

Клинические рекомендации по планированию беременности и наблюдению за беременными с системной красной волчанкой

Кошелева Н.М.

Общие рекомендации

1. Основная цель планирования беременности у больных СКВ и наблюдения за ними в период гестации: снижение риска обострения заболевания и контроля его активности в период беременности и после родоразрешения, а также улучшение исходов гестации.

Комментарий: оценка активности заболевания должна основываться на стандартизированных индексах, включающих клиничко-лабораторные признаки воспаления (SLEPDAI, LAI-P, m-SLAM).

Поддержано рекомендациями Национальных ассоциаций ревматологов [1,2].

2. Ведение пациенток с СКВ в период беременности должно проводиться совместно врачами-ревматологами и акушерами-гинекологами с привлечением при необходимости врачей других специальностей (нефрологов, кардиологов, неврологов, неонатологов и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента.

Поддержано рекомендациями Национальных ассоциаций ревматологов [1,2].

Планирование беременности и ведение больных в период гестации

Цель: минимизация риска обострения заболевания, осложнений и потери беременности; мониторинг клиничко-лабораторной активности СКВ в период беременности, профилактика и своевременное распознавание осложнений лекарственной терапии.

На этапе планирования беременности с больной СКВ и ее родными должны быть обсуждены следующие вопросы:

1. Влияние беременности на течение СКВ.
2. Влияние СКВ и проводимой терапии на наступление и развитие беременности.
3. Влияние заболевания матери на развитие плода и здоровье будущего ребенка.
4. Как контролировать активность СКВ при беременности (обсуждение плана наблюдения, графика визитов пациентки).
5. Возможность и безопасность применения лекарственных препаратов при беременности.
6. Особенности ведения родов у пациенток с СКВ.
7. Возможность естественного вскармливания новорожденных.
8. Безопасная контрацепция при СКВ.

Примечание

Фертильность при СКВ, как правило, не нарушена. Снижение способности к зачатию может отмечаться у больных с активным заболеванием при проведении лечения высокими дозами глюкокортикоидов и длительной терапии циклофосфамидом. Аменорея при активной СКВ может иметь и аутоиммунную природу [3,4].

Влияние беременности на СКВ

- В настоящее время остается неуточненным, повышается ли риск обострения СКВ при беременности. Повышенная частота обострения заболевания может быть следствием прекращения лечения при наступлении беременности.

- Обострения могут быть в любом триместре беременности и послеродовом периоде, обычно слабой степени выраженности и хорошо отвечают на терапию низкими дозами глюкокортикоидов, гидроксихлорохина и/или азатиоприна.

- Плохо контролируемая активность заболевания при зачатии является предиктором его обострения при беременности, напротив хороший контроль обуславливает пониженный риск обострений [5-8].

Влияние СКВ на беременность

- Беременность при СКВ ассоциируется с повышением частоты материнских и плодных осложнений.

- Преждевременные роды (до 37 недели беременности) могут достигать 55%, при этом осложнения со стороны плода (задержка внутриутробного развития, недоношенность и потеря плода) у больных с волчаночным нефритом лучше среди пациенток с нормальной функцией почек, контролируемой артериальной гипертензией и незначительной протеинурией при зачатии [9-11].

Влияние заболевания матери на плод и новорожденного

- Беременности при СКВ ассоциируются с повышенной частотой мертворождения, выкидышей и недоношенности при сравнении с общей популяцией. Риск повышается среди женщин, ранее имеющих потери плода, активный волчаночный нефрит при зачатии, артериальную гипертензию и позитивность по антифосфолипидным антителам.

- Риск внутриутробной задержки развития плода также повышается при беременностях с активной СКВ, артериальной гипертензией и сопутствующем антифосфолипидном синдроме [12-15].

- У беременных, позитивных по Ro/SSA- и La/SSB-антителам (последние обнаруживаются у 35% больных СКВ), существует риск развития неонатальной волчанки у плода и новорожденного. IgG-фракции Ro/SSA- и La/SSB--антител могут проникать через плаценту у 5% беременных на 16-32неделях гестации, приводя к развитию неонатальной волчанки, начиная с 16 недели внутриутробного развития плода. Данная патология плода и новорожденного проявляется поражением кожи, сердца с развитием неполной и полной поперечной блокады (ППБС), печени и других органов, цитопенией. Все проявления заболевания (кроме ППБС) обычно регрессируют в течение первых 6 месяцев жизни младенца.

ППБС диагностируется на основании брадикардии у плода, выявляемой на 18-28 неделях беременности. Диагностика осуществляется при помощи повторных Допплер-эхокардиографий плода.

Неполная блокада сердца (атриовентрикулярная блокад I, II степени) может *in utero* или в послеродовом периоде прогрессировать, определяя 20%-ную частоту смертности среди новорожденных. В имплантации постоянного водителя ритма сердца нуждается 67% выживших младенцев с ППБС.

Фторсодержащие глюкокортикоиды могут реверсировать атриовентрикулярную блокаду I, II степени, но неэффективны при ППБС.

Половина случаев неонатальной волчанки встречается у женщин, не имеющих при беременности системных заболеваний соединительной ткани, которые в последующие 10 лет часто развивают СКВ или синдром Шегрена [16-18].

1. Наступление и вынашивание беременности у больных СКВ можно разрешить при клинической ремиссии или минимальной клинико-иммунологической активности болезни, сохраняющейся не менее 6 месяцев до зачатия, и при отсутствии симптомов функциональной недостаточности любого органа или системы.

2. Диспансерное наблюдение у ревматолога предусматривает осмотр беременной с СКВ не реже одного раза в каждом триместре гестации и в первые 3 месяца после родоразрешения (более частые обследования - для беременных группы повышенного риска).

При каждом визите к ревматологу:

а) проводятся:

- тщательный осмотр пациентки, включая обязательное определение АД;
- клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов и лейкоцитарной формулы;
- анализ функции почек (общий анализ мочи, исследование суточной протеинурии, определение клубочковой фильтрации);
- биохимический анализ крови (печеночные ферменты, креатинин, общий белок, глюкоза);
- иммунологический анализ крови (а-нДНК, Sm-AT, АНФ, комплемент – при каждом обследовании; Ro/SSA- и La/SSB-AT – в первом триместре (далее – по показаниям));
- анализ крови на антифосфолипидные антитела (аКЛ, а β_2 -ГП I, волчаночный антикоагулянт) - в первом триместре (далее – по показаниям);
- гемостазиограмма и определение D-димера;
- ЭКГ и Эхо-КГ - в первом триместре (далее – по показаниям);
- УЗИ плода – в каждом триместре беременности, Допплеромерическое исследование маточно- и фетоплацентарного кровотоков – после 20 недели гестации (особенности важно для пациенток с антифосфолипидным синдромом).

б) оценивается активность СКВ, ее динамика при сравнении с данными предшествующего визита;

в) обсуждаются вопросы терапии.

3. При обострении СКВ по показаниям пациентку следует госпитализировать для углубленного обследования и коррекции терапии. Вопрос о прерывании беременности и способе родоразрешения решается индивидуально [19,20].

Примечание

При оценке активности СКВ у беременных следует учитывать, что отдельные симптомы нормально протекающей гестации и ее осложнений могут имитировать обострение заболевания и затруднять его выявление (таблицы 1 и 2) [21-23].

Таблица 1

Оценка симптомов активности СКВ при беременности

Признаки	Симптомы активной СКВ	Симптомы беременности
Клинические	Сыпь на лице Ладонные и подошвенные капилляриты Алопеция	Хлоазма («маска беременных») Ладонная эритема, гиперемия лица Возможный гирсутизм в течение

	<p>Миалгии</p> <p>Артрит</p> <p>Лимфоаденопатия</p> <p>Плеврит</p> <p>Перикардит</p> <p>Температура > 38°C (не связанная с инфекцией или лекарственной терапией)</p> <p>Слабость, утомляемость</p>	<p>беременности. Послеродовая алопеция</p> <p>Миалгии. Боль в спине во 2-ом и 3-ем триместрах беременности</p> <p>Артралгии. Невоспалительные выпоты в суставах нижних конечностей.</p> <p>Отечность лица, рук, стоп</p> <p>Карпальный туннельный синдром</p> <p>Одышка</p> <p>Слабость, утомляемость</p>
СОЭ	повышена	<p>18-46мм/час < 20 недели гестации</p> <p>30-70мм/час ≥ 20 недели гестации</p>
Анемия	Гемоглобин < 10,5г/дл	<p>Гемоглобин > 11г/дл - до 20 недель гестации</p> <p>>10,5г/дл - после 20 недели</p>
Тромбоцитопения	< 95,0x10 ⁹ /л	Слабая (редко, около 8% беременностей)
Мочевой осадок	Гематурия или зернистые цилиндры	Редко гематурия (из половых путей)
Протеинурия	≥ 300мг/сут	< 300мг/дл
А-нДНК	повышение	Отрицательные или стабильно повышенные
Комплемент	≥ 25% снижение	Обычно повышается

Таблица 2

Дифференциальный диагноз активного волчаночного нефрита и преэклампсии

Признаки	Активный волчаночный нефрит	Преэклампсия
Гипертензия	развивается до 20 недели гестации	развивается после 20 недели гестации
Протеинурия	> 300мг/сут	> 300мг/дл
Мочевой осадок	Активный	неактивный
Мочевая кислота	≤ 5.5мг/дл	> 5.5мг/дл
АЛТ, АСТ	Редко изменены	Могут быть повышены
Кальций в суточной моче	≥ 195мг/сут	< 195мг/сут
А-нДНК	повышаются	Стабильные или негативные
Комплемент	≥ 25% снижение	нормальный
Снижение эритроцитов крови	часто	нечасто

Появление других симптомов СКВ	часто	отсутствуют
--------------------------------	-------	-------------

4. Госпитализацию в родильный дом плановая, проводится не позднее 36-37 недели гестации.

5. Родоразрешение, как правило, осуществляется через естественные родовые пути. Показаниями для оперативных родов могут быть: неконтролируемая активность СКВ с поражением внутренних органов, сопутствующий антифосфолипидный синдром, нарушение функции тазобедренных суставов (у пациенток с активным кокситом и асептическими некрозами тазобедренных суставов), а также гестационные и неонатальные (в том числе неонатальная волчанка плода) осложнения.

Определение риска обострения СКВ при беременности и осложненного течения гестации

Цель: выделение группы больных повышенного риска осложненного течения СКВ и неблагоприятного исхода беременности [24-26].

В группу повышенного риска осложненного течения СКВ и неблагоприятных исходов беременности могут быть отнесены больные:

- с активным заболеванием при зачатии и в течение беременности;
- с СКВ, впервые развившейся на фоне беременности;
- с поражением почек в анамнезе или при зачатии;
- интерстициальным поражением легких;
- с легочной гипертензией;
- поражением сердца;
- артериальной гипертензией;
- с сопутствующим антифосфолипидным синдромом;
- с сопутствующим синдромом Шегрена;
- умеренно/высоко позитивные по антифосфолипидным антителам, SSA/Ro- / SSB/La-антителам, а-нДНК; с гипокомплементемией и тромбоцитопенией;
- получающие высокие дозы глюкокортикоидного препарата;
- имеющие в анамнезе повторные потери беременности.

Противопоказания для наступления и вынашивания беременности при СКВ

Цель: снижение материнской смертности среди пациенток с СКВ.

Показаниями для прерывания беременности при СКВ могут быть:

- неконтролируемая активность заболевания с поражением внутренних органов и/или развитием их недостаточности, требующая проведения терапии высокими дозами глюкокортикоидных препаратов и цитостатиками в течение 6 месяцев, предшествующих зачатию;

- активный волчаночный нефрит при зачатии или в предшествующие 6 месяцев с протеинурией более 3 г/сут и хронической почечной недостаточностью (креатинин крови более 130 ммоль/л, клубочковая фильтрация менее 50 мл/мин);

- выраженная легочная гипертензия (давление в легочной артерии более 50 мм рт.ст.);

- рестриктивное поражение легких со снижением их форсированной жизненной емкости;
- выраженная сердечная недостаточность;
- инсульт в предшествующие 6 месяцев;
- ранее перенесенная тяжелая преэклампсия или HELLP-синдром на фоне терапии аспирином или гепарином

Медикаментозная терапия в период беременности

Цель: уменьшение активности заболевания и улучшение исходов беременности.

Комментарий: Лекарственная терапия у беременных проводится при соблюдении двух основных принципов:

1. Спектр применяемых препаратов и их дозировки должны быть необходимыми и достаточными для подавления активности заболевания и обеспечения успешного протекания беременности, родов и послеродового периода;
2. Лекарственные средства должны минимально воздействовать на эмбрион, плод и последующее развитие ребенка.

Комитетом по пищевым и лекарственным продуктам США выделено пять категорий безопасности применения лекарства при беременности (USFDA-категории) (таблица 3).

Таблица 3

***USFDA категории лекарств, принимаемых во время беременности**

Категория	Характеристика категории
A	Соответствующие контролируемые исследования не показали риска для плода при приеме лекарства в течение I-го триместра беременности (нет и доказательства риска его приема и в последнем триместре беременности).
B	Исследования репродуктивной функции на животных моделях не показали риска для плода, но нет адекватных и хорошо контролируемых исследований на беременных женщинах.
C	Исследования репродуктивной функции на животных моделях показали неблагоприятное действие на плод, но нет адекватных и хорошо контролируемых исследований на людях. Потенциальная польза лекарства может оправдывать его использование у беременных женщин, несмотря на возможный риск.
D	Имеется практическое доказательство риска для плода человека, основанное на данных о неблагоприятном действии в экспериментальных или маркетинговых исследованиях или изучения на людях, но потенциальная польза лекарства может оправдать его использование у беременных женщин, несмотря на возможный риск.
X	Исследования на животных моделях и человеке продемонстрировали плодные уродства или существует несомненное доказательство риска для плода человека, основанное на данных о неблагоприятном действии в эксперименте или маркетинговом исследовании. Риск, вызванный использованием лекарства у беременных женщин, явно превосходит потенциальную пользу.

*USFDA – United States Food and Drug Administration – Министерство по пище и лекарству США.

Решение о выборе препарата должно быть взвешенным, основываться на измерении риска для беременной и ребенка и ожидаемого контроля активности заболевания у матери. С особой осторожностью назначаются препарат при недостаточности контролируемых исследований его безопасности, когда величина риска сомнительна.

Международная экспертная комиссия из 29 ведущих специалистов по проблеме беременности при ревматических заболеваниях в 2004-2006гг были приняты следующие

рекомендации по антиревматической терапии при беременности и лактации [27]. Уровень доказательности приводимых рекомендаций представлен согласно классификации S.Miyakis и соавт. [28].

Глюкокортикоиды (ГК)

Преднизолон и другие ГК короткого действия (преднизон, метилпреднизолон) (USFDA-категория «В») в дозах (в пересчете на преднизолон) 20мг/сут относительно безопасны, большей частью метаболизируются в плаценте, проникая в плодный кровоток в очень незначительном количестве, и не вызывают появления значительных осложнений у беременной и врожденных аномалий у плода (*уровень доказательности II*).

Фторсодержащие ГК (бетаметазон и дексаметазон) (USFDA-категория «С»), являясь препаратами длительного действия, проникают через фетоплацентарный барьер почти в неизменном виде. Поэтому их назначение должно ограничиваться теми случаями, когда необходимо достичь повышенной концентрации ГК в кровотоке плода, например при ППБС плода. Из фторсодержащих глюкокортикоидов при необходимости антенатальной терапии должен предпочитаться бетаметазон, а не дексаметазон (*уровень доказательности II*).

Высокие дозы ГК ассоциируются с повышенным риском преэклампсии, гипертензии, гестационного диабета, инфекцией и преждевременного вскрытия плодного пузыря.

Стрессовые дозы гидрокортизона при родах рекомендуются у больных с длительной глюкокортикоидной терапией (*уровень доказательности IV*).

В случае *in utero* воздействия фторсодержащих глюкокортикостероидов обсуждается постнатальное назначение новорожденным глюкокортикоидов, если неонатологом подтверждается надпочечниковая недостаточность (*уровень доказательности IV*).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (USFDA-категории «В» и «D»)

НПВП (как неселективные, так и селективные ингибиторы ЦОГ) могут блокировать или удлинять овуляцию, частота подавления овуляции неизвестна (*уровень доказательности I*). Поэтому НПВП следует отменить у больных с нарушенной фертильностью.

Неселективные ингибиторы ЦОГ нетератогенны и могут приниматься в первом и втором триместрах беременности (*уровень доказательности I*).

В настоящее время нет достоверных данных о селективных ингибиторах ЦОГ-2, поэтому они должны отменяться при беременности (*уровень доказательности IV*).

После 20 недели гестации все НПВП (исключая аспирин в дозе менее 100 мг/сут) могут вызывать сужение артериального протока и ухудшать функцию почек у плода (*уровень доказательности I*).

Все НПВП (кроме аспирина в низких дозах) следует отменить на 32 неделе беременности (*уровень доказательности IV*).

Нет консенсуса о времени остановки приема низких доз аспирина перед родами. Предлагается прекращение лечения за неделю до планируемого родоразрешения с применением эпидуральной анестезии (*уровень доказательности IV*). Некоторые эксперты не останавливают прием низких доз аспирина у беременных женщин с антифосфолипидным синдромом: защитный эффект низких доз аспирина больше, чем риск гематомы, вызванный эпидуральной анестезией (*уровень доказательности II*).

Антималарийные препараты (USFDA-категория «С»)

По показаниям терапия антималярийными препаратами может быть продолжена при беременности (*уровень доказательности II*).

Гидроксихлорохин – антималярийный препарат выбора у фертильных женщин при необходимости терапии (*уровень доказательности IV*).

Цитотоксические препараты

• Циклофосфамид (ЦФ) (USFDA-категория «D»)

ЦФ является тератогенным препаратом для людей (*уровень доказательности III*).

ЦФ гонадотоксичен у мужчин и женщин (*уровень доказательности II*). Следует проводить мероприятия по сохранению фертильности (*уровень доказательности IV*).

Внутривенная терапия ЦФ должна начинаться только после отрицательного теста на беременность (*уровень доказательности IV*). Безопасная контрацепция необходима у женщин детородного возраста, получающих ЦФ (*уровень доказательности IV*).

Попытки зачатия должны быть отложены до 3 месяцев после прекращения терапии ЦФ (*уровень доказательности IV*).

• Азатиоприн (АЗА) (USFDA-категория «D»)

По показаниям АЗА может использоваться при беременности в ежедневной суточной дозе, не превышающей 2 мг/кг (*уровень доказательности II*).

Не достигнуто согласие относительно применения 6-меркаптопурина – активного метаболита АЗА в течение беременности. Некоторые эксперты рекомендуют прекращение приема препарата во время беременности (*уровень доказательности IV*).

• Метотрексат (МТ) (USFDA-категория «X»)

МТ противопоказан при беременности и должен назначаться женщинам детородного возраста только под прикрытием безопасной контрацепции (*уровень доказательности III*).

МТ должен быть отменен за 3 месяца до планируемой беременности (*уровень доказательности IV*).

Прием фолатов должен быть в течение всей беременности (*уровень доказательности I*).

• Циклоспорин А (ЦсА) (USFDA-категория «C»)

ЦсА может использоваться при беременности в более низких дозах (*уровень доказательности I*).

В течение терапии у матери необходим контроль артериального давления и функции почек (*уровень доказательности II*).

Микофенолата мофетил (ММФ) (USFDA-категория «C»)

ММФ противопоказан при беременности и должен назначаться женщинам детородного возраста только при надежной контрацепции (*уровень доказательности III*).

Из-за кишечно-печеночной рециркуляции и длительного периода полувыведения терапия ММФ должна отменяться не менее чем за 6 месяцев до планируемой беременности (*уровень доказательности IV*).

Внутривенный иммуноглобулин (USFDA-категория «C»)

Внутривенный иммуноглобулин может применяться при беременности (*уровень доказательности II*).

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

В последнее десятилетие ГИБП используются для лечения больных ревматическими заболеваниями с возрастающей частотой, что повышает важность вопроса их безопасности для плода у женщин, забеременевших во время лечения. Несмотря на широкое применение ГИБП, данные об их безопасности при беременности и лактации недостаточны.

Большинство ГИБП является моноклональными антителами IgG₁-класса, состоят из Fab- и Fc-фрагментов IgG и активно передаются через плаценту посредством Fc-рецепторов трофобласта.

Во всех исследованиях на животных, использованных для тестирования токсичности, воздействие IgG на плод было очень низким в течение органогенеза, т.е. на ранних сроках беременности. Плацентарная передача начинается со второго триместра гестации и нарастает до родов, когда материнские и плодные сывороточные уровни препарата становятся эквивалентными или даже повышенными в сыворотке пуповинной крови [29,30].

• **Ритуксимаб (РТМ) (USFDA-категория «С»)**

Согласно опубликованным сообщениям [31], РТМ не является сильным тератогеном для человека. Тем не менее, активно передается через плаценту с более высоким содержанием у новорожденных, чем у матерей. Во втором и третьем триместрах беременности может вызывать обратимую В-клеточную деплецию у плода и новорожденного с неизвестным отсроченным эффектом на ребенка. При максимальном периоде полувыведения 36 дней прекращение РТМ не менее чем за 6 месяцев (5-кратный период полувыведения) – 12 месяцев до зачатия может быть адекватным и не подвергает риску вредных эффектов на младенца. Живые вакцины не должны назначаться новорожденным, которые были под воздействием ингибиторов РТМ во второй половине беременности.

При отсутствии плацебо-контролируемых исследований и недостаточности проспективных контролируемых исследований РТМ при беременности, современные рекомендации по применению препарата и других ГИБП являются неокончательными. Они основываются на фармакологических свойствах лекарств и мнении экспертов [32].

Терапевтические алгоритмы для лечения беременных с СКВ [27]

Цель: определение схемы лечения беременной в зависимости от активности СКВ.

Таблица 4

Терапевтический алгоритм для беременных с СКВ

Активность СКВ	Преднизолон, доза	Гидроксихлорохин	Другие препараты
Нет	Нет	Необязательно. Продолжить, если принимался до беременности.	-
Низкая	≤ 10 мг/сут	Да	-
Умеренная	10-30 мг/сут	Да	Азатиоприн В/в иммуноглобулин
Высокая	До 1 мг/кг/сут Пульс-терапия	Да	Азатиоприн В/в иммуноглобулин Циклофосфамид - во II/III триместрах

Для женщин, получающих в течение беременности ГК или гепарин, важна профилактика остеопороза [33]. Рекомендуется прием внутрь кальция одновременно с витамином D во время беременности и лактации (*уровень доказательности IV*).

Из-за недостаточности данных бисфосфонаты беременным не назначают, и зачатие должно быть отложено на 6 месяцев после прекращения приема препарата (*уровень доказательности IV*).

Возможность лактации при СКВ и применение лекарственной терапии у кормящих матерей

Цель: снижение риска послеродового обострения СКВ и возможности передачи лекарств младенцу с молоком матери.

Примечание: Важность грудного вскармливания младенцев трудно переоценить, принимая во внимание питательную и иммунологическую ценность материнского молока, а также физиологические, психологические, экономические и другие аспекты грудного вскармливания. Однако частое обострение СКВ в первые 3 месяца после родов определяет необходимость адекватной терапии, что сопряжено с опасностью передачи лекарственного препарата младенцу. Исследования проникновения лекарств в грудное молоко немногочисленны. Влияние медикаментов на детей, находящихся на естественном вскармливании, и отдаленные эффекты терапии на развитие и поведение детей изучены недостаточно.

Таблица 5

Применение лекарственных препаратов при лактации

Препарат	Секретция в грудное молоко	Действие на младенца	Разрешение применения при лактации
Преднизон	0,025% материнской дозы	Нет побочных эффектов	Допускается [34]
Дексаметазон	Не исследована	Неизвестно	Избегать применение
Бетаметазон	Не исследована	Неизвестно	Избегать применение
НПВП	В низких концентрациях	Нет побочных эффектов	Диклофенак, ибупрофен, индометацин, напроксен, пироксикам допускаются [35,36]
Гидроксихлорохин	0,35% материнской дозы [37]	Нет побочных эффектов	Совместим с кормлением грудью
Хлорохин	0,55% материнской дозы	Нет побочных эффектов	Совместим с кормлением грудью
Циклофосфамид	Секретируется, количество неизвестно	Подавление гематопоеза у одного грудничка [38]	Противопоказан
Азатиоприн 6-Меркаптопурин	АЗА и его метаболиты обнаруживаются в молоке [39]	9 детей, получавших АЗА, не имели побочных эффектов, 1 – 6-МП с хорошей переносимостью	Избегать из-за теоретического риска
Метотрексат	В низких концентрациях. Молоко:плазма 0,08 [40]	Не известно	Избегать из-за теоретического риска
Циклоспорин	Молоко:плазма ^с 1; широкая вариабельность передачи препарата [41]	Никаких побочных эффектов не наблюдалось у 9 грудничков [41]	Нет согласия, взвешивать риск/польза
Микофенолата мофетил	На людях не исследовано	Не известно	Избегать из-за теоретического риска
Внутривенный иммуноглобулин	Нет опубликованных данных	Не известно	Кормление грудью, вероятно, возможно
Бисфосфонаты	Памидронат не определяется, нет сообщений о других препаратах	Нет побочных эффектов в одном случае [42]	Недостаточно данных. Взвешивать риск/польза следует до начала кормления

Грудное вскармливание разрешается при умеренных дозах ГК короткого действия (*уровень доказательности II*). При дозах более 40мг обсуждается возможность грудного вскармливания в пределах 4 часов после приема препарата (*уровень доказательности IV*). Кормление грудью непосредственно перед приемом препарата может помочь снизить передачу НПВП младенцу (*уровень доказательности IV*).

Гидроксихлорохин и хлорохин совместимы с кормлением грудью (*уровень доказательности IV*).

Грудное вскармливание при терапии ЦФ не рекомендуется (*уровень доказательности IV*).

Нет консенсуса о грудном вскармливании при терапии АЗА. ААР не рекомендует кормление грудью из-за теоретического риска иммуносупрессии, карциногенеза и задержки роста ребенка (*уровень доказательности IV*).

Неизвестно, имеет ли еженедельное введение кормящим матерям МТ какое-либо значение для грудных детей и не определено допустимое минимальное количество препарата, выделяемое в молоко. АРР не рекомендует кормление грудью из-за теоретических рисков (уровень доказательности IV).

Нет согласия между экспертами о возможности грудного вскармливания при лечении ЦсА. Безопасность его не доказана (уровень доказательности IV). АРР не рекомендует кормление грудью из-за теоретического риска.

Нет данных о выделении с молоком ММФ, поэтому кормление грудью не рекомендуется (уровень доказательности IV).

Кормление грудью при терапии матери внутривенным иммуноглобулином разрешается (уровень доказательности IV).

Лекарственная терапия кормящих женщин должна проводиться по строгим показаниям с учетом всех ее возможных осложнений, информированности о них матери и при условии наблюдения за больной и ребенком.

Представленные практические рекомендации по использованию лекарств при беременности и лактации не окончательны, регулярно обновляются с учетом информации, накапливаемой по данному вопросу.

Контрацепция

Цель: предупреждение нежелательной беременности у женщин с СКВ.

Примечание: Потребность в безопасной и эффективной контрацепции у женщины с СКВ аналогична таковой для общей популяции.

Обычно пациенткам с СКВ рекомендуются барьерные методы контрацепции. Однако применение половых гормонов у них может быть наиболее надежным и современным методом контрацепции, тем более что при заболевании, протекающем с высоко активностью, и терапии цитостатиками имеется склонность к развитию преждевременной яичниковой недостаточности и связанного с ней (как и с терапией ГК) – остеопороза. Вместе с тем, применение гормональной контрацепции у пациенток с СКВ сопряжено с риском обострения заболевания и развития его осложнений. Последние исследования [43] и обобщение мирового опыта по данному вопросу позволили в 2009г ВОЗ предложить критерии применения контрацепции при СКВ [44].

Таблица 6

Рекомендуемые ВОЗ критерии использования контрацептивов у больных СКВ

Состояния	Категории* критериев								
	КОК, пластырь и, кольца	КИ К	ПгК П	ПгК инъекционн ые		Имплант ы	Copper ВМПС		Levonorgestr el ВМ система
				с	п		с	п	
Позитивные (или неизвестные) аФЛ	4	4	3	3	3	3	1	1	3
Тяжелая тромбоцитопения	2	2	2	3	2	2	3* *	2* *	2**
Иммуносупрессивная терапия	2	2	2	2	2	2	2	1	2
Ничего из выше отмеченного	2	2	2	2	2	2	1	1	2

КОК – комбинированные оральные контрацептивы; КИК – комбинированные инъекционные контрацептивы; ПгКП – контрацептив (таблетки (пилли)), содержащий только прогестогены; ВМПС – внутриматочное противозачаточное средство.

с – стимуляция; п – продолжение.

**Категории: 1- никаких ограничений для использования метода; 2- преимущества использования метода, как правило, перевешивают теоретические или доказанные риски; 3- теоретические и доказанные риски обычно перевешивают преимущества использования метода (т.е. метод относительно противопоказан); 4- неприемлемый риск для здоровья при использовании метода (т.е. абсолютно противопоказан).*

***Тяжелая тромбоцитопения повышает риск кровотечения. Категорию следует оценивать согласно тяжести тромбоцитопении и ее клинических проявлений. У женщин с очень тяжелой тромбоцитопенией и риском спонтанных кровотечений – консультация со специалистом и определенная предшествующая терапия могут оправдывать назначение данного метода контрацепции.*

Перед назначением гормональной контрацептивной терапии должна учитываться активность СКВ и ее проявления. Гормональная контрацепция рекомендуется при неактивной СКВ и отсутствии обострений в течение нескольких лет у женщин, негативных по антифосфолипидным антителам и не принимающих высокие дозы ГК.

Экстракорпоральное оплодотворение у женщин с СКВ

Контролируемых исследований по безопасности проведения экстракорпорального оплодотворения у женщин с СКВ не имеется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buyon JP, Kalunian KG, Ramsey-Goldman R, Petri MA, Lockshin MD, Ruiz-Irastorza G, et al. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus* 1999;8:677-84.
2. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Gordon C et al. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the lupus activity index in pregnancy scale. *Arthritis Rheum.* 2004;51:78-82.
3. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klipper JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhoea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann.Intern.Med.* 1993;119:366-9.
4. Guballa N., Sammaritano L., Schwartzman S. et al. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthr. Rheum.* 2000;43:550.
5. Lockshin M.D., Reinitz E., Druzin M.L. et al. Lupus pregnancy. Case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Am.J.Med.* 1984;77:893.
6. Petri M., Howard D., Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthr. Rheum.* 1991;34:1538-45.
7. Cervera R., Front J., Carmona F. et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmun. Rev.* 2002;1:354-59.
8. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2008;199(2):127.e1-e6.
9. Rahman P, Gladman D.D., Urowitz M.B. Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *J.Rheumatol.* 1998;25:1526-30.
10. Cortes-Hernandez J., Ordi-Ros J., Paredes F. et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:643-50.
11. Julkunen H., Jouhikainen T., Kaaja R. et al. Fetal outcome in lupus pregnancy: a retrospective case control study of 242 pregnancies in 112 patients. *Lupus* 1993;2:125-31.
12. Clark C.A., Spitzer K.A., Laskin C.A. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J.Rheumatol.* 2005;32:1709.
13. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):899-907.

14. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic vd. 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):2060-68.
15. Buyon JP, Garabet L, Kim M et al. Favorable prognosis in a large, prospective multicenter study of lupus pregnancies. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):S669.
16. Buyon JP, Clancy RM. Neonatal lupus syndromes. *Curr.Opion.Rheumatol.* 2003;15:535-41.
17. Brucato A, Doria A, Frassi M et al. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study. *Lupus* 2002;11:716-21.
18. Friedman DM, Kim MY, Copel JA et al. 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. Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: ten key issues in management. *Rheum.Dis.Clin.North.Am.* 2007;33(2):227-35.
20. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus* 2008;17(5):416-20.
21. Carlin A, Alfirevic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol.* 2008;22(5):801-23.
22. Huang DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beaufile H, Lefebvre G, Piette JC. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann.Rheum.Dis.* 2001;60(6):599-604.
23. Rahman F.Z., Rahman J., Al-Suleiman S.A. et al. Pregnancy outcome in lupus nephropathy. *Obstet.Gynecol.Surv.* 2004;59:754-5.
24. Certes-Hernandez 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.
25. Wagner SJ, Craici I, Reed D et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus* 2009;18(4):342-7.
26. Out H.J., Bruinse H.W., Christiaens G.C. et al. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risk of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1992;167:26-32.
27. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209.
28. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
29. Malek A, Sager R, Zakher A, Schneider H. Transport of immunoglobulin G and its subclasses across the *in vitro*-perfused human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:760-7.
30. Suzuki T, Ishii-Watabe A, Tada M. et al. Importance of neonatal FcR in regulating the serum half-life of therapeutic proteins containing the Fc domain of human IgG1: a comparative study of the affinity of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins to human neonatal FcR. *J Immunol* 2010;184:1968-76.
31. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes following maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011;117:1499-1506.
32. Østensen M. Current recommendations in the use of biologics for the treatment of rheumatic diseases in pregnant patients. *Int J Clin Rheumatol* 2011;6:597-600.
33. Ruiz-Irastoiza G, Khamashta MA, Hughes GR. Heparin and osteoporosis during pregnancy: 2002 update. *Lupus* 2002;11:680-82.
34. Öst L, Wettrell G, Bjorkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatrics* 1985;106:1008-11.
35. Spigset O, Hägg S. Analgesics and breast-feeding. Safety considerations. *Paediatr Drugs* 2000;2:223-38.
36. Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.
37. Østensen M, Brown ND, Chiang PK, Arbakke J. Hydroxychloroquine in human breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1985;28:357.
38. Durodola JI. Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report. *J Nat Med Ass* 1979;71:165-6.

39. Bennett PN. Azathioprine. In *Drugs and Human Lactation*. Edited by Bennett PN. Amsterdam: Elsevier; 1988:286-7.
40. Johns DG, Rutherford LD, Keighton PC, Vogel CL. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:978-80.
41. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, Sauve RS, Woolgar MJ, Taddio A, et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 2003;75:2144-6.
42. Siminoski K, Fitzgerald AA, Flesch G, Gross MS. Intravenous pamidronate for treatment of reflex sympathetic dystrophy during breast feeding. *J Bone Miner Res* 2000;15:2052-55.
43. Li RHW, Gebbie A, Wong RWS, Ng EHY, Glasier AF, Ho PC. The use of sex hormones in women with rheumatological diseases. *Hong Kong Med J* 2011;17:487-91.
44. World Health Organization. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2009.