СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА, БЕРЕМЕННОСТЬ. ТРОМБОЗ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ

Памфамиров Ю.К.[1], Романенко Н.М.[2], Демченко Д.В.[3]
Email: Pamfamirov629@scientifictext.ru

[1]Памфамиров Юрий Константинович - кандидат медицинских наук, доцент;
[2]Романенко Нина Михайловна - доктор медицинских наук, доцент;
[3]Демченко Дарья Викторовна – студент,
кафедра акушерства и гинекологии № 1,
Медицинская академия им. С.И. Георгиевского
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского,
г. Симферополь

Аннотация: *представлен литературный обзор влияния беременности на течение системной красной волчанки (СКВ). Частота обострения СКВ варьируется от 43 до 59%, возникают такие осложнения как миокардит, почечная недостаточность, преэклампсия, плацентарная дисфункция, материнская смертность. Гестационный процесс под влиянием СКВ осложняется высокой частотой преждевременных родов до 44%, антифосфолипидным синдромом (АФС) 3-4%, HELLP-синдромом, эклампсией, отслойкой плаценты, тромбозом различной локализации. Приведено собственное клиническое наблюдение течения СКВ на фоне беременности.*
Ключевые слова: *системная красная волчанка, беременность, тромбоз мезентеральных сосудов, некроз сегмента тонкого кишечника, резекция тонкого кишечника.*

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, PREGNANCY. VASCULAR MESENTERIC THROMBOSIS

Pamfamirov Yu.K.[1], Romanenko N.M.[2], Demchenko D.V.[3]

[1]Pamfamirov Yuri Konstantinovich - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor;
[2]Romanenko Nina Mikhailovna - Doctor of Medical Sciences, Associate Professor;
[3]Demchenko Darya Viktorovna - student of the Medical Academy,
DEPARTMENT OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY № 1,
MEDICAL ACADEMY OF S.I. GEORGIEVSKIY, CRIMEAN FEDERAL UNIVERSITY OF V.I. VERNADSKY, SIMFEROPOL

Abstract: *a literature review of the pregnancy effect on systemic lupus erythematosus (SLE) is presented. The frequency of exacerbation of SLE varies from 43 to 59%, such aggravations as myocarditis, renal insufficiency, preeclampsia, placental dysfunction, maternal mortality may occur. The gestational process under the influence of SLE is aggravated by a high incidence of premature birth up to 44%, antiphospholipid syndrome (APS) 3-4%, HELLP syndrome, eclampsia, placental abruption, thrombosis of various locations. The authors provide their own clinical observation of the SLE course during pregnancy.*
Keywords: *systemic lupus erythematosus, pregnancy, vascular mesenteric thrombosis, necrosis of the small intestine segment, resection of the small intestine.*

УДК: 616.5-002.525.2-055.26:616.151.5

Системная красная волчанка (СКВ) - это аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани, характеризующиеся гиперпродукцией аутоантител различной специфичности с развитием иммунно-воспалительного повреждения тканей внутренних органов. Заболевание повреждает преимущественно молодых женщин и чаще развивается в репродуктивном возрасте, во время беременности и в послеродовом периоде. Частота СКВ, как считает Clowse M.E. и соавторы (2008 год) [1], при гестации составляет 1 случай на 1500 – 3000 беременностей. Если в 50 – 60-ые годы двадцатого столетия пятилетняя выживаемость больных составляла 50-60 % , то к 2000 году – 10 – летняя выживаемость достигла 80-90 %. Улучшение этого показателя кроется в совершенствовании терапии больных СКВ глюкокортикоидами, цитостатическими препаратами (циклофосфаном) и внедрением в практику иммунологических методов исследования [2, 3].

В настоящее время СКВ рассматривается как полиэтиологическое заболевание. В его развитии предполагается участие вирусной или бактериальной инфекции, а также генетических, эндокринных факторов и факторов внешней среды, прием некоторых лекарственных препаратов и др.

Все звенья патогенеза связаны с активацией В-клеток и усилением выработки аутоантител, прежде всего к двуспиральной ДНК с последующим формированием иммунных комплексов и повреждением тканей [4]. Одним из механизмов реализации эффекта аутоантитет состоит в их цитотоксическом

действии. Следующий 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. Не исключено, что патогенетический механизм реализуется через врожденные или индуцированные ферменты апоптоза.

Проблемы СКВ и беременность многоплановые, они включают влияние беременности на течение СКВ, а также влияние данного заболевания на течение гестационного процесса, родов и исхода беременности.

СКВ - гетерогенное заболевание, характеризующееся многообразием клинических проявлений, что в определенной степени обусловлено многообразием аутоантител, выявляемых при СКВ. Различают следующие клинико-иммунологические варианты СКВ (таблица 1).

Таблица 1. Рабочая классификация СКВ (В.А. Насонова, 1972, 1986)

Характер течения болезни	**Фаза и степень активности процесса**	**Клинико-морфологическая характеристика поражений**
Острое Подострое Хроническое: • рецидивирующий полиартрит или серозит; • синдром дискоидной волчанки; • синдром Рейно; • синдром Верльгофа; • эпилептиформный синдром.	Активная фаза: • высокая (3 ст.), • умеренная (2ст.), • минимальная(1ст.). Неактивная фаза **(**ремиссия**).**	• кожи: «бабочка», экссудативная эритема, дискоидная волчанка, капилляриты, пурпура и др.; • суставов: артралгии, полиартрит; • серозных оболочек: полисерозит (плеврит, перикардит, перивисцерит) выпотной, сухой, адгезивный; • сердца: миокардит, эндокардит, недостаточность митрального клапана, миокардиодистрофия • легких: пневмонит, пневмосклероз; • почек: диффузный гломерулонефрит; • нервной системы: энцефалоневрит, полиневрит, менингоэнцефало-полирадикулоневрит.

Среди гематологических изменений при СКВ отмечаются анемия, лейкопения со сдвигом лейкоцитарной формулы влево вплоть до промиелоцитов, тромбоцитопения, увеличение уровня С-реактивного белка, фибриногена, α2 - и γ-глобулинов. СКВ характеризуется изменением общего иммунного 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 CD4+Т клеток, В-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), уровня иммуноглобулинов и иммунных комплексов, гиперпродукции интерлейкинов (IL)-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли (TNF)-α, растворимого рецептора IL- 2.

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. Диагноз СКВ устанавливают на основании клинических признаков, и подтверждается он иммунологическими тестами. Публикации, посвященные изучению влияния беременности на течение СКВ неоднозначны. Приводятся данные о повышении частоты и увеличения тяжести обострений заболевания, характеризующиеся бурным вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов, а также о возможности летальной активации СКВ в ходе беременности [5, 6]. Приведенные выше осложнения связаны с присущими СКВ иммунологическими механизмами, нарушениями эстрогенового метаболизма, коагулопатиями, тромбоцитопатиями. Частота обострений СКВ при беременности варьирует от 43 до 59% [7]. Всеми авторами признано, что возможность нарастания активности СКВ и ее неблагоприятного течения в ходе беременности увеличивается при имеющихся до зачатия повреждений почек, легких, сердца, центральной нервной системы. Активность и её нарастание при беременности чаще всего проявляется

кожно-слизистыми и суставными синдромами, а у пациенток с люпус-нефритом в анамнезе возможно обострение нефрита [8,9]. Примерно у 7% беременных с СКВ возникают осложнения, непосредственно угрожающие жизни матери и плода: миокардит, почечная недостаточность, преэклампсия, плацентарная дисфункция. Материнская смертность при этом равна 2-3% [10]. 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 месяца после родоразрешения или искусственного прерывания беременности [11].

Показаниями к пролонгированию беременности являются клиническая ремиссия СКВ не менее 6 месяцев до наступления беременности, отсутствие симптомов функциональной недостаточности какого-либо органа или системы, минимальная иммунологическая активность заболевания. При наличии клинических и серологических признаков активности СКВ течение беременности и ее исход менее благоприятен. В случаях тяжелой почечной, сердечной, легочной недостаточности у пациенток с СКВ терапевтическим мероприятием является прерывание беременности [4, 12].

СКВ неблагоприятно влияет на течение и исход беременности, развитие плода. T. Diniz-da-Costa и соавт. (2012) [13] считают, что беременность у пациенток с СКВ ассоциируется с материнскими, акушерскими и плодовыми осложнениями. Негативное влияние на течение беременности оказывает поражение ЦНС, гипертензия, гипокомплементемия. Частота преждевременных родов у больных СКВ варьирует от 19 до 44%, при этом наблюдаются осложнения со стороны плода – задержка внутриутробного развития, недоношенность [14] Прогностически неблагоприятным для исхода беременности является СКВ с люпус – нефритом и антифосфолипидным синдромом (АФС), частота которого составляет 3-4% [15, 16].

Частота обострений СКВ при беременности у пациенток с волчаночным нефритом увеличивается до 63%.Нередко сопровождается увеличением уровня протеинурии, иногда достигая нефротических величин, нарастанием уровня гематурии.

Антифосфолипидные антитела при СКВ – это высокий риск невынашивания беременности, отслойки плаценты, хореи, HELLP – синдрома, эклампсии, тромбозов различной локализации. У 3 % детей, рожденных от матери с СКВ, диагностируют клинические проявления синдрома неонатальной волчанки новорожденных [17].

Степень материнского и плодового риска должна устанавливаться до зачатия, поскольку надлежащая коррекция развивающихся осложнений сопряжены с большими трудностями. В настоящее время, с улучшением контроля активности заболевания и совершенствованием лечения, СКВ больше не является абсолютным противопоказанием для беременности.

Факторами неблагоприятного течения и исхода беременности у женщин с СКВ являются выраженная активность СКВ при зачатии, терапия цитостатиками, высокими дозами глюкокортикостероидов на протяжении последнего года, ранее перенесенная преэклампсия и HELLP – синдром, функциональная недостаточность со стороны органов и систем. В настоящее время рекомендовано планировать беременность как минимум после 6-ти месячного периода ремиссии, при отсутствии проявлений со стороны почек, признаков гестоза, антифосфолипидных антител.

Противопоказанием для беременности является: активность СКВ 2-3 степени, терапия поддерживающими дозами преднизолона >10 лет, поражение почек. Во всех этих ситуациях проводится прерывание беременности по медицинским показаниям. Категорически не рекомендуется повторная беременность женщинам, имеющим детей.

Диспансеризация беременных с СКВ предусматривает динамическое наблюдение ревматологом за беременной не реже 1 раза в месяц. В первую половину беременности рекомендуется дозу преднизолона увеличивать на 5 – 7,5 мг/сутки, так как имеется опасность обострения СКВ. В случае операции, родов и 1-2 дня после родов проводится профилактика обострения СКВ парентеральным введением метилпреднизолона 120-150 мг/сутки, доза преднизолона увеличивается до 20 мг/сутки. Родоразрешение, как правило, осуществляют через естественные родовые пути. Показанием для оперативных родов могут быть: неконтролируемая активность СКВ с повреждением внутренних органов, сопутствующий антифосфолипидный синдром, гестационные и неонатальные осложнения.

С целью профилактики возникновения венозных и артериальных тромбозов и как следствие внутриутробной гибели плода могут быть использованы изолировано, или в сочетании, низкие или умеренные дозы аспирина (80-160 мг/сут) и нефракционированный гепарин для подкожного введения (от 10000 до 15000 Ед/сут).

Приводим собственное клиническое наблюдение СКВ и беременности. Больная К. заболела в 24 года. В 1994 году появилась артралгия суставов нижних конечностей. В 1996 году, после перенесенного ОРВИ, появились петехиальные высыпания на коже нижних конечностей, отечность голеней. Направлена на консультацию к ревматологу. После клинико-иммунологического обследования был выставлен диагноз: СКВ, хроническое течение I степени активности. Люпус-нефрит.

Антифосфолипидный синдром. Постмиокардитический кардиосклероз. Хроническая почечная недостаточность I степени. Сердечная недостаточность I стадия. Нарушение функции суставов I степени.

Больная принимала препараты аминохинолинового ряда, глюкокортикостероиды, цитостатические препараты (циклофосфан), нестероидные противовоспалительные препараты. После чего наступила значительная ремиссия. В 2003 году состояние больной ухудшилось, усилились боли в суставах, вновь появилась петехиальная сыпь и отеки нижних конечностей. Больной продолжалось проведение программной интенсивной терапии с последующим назначением преднизолона 20 мг/ сутки. В 2003 году признана инвалидом III группы. В 2004 году наступила беременность, во время которой возникло обострение СКВ. Родоразрешена в 41 неделю путем операции кесарево сечение в связи с развитием дистресса плода. 2005 год – медицинский аборт в сроке 6 недель беременности. Последняя госпитализация в январе 2009 года.

На учет в женскую консультацию стала в сроке беременности 9 недель. Скрыла факт наличия экстрагенитальной патологии - СКВ. Во время беременности женскую консультацию посещала регулярно. Родоразрешена 23.02.2010 г. в сроке беременности 37 недель путем операции кесарево сечение здоровым новорожденным. На 8 сутки, в послеоперационном периоде, возникли осложнения: сегментарный тромбоз мезентериальных сосудов, некроз сегмента тонкой кишки, распространенный перитонит. Проведена операция: резекция 1,5 метра тонкого кишечника, сальника, дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде состояние больной оставалось тяжелым. С развившейся клиникой острой кишечной непроходимости, 14.03.2010 г. больной проведена релапаротомия, резекция тонкого кишечника (с анастомозом), канюлирование артериального ствола, дренирование тощей кишки и брюшной полости, наложение спиралевидного шва для подготовки больной к программированной релапаротомии. Ситуация расценена как прогрессирующий тромбоз ветвей верхней брыжеечной артерии с некрозом тонкой кишки. 15.03.2010 года проведена релапаротомия, наложение тонко-толстокишечного анастомоза. 19.03.2010 г. проведена программированная санация брюшной полости, удаление канюли артериального ствола, ушивание лапаротомной раны. В послеоперационном периоде находилась в РАО, где получала интенсивную консервативную терапию. После стабилизации состояния переведена в ревматологическое отделение для проведения консервативной терапии.

Гистологическое заключение:

Участок тонкой кишки длиной – 1.5 м и до 4 см в диаметре. Субтотальный некроз стенок кишки в просветах брыжеечных вен и артерий тромбозы.

Плацента: очаги некроза (инфаркт).

Через год после оперативного лечения пациентка скончалась от кахексии.

Выводы:

1. СКВ и беременность следует рассматривать как состояние высокого риска для матери и плода.
2. Степень материнского и плодового риска должна устанавливаться до зачатия, поскольку надлежащая коррекция развивающихся осложнений сопряжены с большими трудностями. Важная роль отводится планированию беременности, прогнозу ее течения и исхода.
3. Весь комплекс проблем следует решать совместно акушерам, ревматологам, нефрологам, иммунологам, неонатологам.
4. Необходимо тщательное разъяснение больным всех факторов риска, провоцирующих обострение данного заболевания.

Список литературы / References

1. *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: 127. 1-6.
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): A464-70.
4. *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.
5. *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.
6. *Насонова В.А.* Беременность и системная красная волчанка. // Насонова В.А. Системна красная волчанка. М.: Медицина, 1972. 184-188.
7. *Huong 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.

8. *Алекберова З.С., Кошелева Н.М., Белицкая С.Г., Маричик Н.В.* Мониторирование активности системной красной волчанки во время беременности. Тер. Архив, 1994. 10, 46-51.
9. *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.
10. *Meyer O.* Making pregnancy safer for patients with lupus. Joint Bone Spine, 2004. 71, 178-182.
11. *Кошелева Н.М., Хузмиева С.И., Алекберова З.С.* Системная красная волчанка и беременность. Научно-практическая ревматология, 2005. № 5. С. 55-58.
12. *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.
13. *Diniz-da-Costa T., Centeno M., Pinto L., Marques A., Mendes-Graza L.* Systemic lupus erythematosus and pregnancy. ActaMed. Port. 2012; 25 (6): 448-53.
14. *Petri M., Howard D., Repke J.* Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. Arthr. Rheum., 1991, 34, 1538-1545.
15. *Wagner S.J., Craici I., Reed D., Norby S., Bailey K., Wiste H.J. et al.* Maternal and foetal outcomes in pregnant with active lupus nephritis. Lupus. 2009; 18(4): 342 – 7.
16. *Биденко М.А., Калягин А.Н., Новохатько О.И.* Антифосфолипидный синдром как причина возникновения инсульта. // Сибирский медицинский журнал, 2007. Г.73, №6. С.87-90.
17. *Cervara 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.