

www.tivortin.com



ТИВОРТИН[®]
аспартат

Створений для фізіологічного
перебігу **вагітності!**



*Фізіологічний перебіг вагітності –
ключ до народження
здорової дитини*

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Вагітність та системний червоний вовчак: перинатальні аспекти, діагностичні та лікувальні алгоритми

Системний червоний вовчак (СЧВ) є хронічним мультисистемним аутоімунним захворюванням, яке зустрічається переважно у жінок дітородного віку. Ризик ускладнень і несприятливих результатів для плода і новонародженого у вагітних із СЧВ є високим.

Слід зазначити, що вагітність може призвести до спалаху активності захворювання, що потребуватиме проведення імуносупресивної терапії. За останні 40 років значно розширилися діагностичні та лікувальні технології ведення вагітних із СЧВ, що обумовило можливість реалізації у певної когорти таких жінок їх репродуктивної функції.

Критерії встановлення діагнозу СЧВ (Eleven criteria, American College of Rheumatology's)

Діагноз СЧВ встановлюється за наявності 4 та більше критеріїв із наведених нижче.

1. Висип: метеликоподібний висип по щоках і носі.
2. Дискоїдні варіанти висипу на шкірі.
3. Світлочутливість: шкірний висип в результаті незвичайної реакції на сонячне світло.
4. Ротові або носові виразки.
5. Артрит (неерозивний) у двох або більше суглобах, набряк, наявність випоту.
6. Серцево-судинна та респіраторна система: запалення слизової навколо серця (перикардит) та/або легень (плеврит).
7. Неврологічні розлади: судоми та/або психоз.
8. Ниркові розлади: протеїнурія, наявність клітинних циліндрів у сечі.
9. Гематологічні розлади: гемолітична анемія, низький вміст білих кров'яних тілець, низький рівень тромбоцитів.
10. Імунологічні розлади: антитіла до двохланцюгової ДНК, антитіла до Sm або антитіла до кардіоліпіну.
11. Антинуклеарні антитіла (АНА): позитивний тест при відсутності застосування ліків, які можуть спричинити їх появу.

Вагітність та СЧВ

1. Усі вагітні з СЧВ належать до групи високого перинатального ризику, оцінка динамічного ризику може лише збільшуватися з прогресуванням вагітності.
2. Перинатальний менеджмент таких вагітних здійснюється мультидисциплінарною командою в складі: акушер-

гінеколог із досвідом роботи щодо клініки екстрагенітальної патології, ревматолог, терапевт із досвідом роботи щодо клініки екстрагенітальної патології, неонатолог, спеціаліст відділення медицини плода.

3. Перинатальний менеджмент активно-очікувальний: здійснюється оцінка діагностичних критеріїв та лікування в таких напрямках: наявність висеритів (ендоміокардити, плеврити, нефрити), гіпертензивні ускладнення, тромбофілічні прояви, моніторинг функції нирок.

4. Фертильність у жінок із СЧВ не страждає, за винятком тих, хто отримує хіміотерапію циклофосфамідом.

5. Преконцепційне консультування: проводиться ревматологом, акушером-гінекологом із досвідом роботи в клініці екстрагенітальної патології.

6. Критерії позитивного рішення про планування вагітності: перебування у ремісії не менш ніж 6 (12) міс на момент візиту, відсутність даних про значне ураження нирок або центральної нервової системи (ЦНС). Імуносупресорні препарати мають бути зменшені в дозі або відмінені.

7. Якщо немає ознак активації перебігу захворювання, потрібно знизити ризик прийому медикаментів базової терапії в першому триместрі вагітності. У випадку необхідності проводити імуносупресивну терапію під час гестації, режим їх призначення має створювати мінімальний ризик для плода.

Преконцепційне консультування (критерії позитивного рішення при плануванні вагітності)

1. Доза преднізолону становить не більш, ніж 10 мг/добу.
2. Імуносупресорний препарат відмінено більше ніж 6 міс тому.
3. Ремісія захворювання 6-12 міс.
4. Ретельне обговорення можливих ризиків та ускладнень індивідуально з кожною пацієнткою з СЧВ, яка планує вагітність (табл. 1).
5. Припинення застосування цитостатиків за місяць до настання вагітності.

Антифосфоліпідні антитіла та антифосфоліпідний синдром

Діагноз антифосфоліпідного синдрому (АФС) визначається відповідно до критеріїв Сіднейської класифікації, розроблених за угодою експертів у 2006 р., які представляють оновлену версію критеріїв Саппоро для АФС (1999). Використовується оцінка вмісту індивідуальних антифосфоліпідних антитіл: IgG і IgM ізотипів до антикардіоліпінових АТ та АТ до β_2 -глікопротеїну І, які класифікуються як позитивні, якщо перевищують 99-й перцентиль у двох або більше випадках з різницею в часі 12 тиж один від одного до або під час вагітності. Слід зазначити, що у жінок з СЧВ та вторинним АФС мають місце значні перинатальні ускладнення (табл. 2).

СЧВ та гіпертензивні ускладнення вагітності

Вважається значним діагностичним викликом диференціювати прояви СЧВ при вагітності від ефектів, пов'язаних із вагітністю, та власне гіпертензивних ускладнень вагітності. Преєклампсія/еклампсія та СЧВ можуть проявлятися набряками, тромбоцитопенією, анемією, гіпертензією, протеїнурією,



Ю.В. Давидова

ураженням нирок, гематурією. Активна фаза СЧВ при гестації проявляється такими симптомами: вилічна висипка з піднятими та лускатими ділянками (а не лише почервоніння); гарячі та болючі суглоби; тромбоцитопенія, пов'язана з наявністю антитромбоцитарних антитіл; набряки супроводжуються рівнем протеїнурії нефротичної стадії, низьким рівнем сироваткового альбуміну; наявність гематурії. У таких випадках та при гіпертензивних ускладненнях під час вагітності рекомендується проведення терапії СЧВ, що сприяє захисту матері та плода та сприятливим перинатальним наслідкам.

Таблиця 3. Шкала оцінки активності перебігу СЧВ (SLEDAI)

Бали	Прояв	Визначення
8	Судоми	Недавній старт, виключити метаболічні, інфекційні та медикаментозні причини
8	Психоз	Зміни можливості нормально функціонувати внаслідок тяжких порушень сприйняття реальності. Галюцинації, некогерентність, алогічність мислення, кататонічна поведінка. Виключити уремію та медикаментозні причини
8	Органічне ураження ЦНС	Зміни ментальних функцій із порушенням орієнтації, пам'яті, флуктуація клінічних проявів. Зниження зосередженості, некогерентність мовлення, інсомнія, підвищена психомоторна активність. Виключити метаболічні, інфекційні та медикаментозні причини
8	Порушення зору	Зміни сітківки, крововиливи в сітківку, неврит зорового нерву. Виключити метаболічні, інфекційні та медикаментозні причини
8	Порушення черепних нервів	Новий старт сенсорних або моторних нефропатій, включаючи краніальні нерви
8	Головний біль	Тяжкий головний біль, не знижується після застосування наркотичних анальгетиків
8	Серцево-судинна система	Новий старт порушень серцево-судинної системи. Виключити атеросклероз
8	Васкуліт	Виразкові зміни шкіри, вузли на сухожиллях пальців, дані ангіограм
4	Артрит	Задіяність 2 та більш суглобів, біль, запалення
4	Міозит	Біль, слабкість у проксимальних м'язах, підвищення КФК або зміни на електроміограмах, дані біопсії
4	Зліпки сечовивідних шляхів	Зернисті або еритроцитарні
4	Гематурія	>5 еритроцитів у полі зору. Виключити наявність каменів, інфекційний процес
4	Протеїнурія	>0,5 г/24 год. Новий старт або нещодавнє підвищення на більш ніж 0,5 г/24 год
4	Піурія	>5 лейкоцитів у полі зору. Виключити інфекційний процес
2	Висип	Поява висипу
2	Алопеція	Поява уражень волосся
2	Виразки слизових	Поява ротових або носових виразкових уражень
2	Плеврит	Біль, випіт, потовщення плеври
2	Перикардит	Біль, випіт, підтвердження ЕКГ
2	Зниження комплекменту	Зниження СН50, С3 або С4 нижче нижньої межі для цієї лабораторії
2	Підвищене зв'язування ДНК	>25% зв'язування за тестом Фарра
1	Лихоманка	>38°C. Виключити інфекційний процес
1	Тромбоцитопенія	<100x10 ⁹ /л тромбоцитів
1	Лейкопенія	<3x10 ⁹ /л лейкоцитів, виключити вплив медикаментів

Таблиця 1. Вагітність та СЧВ: ризики для перебігу основного захворювання та вплив на перебіг гестації

Ризики СЧВ для перебігу вагітності	Ризики настання вагітності для перебігу СЧВ
Репродуктивні втрати (невиношування, антенатальна загибель плода) Передчасні пологи (необхідність дострокового розродження) Преєклампсія/еклампсія Неонатальний СЧВ ВСБ* у плода	Спалахи СЧВ Прогресування ураження нирок (люпус-нефрит) Гіпертензивні ускладнення Тромбоемболічні ускладнення

* ВСБ – вроджений серцевий блок

Таблиця 2. Негативні перинатальні наслідки вагітності при СЧВ та АФС

Ускладнення	Визначення
Спонтанний викидень	Втрата вагітності <20 тиж гестації
Звичне невиношування	≥3 спонтанних викиднів
Антенатальна загибель плода	Загибель плода ≥20 тиж гестації
Низька маса тіла для гестаційного віку	Вага при народженні <1 перцентилля
Низька маса тіла	Вага при народженні <2500 г
Дуже мала маса тіла	Вага при народженні <1500 г
Передчасні пологи	Гестаційний вік <37 тиж

Гіпертонічні ускладнення у вагітних з СЧВ відбуваються в 10-20% випадків, зокрема, у жінок з люпус-нефритом. У пацієнок із СЧВ та гіпертензією, яка виникла до вагітності, частота таких ускладнень під час вагітності збільшується до 28%. Частота та тяжкість перебігу HELLP синдрому при СЧВ корелює з рівнем антифосфоліпідних антитіл та вираженістю тромбоцитопенії. Слід зазначити, що у вагітних із СЧВ та гіпертензивними ускладненнями вагітності значно зростає ризик затримки внутрішньоутробного розвитку, антенатальної загибелі плода, передчасних пологів та дострокового розродження.

Динамічна оцінка активації перебігу СЧВ

На особливу увагу заслуговує необхідність проводити динамічну оцінку активації перебігу СЧВ у період гестації для своєчасного визначення характеру терапії та прогнозування можливих перинатальних ускладнень. Для цього використовується шкала оцінки активності перебігу СЧВ (SLEDAI) (табл. 3).

Перинатальний менеджмент жінок із СЧВ

У першому триместрі є необхідним запровадження початкового набору лабораторних та діагностичних тестів для оцінки активності захворювання (табл. 4). Доцільними є виявлення інтестистиціального захворювання легень та оцінка стану респіраторної системи, виявлення субклінічного захворювання клапанів серця і легеневої гіпертензії, тому що існує достатньо доказів про їх «німий» перебіг до настання вагітності. Для виявлення ВСБ необхідним є якомога раніше у матерів з анти-Ro/SSA і анти-La/SSB антитілами провести фетальну УЗД на 16-му тижні вагітності, а потім кожні 1-2 тиж, залежно від отриманих результатів. Враховуючи високий ризик розвитку ускладнень, пов'язаних із АФС, доцільним є ввести в стандарт медичної допомоги жінкам із СЧВ оцінку тромбофілічних станів, яка виконується в першому триместрі.

Щомісячні відвідування включають клінічну оцінку активності СЧВ у матері, моніторинг артеріальної гіпертензії, ризик ускладнень вагітності та лабораторних тестів. Якщо встановлюються тромбофілічні ускладнення, призначається аспірин щодня аж до пологів для запобігання тромбозу. У випадках необхідності призначаються нефракціоно-

ваний гепарин (НФГ) або низькомолекулярний гепарин (НМГ) із лабораторним контролем ефективності. Строгий контроль артеріального тиску є необхідним протягом усієї вагітності, щоб оптимізувати розвиток плода.

Спосіб та термін розродження базується на ретельному обстеженні матері та плода. Бажаним є розродження після 32-го тижня вагітності, обирається такий спосіб ведення пологів, який сприятиме найменшій травматизації матері та плода, зокрема, при проведенні терапії антикоагулянтами, або якщо у плода є підозра на ВСБ або дистрес.

Основні положення щодо перинатального менеджменту жінок з СЧВ наведено в таблиці 4.

Лікування СЧВ у вагітних

Важливого значення при лікуванні СЧВ у вагітних набуває використання глюкокортикоїдів для терапії СЧВ.

Глюкокортикоїди залишаються найбільш ефективними та швидкодіючими протизапальними препаратами з вираженою імуносупресивною активністю. З метою лікування використовують лише синтетичні молекули, які мають виражену протизапальну та імуносупресивну дію при відносно слабкій мінералокортикоїдній активності.

Серед більшості глюкокортикоїдів метилпреднізолон має менше побічних дій та широко використовується у вагітних.

Значні відмінності в терапевтичній ефективності препаратів корелюють із періодом їх напіврозпаду. Метилпреднізолон належить до препаратів середньої тривалості дії із періодом напіввиведення 12-36 год.

Як відомо, існують два механізми дії глюкокортикоїдів – геномний і негеномний. Геномний механізм здійснюється завдяки зв'язуванню специфічних цитоплазматичних рецепторів, спостерігається при будь-якій терапевтичній дозі і проявляється не раніше, ніж через 30 хв. У результаті скорочується кількість протизапальних ферментів колагенази, еластази, активатора плазміногена, блокується синтез циклооксигенази-2, зменшується продукція простагландинів, тромбоксану, лейкотриєнів та кисневих радикалів, інгібується транскрипція генів протизапальних цитокінів.

Негеномні механізми є результатом прямої фізико-хімічної взаємодії глюкокортикоїдів із біологічними мембранами, виявляються у разі

призначення більш високих доз через декілька секунд або хвилин. У результаті – стабілізація клітинних мембран, зниження проникності капілярного ендотелію, захист клітин від цитотоксичної дії.

Сила негеномних ефектів метилпреднізолону вища більше ніж у 3 рази в порівнянні з іншими глюкокортикоїдами.

Показанням для призначення гормонотерапії у хворих на СЧВ є дебют хвороби, активність процесу різного ступеня вираженості при гострому або хронічному перебігу захворювання.

Вагітним із гострим перебігом захворювання при II-III ступені активності призначають метилпреднізолон у дозі 30-50 мг/добу. Підбираючи дозу, слід враховувати також характер органних уражень: активність поліартриту стримується малими та середніми дозами гормонів (20-30 мг), у той час як наявність нефротичного синдрому та уражень центральної системи потребує високих доз метилпреднізолону (50 мг і вище). Після спадання активності дозу поступово знижують та переходять на підтримуючу терапію малими дозами (10-20 мг). Дозу метилпреднізолону у вагітних знижують на 2,5 мг на тиждень.

Протипоказаннями до використання метилпреднізолону є виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки, виражена гіперкоагуляція або реактивно активований фібриноліз, неконтрольована артеріальна гіпертензія, виражене пригнічення імунної системи будь-якого генезу, активний інфекційний процес в організмі. У разі крайньої необхідності в гормонотерапії за наявності вище вказаних протипоказань призначати гормони треба обережно.

Люпус-нефрит – одне з важких проявів СЧВ з ураженням здебільшого клубочкової системи нирок. Чим вищою є активність ураження нирок, тим більшою повинна бути доза гормонів (від 0,5 мг/кг до 10 мг/кг у вигляді пульс-терапії).

При вираженій активності люпус-нефриту проводять лікування метилпреднізолоном у дозі 40 мг/добу і вище. Дози гормонів >1-1,5 мг/кг слід вводити парентерально.

У разі необхідності у вагітних використовують пульс-терапію метилпреднізолоном у дозі 500-1000 мг/добу упродовж 3 днів. Це дозволяє швидко покращити функцію нирок із нещодавно виявленою нирковою недостатністю, яка зумовлена активністю СЧВ, знижує рівень протеїнурії в тих випадках, коли пероральне використання гормонів є неефективним.

Завдяки метилпреднізолону в пульс-терапії стає можливим досягти зниження фагоцитарної активності ретикуло-ендотеліальної системи та зменшення появи нейрогенних імунних комплексів, зниження проникливості гломерулярної базальної мембрани, зменшення активності системи комплементу; зниження активності фосфоліпази продукції лейкотриєнів, тромбоксану; локально стимулювати активність колагенази та проліферацію фібробластів.

Існують деякі розбіжності в лікуванні хворих на СЧВ залежно від активності процесу.

I ступінь активності – метилпреднізолон 10-25 мг/добу з метою пригнічення активності та аутоімунного процесу. У разі вираженості симптомів поліартриту рекомендовано призначати нестероїдні протизапальні препарати, а саме ібупрофен 200 мг двічі на добу.

II ступінь активності – метилпреднізолон 25-50 мг/добу, ібупрофен 200-400 мг двічі на добу.

III ступінь активності – метилпреднізолон у високих дозах (понад 50 мг/добу), або в разі необхідності

проведення пульс-терапії. Продовження терапії нестероїдними протизапальними засобами за необхідності. Особливої уваги слід приділяти лікуванню люпус-нефриту (щодо гормональної терапії сказано вище), за необхідності – спазмолітичні (но-шпа, платифілін), дезінтоксикаційна терапія (внутрішньовенне введення реосорбілакту, розчинів глюкози з вітамінами), канефрон тощо.

У разі необхідності, за умови високого ступеня активності та толерантності до вище вказаного лікування, можливе призначення імуносупресивних препаратів та цитостатиків. Дози слід ретельно обговорювати з урахуванням, з одного боку, стану матері та з іншого – потенційної ембріо/фетотоксичної дії.

Гіпертензивний синдром за наявності СЧВ у вагітних слід лікувати з урахуванням ембріо/фетотоксичної дії препаратів. Протипоказано призначати лікарські засоби групи інгібіторів АПФ. Так, найчастіше починають гіпотензивну терапію з антагоністів кальцію (ніфедипін, амлодіпін тощо) 5-10 мг/добу та селективних β-адреноблокаторів (бісопролол) 5-10 мг/добу. Згідно з останніми європейськими та українськими рекомендаціями кардіологів, сучасна гіпотензивна терапія не є ефективною в якості монотерапії, тобто вище вказані препарати потрібно комбінувати. У разі неефективності останніх амлодіпін можливо замінити на більш дієвий ніфедипін ретард (40 мг 2-3 рази на добу). При зловідній артеріальній гіпертензії можна до терапії додати моксонідин – 0,2-0,4 мг/добу. За необхідності (у разі наявності набряків, для посилення дії гіпотензивних препаратів та підвищення чутливості рецепторів до їх дії) призначають сечогінні (фуросемід, гідрохлортиазид).

В останні роки в якості додаткових призначень до базової терапії рекомендовано призначати аргініну гідрохлорид (Тівортін). Гіпотензивний ефект Тівортіну зумовлюється властивостями аргініну як донора оксиду азоту підсилювати ендотеліозалежну вазодилатацію. Кардіопротекторний ефект препарату обумовлений здатністю аргініну активувати процеси енергозабезпечення та обміну білків у міокарді, стимулювати синтез амінокислот, аміносахарів та нуклеотидів. Крім того, аргінін активує ферментативний процес циклу Кребса, стимулює утилізацію жирних кислот та глюкози клітинами. Відомо, що у хворих на СЧВ відбуваються певні порушення в імунній системі та системі гемостазу. Тівортін через нормалізацію функції ендотелію сприяє покращенню циркуляції крові, модуляції лейкоцитарної, тромбоцитарної адгезії та трансміграції лейкоцитів, також бере участь у судинному ремоделюванні та підтримці судинного тону за рахунок вазоконстрикції і вазодилатації. Всі вище вказані дії Тівортіну вкрай необхідні як для лікування артеріальної гіпертензії, так і для нормалізації функціонування інших систем організму вагітної, хворої на СЧВ. Аргініну гідрохлорид призначають спочатку у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій – 4,2% по 100-200 мл протягом 5 днів з наступним вживанням перорального розчину по 10-20 мл 3-4 рази на добу протягом 3-4-6 тиж.

У разі наявності АФС, який згідно сучасним дослідженням у багатьох випадках супроводжує аутоімунні хвороби, рекомендовано призначати низькі дози аспірину або гепарину.

При неактивній фазі СЧВ показано продовжувати підтримуючу терапію метилпреднізолоном 5-10 мг/добу по можливості до повної відміни під контролем загального стану пацієнтки, лабораторних і імунологічних показників.

Таблиця 4. Перинатальний менеджмент жінок із СЧВ

Місяць	Лабораторні дослідження	Моніторинг вагітної	Моніторинг плода
I триместр	Розгорнутий аналіз крові Азот сечовини Креатинін АСТ, АЛТ, ЛФ, тимолова проба. Білірубін Глюкоза Альбумін Співвідношення протеїн сечі/креатинін С3, С4, СН50 Анти-ds-ДНК антитіла Антикардіоліпінові антитіла Люпус-антикоагулянт Анти-Ro/SSA антитіла Анти-La/SSB антитіла Протеїн S активність Розширений тромбофілічний профіль	Оцінка функції легень ЕхоКГ Оцінка активності захворювання Моніторинг артеріального тиску та функції нирок	I скринінг
16 тиж			УЗД плода
Щомісячно	Розгорнутий аналіз крові Глюкоза Альбумін Співвідношення протеїн сечі/креатинін С3, С4, СН50 Анти-ds-ДНК антитіла Антикардіоліпінові антитіла Люпус-антикоагулянт Анти-Ro/SSA антитіла Анти-La/SSB антитіла Протеїн S активність (тести системи коагуляції) в разі потреби в додатковому дослідженні, або якщо раніше останні не проводились	Оцінка активності захворювання Моніторинг артеріального тиску та функції нирок	Фетальна УЗД кожні 1-2 тиж після 16-го тижня гестації