**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 клинико-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 клинико-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 терапиина 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****приСКВ, 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 обусловливает 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 этомосложнения 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*/*SSВ-антителам (последние обнаруживаются у 35% больных СКВ), существует риск развития неонатальной волчанки у плода и новорожденного. IgG-фракции Ro/SSA- и La/SSВ--антителмогут 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 повторныхДопплер-эхокардиографий плода.*

*Неполная блокада сердца (атриовентрикулярная блокад I, II степени) может inutero 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 блокадуI, 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 триместрегестациии 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-АТ, АНФ, комплемент–при каждом обследовании; Ro/SSA- и La/SSB-АТ – в первом триместре (далее – по показаниям);

- анализ крови на антифосфолипидные антитела (аКЛ, аβ2-ГПI, 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 пациенок 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 беременныхследует 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  Миалгии  Артрит  Лимфоаденопатия  Плеврит  Перикардит  Температура > 38°С (не связанная с  инфекцией или лекарственной терапией)  Слабость, утомляемость | Хлоазма («маска беременных»)  Ладонная эритема, гиперемия лица  Возможный гирсутизм в течение беременности. Послеродовая алопеция  Миалгии. Боль в спине во 2-ом и 3-ем триместрах беременности  Артралгии.Невоспалительные выпоты в суставах нижних конечностей.  Отечность лица, рук, стоп  Карпальный туннельный синдром  Одышка  Слабость, утомляемость |
| СОЭ | повышена | 18-46мм/час < 20 недели гестации  30-70мм/час ≥ 20 недели гестации |
| Анемия | Гемоглобин < 10,5г/дл | Гемоглобин > 11г/дл – до 20 недель гестации  >10,5г/дл – после 20 недели |
| Тромбоцитопения | < 95,0х109/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 месяцевс 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 |
| **А** | 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). |
| **В** | Исследования репродуктивной функции на животных моделях не показали риска для плода, но нет адекватных и хорошо контролируемых исследований на беременных женщинах. |
| **С** | 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. |
| **Х** | 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/сутотносительно безопасны,большей частью метаболизируются в плаценте, проникая в плодный кровоток в очень незначительном количестве,и не вызывают появление 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 неизмененном виде. Поэтому их назначение должно ограничиваться теми случаями, когда необходимо достичь повышенной концентрации ГК в кровотоке плода, например при ППБС плода. Из фторсодержащихглюкокортикоидов 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 *inutero* 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 аспирин 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).*

**Антималярийные 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 AЗA 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 AЗA в течение беременности. Некоторые эксперты рекомендуют прекращение приема препарата во время беременности *(уровень доказательности IV).*

**•Метотрексат**(МТ) (USFDA-категория«Х»)

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«С»)

ЦсA 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).*

**Микофенолатамофетил**(ММФ) (USFDA-категория«С»)

MMФ 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 MMФ должна отменяться не менее чем за 6 месяцев до планируемой беременности *(уровень доказательности IV).*

**Внутривенный иммуноглобулин** (USFDA-категория«С»)

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 |

*Д*ля 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 лактациипри 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 | Секреция 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 гематопоэза у одного грудничка [38] | Противопоказан |
| **Азатиоприн**  **6-Меркаптопурин** | AЗA и его метаболиты обнаруживаются в молоке [39] | 9 детей, получавших AЗA, 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 ˂ 1; широкая вариабельность передачи препарата [41] | Никаких побочных эффектов не наблюдалось у 9 грудничков [41] | Нет согласия, взвешивать риск/польза |
| **Микофенолатамофетил** | 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).*

Гидроксихлорохини 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 допускаемое 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 вскармливанияпри 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 надежными 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,  пластыри, кольца | КИК | ПгКП | ПгК инъекционные | | Импланты | Copper ВМПС | | Levonorgestrel  ВМ система |
| c | 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 атифосфолипидным антителам и не принимающих высокие дозы ГК.

**Эксракорпоральное оплодотворение у женщин с СКВ**

Контролируемых исследований по безопасности проведения эксракорпорального 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 amenhorrhoea 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, Garovicvd. 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. Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beaufils 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. Pregnanсy 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 rospective 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 ThrombHaemost 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 ObstetGynecol 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 ClinRheumatol 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 ClinPharmacol 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 ObstetGynecol 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.