

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ В ИНТРАНАТАЛЬНЫЙ И ПОСЛЕРОДОВОЙ ПЕРИОДЫ: ПРОБЛЕМЫ И ИХ РЕШЕНИЯ

¹Ханюков А. А., д. мед. н., профессор

¹Егудина Е. Д., д. мед. н., доцент

²Черный В. И.

²Осипчук И. Н.

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МОЗ Украины

²КУ «11 Днепропетровская городская клиническая больница № 11» Днепропетровского городского совета

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/31102018/6159

ARTICLE INFO

Received: 12 August 2018

Accepted: 15 October 2018

Published: 31 October 2018

KEYWORDS

systemic lupus erythematosus,
pregnancy,
medication,
management,
complications

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a rare, multi-systemic chronic autoimmune disease characterized by hyperproduction of organ-specific autoantibodies to various components of the cell nucleus with the development of immuno-inflammatory damage of tissues and internal organs, predominantly affecting women, particularly those of childbearing age. Hence pregnancy is one of the key issues of the modern rheumatology. The management of labor in such patients is based on the preparation of an individual intrapartum plan, including a newborn examination, and subsequent monitoring of their rheumatological anamnesis. The management of patients in the postpartum period is a multidisciplinary problem requiring the active management of such patients due to the frequent development of acute exacerbation of SLE. The purpose of our study was a review of literature related to the patients with SLE management by rheumatologists, obstetrician-gynecologists in intrapartum and postpartum periods. The systematization of approaches to the management of SLE patients during these periods has been carried out, allowing practitioners to effectively assign appropriate diagnostic manipulations and timely safe treatment.

Citation: Ханюков А. А., Егудина Е. Д., Черный В. И., Осипчук И. Н. (2018) Ведение пациенток с системной красной волчанкой в интранатальный и послеродовой периоды: проблемы и их решения. *International Academy Journal Web of Scholar*. 10(28), Vol.1. doi: 10.31435/rsglobal_wos/31102018/6159

Copyright: © 2018 Ханюков А. А., Егудина Е. Д., Черный В. И., Осипчук И. Н. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой редкое, мультисистемное хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1], клиническое течение которого может варьироваться от легкой до крайне тяжелой степени тяжести [80] и может проявляться различными симптомами, включая сыпь, артрит, анемию, тромбоцитопению, серозиты, нефрит, судороги и / или психоз [1].

Распространенность СКВ значительно различается в разных регионах земного шара, составляя от 4 до 250 на 100 тыс. населения [2]. 10 летняя выживаемость у пациентов с СКВ составляет 92%, смертность в 3 раза выше, чем в популяции, однако за последние десятилетия

прогноз при этом заболевании существенно улучшился [2], что можно объяснить современной лекарственной терапией, позволяющей улучшить прогноз и продолжительность жизни у пациентов с СКВ. Многие женщины с СКВ детородного возраста в настоящее время задумываются о беременности.

Как и при всех заболеваниях, которые возникают или течение, которых ухудшается во время беременности, лучшие результаты при ведении матери, плода и новорожденного можно достичь с помощью единого междисциплинарного подхода. Для пациентов с СКВ многодисциплинарная команда должна включать ревматолога, акушера, гинеколога, нефролога, кардиолога и неонатолога.

Ведение пациентки с СКВ должно включать эффективную оценку риска возможности беременности и стратификацию с последующей индивидуальной программой прегестационного ведения пациентки с целью подготовки к будущей беременности. Своевременное выявление обострений и осложнений (медицинских и/или акушерских) является ведущей прерогативой ведения беременности у пациенток с СКВ с привлечением соответствующих специалистов-практиков. Ведение родов у таких пациентов основано на составлении индивидуального постнатального плана, включая обследование новорожденного, и последующее наблюдение за его ревматологическим анамнезом.

Целью нашей работы стал обзор литературы, связанной с ведением пациенток с СКВ ревматологами, акушер-гинекологами в интранатальный и послеродовой периоды.

Интранатальный период: ведение родов. Исследование, проведенное в 2008 году в США, включающее 13 000 родов у женщин с диагнозом СКВ, показало, что у пациенток с СКВ в 17-20 раз повышается риск материнской смертности, составляя 0,32% во всех беременностях у пациентов с СКВ. Однако следует отметить, что, эти уровни смертности будучи выше, чем у здоровых беременных женщин, на самом деле в несколько раз ниже, чем годовая смертность у небеременных пациентов с СКВ (0,8% -3,2%) [3].

Женщины с СКВ в фазе ремиссии без поражения жизненноважных органов или женщины с дискоидной формой красной волчанкой, могут иметь физиологические роды что, сопоставимо с результатами здорового населения [3].

Женщины с СКВ имеют более высокий риск развития преждевременных родов, которые могут развиваться спонтанно или быть ятрогенным из-за тяжелого обострения СКВ, ПЭ, ОВР плода [4]. Во время преждевременных родов с плодом в головном или ягодичном предлежании может быть использовано спонтанное вагинальное родоразрешение, а при любых осложнениях во время родов - кесарево сечения, но следует учитывать, что кесарево сечение является дополнительным фактором риска развития ВТЭ, кровотечений и инфекций по сравнению с родами через влагалища. Следовательно, кесарево сечение необходимо проводить только по акушерским показаниям (материнская и / или эмбриональная патология) [5,6].

Интранатальный период: медикаментозная терапия. Если возраст плода во время родов 24-34 недели беременности, две внутримышечные инъекции стероидов (бетаметазон или дексаметазон) следует назначить беременной женщине для созревания легких плода, в идеале >24 часа, но <7 дней до родов [7], вне зависимости от приема стероидов женщиной во время беременности, поскольку преднизолон поступает в кровоток плода в минимальных количествах (10% материнской дозы) из-за метаболизма плаценты [8].

Если женщина принимает длительно действующие оральные стероиды, ей потребуется внутривенный гидрокортизон, чтобы покрыть физиологический стресс во время родов. Идеальные режимы неопределенны: назначают внутривенно гидрокортизон 50-100 мг каждые 8 часов (50 мг, если пациентка принимает 7,5 - 20 мг преднизолона, 100 мг при приеме >20 мг преднизолона) [6].

Если гестационный возраст составляет < 32 недель, есть данные о том, что магния сульфат может иметь нейропротективное действие для плода (кроме того магния сульфат может быть назначен женщинам с преэклампсией для предотвращения эклампсии) [5, 7].

Женщины, получающие стандартные профилактические (один раз в день) дозы низкомолекулярный гепарин (НМГ), должны прекратить его при начале естественной родовой деятельности или в ночь перед стимулированными родами или запланированным кесаревым сечением. Региональная анестезия (эпидуральная или спинальная) может быть проведена через 12 часов после последней дозы НМГ. Женщины, получающие высокую дозу НМГ профилактическую или терапевтическую (дважды в день), должны прекратить введение антикоагулянтов при начале спонтанных родов или за 24 часа до стимулированных родов или кесарева сечения. Региональная анестезия возможна через 24 часа после последней дозы НМГ.

Альтернативные варианты анальгезии, возможны для пациентов, которые обращаются с просьбой о дополнительном облегчении боли и не находятся в безопасном временном интервале после НМГ для региональной анестезии. НМГ можно возобновить через 4 часа после инъекции спинного мозга или после удаления эпидурального катетера при условии, что женщина стабилизирована гемодинамически. Эпидуральный катетер следует удалить через 12 часов после самой последней инъекции НМГ [6].

Послеродовой период: обострение, другие риски и последующие действия. Считалось, что послеродовой период (0-6 недели после родов) является периодом высокого риска обострения волчанки [9]; хотя некоторые группы обнаружили, что после беременности заболеваемость снижается [10]. Из семи предполагаемых сравнительных исследований, оценивающих обострения во время беременности и после родов, три показали повышенный риск; четыре – нет [11].

Женщины, принимающие гидроксихлорохин (ГХХ,) азатиоприон (АЗА) и/или стероиды для иммуносупрессии во время беременности, должны быть осведомлены, что эти лекарства безопасны для грудного вскармливания и их прием необходимо продолжать.

В послеродовом периоде необходимо назначить роженице удвоенную от обычной дозы преднизолона в течение 2-3 дней, если она имела длительные или сложные роды, затем следует вернуться к обычной дозе. Перед выпиской из родильного дома женщина должна быть осмотрена не только акушером-гинекологом, но и ревматологом, с последующим ведением амбулаторно в течение 4-6 недель после родов, в зависимости от антенатальных осложнений или осложнений в послеродовом периоде и наличия факторов риска для развития осложнений. Необходимо провести тщательный сбор жалоб, анамнеза, физический осмотр, кровяное давление, анализ крови и мочи, исследование функции печени и почек, маркеров активности (скорость седиментации эритроцитов, С-реактивный белок, анти-dsDNA и комплемент).

Следует также учитывать акушерский анамнез женщины. Недавнее исследование, проведенное среди 3 977 рожавших женщин с СКВ в Швеции, показало, что пациентки с неблагоприятными результатами беременности, связанных с материнско-плацентарным синдромом (артериальная гипертензия и ее осложнения, отслойка плаценты и/или мертворождение) имеют повышенный риск и более быстрое развитие сердечно-сосудистых событий (заболевания коронарных артерий, инсульт, заболевания периферических сосудов и / или смерть от сердечно-сосудистых причин) в течение жизни по сравнению с женщинами, у которых была неосложненная беременность. Риск был удвоен у женщин с СКВ и материнско-плацентарным синдромом, которые родили ребенка ранее 34-й недели беременности [12].

Послеродовой период также является периодом повышенного риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Все женщины, получавшие до родов НМГ, должны продолжать лечение в течение 6 недель после родов, в разовой дозе. Все женщины должны пройти оценку риска ВТЭ после родов: многим может потребоваться 10-дневный курс НМГ по акушерским или другим причинам (факторы риска включают возраст, антифосфолипидный синдром, кесарево сечение, послеродовое кровотечение); риски в послеродовом периоде выше, чем в антенатальном [13].

Женщины с ВТЭ в анамнезе нуждаются в долгосрочной антикоагуляции: НМГ нужно сменить на варфарин или новые оральные антикоагулянты, когда риск кровотечения уменьшается, как правило, на 5-й день -7 после родов [14].

Послеродовая проблема: контрацепция. В дополнение к консультации ревматолога и / или акушера, женщина должна быть осмотрена вместе с ребенком на 6 неделе у семейного врача. Необходим полный клинический осмотр, исследование шейки матки, обсуждение контрацепции, осмотр ребенка.

Послеродовое консультирование и обсуждение методов контрацепции особенно важно у пациентов с СКВ (и всех пациентов с хроническими заболеваниями), поскольку запланированная беременность связана с меньшим количеством осложнений и более высокими показателями положительных исходов беременности [9].

Барьерные методы (презерватив, женский презерватив, диафрагма, колпачок, губка) удобны и доступны, однако имеют высокие риски неудач - 15% -32%. Презервативы и женские презервативы также защищают от инфекций, передаваемых половым путем [15].

Внутриматочные противозачаточные устройства являются чрезвычайно эффективными методами контрацепции и не несут дополнительных рисков ВТЭ. Но увеличивают менструальные кровотечения, поэтому не подходят для женщин, принимающим НОАК, варфарин или НМГ [16].

Гормональные методы могут быть разделены на те, которые содержат эстроген и прогестоген (комбинированные пероральные противозачаточные таблетки [КППТ], контрацептивный пластырь и противозачаточное кольцо) и методы, основанные только на прогестогене (прогестерон содержащие таблетки, имплантат, инъекция Depo-Provera и внутриматочная система Mirena [МВС]). Эстроген-содержащие контрацептивы повышают риск ВТЭ у женщины, поэтому они противопоказаны женщинам с аФЛ-АТ или АФС, средней и тяжелой активной СКВ (включая люпус нефрит), гипертонией, курением, ожирением или предыдущим ВТЭ [17].

Женщины со стабильным и/или низкоактивным заболеванием могут использовать КППТ, обзор 14 исследований, включая два рандомизированных контролируемых исследования, показал, что комбинированное использование оральных контрацептивов не приводит к увеличению количества обострений заболевания или увеличению активности у женщин с неактивной или стабильной СКВ [18, 19].

Депо-Провера, прогестогенные субдермальные имплантаты и МВС - это методы обратимого контрацептивного лечения длительного действия, которые являются надежными (частота неудач - 1%), менее зависимыми от соблюдения пациентом и длятся от 3 месяцев до 3 и 5 лет соответственно. МВС также уменьшает менструальную кровопотерю. Таблетки, содержащие только прогестоген, эффективны, если их принимать правильно, но имеют более узкое окно соответствия, чем КППТ. Методы, основанные только на прогестагенах, безопасны для женщин, которым противопоказаны эстрогены, в том числе с ВТЭ и гипертонией, поскольку они не повышают риск ВТЭ. Их побочное действие - обратимое снижение плотности костной ткани [20].

Выводы. Женщины с СКВ, особенно с ассоциированным волчаночным нефритом или АФС, подвергаются повышенному риску неблагоприятных исходов беременности. Ведение таких пациенток должно координироваться акушерами и ревматологами, обладающими опытом ведения беременных пациенток с высоким риском. Поддержка ремиссии и лечение обострений – ведущая задача врача. Все врачи, принимающие участие в лечении СКВ, должны поддерживать диалог с пациенткой, оповещая ее о рисках, возможных осложнениях, обсуждая с женщинами риски/необходимость/польза от использования лекарственных препаратов во время беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rahman A, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358(9):929–939.
2. Hahn B, McMahon M, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(6):797–808. doi: 10.1002/acr.21664.
3. Clowse M, Jamison M, Myers E, James A. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(2):127. e121–e126.
4. Gøtestam Skorpen C., Lydresen S., Gilboe I-M. et al Disease activity during pregnancy and the first year postpartum in women with systemic lupus erythematosus *Arthritis Care Res* 2016b; DOI: 10.1002/acr.23102. <https://doi.org/10.1002/acr.23102>.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Magnesium sulphate to prevent cerebral palsy following preterm birth. London RCOG: Scientific Impact Paper No. 29; 2011.
6. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No. 37a London: RCOG; 2015.
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Green-top Guideline No. 7. London: RCOG; 2010.
8. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):209.
9. Ateka-Barrutia O, Nelson-Piercy C. Connective tissue disease in pregnancy. *Clin Med.* 2013;13(6):580–584.
10. Andrade R, McGwin GJ, Alarcon G, et al. Predictors of post-partum damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (XXXVIII). *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(11):1380–1384.
11. Baer A, Witter F, Petri M. Lupus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(10):639–653.
12. Singh A, Chowdhary V. Pregnancy-related issues in women with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(2):172–181. doi: 10.1111/1756-185X.12524.
13. Soh M, Dib F, Nelson-Piercy C, Westgren M, McCowan L, Pasupa- thy D. Maternal-placental syndrome and future risk of accelerated cardiovascular events in Parous Swedish women with systemic lupus erythematosus - a population-based retrospective cohort study with time-to-event analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(7):1235–1242.

14. Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, et al. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):1927-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.033894.
15. Wiles K, Nelson-Piercy C. Chapter 293: Contraception in patients with kidney disease. In: Turner N, Lameire N, Goldsmith D, Winearls C, Himmelfarb J, Remuzzi G, eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 4th ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2016:2530–2536.
16. Clowse M. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(3):373–385. doi: 10.1016/j.ajog.2008.03.012
17. FSRH (Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare). UK Medical Eligibility Criteria (UKMEC) for contraceptive use. London FSRH; 2016.
18. Culwell K, Curtis K, del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009;114(2 Pt 1):341–353. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181ae9c64.
19. Petri M, Kim M, Kalunian K, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353(24): 2550–2558.
20. de Jesus G, de Jesus N, Levy R, Klumb E. The use of angiogenic and antiangiogenic factors in the differential diagnosis of pre-eclampsia, antiphospholipid syndrome nephropathy and lupus nephritis. *Lupus*. 2014;23(12):1299–1301. doi: 10.1177/0961203314529172.