



УДК 618.2/3:616.5-002.525.2

Беременность у пациенток с системной красной волчанкой и люпус-нефритом

Т.Н. ХАЛФИНА, А.Н. МАКСУДОВА, О.Ю. ФАХРУТДИНОВА, Г.М. ИСЛАМОВА

Казанский государственный медицинский университет,
Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

Халфина Тамил Ниловна

ассистент кафедры госпитальной терапии

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел 8-919-685-32-95

e-mail: tanax@rambler.ru

Системная красная волчанка (СКВ) является аутоиммунным заболеванием, возникающим преимущественно у женщин репродуктивного возраста. Течение беременности при СКВ связано с определенными сложностями как для пациентки, так и для врача. В последние десятилетия неоднократно были показаны благоприятные исходы беременности и рождение здоровых детей у пациенток с СКВ. В связи с этим очень важно знать возможные риски для пациентки в течение беременности и после родоразрешения.

Ключевые слова: системная красная волчанка, люпус-нефрит, беременность.

Pregnancy of patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis

Т.Н. KHALPHINA, А.Н. MAKSUDOVA, О.Ю. PHAKHRUTDINOVA, G.M. ISLAMOVA

Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan
Kazan State Medical University

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that is predominant for women of reproductive age. Pregnancy in the time of SLE is connected with certain complications both for patient and its physician. Over the past few decades have repeatedly been shown favorable outcomes of pregnancy and the birth of healthy children in patients with SLE. In this regard, it is important to know possible risks to the patient during pregnancy and after delivery.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, pregnancy.

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание с мультивариабельными проявлениями, течением и прогнозом, характеризующееся развитием обострений и ремиссий. Большую часть пациентов составляют женщины детородного возраста [1]. В связи с этим особую актуальность представляет решение вопроса о беременности у данных пациенток.

Среди различных проявлений системной красной волчанки особое место занимает развитие люпус-нефрита, так как женщины со вторичным нефритом, планирующие беременность, нуждаются в более тщательном контроле. В целом, у данной категории пациенток отмечается некоторое снижение фертильности, что объясняется активностью воспалительного процесса, длительным приемом цитостатиков (прежде всего, циклофосфамида) или снижением функции почек, зачастую сочетанием вышеуказанных факторов. В то же время, развитие гонадной недостаточности отмечается не всегда и определяется возрастом пациентки на момент начала приема циклофосфамида и кумулятивной дозой препарата [2-4].

Среди пациенток, имеющих волчаночный нефрит, исход беременности, риск невынашивания в значительной степени зависит от активности заболевания на момент планирования беременности. Наиболее неблагоприятный прогноз наблюдается при наличии активности заболевания. Среди наиболее тяжелых осложнений, связанных с обострением люпус-нефрита во время беременности, выделяют развитие острой почечной недостаточности, внутриутробную гибель плода и материнскую смертность [3, 5, 6].

У женщин с активным нефритом во время беременности гибель плода развивается в 36-52%, при неактивной волчанке (минимальная протеинурия и нормальной уровень креатинина) риск гибели плода снижается до 11-13%. Преждевременные роды развиваются в 16-35%. У больных СКВ и люпус-нефритом вне обострения, как и у беременных с другими заболеваниями почек, неонатальные исходы определяются наличием почечной недостаточности [3, 5].

Наиболее благоприятный прогноз, как для матери, так и для плода наблюдается при наличии ремиссии в течение 6 месяцев до момента зачатия, более благоприятным является ремиссия люпус-нефрита 12-18 месяцев [3, 7].

Клинические и морфологические признаки неблагоприятного материнского и фетального прогноза у пациенток с люпус-нефритом [5, 8]:

- люпус-нефрит III-IV морфологического класса;
- протеинурия более 3,0 г/сут.;
- снижение уровня комплемента до и во время беременности;
- нарушенная функция почек (сывороточный креатинин более 130 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин.);

— артериальная гипертензия (АГ).

Наиболее высокому риску прерывания беременности до 24 недели гестации и неблагоприятных неонатальных исходов подвергаются женщины с низким уровнем комплемента и выраженной протеинурией. Пациентки с СКВ и люпус-нефритом имеют более высокий риск развития гестоза (пре- и эклампсии) во время беременности [4, 9].

Достаточно сложной проблемой является дифференциальная диагностика между впервые возникшим обострением волчаночного нефрита и преэклампсией. Как в первом, так и во втором случае в клинической картине могут наблюдаться артериальная гипертензия, отеки и протеинурия, в то же время лечение данных состояний имеет принципиальное различие.

Об обострении люпус-нефрита может свидетельствовать активный мочево́й синдром (сочетание протеинурии с эритроцитурией, лейкоцитурией), нарастание титра антител к двуспиральной ДНК. В дифференциальной диагностике определенное значение придается исследованию динамики уровня общего комплемента (СН50), его третьей и четвертой фракций (С3 и С4) и продуктов распада (С3а, С4д) в течение гестации. Было установлено, что снижение С3, С4 или СН50, сопровождающееся повышением уровня продуктов распада, отличает обострение СКВ от осложнений беременности. В то же время в ряде случаев определение уровня комплемента может быть неинформативным. Одновременно увеличение уровня трансаминаз и мочевой кислоты может указывать на преэклампсию [4-6].

Введение беременности и лечение беременных пациенток с СКВ

Особо тщательного наблюдения во время беременности требуют пациентки, имевшие в анамнезе высокую активность СКВ и следующие клинические проявления:

- поражение почек;
- поражение сердца;
- легочная гипертензия;
- интерстициальные заболевания легких;
- активный люпус-нефрит;
- терапия высокими дозами глюкокортикостероидов;
- антифосфолипидный синдром;
- антитела к го/а [6, 8, 10].

Все беременные с СКВ должны быть осмотрены ревматологом, при наличии люпус-нефрита нефрологом, не менее одного раза в каждом триместре, при появлении активности заболевания визиты должны быть чаще [6].

Для оценки активности заболевания, мониторинга дальнейшей динамики и прогнозирования возможных осложнений беременным с СКВ во время первого визита следует рекомендовать проведения следующих лабораторных исследований:

- ОАК (включая подсчет лейкоформулы и тромбоцитов);
- оценка почечной функции (ОАМ, определение СКФ, при необходимости определение суточной протеинурии или отношения белок/креатинин мочи);

- определение уровня антител к двуспиральной ДНК (количественным методом) анти-АНА;
- оценка комплемента (СН 50, С3, С4);
- определение наличия антифосфолипидных антител;
- антитела к Ro/SSA и La/SSB, для прогнозирования вероятности развития неонатальной волчанки;
- уровень мочевой кислоты [6, 8, 10].

Ежемесячно в течение I и II триместров необходим мониторинг уровня тромбоцитов. При отсутствии «явной» активности заболевания не менее одного раза в триместр и в послеродовом периоде необходим мониторинг ОАК, функций почек, уровня антител к двуспиральной ДНК и комплемента. В случае внутриутробной задержки развития плода рекомендуется проведение доплер-УЗИ пуповины, для определения дальнейшего прогноза плода, решения вопроса о сроках родоразрешения [8].

Приводим результаты двух клинических наблюдений.

Пациентка А., 23 года, поступила в отделение нефрологии в сентябре 1990 года с диагнозом: Системная красная волчанка с поражением кожи («волчаночная бабочка»), сердца (миокардит), полисерозит (в анамнезе асцит, плеврит), суставов, люпус нефрит в стадии субкомпенсации. Беременность 30-31 неделя.

Заболела 6 лет назад, СКВ дебютировала гломерулонефритом по типу тяжелого нефротического синдрома, что послужило причиной направления в нефрологическое отделение с диагнозом острый гломерулонефрит. При поступлении выявлены полисерозит (асцит, плеврит), миокардит, артериальная гипертензия, явления почечной недостаточности (СКФ 55 мл/мин). Учитывая системность проявлений, возраст и пол больного, проведена ревизия диагноза, повторный опрос выявил артралгии, больная отметила появление летом мелкоточечной сыпи на коже лица и в области декольте.

Учитывая наличие критериев, диагностирована СКВ, подострое течение, начата терапия преднизолоном 1 мг/кг массы тела внутрь с последующим снижением дозы, проводилась пульс-терапия преднизолоном и циклофосфаном в течение года, достигнута нормализация функции почек и давления в течение 5 месяцев, полная клинико-лабораторная ремиссия в течение 9 месяцев. Была рекомендована дальнейшая поддерживающая терапия низкими дозами глюкокортикостероидов (10 мг/сут.), больная выполняла рекомендации в течение года, позже самостоятельно отменила терапию в связи с отсутствием клинических проявлений заболевания.

Во время беременности признаков обострения СКВ не наблюдалось. При поступлении у пациентки отмечалась артериальная гипертензия с максимальным повышением артериального давления до 170/100 мм рт. ст., выявлялась небольшая протеинурия, что было расценено как проявления позднего токсикоза. На сроке 35-36 недель пациентке проведено плановое родоразрешение, после чего в течение недели артериальное давление нормализовалось, протеинурия не выявлялась.

Во время второй беременности и родов через 3 года больная чувствовала себя хорошо, наблюдалась в ЦРБ. Следующий рецидив СКВ развился только через 18 лет, в клинике преимущественно преобладали признаки поражения сердца при сохранной функции почек.

Пациентка И., 29 лет. На сроке 15-16 недель после постановки на учет по беременности выявлен мочево́й синдром. После обследования, выставлен диагноз: Острый гломерулонефрит с мочево́м синдромом. Анемия тяжелой степени. Прогрессирующая тромбоцитопения. Лимфаденопатия. Хронический пиелонефрит, обострение. Беременность 18-19 недель. Проводилась терапия: метипредом, переливание тромбоцитарной, эритроцитарной массы. В связи с наличием тяжелой анемии, тромбоцитопении и лимфаденопатии пациентка была консультирована



гематологом: гематологической патологии не выявлено. В связи с нарастанием протеинурии, гипоальбуминемии, пациентка госпитализирована в нефрологическое отделение РКБ.

Учитывая клиническую картину, дополнительные методы исследования (высокий титр антител к двуспиральной ДНК) выставлен диагноз: Системная красная волчанка, острое течение, активность 3 с поражением почек. Вторичный гломерулонефрит с тяжелым нефротическим синдромом выявленный. Анемия средней степени.

Проводилась терапия преднизолоном внутрь и в виде пульс-терапии, антикоагулянтами, переливание альбумина, свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы. С учетом тяжести состояния, высокой активности системной красной волчанки, отсутствия полного ответа на терапию, что требует усиления терапии цитостатиками и селективными иммуносупрессантами, плохим прогнозом, больной неоднократно предлагалось прерывание беременности на разных сроках, от которого она отказалась. Учитывая нарастание симптоматики, несмотря на проводимую терапию, было проведено преждевременное родоразрешение путем кесарева сечения на сроке 32-33 недели. Рожден живой, недоношенный плод.

После родоразрешения продолжена терапия преднизолоном в виде пульс-терапии и приема внутрь, наблюдался положительный ответ: снижение протеинурии и купирование отеков. Пациентка выписана с рекомендациями продолжить терапию преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут. В связи с хорошим самочувствием пациентка самостоятельно прекратила прием преднизолона, анализы не контролировала. Через 5 месяцев на фоне возникшей вирусной инфекции в связи с ухудшением состояния пациентка была госпитализирована с обострением по типу быстропрогрессирующего нефрита (скорость клубочковой фильтрации 34 мл/мин./1,73 м²).

Обсуждая данные случаи, хотелось бы отметить, прежде всего, возможность не только наступления беременности, но и ее нормального протекания и благоприятного исхода у женщин как в целом с системной красной волчанкой, но

и с люпус-нефритом, что до сих пор вызывает сомнение даже у некоторых врачей. Данные литературы и длительный опыт клиники (а первому из описанных наблюдений более 20 лет) подтверждают возможность благоприятных исходов, но при соблюдении определенных ограничений и правил.

Несмотря на то, что в обоих случаях наблюдалась далеко не идеальная приверженность лечению, наиболее важным является то, что первая пациентка с тяжелым дебютом СКВ в 16-летнем возрасте получила достаточно длительный курс иммуносупрессивной терапии (с включением цитостатиков, что крайне важно для успешной терапии нефрита), что привело не только к ремиссии собственно аутоиммунного заболевания (5 лет), но и восстановление функции органов (нормальной функции почек, отсутствию гипертензии, сердечной и дыхательной недостаточности), что так же крайне важно для благоприятного прогноза и вынашивания плода. Беременности, таким образом, наступили на фоне ремиссии заболевания.

Наоборот, во втором случае мы наблюдаем взаимоотношение факторов плохого прогноза: дебют острого течения СКВ во время беременности; недостаточный эффект глюкокортикостероидов (что в целом нормально для многих гистологических форм гломерулонефрита, но предполагает добавление других иммуносупрессантов, некоторые из них запрещены при беременности); многомесячный период гипопроteinемии, который сыграл роль в развитии заболевания у матери и недоношенности плода. Дальнейшее течение заболевания также осложнилось низким комплаенсом пациентки, что привело к быстрому обострению на фоне незавершенного лечения с развитием быстропрогрессирующего нефрита и неудовлетворительного прогноза по хронической болезни почек.

Таким образом, при ведении пациенток с люпус-нефритом необходимо планировать беременность. Для снижения риска неблагоприятных исходов период ремиссии со стороны клинических и лабораторных показателей должен составлять 12-18 месяцев, должен проводиться лабораторный и клинический мониторинг [3].

ЛИТЕРАТУРА

- Bertsias G., Ioannidis J., Boletis J. et al. Рекомендации EULAR по лечению системной красной волчанки // Научно-практическая ревматология. — 2008. — № 1. — С. 93-98.
- Buyon J. P. Management of SLE During Pregnancy: A Decision Tree. — Rheumatologia. — 2004. — Vol. 20. — P. 197-201.
- Kong N. C. T. Pregnancy of a lupus patient — a challenge to the nephrologist. — Nephrol Dial Transplant. — 2006. — Vol. 21. — P. 268-272.
- Handa R., Kumar U., Wali J. P. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy // Supplement to JAPI. — 2006 — Vol. 54 — P. 19-21.
- Clowse M. E. B. Lupus Activity in Pregnancy. — Rheum Dis Clin N Am. — 2007. — Vol. 33. — P. 237-252.
- Lewis E.J., Schwartz M.M., Korbett S.M. et al. Lupus Nephritis. Second edition // Oxford University Press. — 2011. — 325 p.
- Doria A., Tincani A., Lockshin M. Challenges of lupus pregnancies // Rheumatology. — 2008. — Vol. 47. — P. 1119-1122.
- Schur P.H., Bermas B.L. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus // UpToDate. — 2012.
- Singh A.K. Lupus nephritis and the anti-phospholipid antibody syndrome in pregnancy // Kidney International. — 2000. — Vol. 58. — P. 2240-2254.
- Ruiz-Irastorza G., Khamashta M. A. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers // Lupus. — 2008. — V. 17. — P. 416-420.