

ЮРЫ

СНАЯ ВОЛЧАНКА

ННОСТЬ

миева, З.С. Алекберова
логици РАМН, Москва

1. Влияние беременности на активность СКВ

Долгое время существовало мнение, что гестация и связанные с ней изменения гормонального метаболизма и иммунологического статуса могут усугублять тяжесть болезни и при этом лимитируют лечение беременной с СКВ [4,5], определяя, в свою очередь, неблагоприятный фон развития и исход беременности.

Анализ литературных данных, посвященных изучению влияния беременности на СКВ, позволил выделить 2-е основные точки зрения по этому вопросу: первая - беременность является фактором высокого риска активации заболевания и смертности для беременной с СКВ [4,6,7]. Вторая точка зрения сформировалась в более позднее время по мере накопления клинического материала и приобретения знаний о системе гомеостаза при беременности на фоне СКВ, а также совершенствования терапевтических подходов к ведению больных СКВ в период гестации. Так, в литературе 80-х годов прошлого столетия появляются публикации с результатами исследований, в которых не получено доказательств индукции беременностью активации СКВ [8,9]. В ряде случаев, напротив, отмечалось снижение активности заболевания во время беременности, и отдаленный прогноз не ухудшался даже при обострении СКВ в гестационном периоде.

В литературе 90-х годов и последних лет вновь указывается на относительно высокую частоту обострений СКВ при беременности с колебаниями от 57% и более случаев и уровнем обострений от 0,06 до 0,136 пациент/мес., по данным С.С.Мок [10], и примерно 23,3% или 0,004 пациент/мес., согласно опыту госпитальной клиники Барселоны [11]. Но при этом подчеркивается, что обострения протекают без тяжелых органических поражений с симптомами так называемого малого обострения, описанного E.J. Ter Borg и соавт. [12], не ухудшающего в целом течения и исходов беременности. В настоящее время данные литературы о частоте обострений СКВ при беременности позволяют определить две генеральные "моды" частот: одна - 20-25% и вторая - 40-60%.

Сведения о частоте обострений СКВ в период беременности по данным литературы за последние 20 лет приведены в табл. 1.

Как следует из приведенных данных, частота обострений волчаночного процесса колеблется в широких пределах (от 13 до 60% и даже 100%). Одна из многочисленных причин различий этого показателя обусловлена его оценкой на неодинаковых когортах больных с включением пациенток, у которых проявления заболевания отличаются значительным многообразием. Так, исследование группы больных с изначально тяжелыми проявлениями заболевания может тенденциозно представлять об исключительном неблагоприятном влиянии беременности на больных СКВ. Напротив, хронический вариант течения заболевания без выраженных органических поражений и с отсутствием активности при зачатии определяет более низкий процент обострений СКВ при гестации и осложнений беременности. Повлиять на результат могут также: а) различия в определении понятия обострения заболевания в период гестации (в том числе - использование различных шкал активности СКВ), б) сложности разграничения симптомов обострения СКВ и симптомов беременности и ее осложнений. Отнесение отдельных физиологических изменений, происходящих в организме беременной (например: пальмарной эритемы, транзиторной эритемы лица и послеродовой алопеции), и осложнений самой беременности (нефропатии) к проявлениям обострения СКВ может приводить

выживаемости больных СКВ, которые были представлены на 6-ой Европейской конференции по СКВ в марте 2005г. Так, если в 50-60-ые годы двадцатого столетия 5-летняя выживаемость больных составляла 50-60%, то к 2000-му году 10-летняя выживаемость достигла 80-90%. Причины, обусловившие улучшение этого важнейшего показателя, по мнению S.Manzi кроются в совершенствовании терапии больных СКВ глюкокортикоидами и циклофосфаном, применении антигипертензивных средств и даже диализа. Улучшению контроля над болезнью в последние годы могли способствовать и ранняя диагностика заболевания, в том числе хронических вариантов и маломанифестных форм СКВ, и, как следствие этого, раннее назначение адекватного лечения.

Отсюда логичным представляется предположение, что улучшение прогноза при СКВ не могло не отразиться на течении и исходах беременности у больных женщин.

Следует отметить, что проблема СКВ и беременности многопланова и по существу предполагает рассмотрение нескольких вопросов:

1. Влияние беременности на течение (обострение) СКВ;
2. Влияние СКВ на течение гестационного процесса и родов, исходы беременности;
3. Развитие плода и новорожденного при беременности на фоне СКВ.

Естественно, что все аспекты проблемы СКВ и беременности в одном литературном обзоре осветить не представляется возможным, поэтому в данной публикации будет рассмотрено, лишь влияние беременности на активность СКВ, а затем - исходы беременности при СКВ с нефритом и антифосфолипидным синдромом (АФС) как наиболее прогностически неблагоприятных вариантах заболевания.

При этом данные литературы будут проанализированы с учетом времени их публикаций.

Таблица 1

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ О ЧАСТОТЕ ОБОСТРЕНИЙ СКВ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Автор	Год	Количество		% обострений
		больных	беременностей	
Zulman J.I. et al. [13]	1980	23	24	54
Jungers P. et al. [14]	1982	21	35	26
Mintz G. et al. [15]	1986	75	102	59
Meehan R.T. et al. [16]	1987	18	22	22
Lockshin M.D. [17]	1989	80	80	13-25
Nossent H.C. et al. [18]	1990	19	39	47
Petri M. et al. [7]	1991	37	40	60
Алекберова З.С. и соавт. [19]	1993	35	35	29
Derksen R.H. et al. [20]	1994	25	35	18
Lima F. et al. [21]	1995	90	108	57
Carmona F. et al. [22]	1999	46	60	28,3
Georgiou P.E. et al. [23]	2000	47	59	13,5
Cortes-Hernandez J. et al. [24]	2002	60	103	33
Волкова С.Ю. и соавт. [25]	2003	26	27	100

к гипердиагностике обострений волчаночного процесса; и, наконец, в) различия терапевтической и акушерской тактики как на этапе планирования беременности, так и в период гестации.

Следует отметить, что существовавшее ранее представление об увеличении частоты обострений СКВ в период гестации опровергается немногочисленными контролируруемыми исследованиями [23,26,27], примером чему может служить исследование P.E.Georgiou и соавт. [23], где в качестве контрольной группы выступили небеременные пациентки, сопоставимые по возрасту, длительности СКВ, органным поражениям, проводимой терапии и предшествующему акушерскому анамнезу.

По данным последних лет "низкая" активность заболевания и ее нарастание при беременности чаще всего проявляется кожно-слизистым и суставным синдромами [15,18,19,28], а у пациенток с люпус-нефритом в анамнезе возможно обострение нефрита.

Тяжелые обострения СКВ в период гестации не характерны, лишь отдельные авторы [29] приводят данные, согласно которым у 10% беременных с СКВ развиваются тяжелые органные поражения при обострении заболевания при материнской смертности, равной 2-3%.

Среди факторов, которые могли бы определить риск и тяжесть обострения СКВ в период гестации, изучались: степень активности заболевания к моменту зачатия [30,31,32,33], характер органной патологии и выраженность функциональной недостаточности пораженного органа; длительность СКВ и терапия, предшествующие наступлению беременности.

D.Estes и D.L.Larson [34], рассматривая различные исходные параметры активности СКВ к моменту зачатия, отметили, что при наличии клинических и серологических признаков активности в момент зачатия риск обострения заболевания возрастает. По данным этих авторов, при наступлении беременности на фоне полной ремиссии СКВ обострение развивалось в 26% случаев, тогда как при исходно "активной" СКВ - активность персистировала в 37% случаев, а в 33% она нарастала. Аналогичные результаты были продемонстрированы и другими исследователями [14,27,30,31,32]. G.Vobgie и соавт. [32] описали 62%-ый и 7,4%-ый уровень обострений заболевания в течение беременности при СКВ соответственно при активном и неактивном процессе в момент зачатия. Таким образом, у пациенток с СКВ лучший момент для зачатия - период ремиссии. По нашим собственным данным [19], частота "малых" обострений СКВ в период беременности среди пациенток с низкой активностью заболевания (1 степень по классификации В.А.Насоновой, 2

балла - по SLEDAI I) на момент зачатия составила 29%, тогда как при высоко-активной СКВ (3 степень по классификации В.А.Насоновой, 16-34 балла по SLEDAI I) обострение заболевания наблюдалось в 60% случаях, причем своевременная коррекция терапии у 9 из 10 пациенток с высокоактивной СКВ привела к снижению активности заболевания в период гестации, и случаев материнской смертности не имелось.

В свою очередь, L.D.Devoe и соавт. [33] считают, что наличие клинической ремиссии СКВ до наступления гестации не может гарантировать от обострения заболевания при беременности, и это прежде всего касается больных с волчаночным нефритом в анамнезе.

Практически однозначно всеми авторами признано, что возможность нарастания активности СКВ и ее неблагоприятного течения в ходе беременности увеличивается при имеющихся до зачатия поражениях почек, легких, сердца, центральной нервной системы. Особое внимания уделяется поражению почек и характеру патоморфологического варианта их поражения, при этом подчеркивается сложность трактовки получаемых результатов исследований в плане отнесения обнаруживаемых изменений к проявлению активности основного заболевания или к осложнениям гестационного процесса.

Согласно мнению D.T.Voumpas и J.E.Balow [35], частота обострения СКВ при беременности у пациенток с волчаночным нефритом повышаются с 7,4% до 63%. Тогда как канадские исследователи не нашли различий в частоте обострений волчаночного нефрита и ухудшения функции почек у беременных и небеременных пациенток с СКВ и люпус-нефритом [36].

В исследовании M.T.Houser и соавт. [31], изучивших 18 беременностей у 11 пациенток с люпус-нефритом, подчеркнута значение активности волчаночного нефрита при наступлении гестации: активный нефрит при зачатии в 50% случаев приводил к нарастанию активности заболевания в течение беременности против 20% - среди пациенток с неактивным нефритом. Сходные результаты были получены в другом мультицентровом исследовании, проведенном J.P.Hayslett и R.I.Lynn [30], проанализировавшем 65 беременностей у 47 пациенток с волчаночным нефритом в анамнезе: из 25 беременностей, зачатых при активном люпус-нефрите, в 48% наблюдалось обострение, тогда как при беременностях с неактивным процессом во время зачатия обострения составили 32%. При этом следует отметить, что до сих пор нет стандартизованных критериев ремиссии люпус-нефрита. По предложению D.T.Voumpas и J.E.Balow [35] пацие-

нткам с суточной протеинурией менее 1 г, неизменным мочевым осадком, стабильной функцией почек и нормальными уровнями С3-комплемента в течение 6 и более месяцев можно планировать беременность.

R.T.Meehan и J.K.Dorsey [16] проследили зависимость частоты обострения СКВ при беременности от длительности заболевания и дозы глюкокортикоидных гормонов, предшествующих наступлению беременности, и никакой зависимости не нашли. В исследованиях последних лет демонстрируется протективная роль аминохинолиновых препаратов в предупреждении обострения СКВ у беременных и безопасность их применения в периоды гестации и лактации [37,38,39].

Точки зрения в отношении наиболее "критических" сроков гестационного периода для обострения СКВ значительно разнятся. Одни авторы указывают на 1-й триместр или первую половину беременности [15,27], другие - на 2-ой триместр [7,24,28], по мнению третьих [40] активация СКВ может наступить в 3-ем триместре или после родов. Вероятно, можно согласиться с позицией M.L.Gimovsky и соавт. [4] и M.A.Khamashta и G.R.V.Hughes [41], которые полагают, что частота обострений заболевания не связана со сроком беременности.

Среди исследованных нами больных наиболее неблагоприятными периодами гестации в отношении обострения СКВ оказались 1-й и 2-й триместры беременности, (соответственно в 48% и 33% всех случаев обострений), тогда как в 3-ем триместре чаще появлялись осложнения, обусловленные непосредственно гестацией (развитие нефропатии беременных) [19]. M.M.Шехтман [42], также отметивший снижение частоты обострений СКВ в 3-ем и 2-ом триместрах беременности, связывает данный факт с увеличением концентрации циркулирующих глюкокортикоидных гормонов и продолжительности их действия в материнском организме в этих периодах гестации. Причин этому нес-

колько: начало функционирования желез внутренней секреции самого плода и, в частности, его надпочечников; повышение к этому времени чувствительности коры надпочечников беременной к адренкортикоидным гормонам; возрастание под влиянием эстрогенов продукции транскортина, связывающего кортикоиды, что замедляет их метаболизм в организме беременной. После родов перечисленные благоприятные факторы исчезают, а одновременное начало лактации и связанная с ней гиперпролактинемия повышают риск обострения заболевания в первые 2-3 месяца после родоразрешения, даже если на протяжении всей беременности сохранялась устойчивая ремиссия. Так, по данным J.Cortes-Hernandez и соавт. [24], на послеродовой период приходится 51% обострений СКВ.

Известно, что беременность, роды, искусственное прерывание беременности могут совпадать с дебютом СКВ. Причем первые проявления СКВ в ходе гестации или непосредственно после ее завершения, по сообщению отдельных авторов, характеризуются бурным вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов и сопровождаются высокой иммуно-воспалительной активностью, которая обычно при соответствующей адекватной терапии и после завершения беременности имеет тенденцию к стиханию. Вместе с тем P.A. Gatenby [43] отметил, что СКВ во время беременности может начинаться по "неуловимому" пути с симптомов, которые трудно дифференцировать с проявлениями нормальной беременности и послеродового периода.

Следовательно, данные литературы о влиянии беременности на активность СКВ свидетельствуют, что течение заболевания при беременности определяется целым рядом факторов, при этом риск его обострения ниже, если зачатие произошло в период клинико-лабораторной ремиссии - факт, который особенно важен для практики.

ЛИТЕРАТУРА

- Rahman F.Z., Rahman J., Al-Suleiman S.A., Rahman M.S. Pregnancy outcome in lupus nephropathy. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2004, 59, 754-755
- Шехтман М.М. Беременность и системные заболевания соединительной ткани. *Ревматол.*, 1985, 4, 67-69
- Merrill J.A. Cortisone in disseminated lupus erythematosus during pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1955, 6, 637-643
- Gimovsky M.L., Montoro M. Systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1991, 34, 35-50
- Lockshin M.D. Overview of lupus pregnancies. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1992, 28, 181-182
- Насонова В.А. Беременность и системная красная волчанка. В кн. Насонова В.А. Системная красная волчанка. М., Медицина, 1972, 184-188
- Petri M., Howard D., Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthr. Rheum.*, 1991, 34, 1538-1545
- Zurier R.V., Argyros T.G., Urman J.D. et al. Systemic lupus erythematosus: management during pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1978, 51, 178-180
- Oviasu E., Hicks J., Cameron J.S. The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis. *Lupus*, 1991, 1, 19-25
- Mok C.C., Wong R.W.S. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad. Med. J.*, 2001, 77, 157-165
- Cervera R., Font J., Carmona F., Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmun. Rev.*, 2002, 1, 354-359
- Ter Borg E.J., Horst G., Hummel E.J. et al. Measurement of increases in anti-doublestranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. (A long-term prospective study). *Arthr. Rheum.*, 1990, 33, 634-643
- Zulman J.I., Talal N., Hoffman G.S., Epstein W.V. Problems associated with the management of pregnancies in patients with systemic lupus erythematosus. *J.Rheumatol.*, 1980, 7, 37-49
- 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
- Mintz G, Niz J, Gutierrez G. et al. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J.Rheumatol.*, 1986, 13, 732-739
- Meehan R.T., Dorsey J.K. Pregnancy among patients with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive therapy. *J.Rheumatol.*, 1987, 14, 252-258
- Lockshin M.D. Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthr. Rheum.*, 1989, 32, 665-670
- Nossent H.C., Swaak T.J. Systemic lupus erythematosus. VI. Analysis of the interrelationship with pregnancy. *J. Rheumatol.*, 1990, 17, 771-776
- Алекберова З.С., Кошелева Н.М., Белицкая С.Г., Маричик Н.В. Мониторинг активности системной красной волчанки во время беременности. *Тер. архив*, 1994, 10, 46-51
- Derksen R.H., Bruinse H.W., de Groot P.G. et al. Pregnancy in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus*, 1994, 3, 149-155
- Lima F., Buchanan N.M., Khamashta M.A. et al. Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Semin.Arthr. Rheum.*, 1995, 25, 184-192
- Carmona F., Font J., Cervera R. et al. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.*, 1999, 83, 137-142
- Georgiou P.E., Politi E.N., Katsimbri P. et al. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39, 1014-1019
- Cortes-Hernandez J., Ordi-Ros J., Paredes F. et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41, 643-650
- Волкова С.Ю., Фадиев Г.Р., Левченко Н.А. Течение и исходы гестации у больных системной красной волчанкой. *Научно-практич. ревматол.*, 2003, 4, 19-22
- Lockshin M.D., Reinitz E., Druzin M.L. et al. Lupus pregnan-

- cy. Case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Am. J. Med.*, 1984, 77, 893-898
27. Urowitz M.B., Gladman D.D., Farewell V.T. et al. Lupus and pregnancy studies. *Arthr. Rheum.*, 1993, 36, 1392-1397
 28. Ruiz-Irastoza G., Lima F., Alves J. et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br.J.Rheumatol.*, 1996, 35, 133-138
 29. Meyer O. Making pregnancy safer for patients with lupus. *Joint Bone Spine*, 2004, 71, 178-182
 30. Hayslett J.P., Lynn R.I. Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy. *Kidney Int.*, 1980, 18, 207-220
 31. Houser M.T., Fish A.J., Tagats G.E. et al. Pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 138, 409-413
 32. Bobrie G., Liote F., Houillier P. et al. Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am.J.Kidney Dis.*, 1987, 9, 339-343
 33. Багрий А.Э., Дядык А.И., Хоменко М.В. Системная красная волчанка и беременность. В кн. Тез. докл. IV Всесоюзн. съезда ревматологов. Минск, 1991, 11
 34. Estes D., Larson D.L. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1965, 8, 307-321
 35. Boumpas D.T., Balow J.E. Outcome criteria for lupus nephritis trials: a critical overview. *Lupus*, 1998, 7, 622-629
 36. Tandon A., Ibanez D., Gladman D.D., Urowitz M.B. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthr. Rheum.*, 2004, 50, 3941-3946
 37. Levy R.A., Vilela V.S., Cataldo M.J. et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*, 2001, 10, 401-404
 38. Al-Herz A., Schulzer M., Esdaile J.M. Survey of antimalarial use in lupus pregnancy and lactation. *J.Rheumatol.*, 2002, 29, 700-706
 39. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Duhahaut P. et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. A Study of hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 3207-3211
 40. Wong K.L., Chan F.Y., Lee C.P. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A prospective study. *Arch. Intern. Med.*, 1991, 151, 269-273
 41. Khamashta M.A., Hughes G.R.V. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1996, 8, 424-429
 42. Шехтман М.М. Диффузные болезни соединительной ткани и беременность. В кн. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М., "Триада-Х", 1999, 636-653
 43. Gatenby P.A. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Aust.N.Z.J.Med.*, 1989, 19, 261-278

Поступила 15.05.05