

СТАН ЗДОРОВ'Я НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ МАТЕРІВ З СИСТЕМНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Тетяна Мавропуло

Перелік нозологічних форм, які входять до групи системних захворювань сполучної тканини, змінюється. Сучасна класифікація відносить до системних захворювань сполучної тканини і первинний антифосфоліпідний синдром, системні васкуліти. До цієї групи раніше включали ревматизм і ревматоїдний артрит.

У публікаціях, присвячених проблемам вагітності, найчастіше мова йде про системний червоний вовчак, склеродермію, дерматоміозити, синдром Шегрена, антифосфоліпідний синдром, ювенільний ревматоїдний артрит [1–3].

Понад 30% пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини (СЗСТ) становлять жінки репродуктивного віку. І число вагітних жінок із такими захворюваннями збільшується [1].

Протягом тривалого часу жінкам, особливо з системним червоним вовчаком, було рекомендовано уникати вагітності, враховуючи можливість негативного впливу на вагітність та стан плода, загрози загострення захворювання і відсутність доказів безпечності лікування. Проте завдяки сучасним підходам до лікування цих хвороб, результати вагітності у жінок із такою патологією покращилися [1, 2, 4].

Можливість виявлення предикторів вагітностей із високим ризиком дозволяє використовувати індивідуальний підхід. Акцент на консультуванні до зачаття і жорсткий контроль захворювань в місяці, що передують зачаттю, є важливими компонентами нової ери у веденні вагітних із СЗСТ [4]. Важливим є визнання того, що основним ризиком для матері і дитини є саме неліковане під час вагітності СЗСТ. Доведена важливість продовження прийому ліків, які запобігають активному захворюванню і не завдають шкоди дитині протягом всієї вагітності [1, 2, 4].

Системні захворювання сполучної тканини (інші терміни – дифузні захворювання сполучної тканини, аутоімунні захворювання сполучної тканини, раніше – колагенози) – особлива група хвороб, при яких спостерігається генералізоване ураження сполучної тканини, що проявляється залученням різних органів і систем з розвитком запалення, аутоімунних та імунокомплексних процесів, а також надмірного фіброзування

У 2014 році японські дослідники опублікували результати спостереження за станом здоров'я 40 новонароджених дітей від 38 матерів із СЗСТ (20 дітей з системним червоним вовчаком, 10 з ревматоїдним артритом, 6 з антифосфоліпідним синдромом, 6 з синдромом Шегрена, 4 з склеродермією, 1 зі змішаним захворюванням сполучної тканини та 1 з дерматоміозитом). 20 матерів мали антинуклеарні антитіла анти-SSA/Ro (підвид антинуклеарних антитіл до рибонуклеопротеїнів, розташованих у цитоплазмі і ядрі клітини), 5 мали анти-La/SS-B (різновид антитіл до нуклеоцитоплазматичного комплексу, зв'язаного з РНК полімерази III), а 4 мали антитіла до RNP (комплексу рибонуклеопротеїнів). 22 вагітні (57,9%) лікувалися пероральними глюкокортикоїдами під час вагітності. Чотири вагітні з системним червоним вовчаком використовували імунопрепарати (циклоспорин [n=2], такролімус [n=2]). 7 із 38 вагітних (18,7%) народили за допомогою екстреного кесарського розтину. Середній гестаційний вік при народженні становив 36^{3/7} тижнів (23^{6/7}–41^{1/7} тижнів). 17 з 40 дітей (42,5%) народились шляхом передчасних пологів. 4 дитини з 23 доношених новонароджених відповідали критеріям малих для гестаційного віку. При застосуванні глюкокортикоїдів під час вагітності спостерігалися достовірно вища частота передчасних пологів та кількість малих для гестаційного віку новонароджених (p<0,05). Аутоантитіла були виявлені у 18 не-

мовлят (анти-Ro/SS-A [18/20; 90%] і анти-La/SS-B [3/5; 80%]). Одна дитина мала вроджену повну блокаду серця (не діагностувались вроджені блокади серця у дітей, які народилися у матерів, лікованих глюкокортикоїдами під час вагітності). Шкірні висипання, тромбоцитопенія і гіпертрансаміназемія (АЛТ >35 од/л) виявлялися після виписки з лікарні у 1, 3 і 4 дітей відповідно. Використання глюкокортикоїдів або невикористання не впливало на частоту виявлення аутоантитіл і симптомів у дітей. Автори зробили висновок, що необхідні подальші дослідження, щоб краще зрозуміти, як активність аутоімунних захворювань матерів впливає на плід і новонароджених [5].

Тож сучасний стан проблеми здоров'я дітей, народженими матерями з СЗСТ, розуміння діапазону терапевтичних підходів, доступних для використання під час вагітності, вимагають знання можливих клінічних проявів патології у новонароджених дітей.

У таблиці 1 представлені дані щодо частоти несприятливих наслідків для вагітності і здоров'я дитини та предикторів підвищеного ризику при різних СЗСТ [3, 4].

Як зазначається, активне захворювання під час вагітності за відсутності лікування збільшує ризик несприятливих наслідків вагітності. Тому практичного значення набуває питання можливого впливу на плід і новонародженого препаратів, які можуть використовуватись для лі-



кування системних захворювань сполучної тканини під час вагітності (таблиця 2).

Синдром неонатальної вовчанки (СНВ) – це захворювання, викликане пасивним перенесенням аутоантитіл від матері до плода під час вагітності. Ці антитіла (до рибонуклеарних білків анти-SSA-Ro і анти-SSB-La) найчастіше виявляються у жінок з захворюваннями, такими як СЧВ, синдром Шегрена, змішані захворювання сполучної тканини і ревматоїдний артрит. Наявність антитіл є обов'язковою, але недостатньою, для того щоб викликати захворювання [23–26].

Основна захворюваність і смертність, пов'язані з СНВ, обумовлені вродженою блокадою серця (ВБС) внаслідок запальних і фіброзних змін тканини AV-вузла, та більш

важких ускладнень, що включають ендокардіальний фіброеластоз і дилатаційну кардіоміопатію, які можуть розвиватися навіть за відсутності порушень провідності. Тимчасовими ознаками синдрому є характерний висип, печінкові та гематологічні порушення. У деяких дітей також можуть бути ушкодження селезінки, ознаки неврологічної дисфункції [4, 23].

Приблизно половина матерів новонароджених з СНВ були здоровими під час пологів і не мали ознак СЧВ або інших СЗСТ, але ці захворювання виявляли у них в наступному при спостереженні протягом досить тривалого періоду [23].

Ризик розвитку СНВ або вродженої блокади серця у немовляти серопозитивної жінки, у якої раніше не було дітей з СНВ або вродженою

блокадою серця, становить менше 1%, тоді як ризик для немовляти матері, у якої була хвора дитина, становить приблизно 15–25% [23].

Шкірні ураження зустрічаються приблизно у 70–90% пацієнтів з СНВ. Можуть мати вигляд: кільцевих еритематозних пляшок (50%), які з'являються переважно на шкірі голови, шиї, обличчі (періорбітально) або на тулубі і кінцівках; еритематозних плям (91,7%). Можуть мати десквамативний характер, вид виразки, телангіектазій, атрофічних уражень, петехій, дільниць диспігментації. Залишкові зміни для цих поразок не характерні [23].

У двох третин пацієнтів шкірні симптоми є при народженні, а у решти з'являються протягом перших 2–5 місяців життя. У деяких дітей сонячне опромінення прискорює

висип. Висипи зазвичай зникають тоді, коли материнські антитіла вже не виявляються у крові дитини (приблизно на шостому місяці життя) [23–26].

Залучення серця до патологічного процесу має місце приблизно у 65%

пацієнтів з СНВ, причому частота ВБС складає 15–30% і частіше вражає дівчаток. Серцеві блокади зазвичай розвиваються внутрішньоутробно між 18 і 20 тижнями вагітності.

Матері з первинним синдромом Шегрена або недиференційо-

ваним аутоімунним синдромом мають більший ризик народити дитину з ВБС [23, 26–29].

Ознаки ураження серця відзначаються при фізикальному огляді народженого, або можуть бути виявлені за допомогою УЗД в утробі ма-

Табл. 1. Частота несприятливих наслідків для вагітності і здоров'я дитини при різних СЗСТ

(за Marder W, Littlejohn EA, Somers EC. *Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(1):63-80. Тумова І. П., Достанко Н. Ю., Григорчук І. П., *Системные заболевания соединительной ткани и беременность /Здравоохранение.* –2016.–№4.–С.33–42.)

Захворювання	Частота несприятливих наслідків	Предиктори підвищеного ризику
Системний червоний вовчак (СЧВ)	Більш ніж на 45% збільшується ризик антенатальної загибелі плода при розвитку СЧВ під час вагітності. Загальні втрати вагітності складають 17–50%. Передчасні пологи складають 19–54% (4–7% у загальній популяції). Затримка внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР) і народження дітей з малою масою реєструється при 9–35% вагітностей. Можливий розвиток синдрому неонатального вовчаку, пов'язаний з трансплацентарним переносом материнських аутоантитіл	Незалежними предикторами підвищеного ризику несприятливого перебігу вагітності, включаючи прееклампсію, недоношеність, ЗВУР і загибель плода, є: <ul style="list-style-type: none"> висока активність захворювання під час зачаття або в місяці, що передують зачаттю (до зачаття необхідний шестимісячний термін неактивного перебігу і відсутності загострень захворювання); відсутність контролю захворювання протягом всієї вагітності, вовчанковий нефрит в активній стадії (поліпшення результатів спостерігалось у матерів з СЧВ, які лікувались з використанням гідроксихлорохіну) [6]. наявність антитіл до ядерних антигенів в крові жінки, антифосфоліпідний синдром (найгірший прогноз при циркуляції антитіл до фосфоліпідів (кардіоліпіну) і вовчакового антикоагулянта)
Системний склероз (або склеродермія)	Підвищений ризик гіпертонічної хвороби вагітності, прееклампсії, передчасних пологів (14–29%), ЗВУР і малої ваги при народженні	Слід застерігати від вагітності, якщо є серйозне пошкодження органу-мішені [7]
Дерматоміозит	Дані про перебіг вагітності поодинокі, оскільки маніфестація захворювання зазвичай відбувається після репродуктивного віку. Прогноз для новонародженого в цілому добрий, існує невеликий ризик передчасних пологів та ЗВУР [8]	Активність захворювання, особливо на ранніх термінах вагітності, скоріше за все, пов'язана з несприятливими наслідками, тоді як лікування захворювання під час вагітності буде корисним [8]
Синдром Шегрена	Може бути пов'язаний з більш малою масою тіла дітей при народженні, більш частими пологами шляхом кесаревого розтину [9]. Вагітність з народженням дитини з ознаками неонатального вовчаку, може бути самим раннім проявом синдрому Шегрена, асоційованого з антитілами проти Ro/La (IgG-антитіла проти ядерних SS-A(Ro) і SS-b(La) у сироватці крові) [10]	Скринінг на наявність неонатального вовчаку необхідний при веденні вагітності у пацієнтів з первинними або вторинним синдромом Шегрена і антитілами проти Ro/La
Антифосфоліпідний синдром (АФС) - набута аутоімунна тромбофілія, яка характеризується венозним чи артеріальним тромбозом і/або ускладненнями вагітності за наявності позитивного рівня антифосфоліпідних антитіл (вовчаковий антикоагулянт, антикардіоліпінові IgG і IgM і анти-β2-глікопротеїн I)	Акушерський АФС визначається будь-яким з наступних негативних наслідків вагітності: 1) незрозуміла повторна втрата вагітності до 10-го тижня; 2) незрозуміла смерть плода в терміні ≥10 тижнів вагітності; 3) передчасні пологи до 24 тижнів вагітності внаслідок гестозу або плацентарної недостатності [11]. Навіть при використанні сучасних методів лікування близько 30% вагітностей з АФС закінчуються втратою плода [13]. Інші ускладнення -катастрофічний АФС, тромбоз, синдром HELLP (гемоліз, підвищений рівень ферментів печінки, низький рівень тромбоцитів), ЗВУР, дистрес плода, передчасний розрив оболонок,тромбоцитопенія	Вовчаковий антикоагулянт, є первинним предиктором несприятливих наслідків вагітності у жінок як з СЧВ, так і без неї. 39% жінок мали несприятливі наслідки вагітності порівняно з 3% тих, хто не мав вовчакового антикоагулянта (незрозуміла загибель плода після 12 тижнів вагітності, передчасні пологи до 34 тижнів через гестаційну гіпертензію, прееклампсія або плацентарна недостатність, вага дитини при народженні <5-го процентиля, неонатальна смерть перед випискою, пов'язана з ускладненнями недоношеності) [12]
Ревматоїдний артрит (РА)	Вищі рівні активності захворювання в третьому триместрі незалежно пов'язані з малою масою тіла дитини при народженні [14]	Використання преднізону під час вагітності пов'язано з більш ранніми пологами (ефекту від дози не спостерігалось) [14]

тері. Рекомендації щодо ранньої неінвазивної діагностики ВБС включають ехокардіографію плода, що починається між 16–18 тижнями і проводиться щотижня до 26 тижня вагітності. Порушення серцевого ритму і порушення провідності можуть спостерігатися в різних формах, проявляються синусовою брадикардією, подовженням інтервалу QT, нерегулярністю ритму. Діагностуються повна або неповна серцева блокада. Можливі розвиток ендокардіального фіброеластозу, дилатаційної кардіоміопатії, серцевої недостатності [23, 26–29].

Залучення до патологічного процесу гепатобіліарної системи зустрічається приблизно у 15–25% випадків і зазвичай супроводжується безсимптомним підвищенням

амінотрансфераз, холестазом або гепатомегалією [23–26].

Гематологічні порушення при СНВ (наприклад, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія) зустрічаються в 20% випадків і можуть виникнути в перші 2 тижні життя. Гематологічні симптоми можуть варіюватися від доброякісних до важких і, як правило, зникають до кінця другого місяця в міру метаболізму материнських антитіл [23–26].

При СНВ можуть виявлятися гідрота/або макроцефалія. За допомогою нейровізуалізації реєстрували аномалії білої речовини, кальцифікати базальних гангліїв, внутрішньочерепні крововиливи [23]

Може також спостерігатися пневмоніт, який виявляється як тахіпное

або тахікардія. Описана хондродисплазія, пов'язана з СНВ [23].

Основною терапевтичною проблемою є вроджена блокада серця (ВБС). Ефективність варіантів лікування ВБС у внутрішньоутробному періоді суперечлива. Серед дітей, що народилися з ВБС, загальний рівень смертності становив 20%, трирічна виживаність – 79%, а потреба у кардіостимуляторі – 64% [23].

Незважаючи на тимчасовий характер інших клінічних проявів СНВ, доки аутоантитіла будуть циркулювати в крові немовлят, необхідне ретельне педіатричне спостереження.

Перелік літератури на сайті extempore.info



Табл. 2. Можливий вплив на плід і новонародженого препаратів, які можуть використовуватись для лікування СЗСТ під час вагітності

(за Marder W, Littlejohn EA, Somers EC. *Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016;30(1):63-80.*)

Нестероїдні протизапальні засоби	Немає жодних свідчень збільшення вроджених вад розвитку, пов'язаних з застосуванням неселективних інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ) протягом першого і другого триместрів вагітності. Однак селективних інгібіторів ЦОГ II слід уникати при вагітності. За винятком низьких доз аспірину, нестероїдні протизапальні засоби не слід використовувати у третьому триместрі через ризик передчасного закриття артеріальної протоки [15]
Глюкокортикоїди (ГК)	Фторовані ГК (дексаметазон, бетаметазон) проникають через плаценту і можуть бути показані для лікування плода, включаючи розвиток легень у недоношених. Нефторовані ГК (преднізон, преднізолон) проникають через плаценту з набагато меншою швидкістю. Преднізон і преднізолон у дозах ≤20 мг вважаються безпечними для лікування протягом всієї вагітності. Використання ГК протягом першого триместру збільшує ризик утворення ущелини піднебіння у дитини у 2–3 рази [16]. Використання ГК на більш пізніх термінах вагітності підвищує ризик передчасного розриву плодкових оболонок, а високі або пролонговані дози – ризик розвитку надниркової недостатності у новонародженого [15]
Противомаларійні препарати (гідроксихлорохін і хлорохін)	Протималарійні препарати, такі як хлорохін та гідроксихлорохін, використовуються в якості монотерапії або в поєднанні з іншими імунодепресантами для лікування багатьох СЗСТ, найчастіше СЧВ. Хоча гідроксихлорохін знаходять у плівковій крові і грудному молоці, але у більш низьких концентраціях, ніж у материнській крові. Немає підвищеного ризику вроджених дефектів, порушень зору, слуху, росту або розвитку у потомства матерів, які отримували цей препарат [18]. Немає жодних доказів того, що хлорохін небезпечно використовувати при вагітності та годуванні груддю
Імуносупресивні препарати	Сульфасалазин. Не було виявлено збільшення ризику вроджених вад розвитку, пов'язаних з його використанням під час вагітності. Так як сульфасалазин пригнічує всмоктування і метаболізм фолієвої кислоти, існує ризик дефектів нервової трубки плода при прийомі препарату протягом перших двох місяців вагітності [19]. Рекомендують обмежити грудне вигодовування при прийомі сульфасалазина вважаючи на потенційні ефекти активних компонентів препарату у дітей з дефіцитом G6PD, у недоношених дітей і дітей з ризиком гіпербілірубінемії [20]. Азатіоприн. При використанні препарату потенційні побічні ефекти у новонародженого можуть включати скороминущу гіпогаммаглобулінемію і панцитопенію, які нормалізуються протягом 10 тижнів після народження та ризик неонатальної інфекції і затримки розвитку. Такролімус та циклоспорин не збільшують ризик вад розвитку плоду або несприятливих наслідків вагітності. Циклофосфамід відомий тератогенними властивостями. Він протипоказаний у першому триместрі вагітності, а використання його на більш пізніх стадіях вагітності має бути ретельно продумане
Біопрепарати (інгібітори фактора некрозу пухлини)	Частота вад розвитку плоду при використанні цих препаратів аналогічна очікуваній у загальній популяції. Інфліксимаб і адаліумаб виявлялися у крові немовлят протягом 6 місяців [21]. Протягом цього часу є підвищеним ризик розвитку інфекцій і реакцій на вакцинацію. Британські рекомендації пропонують уникати застосування живих вакцин у дітей до семимісячного віку, коли ці препарати використовуються під час вагітності (після 16 тижнів для інфліксимаба і після II триместру для етанерцепта і адаліумаба) [22]