p=0,002$ ) и все случаи преждевременных родов зарегистрированы именно в этой группе ( $p=0,0006$ ; табл. 5). Аналогичные данные были получены Y.A. de Man и соавт. [6].

Уменьшению срока родоразрешения способствовала, вероятно, и соответствующая активности большая пероральная доза ГК ( $p=0,01$ ), в то время как терапия НПВП и внутрисуставное введение ГК такой связи не продемонстрировали.

Дородовое излитие околоплодных вод чаще имело место среди больных РА с ремиссией и низкой активностью болезни в III триместре, чем при умеренной и высокой активности (в 35 и 8,3% случаев соответственно), однако эти различия оказались недостоверными.

В данном исследовании не было подтверждено существующее мнение об отрицательном влиянии активности СКВ и проводимой терапии на исход гестации [18]. Это может быть связано с планированием беремен-

ности у абсолютного большинства обследованных пациенток и тщательным терапевтическим и акушерским мониторингом их состояния, способствующими сохранению низкой активности болезни в течение всей беременности и повлиявшими на исход гестации. При этом у пациенток с СКВ, родивших детей преждевременно ( $n=10$ ; 22,7%), по сравнению с больными СКВ, родившими в срок ( $n=31$ ; 70,5%), длительность заболевания ( $p=0,02$ ) и длительность пероральной ГК-терапии ( $p=0,003$ ) были больше.

### Заключение

Планирование беременности у больных РА и СКВ, динамическое наблюдение в период беременности и своевременная коррекция терапии способствуют неосложненному течению гестации и улучшению материнских исходов.

### Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №353 («Ревматические заболевания и беременность»), утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 21.02.2012 г.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование и статью.

### Благодарности

Авторы благодарят сотрудника ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой Глухову С.И. за помощь в статистической обработке материала.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis and intermittent hydrarthrosis. *Mayo Clin Proc.* 1935;13:161-7.
2. Merrill JA. A disseminated lupus erythematosus during pregnancy: report of a case and review of the literature. *Obst Gynecol.* 1955;6:637-43. doi: 10.1097/00006250-195512000-00013
3. Cervera R, Front J, Carmona F, Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmun Rev.* 2002;1:354-9. doi: 10.1016/S1568-9972(02)00082-4
4. Wei S, Lai K, Yang Z, Zeng K. Systemic lupus erythematosus and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lupus.* 2017;26:563-71. doi: 10.1177/0961203316686704
5. Barnabe C, Faris PD, Quan H. Canadian pregnancy outcomes in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Rheumatol.* 2011;2011:345727. doi: 10.1155/2011/345727
6. De Man YA, Hazes JM, van der Heide H, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3196-206. doi: 10.1002/art.24914
7. Rom AL, Wu CS, Olsen J, et al. Fetal growth and preterm birth in children exposed to maternal or paternal rheumatoid arthritis. A nationwide cohort study. *Arthritis Rheum.* 2014;66:3265-73. doi: 10.1002/art.38874
8. Wagner SJ, Craici I, Reed D, et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus.* 2009;18:342-7. doi: 10.1177/0961203308097575
9. Fischer-Betz R, Specker C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31:397-414. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.011
10. Palmsten K, Rolland M, Hebert MF, et al. Patterns of prednisone use during pregnancy in women with rheumatoid arthritis: Daily and cumulative dose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27:430-8. doi: 10.1002/pds.4410. Epub 2018 Feb 28.
11. Александрова ГА, Сон ИМ, Леонов СА и др. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Москва; 2013. С. 104-38. Доступно по ссылке: [www.mednet.ru/ru/statistika](http://www.mednet.ru/ru/statistika) [Aleksandrova GA, Son IM, Leonov SA, et al. *Osnovnye pokazateli zdorov'ya materi i reben-*ka, *deyatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiiskoi Federatsii* [The main indicators of maternal and child health, the activities of the service of the protection of children and obstetric aid in the Russian Federation]. Moscow; 2013. P. 104-38. Available from: [www.mednet.ru/ru/statistika](http://www.mednet.ru/ru/statistika) (In Russ.)].
12. Langen ES, Chakravarty EF, Liaquat M, et al. High rate of preterm birth in pregnancies complicated by rheumatoid arthritis. *Am J Perinatol.* 2014;31:9-14. doi: 10.1055/s-0033-1333666
13. Eudy AM, Jayasundara M, Haroun T, et al. Reasons for cesarean and medically indicated deliveries in pregnancies in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018;27:351-6. doi: 10.1177/0961203317720525. Epub 2017 Jul 12.
14. Hwang JK, Park HK, Sung YK, et al. Maternal outcomes and follow-up of preterm and term neonates born to mothers with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31:7-13. doi: 10.1080/14767058.2016.1205027
15. Knight CL, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol.* 2017;9:37-53. doi: 10.2147/OARRR.S87828
16. Alvarez-Nemegyei J, Cervantes-Diaz MT, Avila-Zapata F, Marin-Ordonez J. Pregnancy outcomes before and after the onset of rheumatoid arthritis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2011;49:599-604.
17. Матянова ЕВ, Кошелева НМ, Алекберова ЗС, Александрова ЕН. Влияние беременности на активность ревматоидного артрита и его терапию по данным проспективного наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):266-73 [Matyanova EV, Kosheleva NM, Alekberova ZS, Aleksandrova EN. Impact of pregnancy on the activity of rheumatoid arthritis and its therapy according to prospective follow-up data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;53(3):266-73 (In Russ.)].doi: 10.14412/1995-4484-2015-266-273
18. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:899-907. doi: 10.1002/art.21663