

# Системная красная волчанка (lupus erythematoses) и беременность

П.Н. Веропотвелян<sup>1</sup>, Н.П. Веропотвелян<sup>1</sup>, А.А. Бондаренко<sup>1</sup>, А.Н. Панасенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

<sup>2</sup>Городская больница № 7, г. Кривой Рог

В данной публикации освещаются важные факторы, характеризующие аутоиммунный патогенез, диагностику, клиническое течение и методы лечения системной красной волчанки.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что оптимальный контроль активности данной патологии, тщательное планирование беременности в сочетании с многопрофильным мониторингом и лечением существенно снижают риск для матери и ребенка.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, аутоантитела, иммунокомплексные нарушения, поликлональная активация  $\beta$ -клеток, осложнения беременности.

Системная красная волчанка (СКВ), болезнь Либмана–Сакса – это аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся системным иммунокомплексным поражением соединительной ткани и ее производных, с поражением сосудов микроциркуляторного русла.

Аутоиммунный патогенез заболевания заключается в иммунорегуляторном дисбалансе и гиперпродукции аутоантител различной специфичности. Патогенетический механизм – активность аутоантител реализуется через комплементзависимый цитолиз, циркулирующие и фиксированные иммунные комплексы, взаимодействие с клеточными рецепторами, что приводит к развитию системного воспаления.

СКВ рассматривалась как хроническая вирусная инфекция (РНК-содержащие вирусы, близкие к коревым или кореподобным) исследователями 60-х годов прошлого столетия считали, поскольку у пациенток, родственников и медицинского персонала, контактирующего с пациентами, обнаруживали косвенные признаки персистирующей вирусной инфекции. В настоящее время СКВ рассматривается как полиэтиологическое заболевание. В его развитии предполагается участие вирусной инфекции, а также генетических, эндокринных факторов и факторов окружающей среды. К триггерам, запускающим патологический аутоиммунный процесс, относятся инфекционные агенты, инсоляция, стресс, чрезмерная физическая нагрузка, прием некоторых лекарственных препаратов, комбинированных оральных контрацептивов и др.

Болезнь получила название из-за своего характерного признака – сыпи на переносице и щеках (пораженный участок по форме напоминает бабочку), которая, как считали в Средневековье, напоминает места волчьих укусов [1].

G. Hughes, S. Shelly и соавторы [2, 3] проиллюстрировали, что существенное повышение распространенности СКВ за последние десятилетия, отчасти объясняется улучшением диагностики заболевания, внедрением в практику более совершенных иммунологических методов исследования.

Авторы, основываясь на результатах эпидемиологических наблюдений и экспериментальных исследований, предполагают, что половые стероиды являются важными модуляторами генетического риска аутоиммунных заболеваний. Увеличение свободных стероидных гормонов глюкокорти-

коидов, прогестерона и эстрогенов вызывает изменения в функции иммунокомпетентных клеток.

Возможна также семейно-генетическая предрасположенность. Болеют преимущественно молодые женщины и девочки-подростки 13–30 лет в 90% случаев. Частота СКВ, как отмечают M. Clawse и соавторы [13], при гестации составляет 1 случай на 1500–3000 беременностей, причем в 20% наблюдений диагноз впервые устанавливается в гестационный период.

A. Doria и соавторы [12] указывают, что во время беременности в организме происходят глубокие иммуно-эндокринные изменения, которые регулируются фетоплацентарным комплексом и зависят от взаимодействий между матерью и плодом.

Физиологическое повышение кортизола, прогестерона и эстрадиола во время беременности может приводить к изменению иммунных реакций, в частности к цитокиновой Th2-поляризации, как в зоне взаимодействия матери и плода, так и на системном уровне. Затем, по мнению A. Doria и соавторов [14], это может быть важно для выживания плода, которое выше в случае опосредованного Th1-цитокинами подавления иммунного ответа.

T. Diniz-da-Costa [11] считает, что беременность у пациенток с СКВ ассоциируется с материнскими, акушерскими и плодовыми осложнениями.

В прошлом, основываясь на публикациях о неблагоприятном состоянии здоровья беременных и плохих исходах для плодов, сложилось мнение о необходимости не допускать беременность у пациенток с СКВ.

В настоящее время с улучшением контроля активности заболевания и совершенствованием лечения СКВ больше не является абсолютным противопоказанием для беременности.

Как отмечают E. Федорова, Л. Ванько, Н. Клименченко [9], наиболее ярким проявлением иммунологических нарушений является образование аутоантител к множеству аутоантигенов, среди которых доминируют аутоантитела к двухспиральной ДНК (обнаруживаются у 95% больных).

Один из трех главных механизмов реализации эффекта аутоантител состоит в их цитотоксическом действии.

Второй важнейший механизм реализации повреждающего эффекта антител обусловлен последствиями избыточного формирования свободных иммунных комплексов, которые, связываясь с Fe-рецепторами, откладываются в тканях, привлекают макрофаги и активируют их, что приводит к развитию локального воспаления.

Третий механизм действия антител обусловлен функциональными эффектами, возникающими при взаимодействии антитела с клеткой-мишенью, что может оказывать как блокирующее, так и стимулирующее действие (в зависимости от особенностей молекулы и связанных с ней сигнальных путей).

Авторы сообщают, что еще один патогенетический механизм СКВ связан с усилением апоптоза [9]. Фагоцитоз апоптотических клеток приводит к накоплению в фаголизосомах большого количества нуклеосом.

Выявление ДНК в фаголизосомах рецепторами TLR9, особенно в плазматитоидных дендритных клетках, вызывает включение сигнальных путей, приводящих к экспрессии интерферона (IFN)- $\alpha$ . В результате повышенной стимуляции продукции этого цитокина развивается иммунологический дисбаланс, в частности, усиленная дифференцировка Th2-клеток, дополнительно способствующая гиперактивации В-лимфоцитов.

S. Varghese и соавторы, 2011; C. Tower и соавторы, 2011 [4, 5], отмечают, что в настоящий период большое значение в развитии СКВ уделяют Т-регуляторным клеткам – уникальной популяции тимусного происхождения (CD4+CD25+). Авторы считают, что ключевым фактором транскрипции при развитии этих естественных Т-регуляторных клеток (e-Treg) является продукт гена Foxp3, поэтому выявить их можно по фенотипу CD4+CD25+Foxp3. Они составляют 5–10% периферических CD4-клеток и подавляют активацию и эффекторные функции аутореактивных Т-клеток. Происходящая при СКВ активация В-клеток и потеря толерантности иммунной системы пациентки к собственным антигенам многими исследователями объясняется подавлением популяции Трег-клеток. СКВ считается не только полиэтиологическим, но и полипатогенетическим заболеванием, но в тоже время все компоненты патогенеза в той или иной степени восходят к активации В-клеток и усиленной выработке аутоантител, прежде всего к двуспиральной ДНК, с последующим формированием иммунных комплексов и повреждением тканей. При этом особая роль отводится нарушению толерантности иммунной системы к собственным антигенам [9].

*Клиническая картина СКВ.* Начинается болезнь постепенно с рецидивирующего полиартрита, астении. Реже наблюдается острое начало с высокой лихорадки, дерматита, острого полиартрита. В дальнейшем отмечается рецидивирующее течение и характерная полисиндромность.

Полиартрит, полиартралгии – наиболее частый и ранний симптом заболевания. Большинство пациенток страдают от боли в суставах, чаще страдают мелкие суставы кистей рук и запястья, голеностопные, реже коленные суставы. Проявляется артралгиями, реже – полиартритом с симметричным вовлечением суставов. Деформация суставов, вызванная СКВ, принимают необратимый характер от 15–20% пациентов.

Для СКВ у мужчин типичным дебютом является сакроилеит. Выраженность и стойкость поражений различна. Однако характерен неэрозивный тип полиартрита, даже при наличии деформации межфаланговых суставов, которая развивается у 10–15% пациенток с хроническим течением. Эритематозные высыпания на коже проявляются у 65% пациенток с СКВ, возникают одними из первых, однако только у 30–50% отмечается «классическая» макулопапулезная сыпь на коже лица в виде «бабочки» в верхней половине грудной клетки в виде декольте, на конечностях – также частый признак СКВ. Гнездная алопеция и ulcerация полости рта и носа, влагилица – также в числе возможных проявлений СКВ. В некоторых случаях редко появляются трофические язвы, а также ломкость ногтей и выпадение волос.

Полисериозит считается компонентом диагностической триады наряду с дерматитом и полиартритом. Наблюдается он практически у всех пациенток в виде перигепатита и/или периспленита, двустороннего плеврита и/или перикардита, весьма редко перитонита.

Характерно поражение сердечно-сосудистой системы. Обычно развивается перикардит, к которому присоединяется миокардит. Сравнительно часто наблюдается бородавчатый эндокардит Либмана–Сакса с поражением митральных, аортальных и трикуспидальных клапанов. J. Mays и соавторы отмечают, что у пациенток с СКВ чаще и быстрее развивается атеросклероз, чем у здоровых людей [10]. Признаки пораже-

ния сосудов входят в картину поражения отдельных органов. Однако следует отметить возможность развития синдрома Рейно (зادолго до типичной картины СКВ), поражение как мелких, так и крупных сосудов, с соответствующей клинической симптоматикой. Поражение легких может быть связано с основным заболеванием (сосудисто-соединительнотканый синдром) или с вторичной инфекцией. Волчаночный пневмонит проявляется кашлем, одышкой, обнаружением незвонких влажных хрипов в нижних отделах легких.

Со стороны пищеварительного тракта отмечается афтозный стоматит, диспепсический синдром и анорексия. Болевой абдоминальный синдром (исключая акушерскую клинику) может быть связан как с вовлечением в патологический процесс брюшины, так и с собственно васкулитом – мезентериальным, селезеночным и др. Очень редко развиваются сегментарные илеиты. Поражение ретикулоэндотелиальной системы выражается в увеличении всех групп лимфатических узлов – весьма частом и раннем признаке системности болезни, а также в увеличении печени и селезенки. Эти изменения свидетельствуют о напряженном иммунном процессе в организме. Собственно волчаночный гепатит развивается крайне редко. Тем не менее, увеличение печени может быть обусловлено сердечной недостаточностью при панкардите или выраженным выпотом при перикардите, а также развитием ее жировой дистрофии.

### Волчаночный диффузный гломерулонефрит (люпус-нефрит)

Поражение ткани почки при системной красной волчанке может быть в виде утолщения базальной мембраны клубочков, отложения фибрина, наличия гиалиновых телец тромбов и гематоксилиновых телец, феномена «проволочной петли». В практике зачастую единственный симптом – безболезненная гематурия или протеинурия. Благодаря ранней диагностике и своевременной терапии СКВ частота острой почечной недостаточности не превышает 5%. Может быть поражение почек в виде волчаночного нефрита как наиболее серьезное поражение. Частота возникновения волчаночного нефрита зависит от характера течения и активности болезни, наиболее часто почки поражаются при острым и подострым течением и реже – при хроническом.

Поражение нервно-психической сферы встречается у многих пациенток во всех фазах болезни. В начале болезни – астеновегетативный синдром, в дальнейшем развиваются признаки поражения всех отделов центральной и периферической нервной системы в виде энцефалита, миелита, полиневрита. Характерно системное поражение нервной системы в виде менингоэнцефаломиелополирадикулоневрита. Реже наблюдаются эпилептиформные приступы. Возможны галлюцинации (слуховые или зрительные), бредовые состояния и другие.

Американский колледж ревматологии описывает 19 нервно-психологических синдромов при СКВ [15]. Для хронического течения свойственно длительное превалирование одного или нескольких симптомов, множественные органические поражения проявляются к 5–10-му году жизни. В зависимости от активности заболевания выделяют: активную фазу с тремя степенями активности (III степень – высокая, II – умеренная и I – минимальная) и неактивную фазу (ремиссия). Диагноз СКВ устанавливают на основании клинических признаков и подтверждается он иммунологическими тестами. Для этого заболевания, как указывалось ранее, характерны многообразные клинические проявления: кожный синдром (85–95%), суставной синдром (80–90%), серозный (до 90%), сердечно-сосудистый синдром (80%). В случае стойкой ремиссии СКВ могут регистрироваться только гематологические и иммунологические нарушения.

Среди гематологических изменений при СКВ отмечают анемию, лейкопению со сдвигом лейкоцитарной формулы влево вплоть до промиелоцитов, тромбоцитопения, увеличение уровня С-реактивного белка, фибриногена,  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов. СКВ характеризуется изменением общего иммунитетного статуса и появлением специфических антител. Изменения иммунного статуса проявляются: в уменьшении общего числа лимфоцитов, CD8+Т-лимфоцитов, NK-клеток, Т-регуляторных клеток, уровня С3, С4 компонентов комплемента и увеличении числа СБ4+Т-клеток, В-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), уровня иммуноглобулинов и иммунных комплексов, гиперпродукции интерлейкинов (IL)-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , растворимого рецептора IL-2.

Для нормального развития беременности необходимо подавление реакций иммунной системы. Во время беременности возрастает число Т-регуляторных клеток, появляются «блокирующие антитела», подавляющие активность CD4+лимфоцитов и NK-клеток. Во время беременности у женщин с СКВ может происходить подавление иммунных реакций за счет физиологических процессов, свойственных беременности, благодаря чему в период гестации в ряде случаев отмечается ремиссия СКВ, а после родоразрешения – обострение основного заболевания [9].

При СКВ возникает LE-клеточный феномен, для которого характерно появление LE-клеток (клеток красной волчанки). Диагностическое значение имеет выявление 5 и более LE-клеток на 1000 лейкоцитов. В последние годы наибольшее значение придают определению специфических антител к ДНК и другим компонентам клеточного ядра, среди которых АНФ, А-нДНК, aSm, aRNP-70, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-A имеют диагностическое значение. При СКВ у ряда пациенток образуется широкий спектр аутоантител (к фосфолипидам, кардиолипину и другим липидным факторам), с которыми связывают развитие антифосфолипидного синдрома, характерного для СКВ.

В данный период активность СКВ определяется при помощи индексов, которые более удобны для отражения динамики симптомов в течение определенного промежутка времени и на фоне лекарственной терапии. В клинической практике используют индексы SLAM (System Lupus Activity Measurement), SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement). Кроме того, для определения наличия потенциально необратимых поражений различных органов используют индекс повреждения (SLICC/ACR Damage Index).

Пациентам с СКВ с учетом патогенеза заболевания необходимо проводить комплексное патогенетическое лечение, направленное на подавление иммунного воспаления и иммунокомплексных нарушений; предупреждение осложнений иммуносупрессивной терапии; лечение осложнений, возникающих в процессе получения иммуносупрессивной терапии; воздействие на отдельные, резко выраженные синдромы; удаление из организма циркулирующих иммунных комплексов и антител.

Базовым препаратом для лечения СКВ в настоящее время являются основные иммуносупрессоры: глюкокортикоиды (ГК) короткого действия, цитостатические препараты и аминокинолиновые производные. Целесообразно отметить, что истинно базовыми являются ГК. Гидрохлорохин и цитостатические препараты используют при поражении органов и систем. К примеру, циклофосфамид является препаратом выбора при волчаночном нефрите, метотрексат – при поражении кожи и суставов. Практически в большинстве случаев применяют комбинации препаратов, которые индивидуально подбирают в зависимости от варианта течения СКВ.

Во время беременности назначают ГК с целью профилактики и лечения обострений СКВ. Гидрохлорохин способствует уменьшению частоты и выраженности обострений СКВ и не оказывает неблагоприятного воздействия на плод. Циклофосфамид и метотрексат в связи с высоким риском тератогенного действия противопоказаны. Кроме того, противопоказаны нестероидные противовоспалительные средства после 32 нед гестации в связи с риском преждевременного закрытия аортального (боталлова) протока. В случаях выраженного волчаночного процесса с вовлечением внутренних органов во время беременности возможно назначать азатиоприн.

Беременность пациенткам с СКВ ранее была противопоказана. Проведенные многочисленные исследования подтверждают факт неблагоприятного влияния СКВ на течение беременности, ее материнские и перинатальные исходы. Но в то же время, начиная с последнего десятилетия прошлого столетия, появилось множество публикаций о совершенствовании диагностики СКВ, особенно ее маломанифестных форм, ранним и адекватным лечением, внедрением новых лекарственных препаратов значительно улучшился прогноз заболевания, увеличилась продолжительность жизни пациенток. Основываясь на достоверности приведенных выше параметров, которые стали причиной пересмотра проблемы материнства у женщин с СКВ.

Проведенный анализ публикаций свидетельствует, что в настоящее время беременность у женщин с СКВ не является редкостью. Показаниями к пролонгированию беременности являются: клиническая ремиссия СКВ не менее 6 мес до наступления беременности; минимальная иммунологическая активность заболевания, отсутствие симптомов функциональной недостаточности какого-либо органа или системы.

Противопоказаниями для беременности при СКВ являются: наличие высокой активности заболевания, симптомы волчаночного нефрита, нефротический синдром, почечная недостаточность, артериальная гипертензия, недостаточный сердечно-сосудистый резерв, функциональная недостаточность любого органа и поражение ЦНС. В случаях тяжелой почечной, сердечной или легочной недостаточности у пациенток с СКВ терапевтическим мероприятием является искусственный аборт [9, 16].

Несмотря на проведенные многочисленные исследования, посвященные вопросам взаимного влияния СКВ и беременности, проблема беременности у женщин с СКВ по-прежнему актуальна и далека от решения. Не решен вопрос о том, повышается ли риск обострения СКВ при беременности, поскольку повышенная частота обострения заболевания может быть следствием прекращения лечения при наступлении беременности [17].

М. Clowse и соавторы [13] отмечают, что обострения могут быть в любом триместре беременности и в послеродовой период. Как отмечает R. Servera и соавторы [6], плохо контролируемая активность заболевания при зачатии является предиктором его обострения во время беременности, напротив, хороший контроль обуславливает пониженный риск обострений.

Н. Кошелева и соавторы отмечают, что наблюдается влияние СКВ на беременность [17]. Беременность при СКВ ассоциируется с повышением частоты материнских и плодных осложнений. Примерно у 7% беременных с СКВ возникают осложнения, непосредственно угрожающие жизни матери и плода, такие, как миокардит, почечная недостаточность, преэклампсия, плацентарная дисфункция.

Приведенные выше осложнения связаны с присущими СКВ иммунопатологическими механизмами, нарушениями эстрогенового метаболизма, коагулопатиями, тромбоцитопатиями, различными висцеритами. Беременность при СКВ

ассоциируется с повышенной частотой мертворождения и недоношенностью при сравнении с общей популяцией. Риск повышается среди пациенток, ранее имевших потери плода, активный волчаночный нефрит при зачатии, артериальную гипертензию и антифосфолипидные антитела.

P. Rahman и соавторы, J. Cortes-Hernandez и соавторы сообщают, что повышается риск внутриутробной задержки развития плода при беременности с активной СКВ, артериальной гипертензией и сопутствующим антифосфолипидным синдромом [7, 8].

Частота преждевременных родов может достигать 55%, при этом осложнений со стороны плода (задержка внутриутробного развития, недоношенность и потеря плода) у пациенток с волчаночным нефритом меньше среди пациенток с нормальной функцией почек, контролируемой артериальной гипертензией и незначительной протеинурией при зачатии.

D. Friedman и соавторы сообщают, что 35% пациенток СКВ при беременности обнаруживаются Ro/SSA- и La/SSB-антитела, IgG-фракции которых могут проникать через плаценту [18]. У этих пациенток повышается риск развития неонатальной волчанки у плода и новорожденного. Авторы отмечают, что половина случаев неонатальной волчанки встречается у пациенток без системных заболеваний соединительной ткани при беременности, которые в последующие 10 лет часто развиваются в СКВ или синдром Шегрена.

P. Rahman и соавторы сообщают, что при оценке активности СКВ у беременных следует учитывать, что отдельные симптомы нормально протекающей гестации и ее осложнений могут имитировать обострение заболевания и затруднять его диагностирование [19]. По данным ряда публикаций, установлено, что активация СКВ может наступить в различные сроки беременности, но «критическими» с точки зрения обострения заболевания являются I триместр и первая половина беременности, а также первые 2–3 мес после родоразрешения [20]. Развитие СКВ в ходе гестации или непосредственно после ее завершения обычно характеризуется бурным вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов, клинически проявляющимся высокой активностью заболевания.

Вероятность активации СКВ и ее неблагоприятного течения в ходе беременности увеличивается при наличии до зачатия поражений органов и систем.

G. Ruiz-Irastorza, M. Khamashta рекомендуют диспансерное наблюдение у ревматолога, предусматривающее осмотр беременной с СКВ не реже одного раза в каждом триместре гестации и в первые 3 мес после родоразрешения [21]. При обострении СКВ по показаниям беременную следует госпитализировать для углубленного обследования и коррекции терапии. Вопрос о прерывании беременности и способе родоразрешения решается индивидуально.

Е. Федорова, Л. Ванько, Н. Клименченко [9] считают, что основой выбора рациональной акушерской тактики являются степень активности СКВ и гестационные материнские и плодовые осложнения, от которых зависит срок родов и проведение родоразрешения через естественные родовые пути или же досрочное родоразрешение. Плановая госпитализация в акушерский стационар проводится не позднее 36–37-й недели гестации.

Родоразрешение, как правило, осуществляется через естественные родовые пути. Показаниями для оперативных родов могут быть: неконтролируемая активность СКВ с поражением внутренних органов, сопутствующий антифосфолипидный синдром, гестационные и неонатальные осложнения. Показаниями для прерывания беременности с целью снижения материнской смертности среди пациенток с СКВ могут быть: неконтролируемая активность заболевания с поражением внутренних органов и/или развитием их недоста-

точности, требующая проведения терапии высокими дозами глюкокортикоидных препаратов и цитостатиками в течение 6 мес, предшествующих зачатию; активный волчаночный нефрит при зачатии или в предшествующие 6 мес и хроническая почечная недостаточность; выраженная легочная гипертензия; выраженная сердечная недостаточность; инсульт в предшествующие 6 мес; ранее перенесенная тяжелая преэклампсия или HELLP-синдром.

Для уменьшения активности заболевания и улучшения исходов беременности проводят лекарственную терапию, необходимую для подавления активности заболевания и обеспечения успешного прогрессирования беременности, родов и послеродового периода, но минимально воздействующая на эмбрион, плод и дальнейшее развитие ребенка.

S. Wagner и соавторы [22] проиллюстрировали, что особого внимания среди всех органных поражений при СКВ требует поражение почек (волчаночный нефрит – ВН), наличие которого играет решающую роль в прогнозе заболевания. У пациенток с активным нефритом чаще встречаются осложнения беременности – 57%, в отличие от пациенток с неактивным нефритом – 35% и чаще (35% против 9%) регистрируются плодовые потери.

Некоторые исследователи – А. Smyth и соавторы [16] указывают, что у части беременных с СКВ от 5% до 38% развивается преэклампсия. Симптомная клиническая картина преэклампсии и активного ВН сходны.

В таких случаях лечащий врач должен своевременно диагностировать эти симптомы, которые крайне необходимы для разработки различной, а, возможно, индивидуальной тактики ведения пациенток с активным ВН (усиление глюкокортикоидной и назначение иммуносупрессивной терапии) и преэклампсией (симптоматическая и патогенетическая терапия, прерывание беременности по показаниям).

Основными проявлениями обострения лупус-нефрита, отличающимися его от преэклампсии, являются часто наблюдаемые: снижение уровня С3, С4, высокий уровень анти-ДНК антител, нормальное содержание трансаминаз, нормальная урикемия, снижение эритроцитов крови, персистирующая после родов протеинурия.

Характер течения и исход гестации в значительной мере зависят от степени активности СКВ и ее клинических особенностей, выявляемых до зачатия. Самыми неблагоприятными ситуациями считаются ситуации, когда СКВ начинается во время гестации. M. Galli, T. Barbu отмечают, что довольно высока вероятность возникновения различных акушерских и неонатальных осложнений, в развитии которых важная роль отводится присущим СКВ иммунным дисфункциям [23]. Следствием противоплацентарной агрессии материнских аутоантител и их перехода в плодовую циркуляцию может быть развитие различных осложнений беременности. Особенно характерно развитие патологии беременности для женщин, страдающих СКВ и имеющих высокие титры антифосфолипидных антител (аФЛ).

Возникновение осложнений беременности у пациенток СКВ с аФЛ связывают с угнетением продукции простаглицлина в организме матери и плода, а также с повреждением фосфолипидных структур эндотелиоцитов плаценты. Данные процессы приводят к нарушению развития плаценты, ингибируют ее трансмиссионную способность и индуцируют развитие в ней и в сосудистом русле плода тромботических и инфарктных изменений. А также в период беременности физиологические изменения в системе гемостаза, возникающие при гестации у пациенток с аФЛ, обуславливают повышенный риск развития тромботических осложнений различных локализаций.

Е. Насонов с присутствием аФЛ у больных СКВ связывает до 90% случаев плодовых потерь [24]. Если в первой поло-



вине беременности у пациенток с аФЛ не заканчивается смертью плода, то у таких беременных нередко наблюдается преэклампсия, преждевременные роды и «послеродовой аФЛ-зависимый синдром», проявляющийся тромбозами крупных и средних сосудов с соответствующей симптоматикой.

Значит, наличие аФЛ у беременных с СКВ в большинстве случаев осложняет течение беременности и послеродового периода и является одной из главных причин плодовых потерь. Своевременная диагностика антифосфолипидного синдрома (АФС), целенаправленная терапевтическая и акушерская тактика необходима для улучшения исходов беременности у пациенток с СКВ и вторичным АФС.

I. Lozza и соавторы (2010) отмечают, что частота осложнений у беременных с СКВ составляет 50–60%, частота потерь беременностей увеличивается в 4,8 раза, а частота преждевременных родов – в 6,8 раза [25]. Наиболее грозные осложнения встречаются в 10% случаев. Серьезные осложнения при СКВ включают эклампсию, инсульт, материнскую смерть. Материнская смертность связана с оппортунистическими инфекциями, сепсисом, активным волчаночным нефритом, почечной недостаточностью.

Госпитализация в родильный дом должна быть не позднее 36–37-й недели гестации. В более ранние сроки при обострении течения болезни женщину необходимо госпитализировать в ревматологическое отделение. При наличии клинических признаков активности заболевания родоразрешение проводят преждевременно, что следует учитывать при определении срока госпитализации в родильный дом, лучше в перинатальный центр.

Показаниями для оперативного родоразрешения (кесарево сечение) беременных с СКВ, кроме акушерской патологии, являются: высокая активность заболевания, наличие повторных выкидышей у пациенток с сопутствующим АФС с симптомами поражения центральной нервной системы, артериальная гипертензия.

При СКВ регистрируют высокую частоту осложнений раннего неонатального периода, таких, как гипотрофия, неонатальная волчанка. Приблизительно у 3% детей от матерей с СКВ диагностируют клинические проявления синдрома неонатальной волчанки новорожденных, с которой связано около 1% всех случаев плодовых потерь у женщин с СКВ. Высока перинатальная смертность.

Следует отметить, что у беременных с СКВ доза кортикостероидного препарата при условии стабильности состояния больной должна оставаться неизменной в течение всей беременности и не менее 2 мес после родоразрешения. При обострении СКВ терапия кортикостероидами усиливается до адекватной степени активности болезни. Госпитализация в родильный дом должна быть не позднее 36–37-й недели гестации. В более ранние сроки при обострении течения болезни женщину целесообразно госпитализировать в ревматологический или терапевтический стационар. При наличии

клинических признаков активности заболевания родоразрешение проводят преждевременно.

За последние 10 лет имеются многочисленные публикации о пациентках с СКВ с благоприятным исходом беременности. Однако до настоящего времени остается много нерешенных вопросов. До конца не определена тактика ведения беременности у данной категории пациенток, все еще остается высокой частота перинатальных потерь. СКВ у беременных следует рассматривать как состояние высокого риска.

Необходимо рекомендовать пациенткам с СКВ планировать беременность, если возможно, во время спокойного периода. Для достижения благоприятного исхода беременности важно, чтобы активность заболевания оставалась стабильной на протяжении 182–192 дней на момент зачатия и за течением беременности наблюдали высококвалифицированные врачи ревматологи и акушеры.

Ряд исследователей предлагают тщательный мониторинг для оптимального контроля заболевания и междисциплинарную акушерскую помощь на протяжении всего периода беременности [9, 24]. Понимание патофизиологических механизмов СКВ, действующих в системе «мать–плацента–плод», способствует совершенствованию методов диагностики и подбору патогенетически обоснованной адекватной терапии акушерских осложнений.

A. Okamoto и соавторы (2011) предполагают, что Трег-ассоциированные цитокины могут помочь в разработке новых методов лечения СКВ [26]. Авторы отмечают, что популяции Т-клеток, которые обуславливают высокий уровень иммуносупрессивных цитокинов в ответ на антиген-специфическую стимуляцию, успешно предотвращали аутоиммунные заболевания на животных моделях. В настоящее время идут поиски терапевтических подходов, которые индуцируют функциональные Трег с соответствующей антигенной специфичностью, которые должны восстанавливать иммунный гомеостаз у больных и защищать их от дальнейшего аутоиммунного ответа.

Дальнейшие экспериментальные исследования на животных, а также клинические исследования позволят найти способы лечения СКВ с использованием Трег и Трег-ассоциированных цитокинов. Следовательно, результаты множественных исследований, опубликованных в литературе, демонстрируют, что большинство пациенток с СКВ могут иметь успешную беременность, но в то же время риск развития осложнений течения беременности к неудовлетворительным исходам остается высоким. Процент кесарева сечения, преэклампсии, инфекций, тромбозов и материнской смертности выше, чем при беременности в других группах пациенток. Актуальным и целесообразным является дальнейшее изучение СКВ для разработки и внедрения современных медицинских технологий в практику, которые позволят по-новому подойти к проблемам прогнозирования, диагностики и тактики ведения беременных пациенток с этой патологией.

### Системний червоний вовчак (lupus erythematoses) та вагітність

**П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, А.О. Бондаренко, О.М. Панасенко**

У даній публікації висвітлюються важливі чинники, які характеризують аутоімунний патогенез, діагностику, клінічний перебіг та методи лікування системного червоного вовчака.

Численні дослідження свідчать, що оптимальний контроль активності даної патології, ретельне планування вагітності в поєднанні з багатопрофільним моніторингом та лікуванням суттєво знижує ризик для матері і дитини.

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, аутоантитіла, імунно-комплексні порушення, поліклональна активація β-клітин, ускладнення вагітності.

### Systemic lupus erythematoses and pregnancy

**P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, A.A. Bondarenko, A.N. Panasenko**

Important factors which characterise auto immune pathogenesis, diagnostics, clinical advancement and ways to treat systemic lupus erythematoses (SLE) are enlightened in the present publication.

Numerous studies show that optional control of the activity of this pathology, thorough pregnancy planning in combination with multi targeting monitoring and treatment significantly reduce the risk for mother and the child.

**Key words:** systemic lupus erythematoses, autoantibodies, immunocomplex disturbances, polyclonal activation of β-cells, pregnancy complications.

## Сведения об авторах

- Веропотвелян Петр Николаевич** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, Днепропетровская обл., г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua
- Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, Днепропетровская обл., г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua
- Бондаренко Алла Алексеевна** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, Днепропетровская обл., г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а
- Панасенко Александр Николаевич** – Городская больница № 7, 50000, Днепропетровская обл., г. Кривой Рог, ул. Маршака, 1а

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Системная красная волчанка [http://www.rheumatolog.ru/patients/diseases/bolezn\\_4/](http://www.rheumatolog.ru/patients/diseases/bolezn_4/)
2. Hughes G.C. Progesterone and autoimmune disease. *Autoimmun. Rev.* 2012; 11 (6–7): A502–14.
3. Shelly S., Boaz M., Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2012; 11 (6–7): A465–70.
4. Varghese S., Crocker I., Bruce I.N., Tower C. Systemic lupus erythematosus, regulatory T cells and pregnancy. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2011; 7 (5): 635–48.
5. Tower C., Croker I., Chirico D., Baker P., Bruce I. SLE and pregnancy: the potential role for regulatory T cells. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011; 7: 124–8.
6. Cervera R., Front J., Carmona F., Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmun. Rev.* 2002; 1 (6): 354–9.
7. Rahman P., Gladman D.D., Urowitz M.B. Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1998; 25 (8): 1526–30.
8. Cortés-Hernández J., Ordi-Ros J., Paredes F., Casellas M., Castillo F., Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41 (6): 643–50.
9. Федорова Е.В., Ванько Л.В., Клименченко Н.И. Беременность у женщин с системной красной волчанкой. *Журнал Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 3. – С. 9–15.
10. Mary J. Roman, M.D., Beth-Ann Shanker, A.B., Adrienne Davis, A.B., Michael D. Lockshin, M.D., Lisa Sammaritano, M.D., Ronit Simantov, M.D., Mary K. Crow, M.D., Joseph E. Schwartz, Ph.D., Stephen A. Paget, M.D., Richard B. Devereux, M.D., and Jane E. Salmon, M.D. (2003). «Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus». *New England Journal of Medicine* 349 (Dec. 18): 2399–2406. DOI:10.1056/NEJMoA035471. PMID 14681505.
11. Diniz-da-Costa T., Centeno M., Pinto L., Marques A., Mendes-Graça L. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Acta Med. Port.* 2012; 25 (6): 448–53.
12. Doria A., Iaccarino L., Sarzi-Puttini P., Ghirardello A., Zampieri S., Arienti S. et al. Estrogens in pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006; 1069: 247–56.
13. Clowse M.E., Jamison M., Myers E., James A.H. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199 (2): 127. e1–6.
14. Doria A., Tincani A., Lockshin M. Challenges of lupus pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 (Suppl. 3): 9–12.
15. «The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes». *Arthritis Rheum.* (April 1999) 42 (4): 599–608. DOI:10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F. PMID 10211873.
16. Smyth A., Oliveira G.H., Lahr B.D., Bailey K.R., Norby S.M., Garovic V.D. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5 (11): 2060–8.
17. Кошелева Н.М., Хузмиева С.И., Алекберова З.С. Системная красная волчанка и беременность. II. Влияние системной красной волчанки на исходы беременности // *Научно-практическая ревматология*. – 2006; 2: 52–9.
18. Friedman D.M., Kim M.Y., Copel J.A., Davis C., Phoon C.K., Glickstein J.S., Buyon J.P.; PRIDE Investigators. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation*. 2008; 117 (4): 485–93.
19. Rahman F.Z., Rahman J., Al-Suleiman S.A., Rahman M.S. Pregnancy outcome in lupus nephropathy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2005; 271 (3): 222–6.
20. Huang D.L., Wechsler B., Vauthier-Brouzes D., Beaufils H., Lefebvre G., Piette J.C. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann. Rheum. Dis.* 2001; 60 (6): 599–604.
21. Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus*. 2008; 17 (5): 416–20.
22. Wagner S.J., Craici I., Reed D., Norby S., Bailey K., Wiste H.J. et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus*. 2009; 18(4): 342–7.
23. Galli M., Barbui T. Prevalence of different antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and their relationship with the antiphospholipid syndrome. *Clin. Chem.* 2001; 47 (6): 985–7.
24. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. – М.: Литтерра, 2004. – 440 с.
25. Iozza I., Cianci S., Di Natale A., Garofalo G., Giacobbe A.M., Giorgio E. et al. Update on systemic lupus erythematosus pregnancy. *J. Prenat. Med.* 2010; 4 (4): 67–73.
26. Okamoto A., Fujio K., Okamura T., Yamamoto K. Regulatory T-cell-associated cytokines in systemic lupus erythematosus. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011; 2011: 463412.

Статья поступила в редакцию 28.08.2014