

Особенности планирования и ведения беременности при системной красной волчанке

Д.м.н. А.А. Клименко, к.м.н. Н.А. Демидова, А.С. Гаффарова

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Системная красная волчанка (СКВ) является распространенным аутоиммунным заболеванием, которым страдают преимущественно женщины детородного возраста, в связи с чем вопросами репродуктивного здоровья занимаются и ревматолог, и акушер-гинеколог. Беременность у многих пациенток с СКВ — это беременность высокого риска как со стороны матери, так и со стороны плода. В статье описаны особенности наступления и течения беременности у женщин с СКВ. Выделены факторы повышенного риска осложненного течения беременности и неблагоприятного исхода для матери и ребенка, к которым относятся, прежде всего, сохраняющаяся клинико-серологическая активность болезни, наличие поражения жизненно важных органов (почек, сердца, легких), умеренных и высоких титров антител к фосфолипидам. Рассмотрены вопросы планирования беременности у пациенток с СКВ, план обследования женщины во время наступившей беременности. Именно грамотное планирование беременности является профилактикой ее осложненного течения. Принципиальное значение имеет хороший контроль активности и проявлений болезни с помощью препаратов, совместимых с беременностью. Рассмотрены вопросы эффективности и безопасности глюкокортикостероидов, аминохинолиновых производных, иммуносупрессантов, а также антитромботических препаратов во время беременности.

Ключевые слова: системная красная волчанка, беременность, аутоантитела, преэклампсия, глюкокортикоиды, иммуносупрессанты, антитромботическая терапия.

Для цитирования: Клименко А.А., Демидова Н.А., Гаффарова А.С. Особенности планирования и ведения беременности при системной красной волчанке. РМЖ. 2023;7:37–43.

ABSTRACT

Reproductive life planning and prenatal care in systemic lupus erythematosus

A.A. Klimenko, N.A. Demidova, A.S. Gaffarova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a common autoimmune disease that mainly affects women of reproductive age. Therefore, reproductive health issues are commonly faced by a rheumatologist and an obstetrician-gynecologist. Pregnancy in many patients with SLE is at high-risk for both the mother and the fetus. The article describes the patterns concerning the pregnancy onset and course in women with SLE. The article identifies the factors of complicated high-risk pregnancy and adverse outcome for mother and child, which primarily include the preserving clinical and serological disease activity, damage to vital organs (kidneys, heart, lungs), antiphospholipid antibodies in moderate and high titers. The article also considers the issues of reproductive life planning in patients with SLE and the examination plan of a woman during pregnancy. It is the competent reproductive life planning that is the prevention of its complicated course. Of fundamental importance is a good control of the disease activity and its manifestations with the help of drugs compatible with pregnancy. The issues concerning efficacy and safety of glucocorticoids, aminoquinoline derivatives, immunosuppressants, as well as antithrombotic agents during pregnancy are considered.

Keywords: systemic lupus erythematosus, pregnancy, autoantibodies, preeclampsia, glucocorticoids, immunosuppressants, antithrombotic therapy.

For citation: Klimenko A.A., Demidova N.A., Gaffarova A.S. Reproductive life planning and prenatal care in systemic lupus erythematosus. RMJ. 2023;7:37–43.

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — это хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся дисрегуляцией иммунологического ответа с гиперпродукцией аутоантител, индуцирующих иммуновоспалительное повреждение тканей и органов с развитием разнообразной клинической симптоматики [1–3]. Распространенность СКВ составляет в среднем 40 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 3–7 случаев на 100 тыс. населения в год [2, 4]. СКВ превалирует в значительной степени (до 90%) среди лиц женского пола, причем манифестация заболевания

происходит наиболее часто в репродуктивном периоде (от 15 до 40 лет) [4, 5].

Эндогенными причинами, связанными с повышением распространенности среди женщин детородного возраста, могут быть:

- ♦ генетическая предрасположенность, в том числе гены, расположенные на X-хромосоме (*Foxp3*, *TLR7*, *IRAK1* и лиганд *CD40*);
- ♦ гормональный фон: эстрогены и пролактин увеличивают риск аутоиммунных реакций и увеличивают продукцию фактора активации В-клеток (B-cell-activating factor), модулируют активацию лимфоцитов и дендро-

цитов, андрогены, напротив, оказывают протективный эффект [6–8].

Известными экзогенными триггерами СКВ являются:

- ♦ ультрафиолетовое излучение;
- ♦ вирусные агенты (вирусы Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, парвовирус В19, вирусы простого герпеса типов 6–8);
- ♦ курение;
- ♦ лекарственные препараты: гидралазин, прокаинамид, сульфасалазин, аллопуринол, карбамазепин, противоопухолевые препараты, ингибиторы фактора некроза опухоли α и др. (синдром лекарственной волчанки);
- ♦ другие потенциальные факторы риска: дефицит витамина D, контакт с кремнием, растворителями и др. [9, 10].

ОСОБЕННОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С СКВ

Вопросы репродуктивного здоровья часто встают перед врачом-ревматологом и акушером-гинекологом. В настоящее время врачи все реже отговаривают женщину от планирования беременности. Однако известно, что более 50% женщин с СКВ имеют меньше детей, чем им бы хотелось [11]. Раньше считалось, что у женщин с СКВ нет проблем с фертильностью, но это не так.

Факторами, влияющими на количество детей у женщины с СКВ, являются [12]:

- ♦ прямые факторы, связанные с заболеванием, — активное хроническое воспаление приводит к нарушению менструального цикла, что косвенно доказывает связь активности болезни и частоты нарушения менструального цикла [13], наличие аутоиммунного оофорита;
 - ♦ применение цитотоксических лекарственных препаратов (высокие кумулятивные дозы циклофосфамида вызывают преждевременную недостаточность яичников с развитием аменореи в течение 4 мес. и более, гипозестрогению, стойкое повышение уровня гонадотропина у женщин моложе 40 лет);
 - ♦ применение НПВП, которое может вызывать синдром неразорвавшихся лютеинизированных фолликулов, подавляющий овуляцию;
 - ♦ применение глюкокортикостероидов (ГКС), способствующее нарушению менструального цикла у пациенток за счет нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси;
 - ♦ наличие антифосфолипидных антител, которые повышают вероятность самопроизвольного аборта, потери плода, мертворождения, преждевременных родов, рождения детей с малым весом для гестационного возраста, преэклампсии. Также антифосфолипидные антитела влияют на оплодотворение и имплантацию эмбриона, формирование плаценты;
 - ♦ психологические факторы (депрессия, низкая самооценка, снижение либидо, физические ограничения из-за болезни);
 - ♦ более старший возраст женщины с СКВ на момент зачатия;
 - ♦ другие факторы: низкий уровень витамина D, который влияет на уровень антимюллерова гормона, крайние значения индекса массы тела.
- Некоторые женщины в случае бесплодия задают вопрос о возможности применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). ВРТ у пациенток с СКВ и бесплодием возможно применять при отсутствии [14]:
- ♦ умеренной/высокой активности заболевания в течение 1 года;

- ♦ применение иммуносупрессантов (при применении микофенолата мофетила, метотрексата, циклофосфамида необходима их отмена как минимум за 6 мес.);
- ♦ дисфункции органов;
- ♦ приема преднизолона ≥ 10 мг/сут.

Эффективность ВРТ при СКВ с точки зрения частоты наступления беременности сравнима с таковой в общей популяции [15]. У пациенток с СКВ и применением экстракорпорального оплодотворения не отмечалось повышения частоты неблагоприятных исходов беременности по сравнению с женщинами без СКВ [12].

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С СКВ И ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ВЫНАШИВАНИЕ

В многочисленных исследованиях было показано, что беременность у пациенток с СКВ — это беременность высокого риска как со стороны матери, так и со стороны плода. СКВ увеличивает риск развития артериальной гипертензии, преэклампсии (в 3 раза), инфекции и тромбозов (в 3 раза) во время беременности. У женщин с СКВ чаще проводится кесарево сечение, выше уровень материнской смертности (в течение последующих 3 лет после родов смертность матерей увеличивалась в 20 раз) [16, 17].

Симптомы СКВ и физиологические проявления беременности могут имитировать друг друга, маскируя повышение активности СКВ, приводят к неадекватной оценке протекания беременности у пациенток с СКВ (табл. 1) [16].

Например, неспецифическая мышечно-скелетная боль и утомляемость далеко не всегда связаны с повышением активности СКВ и очень часто наблюдаются при обычно протекающей беременности. Риск неблагоприятных исходов беременности повышают органоспецифические поражения (поражение почек, системы кроветворения, полисерозит) [18]. В связи с необходимостью точной оценки активности СКВ в период гестации клиницисты пытаются внедрить индексы активности болезни во время беременности. В 2012 г. индекс активности СКВ BILAG-2004 был обновлен для оценки ее активности у беременных женщин [19]. Исследований по применению индекса BILAG-2004-Pregnancy в клинической практике пока мало [20].

В связи с тем, что преэклампсия развивается у 20% беременных женщин с СКВ, необходимо вовремя отличить эти два состояния, поскольку принципиальным методом лечения преэклампсии является срочное родоразрешение, а обострение СКВ с люпус-нефритом лечат иммуносупрессивными препаратами (табл. 2) [13]. Появление артралгий или артритов, лихорадки, отеков, а также повышение уровня антител к ДНК или снижение уровня компонентов комплемента могут являться первыми признаками обострения СКВ.

Вероятность обострений зависит от активности СКВ при наступлении беременности. Было показано, что при низкой активности болезни за 6 мес. до зачатия частота обострений составляет от 7 до 30% и до 20–60%, если активность болезни не контролировалась [22, 23].

Важно, что СКВ, особенно у беременных женщин, повышает риск тромбоэмболических событий. Так, в исследовании R.F. Walker et al. [24] показано, что частота послеродовых венозных тромбоэмболических осложнений почти в 2 раза выше среди родильниц с СКВ (включена 2151 беременная женщина) (отношение рисков 1,90; 95% довери-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика симптомов СКВ и физиологических проявлений гестации

Признак	Симптомы активности СКВ	Проявления беременности
Клинические проявления	Сыпь (эритема Бiettта)	Хлоазма («маска беременных») Гиперемия лица
	Ладонные и подошвенные капилляриты	Пальмарная эритема
	Алопеция	Проявления гестационного гирсутизма Послеродовая алопеция
	Миалгии	Миалгии Боль в нижней части спины во II–III триместрах гестации
	Артрит	Артралгии Невоспалительные синовиты суставов нижних конечностей
	Лимфаденопатия	Отечность лица, рук, стоп Карпальный туннельный синдром Одышка
	Плеврит	
	Перикардит	
	Температура >38°C (не связанная с инфекцией или лекарственной терапией)	
	Слабость, утомляемость	Слабость, утомляемость
СО ₂	Повышение	- 18–46 мм/ч <20-й недели гестации - 30–70 мм/ч ≥20-й недели гестации
Анемия	Hb <110 г/л	- Hb >11 г/дл — до 20 нед. гестации - Hb >10,5 г/дл — после 20-й недели гестации
Тромбоцитопения	<100×10 ⁹ /л	100–150×10 ⁹ /л (редко — 8% беременностей)
Измененный мочевой осадок	Гематурия или зернистые цилиндры	Редко, исключить выделение крови из половых путей
Протеинурия	≥300 мг/сут	-
Anti-dsDNA	Повышение (как правило, >3 раз от нормативных показателей)	Отрицательные ИЛИ отсутствие увеличения стабильно высоких титров
Компоненты комплемента	Снижение ≥25%	Повышение

Таблица 2. Основные признаки для дифференциальной диагностики активности люпус-нефрита и манифестации преэклампсии [15, 16]

Клиническое проявление	Люпус-нефрит	Преэклампсия
Артериальная гипертензия	До 20-й недели гестации	После 20-й недели гестации
Протеинурия	≥ 300 мг/сут	< 300 мг/сут, может быть выраженная
Мочевой осадок	Активный	Неактивный
Мочевая кислота	Снижена (<5,5 мг/дл)	Норма или повышена (≥ 5,5 мг/дл)
АЛТ, АСТ	Редко повышаются	Возможно повышение
Anti-dsDNA	Повышение	Стабильный уровень или негативны
Суточная кальциурия	≥ 195 мг/сут	< 195 мг/сут
С3, С4-компоненты комплемента	Снижение ≥25%	В пределах референсных значений и выше нормы
Уменьшение количества эритроцитов в крови	Часто	Нечасто
Уменьшение количества лейкоцитов в крови	Часто	Нечасто
Другие симптомы СКВ	Часто	Отсутствуют

Примечание. Активный мочевой осадок: протеинурия ≥0,5 г/сут, гематурия (≥ эритроцитов в поле зрения и/или клеточные скопления (цилиндры)).

тельный интервал 0,98–3,68) по сравнению с родильницами без этих состояний, что особенно выражено в первые 6–12 нед. после родов.

Факторы повышенного риска осложненного течения беременности, неблагоприятных исходов для матери и плода [1, 11, 17, 19, 25–29]:

- ♦ активность СКВ (за последние 6–12 мес. или на момент зачатия) — повышенный риск обострения в период гестации и в послеродовом периоде, преэклампсии,

патологии плода, выкидыша, задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР), преждевременных родов, мертворождения;

- ♦ СКВ, развившаяся впервые на фоне беременности;
- ♦ люпус-нефрит (в анамнезе или на момент зачатия) — сильный предиктор ренального обострения во время / после беременности, потери плода, преждевременных родов, преэклампсии (риск преэклампсии при обострении нефрита повышается в 4 раза);

- ♦ поражение органов при СКВ с нарушением функции (поражение сердца, интерстициальное поражение легких, легочная гипертензия) — повышенный риск гестационных потерь, преждевременных родов и ЗВУР;
- ♦ терапия высокими дозами ГКС;
- ♦ серологическая активность СКВ ($\downarrow$ C3/C4, $\uparrow\uparrow\uparrow$ anti-dsDNA) — повышенный риск обострения СКВ в период гестации и потери плода;
- ♦ умеренный и высокий титр антител к фосфолипидам (аФЛ), наличие волчаночного антикоагулянта, тройная позитивность к аФЛ, т. е. профиль аФЛ высокого риска или диагноз АФС повышает риск материнских сосудистых тромботических событий в период гестации, преэклампсии, эклампсии, АФС-ассоциированной патологии беременности, ЗВУР, преждевременных родов. Около 30% женщин с СКВ имеют клинически значимый профиль аФЛ. Наличие АФС повышает риск потери плода в 3 раза;
- ♦ наличие anti-Ro/SSA, anti-La/SSB — ассоциированы с развитием неонатальной волчанки;
- ♦ предшествующая потеря беременности в анамнезе;
- ♦ незапланированная беременность — повышает риск обострения в 8 раз;
- ♦ факторы, не связанные с СКВ: возраст матери, многоплодная беременность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, повышенная масса тела / ожирение, заболевания щитовидной железы, курение, прием алкоголя.

Риск перинатальной патологии

У беременных женщин с СКВ ранние потери плода в последние годы составляют 15–20%. У беременных с СКВ выше частота преждевременных родов, ЗВУР, мертворождения. ЗВУР наблюдается чаще у женщин с АГ, феноменом Рейно, обострением СКВ во время беременности [17].

У 1/3 женщин с СКВ выявляются антитела против Ro/SSA, La/SSB. В 10% случаев у детей женщин с СКВ может развиться неонатальная волчанка, особенно при умеренных/высоких титрах anti-Ro/SSB. Неонатальная волчанка — состояние, характеризующееся кожными проявлениями (светочувствительная сыпь), повышением уровня печеночных ферментов, гематологическими нарушениями и, реже, другими проявлениями СКВ у новорожденного. Симптомы могут появляться сразу после рождения или через несколько недель; регрессируют через 6 мес. жизни, обычно не требуют лечения. У 1–2% плодов матерей с антителами против Ro/SSA, La/SSB может развиться врожденная полная атриовентрикулярная (АВ) блокада. Полная АВ-блокада развивается чаще до 30 нед. беременности и может явиться причиной смерти плода (17% случаев при развитии данного осложнения) [18].

Планирование беременности у пациенток с СКВ

Раньше врачи советовали пациенткам с СКВ избегать беременности, однако в последние десятилетия благодаря разработке подходов к терапии успешная беременность стала возможна для большинства больных СКВ при условии ее правильного планирования и ведения.

Для планирования беременности при СКВ необходимы следующие условия [1, 16, 17]:

- ♦ достижение клинической ремиссии или минимальной активности СКВ;

- ♦ отсутствие функциональной недостаточности органа или системы органов;
- ♦ сохранение вышеуказанных условий в течение не менее 6–12 мес.;
- ♦ низкая активность заболевания, которая контролируется препаратами, безопасными для плода.

План обследования пациенток с СКВ при планировании беременности и во время гестации

Консультирование пациентки, планирующей беременность, должно проводиться не менее чем за 12 мес. до зачатия.

На этапе планирования беременности и во время гестации должны проводиться [1, 11, 29, 30]:

- ♦ оценка активности СКВ с применением валидированных индексов (SLEDAI, BILAG);
- ♦ оценка факторов и степени риска осложненного течения СКВ и беременности;
- ♦ при необходимости коррекция терапии.

Необходимый минимум клинических обследований должен включать:

- ♦ мониторинг артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на визите у врача и самостоятельный мониторинг АД на дому;
- ♦ клинический анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой и подсчетом тромбоцитов;
- ♦ оценку функции почек: общий анализ мочи с микроскопией осадка, определение уровня мочевины, мочевого кислоты, сувороточный креатинин с определением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI, определение суточной экскреции белка в моче или анализ мочи на соотношение белка и креатинина в утренней моче, при необходимости — анализ мочи по Нечипоренко;
- ♦ оценку функции печени: уровень АЛТ, АСТ, билирубина и его фракций, общего белка, альбумина;
- ♦ иммунологическое исследование: антинуклеарный фактор, anti-dsDNA, anti-Sm, C3 и C4, CH50 компоненты комплекса, anti-SSA, anti-SSB (последние 2 показателя необходимо проанализировать до наступления беременности, далее во II триместре); антифосфолипидные антитела (антикардиолипидные IgG и IgM, β 2-гликопротеин-I IgG и IgM, волчаночный антикоагулянт);
- ♦ коагулограмму;
- ♦ ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию.

Ультразвуковой скрининг плода необходим в те же сроки, что и в общей популяции. Следует проанализировать результаты УЗИ плода совместно с акушером-гинекологом в каждом триместре беременности. С 16 по 25 нед. беременности проводятся УЗИ плода с анализом анатомии, а также доплерометрическое исследование маточного и фетоплацентарного кровотока (особенно для пациенток с АФС). Оценка роста плода должна проводиться каждые 4 нед. [16].

При положительных anti-SSA, anti-SSB с 16 нед. гестации рекомендуется проводить фетальную эхокардиографию. Для женщин с анамнезом развития блокады у плода эхокардиографию плода проводят еженедельно до завершения беременности (частота развития поперечной АВ-блокады — 16%) [31].

Частота диспансерного наблюдения ревматологом в период гестации должна составлять не менее 1 раза

в каждом триместре и в первые 3 мес. после родов. Первый визит пациентки к ревматологу желателен до 10-й недели беременности. При наличии факторов неблагоприятных исходов беременности для матери и плода визиты к ревматологу осуществляются с большей частотой [29].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ СКВ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ

На этапе планирования беременности и в случае ее наступления необходимо оценить получаемую терапию на предмет тератогенного эффекта лекарственных препаратов. Далее тезисно описаны особенности применения препаратов, применяемых для лечения СКВ на этапе планирования беременности и во время гестации [32–34] (табл. 3).

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды в медикаментозной терапии СКВ в период гестации применяются следующим образом [34]:

- ♦ Рекомендуется поддерживать дозу преднизолона как можно ниже во время беременности.

- ♦ ГКС короткого действия (преднизолон, преднизон, метилпреднизолон) в дозе ≤ 20 мг/сут относительно безопасны, метаболизируются преимущественно в плаценте, проникают через гематоплацентарный барьер в фетальный кровоток в незначительном количестве, не вызывают осложнений у матери и плода, в том числе врожденных аномалий развития.

- ♦ Фторированные ГКС (бетаметазон, дексаметазон) длительного действия проникают через гематоплацентарный барьер. Применение лимитировано высоким риском развития полной поперечной АВ-блокады плода (наличие анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB, АВ-блокада у плода, признаки кардиомиопатии, эндокардиального фиброзластоза и водянки плода). Условно рекомендовано назначение 4 мг дексаметазона перорально в течение нескольких недель.

- ♦ Высокие дозы ГКС (≥ 30 мг/сут) в эквиваленте по преднизолону ассоциированы с повышением рисков осложненного течения гестации и родов (преэклампсии, гестационной АГ, гестационного диабета, инфекций, преждевременного вскрытия плодного пузыря).

- ♦ При необходимости использования фторированных ГКС во время беременности в случае верификации надпочечниковой недостаточности у новорожденного необходимо рассмотреть целесообразность назначения ГКС новорожденному.

- ♦ Внутрисуставное/внутримышечное/внутривенное введение ГКС: не повышает риск развития врожденных аномалий, может применяться при необходимости в течение всего периода гестации.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

При использовании НПВП у пациенток с СКВ в период гестации следует помнить, что [35]:

- ♦ НПВП могут блокировать/продолжить фазу овуляции; при нарушениях фертильности в случае планирования беременности рекомендуется отменить (за исключением ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе ≤ 100 мг/сут).

Таблица 3. Медикаментозная терапия СКВ во время лактации (EULAR 2016)

Лекарственное средство / Группа лекарственных средств	Возможность применения
ГКС короткого действия (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон)	Допускается. Женщинам, принимающим >20 мг/сут преднизолона, рекомендуется не кормить ребенка грудью в течение 4 ч после приема
Фторированные производные ГКС (бетаметазон, дексаметазон)	Избегать
НПВП - неселективные ингибиторы ЦОГ - селективные ингибиторы ЦОГ-2	Допускается Допускается только целекоксиб Данные относительно других препаратов ограничены, прием избегать
Гидроксихлорохин/хлорохин	Допускается
Азатиоприн	Допускается
Сульфасалазин	Допускается
Метотрексат	Избегать, данные ограничены
Циклоспорин А	Допускается
Мофетила микофенолат	Избегать, данные ограничены
Циклофосфамид	Избегать, данные ограничены
В/в иммуноглобулины	Допускается
Ритуксимаб	Избегать, данные ограничены
Белимумаб	Избегать, данные ограничены
Анифролумаб	Избегать, данные ограничены

- ♦ После 20 нед. НПВП могут вызывать сужение артериального протока и приводить к ухудшению функции почек у плода, олигогидрамниону (маловодие).

- ♦ Следует отменить с 32 нед. беременности (за исключением АСК в дозе ≤ 100 мг/сут).

- ♦ Неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ): не оказывают тератогенное действие на плод, могут быть использованы в I–II триместрах беременности.

- ♦ Селективные ингибиторы ЦОГ-2: данные ограничены, назначения этой группы препаратов необходимо избегать.

АНТИМАЛЯРИЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ГИДРОКСИХЛОРОХИН)

Гидроксихлорохин может применяться на этапе планирования беременности, во время гестации и лактации. Если пациентка не принимала гидроксихлорохин до зачатия, то его следует назначить как можно раньше во время наступившей беременности. Гидроксихлорохин является препаратом выбора для фертильных женщин благодаря следующим эффектам [36, 37]:

- ♦ снижает риск неблагоприятных исходов беременности (преэклампсии);

- ♦ снижает вероятность обострения СКВ во время беременности и послеродовом периоде;

- ♦ снижает риск тромбозов и неблагоприятных исходов, связанных с АФС;

- ♦ не повышает риск развития врожденных аномалий у ребенка (в том числе ретинопатии, удлинения интервалов QTc);

- ♦ позволяет снизить дозу принимаемого преднизолона;

- ♦ снижает риск рецидива полной АВ-блокады у плода, если она была ранее в предыдущую беременность, при наличии антител против Ro/SSA и/или анти-La/SSB.

ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Циклофосфамид (ЦФ) характеризуется токсичностью в отношении женских и мужских гонад, обладает тератогенным действием. При необходимости назначения целесообразно проведение мероприятий по сохранению фертильности. При использовании ЦФ у фертильных женщин необходима эффективная контрацепция, внутривенное введение ЦФ возможно после достоверного исключения беременности. Мероприятия по планированию беременности проводятся не менее чем через 3 мес. после завершения терапии данным лекарственным средством. ЦФ, назначенный в течение первых 10 нед. беременности, вызывает развитие врожденных пороков развития плода. Использование ЦФ может быть обосновано при развитии жизнеугрожающих проявлений СКВ во II–III триместрах гестации [16, 29].

Азатиоприн не повышает риск врожденных аномалий у плода. Возможен ежедневный прием в дозе не ≥ 2 мг/кг/сут. В инструкции к препарату прием во время беременности противопоказан, что требует обсуждения с пациенткой. Возможен прием во время лактации в связи с низкими уровнями препарата, поступающими в грудное молоко [33].

Метотрексат (МТХ) повышает риск врожденных аномалий у плода; противопоказан к применению в период гестации. Применение МТХ осуществляется с использованием методов эффективной контрацепции, а при планировании беременности МТХ необходимо отменить за 3 мес. до момента предполагаемого зачатия. В небольших концентрациях МТХ проникает в грудное молоко, в связи с чем он противопоказан во время лактации [33, 35].

Сульфасалазин безопасен во время беременности, но может вызывать дефицит фолиевой кислоты, в связи с чем ее необходимо дополнительно назначить [30].

Циклоспорин А не повышает риск врожденных аномалий у плода. Возможно пролонгирование использования в период гестации в наиболее минимальной эффективной дозе под контролем АД и ренальной функции. Может применяться во время лактации [34].

Воклоспорин. В связи с недостатком данных следует избегать применения этого препарата беременным и кормящим женщинам. Лекарственное средство не зарегистрировано в РФ.

Микофенолата мофетил (ММФ): повышает риск врожденных аномалий у плода (22%) и риск самопроизвольных аборт в I триместре (45%), противопоказан к применению в период гестации и лактации. Прием осуществляется с использованием методов эффективной контрацепции. При планировании беременности прием ММФ необходимо отменить как минимум за 6 нед. до момента предполагаемого зачатия [33].

Такролимус может применяться во время беременности при обострении СКВ за счет вовлечения почек, высокой активности, а также во время лактации [35].

Внутривенный иммуноглобулин может использоваться в период гестации.

ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Ритуксимаб активно проникает через гематоплацентарный барьер в фетальный кровоток. Не повышает риск врожденных аномалий у плода; в отдельных ситуациях возможно применение в I триместре беременности. Во II–III триместрах может спровоцировать деплецию В-клеток

или другие цитопении у новорожденного. Рекомендуется прекратить применение RTX за 6–12 мес. до момента планируемого зачатия. При необходимости использования RTX во II–III триместрах гестации введение живых вакцин новорожденным противопоказано. Для белимумаба (БЛМ) не доказано повышение риска развития врожденных аномалий у плода. Данные о влиянии на плод ограничены, назначения БЛМ необходимо избегать, предпочтителен прием другой группы препаратов. При необходимости можно рассмотреть вопрос о продолжении терапии БЛМ, начатой до наступления беременности (препарат в значительной степени не проникает через плаценту до 15-й недели беременности). Анифролумаб активно проникает через гематоплацентарный барьер в фетальный кровоток; недостаточно данных о безопасности для плода и матери в период гестации. В исследованиях на животных не выявлено эмбрио- и фетотоксичности, фетальных и материнских неблагоприятных исходов данного лекарственного средства. Следует избегать назначения анифролумаба в связи с отсутствием достоверных данных о безопасности в период гестации [29, 38].

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Ацетилсалициловая кислота в дозе 150 мг/сут, назначенная до 16 нед. беременности, способствовала снижению риска преэклампсии при СКВ в группе высокого риска (люпус-нефрит, позитивность по аФЛ) [39]. Целевая группа по охране здоровья США (USPHTF) и Американский колледж акушерства и гинекологии (ACOG) рекомендуют применение низкой дозы АСК у всех беременных с СКВ в сроке от 12 до 36 нед. [40, 41]. При ассоциации СКВ и АФС показана комбинация низких доз АСК и низкомолекулярного гепарина в лечебной дозе для снижения риска неблагоприятных исходов беременности. Прием антикоагулянтов следует продолжать через 6–12 нед. после родов [14].

ПРОФИЛАКТИКА ОСТЕОПОРОЗА

Профилактика остеопороза рекомендуется при длительном применении ГКС и гепарина. Если женщина принимала бисфосфонаты, то необходимо прекратить их прием за 6 мес. до предполагаемого момента зачатия из-за ограниченных данных о безопасности в период гестации у матери и плода [1]. Всем беременным показан прием витамина D и кальция в период гестации и лактации [31].

АЛГОРИТМ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ СКВ

Алгоритм медикаментозной терапии СКВ в период гестации зависит от активности болезни, наличия или отсутствия признаков поражения почек (табл. 4) Если клинические признаки легко выражены, то в зависимости от проявлений необходимо добавить к терапии, если ранее не назначались: гидроксихлорохин, топические стероиды при кожных проявлениях, при недостаточном эффекте — преднизолон. Если обострение тяжелое, могут потребоваться высокие дозы ГКС, и следует проводить тщательное наблюдение в больнице.

РЕШЕНИЕ ВОПРОСА О ГОСПИТАЛИЗАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ С СКВ

Госпитализация в ревматологическое отделение показана при высокой/умеренной активности, обострении СКВ

Таблица 4. Алгоритм медикаментозной терапии СКВ в период гестации [16, 29]

Активность	Глюкокорти-костероиды	Гидро-ксихлорохин	Другие иммуно-супрессанты
Ремиссия	-	Возможно пролонгиро-вание приема в период гестации	-
Низкая	≤7,5 мг/сут	+	-
Умеренная	7,5–30 мг/сут	+	Азатиоприн В/в иммуноглобулин
Высокая	≤ 1 мг/кг/сут	+	Азатиоприн В/в иммуноглобулины Циклофосфамид (II–III триместры) по жизненным пока-заниям

с целью проведения углубленного обследования и решения вопроса о коррекции терапии. Госпитализация в акушерский стационар показана для решения вопроса о прерывании беременности и методе родоразрешения.

Показания для прерывания беременности [1, 17, 29]:

- Отсутствие контроля активности СКВ с поражением внутренних органов и/или развитием их функциональной недостаточности, что требует применения ГКС и иммуно-супрессивных препаратов в высоких дозах за 6 мес. до момента предполагаемого зачатия.

- Активный люпус-нефрит на момент зачатия или в предшествующие 6 мес. с суточной экскрецией белка >3 г/сут и хронической болезнью почек (уровень креатинина крови ≥130 ммоль/л, СКФ по CKD-EPI ≤50 мл/мин/1,73 м²).

- Легочная гипертензия умеренной и высокой степени (систолическое давление в легочной артерии >50 мм рт. ст.).

- Поражение легких с развитием рестриктивных нарушений функции дыхания со снижением форсированной жизненной емкости легких.

- Сердечная недостаточность III–IV функционального класса.

- Острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 мес.

- Преэклампсия тяжелой степени или HELLP-синдром в анамнезе на фоне антикоагулянтной терапии АСК и препаратами гепарина [28, 42].

При решении вопроса о методе родоразрешения учитываются риск преэклампсии, наличие задержки роста плода, перинатальные и материнские клинические состояния [16]. При отсутствии противопоказаний, при доношенной беременности родоразрешение проводится через естественные родовые пути (*per vias naturales*).

Показаниями к оперативному родоразрешению методом кесарева сечения являются:

- неконтролируемая активность СКВ с поражением внутренних органов;
- СКВ, ассоциированная с АФС;
- нарушение функции тазобедренных суставов (у пациенток с активным кокситом и асептическим некрозом головок бедренных костей);

- гестационные и неонатальные (в том числе неонатальная волчанка) осложнения [29].

Плановая госпитализация в родильный дом необходима не позднее 36–37 нед. беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременность пациенток с СКВ — это беременность с высоким риском. Профилактика осложненного течения СКВ в период беременности должна начинаться с этапа ее планирования. Принципиальное значение имеет хороший контроль активности и проявлений болезни с помощью препаратов, совместимых с беременностью. Необходим комплексный подход к ведению пациентки — совместное наблюдение больной акушером-гинекологом, ревматологом и, при необходимости, врачами других специальностей (нефрологом, кардиологом, неврологом, неонатологом и др.). Важен мониторинг активности болезни, контроль терапии и факторов риска неблагоприятного исхода беременности.

Литература

- Lateef A., Petri M. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(2):215–226. DOI: 10.1016/j.rdc.2016.12.009.
- Bertsias G., Ioannidis J.P., Boletis J. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):195–205. DOI: 10.1136/ard.2007.070367.
- Bertsias G.K., Ioannidis J.P., Aringer M. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2074–2082. DOI: 10.1136/ard.2010.130476.
- Stojan G., Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):144–150. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000480.
- Lim S.S., Drenkard C. Epidemiology of lupus: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(5):427–432. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000198.
- Choi J., Kim S.T., Craft J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus—an update. *Curr Opin Immunol.* 2012;24(6):651–657. DOI: 10.1016/j.coi.2012.10.004.
- Shlomchik M.J. Sites and Stages of Autoreactive B Cell Activation and Regulation. *Immunity.* 2008;28(1):18–28. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.12.004.
- Deng Y., Tsao B.P. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(12):683–692. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.176.
- Taylor K.E., Chung S.A., Graham R.R. et al. Risk alleles for systemic lupus erythematosus in a large case-control collection and associations with clinical subphenotypes. *PLoS Genet.* 2011;7(2):e1001311. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001311.
- Pan L., Lu M.P., Wang J.H. et al. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World J Pediatr.* 2020;16(1):19–30. DOI: 10.1007/s12519-019-00229-3.
- Clowse M., Chakravarty E., Costenbader K. et al. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(5):668–674. DOI: 10.1002/acr.21593.
- Lao M., Dai P., Luo G. et al. Pregnancy outcomes in patients receiving assisted reproductive therapy with systemic lupus erythematosus: a multi-center retrospective study. *Arthritis Res Ther.* 2023;25(1):13. DOI: 10.1186/s13075-023-02995-y.
- Oktem O., Yagmur H., Bengisu H., Urman B. Reproductive aspects of systemic lupus erythematosus. *J Reprod Immunol.* 2016;117:57–65. DOI: 10.1016/j.jri.2016.07.001.
- Sammaritano L.R., Bermas B.L., Chakravarty E.E. et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(4):529–556. DOI: 10.1002/art.41191.
- Fan J., Zhong Y., Chen C. Impacts of Anti-dsDNA Antibody on In Vitro Fertilization-Embryo Transfer and Frozen-Thawed Embryo Transfer. *J Immunol Res.* 2017;2017:8596181. DOI: 10.1155/2017/8596181.
- Andreoli L., Bertsias G.K., Agmon-Levin N. et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):476–485. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209770.
- Dalal D.S., Patel K.A., Patel M.A. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy: A Brief Review. *J Obstet Gynaecol India.* 2019;69(2):104–109. DOI: 10.1007/s13224-019-01212-8.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>