

# Перигравидарный менеджмент ревматических заболеваний

И.Ю. Головач<sup>1</sup>, Е.Д. Егудина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

<sup>2</sup>Клиника современной ревматологии, г. Киев

Менеджмент воспалительных ревматических заболеваний при планировании и во время беременности и грудного вскармливания за последние несколько лет претерпел значительные изменения. Современная терапия, включая биологические и таргетные синтетические болезнь-модифицирующие препараты, позволили существенно улучшить контроль за ревматическими заболеваниями, что привело к увеличению количества женщин с тяжелым течением заболевания, которые планируют забеременеть и беременеют. Во время консультации таких пациенток необходимо обсуждение возможного времени зачатия (в отношении активности заболевания), влияния заболевания на беременность и беременности на него, а также потенциальной необходимости изменения режима приема лекарственных препаратов во время беременности и кормления грудью. В данном обзоре обобщена информация о влиянии беременности на различные ревматические заболевания и, наоборот, об изменении терапии и мониторинге пациенток с ревматическими заболеваниями до, во время и после беременности. Женщины с воспалительными ревматическими заболеваниями нуждаются в консультациях по поводу медикаментозной терапии перед планированием беременности, во время беременности и кормления грудью и должны осознавать риск послеродовых обострений. Безопасными болезнь-модифицирующими препаратами, прием которых возможен при беременности, являются гидроксихлорохин, сульфосалазин, азатиоприн и циклоспорин. Во время беременности также возможен прием глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов до 32-й недели гестации. Большинство ингибиторов фактора некроза опухоли (анти-ФНО) также безопасны в период беременности. Во время беременности необходимы четкий мониторинг активности заболевания, контроль уровня аутоантител, особенно анти-SSA / Ro и анти-SSB / La и антифосфолипидных антител, оценка степени дисфункции органов, особенно поражения почек. Представлены современные подходы к оптимизации менеджмента воспалительного ревматического заболевания во время беременности. Для пациенток с воспалительными ревматическими заболеваниями успешный исход беременности оптимизируется путем создания индивидуального плана подавления и контроля активности болезни с использованием целевого подхода.

**Ключевые слова:** беременность, ревматические заболевания, лечение, лактация, тактика ведения, лекарственные средства.

## Perygravid management of rheumatic disease

I. Yu. Golovach, Ye. D. Yehudina

Management of inflammatory rheumatic diseases in preconception period, pregnancy and breastfeeding has undergone significant changes over the past few years. Modern therapy, including biological and targeted synthetic disease modifying drugs, has significantly improved the control of rheumatic diseases, which has led to an increase in the patients' number planning a pregnancy with serious diseases. When consulting such patients, it is necessary to discuss the possible time of conception (regarding the activity of the disease), the effect of the disease on pregnancy and pregnancy on the disease, as well as the potential need to change the regimen of medications during pregnancy and breastfeeding. This review summarizes information on the effects of pregnancy on various rheumatic diseases and vice versa, changes in therapy and monitoring of patients with rheumatic diseases before, during and after pregnancy.

Women with inflammatory rheumatic diseases need advice on drug therapy before planning pregnancy, during pregnancy, and breastfeeding. Safe disease-modifying drugs that can be taken during pregnancy are hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine, and cyclosporine. Glucocorticoids and non-steroidal anti-inflammatory drugs can also be taken up to 32 weeks of gestation. Most inhibitors of tumor necrosis factor (anti-TNF) are also safe during pregnancy. During pregnancy, a clear monitoring of the activity of the disease is necessary, control of the level of autoantibodies, especially anti-SSA / Ro and anti-SSB / La and antiphospholipid antibodies, an assessment of the degree of organ dysfunction, especially kidney damage.

Presented are modern approaches to optimizing the management of inflammatory rheumatic disease during pregnancy. For patients with inflammatory rheumatic diseases, a successful pregnancy outcome is optimized by creating an individual plan to suppress disease activity using a targeted approach.

**Key words:** pregnancy, rheumatic diseases, treatment, lactation, management tactics, drugs.

## Перигравідарний менеджмент ревматичних захворювань

І.Ю. Головач, Е.Д. Єгудіна

Менеджмент запальних ревматичних захворювань при плануванні і під час вагітності та грудного вигодовування за останні кілька років зазнав значних змін. Сучасна терапія, включаючи біологічні та таргетні синтетичні хворобо-модифікувальні препарати, дозволили істотно поліпшити контроль ревматичних захворювань, що привело до збільшення кількості жінок з важкими захворюваннями, які планують вагітність і вагітніють. Під час консультації таких пацієнток необхідно обговорення можливого часу зачаття (щодо активності захворювання), впливу захворювання на вагітність і вагітності на нього, а також потенційної необхідності зміни режиму вживання лікарських препаратів під час вагітності і годування груддю. У цьому огляді узагальнено інформацію про вплив вагітності на різні ревматичні захворювання і, навпаки, про зміни терапії і моніторинг пацієнток з ревматичними захворюваннями до, під час і після вагітності.

Жінки із запальними ревматичними захворюваннями потребують консультацій щодо медикаментозної терапії перед плануванням вагітності, під час вагітності і годування груддю та повинні усвідомлювати ризик післяпологових ускладнень. Безпечними хворобо-модифікувальними препаратами, вживання яких можливе під час вагітності, є гідроксихлорохин, сульфосалазин, азатиоприн і циклоспорин. Під час вагітності також можливе вживання глюкокортикоїдів і нестероїдних протизапальних препаратів до 32-го тижня гестації. Більшість інгібіторів фактора некрозу пухлини (анти-ФНП) також є безпечними у період вагітності. Під час вагітності необхідний чіткий моніторинг активності захворювання, контроль рівня аутоантител, насамперед анти-SSA / Ro і анти-SSB / La і антифосфолипідних антител, оцінювання ступеня дисфункції органів, особливо ураження нирок.

Представлені сучасні підходи до оптимізації менеджменту запального ревматичного захворювання під час вагітності. Для пацієнток із запальними ревматичними захворюваннями успішний результат вагітності оптимізується шляхом створення індивідуального плану пригнічення й контролю активності хвороби з використанням цільового підходу.

**Ключові слова:** вагітність, ревматичні захворювання, лікування, лактація, тактика ведення, лікарські засоби.

Воспалительные ревматические заболевания, которые включают системную красную волчанку (СКВ), ревматоидный артрит (РА), аксиальный и периферический спондилоартриты, первичный синдром Шегрена и системные васкулиты, поражают преимущественно женщин детородного возраста [55]. В этом контексте СКВ и различные воспалительные артриты были изучены в наибольшей степени и ассоциированы с повышенным бременем неблагоприятных исходов беременности (НИБ), таких, как невынашивание беременности, материнская гипертензия, задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП) и/или преждевременные роды. Перечисленные выше ревматические заболевания сегодня достаточно хорошо контролируются с помощью болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП), и количество удачных беременностей у таких женщин все увеличивается [49].

Менеджмент беременности у женщин с ревматическими заболеваниями включает оценку многих факторов. Активное течение заболевания связано с НИБ [49], следовательно, во время беременности необходим прием БМАРП для контроля активности заболевания матери и благоприятных исходов беременности. Однако назначение многих БМАРП осложняется проблемами безопасности, и руководящие принципы, основанные на доказательных данных, не могут обеспечить надежные высококачественные рекомендации по безопасности для всех лекарственных препаратов [23, 24, 27]. Также часть проблем связана с сопутствующими заболеваниями, которые следует учитывать при обсуждении планирования беременности и ведения таких пациенток. Необходимо обеспечение понимания пациентами с ревматическими заболеваниями возможного времени зачатия (в отношении активности заболевания), влияния заболевания на беременность и беременности на него, а также потенциальной необходимости изменения режима приема лекарственных препаратов при беременности и кормлении грудью.

В этом обзоре основное внимание уделяется планированию беременности у пациенток с РА, СКВ, псориатическим артритом (ПсА), спондилоартритом, первичным синдромом Шегрена. Беременность у пациенток с первичным системным васкулитом встречается редко, рекомендации, относящиеся к этому заболеванию, выходят за рамки данной статьи, но менеджмент сходен с принципами ведения пациенток с СКВ.

### Планирование беременности

Пациентам с воспалительными ревматическими заболеваниями для снижения риска обострения заболевания во время гестации следует планировать беременность в период ремиссии заболевания [27, 49]. У пациенток с хорошо контролируемым заболеванием, при котором отсутствуют внесуставные проявления и дисфункция органов, достаточно трехмесячного периода контроля заболевания препаратами, совместимыми с беременностью, однако точная продолжительность периода ремиссии перед беременностью остается предметом споров. Так, при СКВ риск развития обострения заболевания во время беременности намного выше у пациенток с активным заболеванием за 4–6 мес до зачатия, у пациенток с активным заболеванием на момент зачатия [34] и на фоне прекращения приема гидроксихлорохина (даже в период ремиссии заболевания) [13]. Исходя из этого, EULAR рекомендует воздержаться от беременности в течение 6–12 мес стабильной ремиссии СКВ в зависимости от различных материнских факторов, таких, как степень дисфункции органов, особенно почек [3].

### Влияние болезни на беременность

**Фертильность и рождаемость.** У пациенток с воспалительными ревматическими заболеваниями количество

рожденных детей меньше, чем у других женщин в популяции [49]. Причины этого явления включают физическую дисфункцию, почечную недостаточность, прием тератогенных препаратов, депрессию или усталость, которые могут привести к снижению либидо и сексуальной дисфункции у женщин и увеличению материнского возраста, уменьшения количества яйцеклеток и качества ооцитов [32, 50].

В частности, циклофосфамидиндуцированная гонадотоксичность является существенной проблемой для пациенток с тяжелыми ревматическими заболеваниями [50]. В связи с этим были разработаны стратегии для защиты фертильности до начала лечения цитотоксическими лекарственными средствами [39]. Эти стратегии включают криоконсервацию спермы, криоконсервацию эмбрионов или ооцитов и использование аналогов или агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона для подавления функции яичников и маточно-яичникового кровотока с целью уменьшения воздействия гонадотоксичных лекарств, таких, как циклофосфамид. Тем не менее, целесообразность использования аналогов гонадотропин-рилизинг-гормонов дискуссионна, данные рандомизированных исследований по их применению у пациентов, получающих химиотерапию по поводу различных видов рака, противоречивы [39].

**Риск неблагоприятных исходов беременности.** Количество НИБ при различных воспалительных ревматических заболеваниях достаточно большое (табл. 1). Различные ретроспективные популяционные исследования продемонстрировали, что женщины с РА имеют повышенный риск развития гипертензивных состояний во время беременности (гестационная гипертензия и преэклампсия), ЗВРП, преждевременных родов, кесарева сечения и увеличение продолжительности пребывания в стационаре во время беременности [37].

При СКВ несколько крупных (в основном ретроспективных) популяционных исследований, в общей сложности охвативших >15 000 беременных, выявили повышенный риск развития не только гипертензивных состояний во время беременности, но и преждевременных родов и ЗВРП [4, 57]. Кроме того, мета-анализ, включающий исследования, опубликованные в период с 2001 по 2016 год (в том числе 3395 пациенток с СКВ), подтвердили увеличение риска ряда НИБ для матери и плода, в том числе гипертензии (относительный риск (ОР) 1,99), преэклампсии (ОР 1,91), преждевременных родов (ОР 3,05), ЗВРП (ОР 4,44) и малого гестационного возраста при рождении (ОР 1,69) [8].

Высокая активность заболевания непосредственно перед и во время беременности были связаны с НИБ при РА и СКВ [19]. Когортное исследование беременности у пациенток с аксиальным спондилоартритом продемонстрировало повышенный риск НИБ у этих пациенток по сравнению со здоровыми людьми, а также связь между активным течением заболевания и возникновением преждевременных родов [63].

Влияние других воспалительных ревматических заболеваний на исход беременности изучено не так хорошо. Беременность при ПсА, по-видимому, не связана с НИБ [43]. Исследования типа «случай-контроль» продемонстрировали увеличение показателей самопроизвольных абортов, преждевременных родов и кесарева сечения у женщин с первичным синдромом Шегрена по сравнению с таковыми у здоровых [28].

### Влияние беременности на болезнь

**Ремиссия и рецидив во время беременности.** Сообщения об уменьшении активности болезни у 90% беременных с РА получены, в основном, из ретроспективных исследований, которые не отражают современной практики использования биологической терапии, позволяющей забеременеть

Ревматические заболевания и беременность

Заболевание	Активность болезни во время и после беременности	Неблагоприятные исходы беременности	Факторы риска неблагоприятного исхода беременности
Ревматоидный артрит	Снижение на ~ 48–60% во время беременности [29]; ~ 39–50% обострений после родов [19]	Беременность-индуцированная гипертония, ЗВРП, преждевременные роды, маленький гестационный возраст, низкая масса плода при рождении [37, 63]	Активность заболевания при зачатии и во время беременности
Псориатический артрит	Снижение активности на ~ 40–50% во время беременности; различная частота обострений после родов [43, 48]	Нет повышенного риска [43, 48]	-
Аксиальный спондилоартрит	Неактивен у ~ 80% во время беременности и после родов, возможно обострение во II и III триместре [48]	Преждевременные роды, малый гестационный возраст, плановое кесарево сечение [63]	Активность заболевания при зачатии и во время беременности [63]
Системная красная волчанка	~ 25% обострений во время беременности [59]	Выкидыш, смерть плода, беременность-индуцированная гипертония, ЗВРП, преждевременные роды, малый гестационный возраст, низкая масса тела при рождении, кесарево сечение, врожденная атриовентрикулярная блокада, волчанка новорожденных [9, 14, 57]	Активное заболевание при зачатии и во время беременности, артериальная гипертония, активный волчаночный нефрит, антифосфолипидный синдром, наличие специфических антител: анти-SSA / Ro, анти-SSB / La [9, 14, 57]
Антифосфолипидный синдром	~ в 2–10 раз повышенный риск тромбоза во время беременности и после родов [66]	Выкидыш, смерть плода, беременность-индуцированная гипертония, ЗВРП, преждевременные роды, кесарево сечение [66]	Антифосфолипидные антитела (особенно тройная позитивность по антителам к кардиолипину, анти-β <sub>2</sub> GP1 и волчаночному антикоагулянту)
Синдром Шегрена	-	Врожденная атриовентрикулярная блокада, синдром волчанки новорожденных, выкидыши, преждевременные роды, кесарево сечение [28]	Наличие специфических антител: анти-SSA / Ro, анти-SSB / La [28]
Системная склеродермия	-	Преждевременные роды, малый гестационный возраст при рождении [28]	Быстро прогрессирующее диффузное поражение кожи [28]

Примечания: анти-β<sub>2</sub>-GP1 – антитела к β<sub>2</sub>-гликопротеину-1; ЗВРП – задержка внутриутробного развития плода.

многим женщинам с тяжелым заболеванием [49]. Исследования, в которых использовались показатели активности заболевания, такие, как 28-балльная оценка активности заболевания для РА, обнаружили менее убедительные доказательства того, что беременность снижает активность заболевания. Только у 48–60% женщин с активным РА появлялись признаки снижения активности заболевания во время беременности и у 39–50% наблюдалось обострение заболевания в течение 6 мес после родов [29].

Данные о влиянии беременности на активность СКВ также противоречивы. Так, в некоторых исследованиях не сообщалось о повышенном риске обострений СКВ во время беременности по сравнению с небеременными пациентами с СКВ [41], тогда как другие исследования показывают, что беременность связана с увеличением активности заболевания [56]. Эти результаты различаются, возможно, из-за небольшого

размера когорты и использования различных методологий для оценки активности заболевания и определения обострений заболевания. Но систематический обзор вычислил общую частоту обострений (в основном легкой степени тяжести) – ~ 25% и частоту тяжелых обострений – ~ 5% [59].

Также показатели о частоте обострений СКВ на фоне беременности были получены в результате мета-анализа данных 1842 пациентов с СКВ с 2751 беременностью среди них, включая пациенток с волчаночным нефритом [57], а также из исследования PROMISSE 385 беременных с СКВ [9]. В исследовании PROMISSE через 20–23 нед у 12,7% пациенток фиксировали легкое или умеренное обострение, а у 2,5% – тяжелое; через 32–35 нед у 9,6% регистрировали легкое или умеренное обострение и у 3,0% – тяжелое [9]. Одноцентровое наблюдательное исследование 398 беременностей у 304 пациенток с СКВ представило данные о повышении частоты обо-

стрений на фоне беременности (ОР 1,59; 95% ДИ: 1,27–1,96), интенсивность которых снижали с помощью терапии гидроксихлорохином (ОР 1,26; 95% ДИ: 0,88–1,69) [21].

Информация об активности заболевания и исходах беременности у женщин с другими воспалительными ревматическими заболеваниями ограничена. Некоторые исследования установили, что течение и тяжесть заболевания не изменяются во время беременности при аксиальном спондилоартрите [48] и ПсА [43].

**Наличие аутоантител.** Анти-SSA / Ro и анти-SSB / La обычно выявляют у пациентов с СКВ и первичным синдромом Шегрена, редко – при РА и иногда – у пациентов, у которых отсутствуют какие-либо признаки аутоиммунного заболевания [25]. Примерно через 16 нед беременности эти антитела пересекают плацентарный барьер путем активного трансплацентарного переноса. Наиболее значимым исходом у носителей этих антител является риск возникновения врожденной полной атриовентрикулярной блокады (ВПАВБ) у плода и синдрома волчанки у новорожденных. У анти-SSA/Ro-позитивных матерей с ранее нормальными исходами беременностей этот риск составляет 1–2% и увеличивается до 17%, если у плода уже была ВПАВБ во время предыдущих беременностей матери [14,18].

Менее распространенным осложнением у детей, рожденных от матерей с положительными анти-SSA/Ro, является поздняя кардиомиопатия, приводящая к застойной сердечной недостаточности [18]. В трех клинических наблюдениях о случаях анти-SSA/Ro- и анти-SSB/La-позитивности отмечалось развитие ассоциированного с этими антителами эндокардиального фиброэластоза при отсутствии ВПАВБ [47]. Другие признаки неонатального люпуса включают преходящую подострую кожную волчанку с фотосенсибилизацией после рождения у ребенка, гематологические проявления (например цитопения) и поражение гепатобилиарной системы [64]. Большинство из этих проявлений исчезают в первые 6–9 мес жизни, когда материнские анти-SSA / Ro-антитела выводятся из крови ребенка [64].

Стойкая позитивность по антифосфолипидным антителам (аФЛ-АТ) является фактором риска возникновения различных специфических НИБ (одна или несколько необъяснимых смертей морфологически нормального плода в сроке беременности  $\geq 10$  нед; один или несколько преждевременных родов морфологически нормальным новорожденным до 34 нед беременности из-за эклампсии, преэклампсии или плацентарной недостаточности или трех или более последовательных спонтанных аборт в сроке  $< 10$  нед, не объяснимых хромосомными аномалиями или материнскими анатомическими или гормональными причинами) и развития тромбозов у матери, что является диагностическими критериями антифосфолипидного синдрома (АФС) [42].

аФЛ-АТ включают волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипидам и антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину-1. Позитивный волчаночный антикоагулянт является самым сильным предиктором НИБ при АФС, а тройная позитивность по всем трем антителам указывает на особенно высокий риск развития осложнений беременности и тромбоза [9, 52]. Позитивность по аФЛ-АТ увеличивает риск венозной тромбоэмболии у пациентов с СКВ: в два раза при высоких титрах антител к кардиолипидам и в шесть раз при положительном волчаночном антикоагулянте по сравнению с пациентами, у которых эти антитела отсутствуют [52]. У пациенток без основного аутоиммунного заболевания риск венозного тромбоза увеличивается в 10 раз, а артериального тромбоза – в 4 раза при позитивном волчаночном антикоагулянте [54].

Пациенты с анамнезом тромботического АФС имеют более низкий уровень рождаемости в популяции [52]. Анализ

Европейского регистра по акушерскому АФС, проведенный в 2019 году [2], в ходе которого были проанализированы данные 1000 женщин с акушерским АФС в соответствии с Сиднейскими классификационными критериями [42], продемонстрировал, что показатель рождаемости без лечения составляет всего 49,6%, но возрастает до 85% при приеме рекомендуемого лечения, включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты или низкомолекулярного гепарина (НМГ). У пациентов этой когорты с акушерским АФС повторные выкидыши до 10 нед беременности наблюдались у 27%, гибель плода – у 17% и мертворождение – у 18,5%. Исследование также выявило развитие ранней преэклампсии (до 34 нед беременности) у 18,1% и ЗВРП до 34 нед беременности у 16,1% [2].

**Наличие дисфункции органов.** Наличие дисфункции органов как осложнения воспалительного ревматического заболевания значительно увеличивает вероятность как материнской заболеваемости, так и заболеваемости и смертности плода, и поэтому данный аспект должен в обязательном порядке обсуждаться во время планирования беременности [49]. Если у пациентки имеются активное заболевание и дисфункция органов, зачатие следует отложить до наступления периода ремиссии заболевания и улучшения или нормализации функционирования органов. Например, наличие на момент зачатия волчаночного активного нефрита является предиктором неблагоприятных исходов для матери и плода [57].

Риск, связанный с заболеванием почек на фоне ревматической болезни, является значимым фактором. Проспективные исследования с участием женщин с хроническим заболеванием почек различной этиологии продемонстрировали повышенный риск возникновения преэклампсии, преждевременных родов, малого гестационного возраста и увеличения младенческой и перинатальной смертности [46]. Кроме того, у женщин с тяжелым хроническим заболеванием почек (IV–V стадия) до беременности повышен риск ускоренного снижения функции почек во время гестации, что может привести к терминальной стадии заболевания и необходимости заместительной почечной терапии во время беременности или вскоре после нее [46]. Другие относительные противопоказания к беременности у пациенток с воспалительными ревматическими заболеваниями, которые требуют многопрофильной консультации и мониторинга, включают:

- легочную гипертензию,
- тяжелое интерстициальное заболевание легких,
- тяжелую сердечную недостаточность,
- предшествующие тяжелые гестационные гипертонические состояния, несмотря на терапию [3].

### Медикаментозное лечение

Прогнозирующие тесты для стратификации пациентов с риском рецидива заболевания и, следовательно, требующих усиление, а не прекращения терапии во время беременности, отсутствуют. Поэтому решения о варианте лечения принимают на основе характера и проявлений активности заболевания с использованием стандартных лабораторных маркеров активности заболевания. Прием лекарственных средств, совместимых с беременностью, должен быть продолжен и интенсифицирован соответствующим образом во время беременности, чтобы обеспечить поддержание контроля над заболеваниями и снизить риск НИБ (рис. 1). Британское общество ревматологов (BSR) и EULAR опубликовали руководство по применению различных противоревматических препаратов при беременности и кормлении грудью [3, 23, 24, 27].

Рекомендации, основанные на фактических данных, приведены в табл. 2.



**Противоревматические препараты, рекомендованные BSR и EULAR, для использования во время зачатия и беременности (Адаптировано нами по [3, 23, 24, 27])**

Класс лекарственных препаратов	Совместимость с беременностью	Некоторые признаки отсутствия вреда	Противопоказаны
Обезболивающие	Обычные НПВП (до до 32 нед беременности), амитриптилин, опиаты	НО	Ингибиторы ЦОГ-2, габапентин, прегабалин
Антитромботические	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, гепарин	НО	Варфарин, аписабан, ривароксабан, дабигатран, фондапаринукс
Глюкокортикоиды	Преднизолон, метилпреднизолон	НО	НО
Синтетические БМАРП	Гидрохлорохин, сульфасалазин, азатиоприн, такролимус, циклоспорин	Лефлуномид	Метотрексат, циклофосфамид, микофенолата мофетил
Биологические БМАРП	Цертолизумаб пегол, инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб	Анакинра, канакинумаб, тоцилизумаб, абатацепт	Ритуксимаб, белимумаб, устекинумаб, риналосепт
Таргетные синтетические БМАРП	НП	НО	Апремиласт, тофацитиниб, барицитиниб

Примечания: BSR – Британское общество ревматологов; EULAR – Европейская противоревматическая лига; БМАРП – болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2; НП – не применимо; НО – не обнаружено.

**Глюкокортикоиды.** Глюкокортикоиды (ГК) можно разделить на нефторированные (такие, как преднизон, преднизолон, гидрокортизон и метилпреднизолон) и фторированные (такие, как дексаметазон и бетаметазон). Нефторированные ГК безопасны при беременности и кормлении грудью, поскольку они метаболизируются в плаценте, при этом менее 10% активного лекарственного средства попадает к плоду [44]. Титрование до минимально допустимой дозы ГК необходимо для уменьшения количества таких осложнений, как стероидный сахарный диабет, остеопороз, гипертония и инфекции у матери [31].

Фторированные ГК не метаболизируются плацентой и проникают через плацентарный барьер, поэтому эти препараты следует использовать только при наличии показаний для плода [31]. Однако есть данные, что дексаметазон вызывает нарушение развития плода, такое, как задержка психоневрологического развития [31]. При беременности нефторированные ГК обычно вводят перорально (преднизолон), тогда как внутривенное введение (например метилпреднизолона) обычно используют в качестве терапии спасения при жизнеугрожающих ситуациях. По сравнению с преднизолоном парентерально вводимый метилпреднизолон обладает более длительным действием с эквивалентными глюкокортикоидными (противовоспалительными) эффектами при более низкой дозе (80% от дозы преднизолона) и аналогичными показателями трансплацентарного переноса [23].

**Синтетические БМАРП.** Прием ряда традиционных синтетических БМАРП должен быть остановлен до зачатия. Прежде всего это относится к метотрексату в связи с его тератогенностью; его прием следует прекратить за 3 мес до зачатия [23, 27]. Учитывая, что лефлуномид был тератогенным в исследованиях на животных и имеет длительный период полувыведения, выведение этого лекарственного средства из организма должно быть завершено до зачатия, несмотря на небольшое количество данных о воздействии данного препарата на беременных [11].

Женщины, которые забеременели во время лечения лефлуномидом, должны прекратить его прием в I триместре, им рекомендован прием холестирамина [11]. Однако есть данные, что пациентки, которые принимали лефлуномид на различных стадиях беременности без приема препаратов, усиливающих

его выведение, не были подвержены повышенному риску НИБ [5]. Хотя лефлуномид, по-видимому, не является тератогенным препаратом, требуется больше данных, прежде чем можно будет безопасно советовать его применение во время беременности.

Мофетила микофенолат также является тератогенным препаратом, его прием должен быть остановлен за 6 нед до планируемого зачатия [17]. Это же касается и циклофосфамида, прием которого должен быть остановлен, по крайней мере, за 3 мес до зачатия [36]. Некоторые синтетические БМАРП можно применять во время беременности: гидрохлорохин, сульфасалазин, азатиоприн и ингибиторы кальциневрина – циклоспорин и такролимус [23, 27].

Таргетные синтетические БМАРП (такие, как апремиласт, тофацитиниб и барицитиниб) являются низкомолекулярными ингибиторами, которые все чаще используются для лечения воспалительных ревматических заболеваний [1]. Назначения этих препаратов следует избегать во время беременности, пока не собраны данные о рисках, связанных с их использованием. Точные сроки, когда следует прекратить прием этих препаратов до беременности, неясны, но с учетом их короткого периода полувыведения (3–12 ч) прекращение приема каждого препарата за 1 мес до зачатия на сегодня считается достаточным [1].

**Биологические БМАРП.** Биологические БМАРП представляют собой рекомбинантные белки, обычно либо моноклональные антитела IgG1, либо слитые белки, содержащие Fc-участок IgG1, соединенного с белками, блокирующими определенные рецепторы. Эти препараты имеют сходную структуру с материнскими IgG, которые представляют собой большие белки (~ 150 кДа), не способные диффундировать через плаценту [51]. Активный трансплацентарный перенос материнского IgG происходит через Fc-рецепторы новорожденных на синцитиотрофобластах с 16-й недели беременности [30].

Некоторые биологические БМАРП представляют собой слитые белки, содержащие часть или не имеющую структуры IgG, главным образом этанерцепт и абатацепт [30]. Этанерцепт является слитым белком растворимого рецептора ФНО2 и Fc-участка IgG1a, но, несмотря на присутствие Fc-участка, имеет низкие показатели трансплацентарного переноса [6]. Анакинра является антагонистом рекомбинантного человеческого рецептора интерлейкина (ИЛ)-1, который не содержит иммуноглобулиновой структуры, следовательно

**Ингибиторы ФНО, используемые во время беременности  
(Адаптировано нами по [23,24,27])**

Ингибитор ФНО	Период полураспада	Рекомендуемое время прекращения использования во время беременности
Инфликсимаб	8–9,5 дня	16–20 недель
Этанерцепт	70 ч	24–32 недели
Адалимумаб	10–20 дней	20–24 недели
Цертолизумаб пегол	14 дней	Безопасно на протяжении всей беременности
Голимумаб	7–20 дней	Ограниченные данные; возможно безопасен в I триместре

но, он не имеет Fc-участка и не проникает через доношенную плаценту [62]. Абатацепт содержит Fc-участок IgG1, слитый с внеклеточным доменом CTLA4, и не связан с какой-либо конкретной моделью риска [35].

Поэтому важно тщательно рассмотреть как структуру, так и время биологического воздействия БМАРП во время беременности. Текущие руководящие принципы рекомендуют, чтобы пациенты, получающие ингибиторы ФНО, продолжали прием этих препаратов до II или III триместров в зависимости от биодоступности препарата, периода полураспада в кровотоке и в зависимости от трансплацентарного пассажа на основе структуры ингибитора ФНО.

Прием ингибиторов ФНО обычно прекращают в соответствующее время во время беременности (табл. 3), чтобы гарантировать отсутствие препарата в материнском кровообращении во время родов, так как эти препараты, присутствуя у плода, сохраняются в кровообращении новорожденных, подвергая их риску инфицирования после введения живых вакцин [23, 24, 27]. Если есть опасение, что воспалительное ревматическое заболевание обострится во время беременности, ингибиторы ФНО следует продолжать принимать на протяжении всей беременности, но следует избегать применения живых вакцин, таких, как противоротавирусная и БЦЖ, у ребенка до достижения им возраста 6 мес. Эта рекомендация основана на случае фатального туберкулезоподобного заболевания, о котором сообщалось после вакцинации БЦЖ младенца, который не находился на грудном вскармливании, но в течение всей беременности подвергался воздействию инфликсимаба – ингибитора ФНО с длительным периодом полувыведения у детей [12].

Цертолизумаб пегол, пептилированный Fab', специфичный для ФНО, имеет минимальные уровни транспорта через плаценту и в грудное молоко и поэтому лицензирован Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) и FDA для использования во время беременности и кормления грудью [38].

Текущие британские и европейские руководящие принципы рекомендуют прекратить заблаговременно до беременности другие биологические БМАРП (ритуксимаб, белимумаб, анакинра и тоцилизумаб) из-за ограниченных данных по их безопасности [23, 24, 27]. Однако некоторые из этих препаратов (анакинра и тоцилизумаб) рекомендованы к применению во время беременности, если другие варианты лечения ограничены и преимущества поддержания супрессии аутоиммунного заболевания с помощью этих биологических агентов перевешивают риски [61].

Все чаще биосимиляры заменяют существующие оригинальные биологические БМАРП. На сегодня доказательства применения биосимиляров при беременности очень ограничены. Принимая во внимание их сходство с исходными соединениями, с точки зрения идентичной молекулярной мишени и структуры антител, с различием только в посттрансляционных модификациях, представляется разумным консультировать пациентов относительно использования биосимиляров

при беременности на основе существующих доказательств для каждого действующего вещества.

**Аналгетики.** Обычные НПВП, как правило, безопасны, но следует избегать применения в III триместре вследствие их воздействия на артериальный проток плода, а именно – преждевременное закрытие этого сосуда, приводящего к прогрессирующей дисфункции правых отделов сердца, застойной сердечной недостаточности и внутриутробной смерти. Но их можно использовать с осторожностью в I и II триместрах из-за низкого риска выкидыша [24].

Тем не менее, ингибиторы ЦОГ-2, селективные НПВП не рекомендуются к использованию из-за недостатка данных и теоретического риска того, что эти препараты могут нарушить оплодотворение, имплантацию и поддержание беременности [24]. Прием кодеина возможен во время беременности и может назначаться при острой боли [24]. Согласно рекомендациям Британского общества ревматологов, нет необходимости в снижении дозы кодеина перед родами, но неонатологи должны знать об использовании кодеина матерью во время грудного вскармливания из-за риска угнетения центральной нервной системы у плода в результате непредсказуемого метаболизма кодеина в морфин [24]. Амитриптилин безопасен для использования во время беременности для лечения хронической боли, но использование габапентина или прегабалина не рекомендуется [24].

**Препараты для лечения коморбидных заболеваний.** В случае беременности пациенты с уже существующей артериальной гипертензией должны быть проинформированы о смене ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II и хлоротиазидных агентов, которые ассоциированы с врожденными аномалиями развития плода, на альтернативные гипотензивные препараты, такие, как лабеталол, нифедипин или метилдопа [45]. Кроме того, женщины с умеренным или высоким риском возникновения преэклампсии должны избегать чрезмерного потребления соли с пищей и принимать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты [45].

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ для снижения протеинурии до беременности, может развиваться сильная протеинурия в результате прекращения приема этих препаратов и увеличения скорости клубочковой фильтрации (на 50–80%) во время беременности. Даже у пациентов с диабетической нефропатией это изменение не означает усиления почечной недостаточности, и протеинурия часто возвращается к исходному уровню после родов [53].

Варфарин противопоказан при беременности из-за повышенного риска врожденных патологий. Отказ от приема этого препарата должен быть осуществлен до 6-й недели беременности, и пациентки, принимающие варфарин, должны перейти на НМГ после подтверждения беременности [24].

### Менеджмент во время беременности

**Общие принципы.** Пациенты с воспалительными ревматическими заболеваниями, которые планируют беременность или которые беременны, должны проходить лечение

**ПЕРЕД ЗАЧАТИЕМ**

<b>Клиническая экспертиза</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Достижение ремиссии заболевания в течение не менее 4–6 мес до зачатия</li> <li>• Избегать беременности, если у пациентки диагностирована тяжелая легочная гипертензия, почечная недостаточность или инсульт в течение последних 6 мес</li> </ul>
<b>Медикаментозная терапия</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обеспечить адекватную элиминацию тератогенных препаратов</li> </ul>
<b>Антитела</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обследование на антифосфолипидные антитела, анти-SSA / Ro и анти-SSB / La</li> <li>• Консультирование перед беременностью</li> </ul>



**ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

<b>Клиническая экспертиза</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диктуется активностью / проявлениями заболевания и акушерским анамнезом</li> <li>• Контроль артериального давления, протеинурии, общего анализа крови, функции почек и печени и биомаркеры заболеваний при каждом визите</li> </ul>
<b>Медикаментозная терапия</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Продолжение приема гидроксихлорохина или других препаратов, использование которых возможно во время беременности</li> <li>• При СКВ всем пациентам требуется лечение низкими дозами ацетилсалициловой кислоты</li> <li>• При тромботическом АФС – пероральная антикоагуляция НМГ при подтверждении беременности</li> </ul>
<b>Антитела</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Если пациентка анти-SSA / Ro- или анти-SSB / La-позитивна, выполнить УЗИ сердца плода на 16–20-й неделе и мониторировать частоту сердцебиения; повторить УЗИ, если развивается АВБ</li> </ul>



**ПОСЛЕ РОДОВ**

<b>Клиническая экспертиза</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мониторинг обострения заболевания в течение 4 мес после родов</li> <li>• Рассмотреть вопрос о контрацепции</li> </ul>
<b>Медикаментозная терапия</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обеспечить совместимость препаратов с кормлением грудью</li> <li>• Для тромботического АФС – перейти с гепарина на варфарин</li> </ul>

**Рис. 1. Оптимизация менеджмента воспалительного ревматического заболевания во время беременности**

Для пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями успешный исход беременности оптимизируется путем создания индивидуального плана подавления активности болезни с использованием целевого подхода. (АФС – антифосфолипидный синдром, АВБ – атриовентрикулярная блокада, НМГ – низкомолекулярные гепарины, СКВ – системная красная волчанка, УЗИ – ультразвуковое исследование)

в междисциплинарной команде с тщательным акушерским и ревматологическим мониторингом, включая регулярные клинические, лабораторные и акушерские ультразвуковые исследования и консультации других специалистов в зависимости от поражения органов. Стратификация риска должна проводиться в зависимости от тяжести материнского заболевания в дополнение к статусу антител пациентки (аФЛ-АТ, анти-SSA / Ro и анти-SSB / La). Общая цель состоит в том, чтобы разработать индивидуальный план ведения беременной для подавления активности болезни и оптимизирования успешного исхода беременности (см. рис. 1).

**Мониторинг контроля заболеваний.** Контроль заболевания поддерживается постоянным назначением лекарственных препаратов, прием которых совместим с беременностью. Для пациентов с воспалительным артритом сульфасалазин и гидроксихлорохин являются идеальной поддерживающей терапией [23], и также, учитывая изложенные выше предостережения, могут быть

рассмотрены биологические БМАРП. У пациентов с СКВ гидроксихлорохин является основой лечения, прекращение приема этого препарата связано с повышенным риском обострений и НИБ [21]. К другим БМАРП, прием которых возможен во время беременности, относят азатиоприн, циклоспорин и такролимус [23, 27].

ГК можно использовать для менеджмента любых воспалительных ревматических заболеваний, особенно для лечения обострения, титруя их до минимально допустимой дозы для поддержания контроля заболевания и ограничения побочных эффектов, связанных с ГК, таких, как гипергликемия и потеря костной массы [3, 44]. Одновременный прием кальция и витамина D до окончания лактации также особенно важен для пациентов, получающих ГК и / или гепарин, так как они подвержены повышенному риску развития остеопороза [3]. Все беременные пациентки с СКВ и высоким риском преэклампсии, в том числе с волчаночным нефритом или положительные по аФЛ-АТ, должны получать ацетилсали-

циловую кислоту в низкой дозе ( $\leq 150$  мг в день), которая, как было установлено, снижает риск возникновения преэклампсии и при не-СКВ беременностях с высоким риском [3].

При мониторинге активности болезни во время беременности важно знать физиологические изменения в этот период, которые схожи с обострениями основного аутоиммунного заболевания. Примеры таких изменений включают протеинурию – до 300 мг в день, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – до 70 мм/ч, увеличение концентрации комплемента в сыворотке крови в 2–3 раза или снижение концентрации гемоглобина в сыворотке крови –  $< 110$  г/л [10]. Кроме того, увеличение степени боли в спине и отек рук, ног и коленей распространены на поздних сроках беременности и могут быть ошибочно приняты за обострения артрита.

C-реактивный белок является более точным индикатором воспаления, чем СОЭ, во время беременности [10], и именно его следует использовать в этой ситуации для мониторинга. Для мониторинга СКВ используют снижение концентрации комплемента (С3 или С4) на  $\geq 25\%$ , даже в «нормальном» диапазоне [3]. Для большинства воспалительных ревматических заболеваний используют те же шкалы индексов активности заболеваний, как и для небеременных пациенток, однако рекомендуются некоторые поправки. Например, модифицированный показатель активности ревматоидного артрита (DAS28) должен использоваться только с учетом C-реактивного белка, так как СОЭ повышается во время беременности. Кроме того, следует учитывать, что на общий показатель здоровья, который входит в шкалу, может повлиять и сама беременность [19]. В связи со сложностью оценки активности СКВ во время беременности был разработан и валидизирован индекс активности заболевания BILAG2004 для беременных пациенток, где учитываются физиологические изменения беременности [60]. Именно его необходимо использовать при ведении беременных с СКВ.

**Мониторинг осложнений беременности.** Женщинам с воспалительными ревматическими заболеваниями следует становиться на учет по беременности в ранний антенатальный период – до 12 нед, и контроль за ними должен проводиться в междисциплинарной команде. В дополнение к обычному мониторингу беременности должны быть проведены: клиническая оценка матери и ребенка, измерение артериального давления, анализы крови и мочи, должны контролироваться такие специфические маркеры, как аутоантитела, а также показатели активности заболевания. Кроме того, необходимо проводить акушерские ультразвуковые исследования через определенные промежутки времени для контроля анатомии, роста и развития плода, как рекомендуется для нормальной беременности, с дополнительным мониторингом в III триместре беременности при СКВ и АФС [2,3].

**Профилактика и лечение преэклампсии.** Существует повышенный риск возникновения преэклампсии у пациенток с воспалительными ревматическими заболеваниями, особенно у пациенток с СКВ, которые перенесли ранее заболевания почек, или у пациенток, получавших ГК [3, 9, 57]. Факторы риска возникновения преэклампсии и НИБ на фоне СКВ включают в себя высокий уровень активности заболевания во время зачатия и во время беременности, волчаночный нефрит, гипертензию у матери, наличие аФЛ-АТ, низкие концентрации комплемента в сыворотке и тромбоцитопению [7].

Все пациентки с повышенным риском возникновения преэклампсии должны получать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты до родов [59]. Кроме того, регулярно должен проводиться контроль на предмет развития преэклампсии, который включает измерение артериального давления и протеинурии при каждом посещении, а также ультразвуковое исследование плода и ультразвуковое доплерографическое исследование маточных артерий в соответствии с рекомен-

дациями акушеров-гинекологов. Наличие аномального кровотока в маточных артериях между 23-й и 25-й неделями беременности может быть использовано для прогнозирования ранней преэклампсии и гестационной гипертензии [20].

Кроме того, измерение циркулирующих ангиогенных факторов (включая растворимую Fms-подобную тирозинкиназу-1, фактор роста плаценты и растворимый эндоглин) можно использовать для прогнозирования риска различных НИБ, включая преэклампсию у пациенток с СКВ [33].

Первая линия лечения гипертензии у беременных: лабеталол, альтернативы – метилдопа и нифедипин. Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и хлоротиазидные диуретики ассоциированы с врожденными пороками развития [45], поэтому должны быть исключены из перечня используемых препаратов.

Различать волчаночный нефрит и преэклампсию сложно, но важно, поскольку лечение каждого состояния различно. Оба заболевания характеризуются протеинурией, отеками, почечной недостаточностью, гипертензией и тромбоцитопенией. Индикаторы волчаночного нефрита включают снижение уровней С3 и С4, растущий титр антител к двухспиральной ДНК, активный осадок мочи и другие клинические показатели активности СКВ, такие, например, как кожные симптомы, артрит и цитопения [26, 58]. Антитела против С1q также ассоциированы с поражением почек при СКВ и могут играть роль биомаркеров активной СКВ [58]. Напротив, многие из этих признаков отсутствуют при преэклампсии и, в отличие от волчаночного нефрита, при преэклампсии уровни С3 и С4 часто повышаются [26]. Если эти тесты не дают возможности провести дифференциальную диагностику между волчаночным нефритом и преэклампсией, необходимо проведение нефробиопсии.

В зависимости от клинических обстоятельств и срока беременности может потребоваться преждевременное родоразрешение, поскольку единственной возможностью справиться с преэклампсией являются роды. Потенциальное иммуносупрессивное лечение не может быть назначено для тяжелого обострения люпус-нефрита до родов из-за повышенного риска неблагоприятных событий, которые вовлекли бы мать и ребенка [21]. Многопрофильная медицинская помощь имеет решающее значение в данном случае, так как неправильно выбранная тактика может привести к смерти ребенка и / или матери [21].

**Тромбопрофилактика и антикоагуляция.** Сама беременность является прокоагулянтным состоянием с изменениями как в коагуляции, так и в фибринолизе, предположительно для уменьшения кровопотери при родах. И этот прокоагулянтный риск увеличивается при различных воспалительных ревматических заболеваниях, в частности при АФС [2]. Лечение для предотвращения рецидивирующих самопроизвольных аборт при АФС включает низкие дозы ацетилсалициловой кислоты и НМГ [26].

Варфарин противопоказан при беременности из-за его тератогенных эффектов, и пациентов, которых лечат этим антикоагулянтным препаратом, следует переводить на терапевтическую дозу НМГ после подтверждения беременности [24]. В отношении безопасности применения пероральных антикоагулянтов во время беременности (апиксабан, ривароксабан, дабигатран и фондапаринукс) данные отсутствуют, поэтому применение этих препаратов не рекомендуется [16].

**Осложнения, ассоциированные с анти-SSA / Ro и анти-SSB / La.** Скрининг на врожденную блокаду сердца плода у беременных, позитивных по анти-SSA / Ro и / или анти-SSB / La, с использованием УЗИ сердца плода должен начинаться на 16-й неделе гестации с повторением на 28-й неделе [3].

Врожденная полная атриовентрикулярная блокада (ВПАВБ) является необратимым явлением, почти всегда требующим кардиостимуляции, но специализированное



**Противоревматические препараты, рекомендованные BSR и EULAR, для использования во время кормления грудью (Адаптировано нами по [3, 23, 24])**

Класс лекарственных препаратов	Совместим с кормлением грудью	Считается, что польза превосходит риски	Противопоказан
Обезболивающие	Обычные НПВП, амитриптилин	Опиаты	-
Антитромботические	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, гепарина, варфарина,	-	Апиксабан, ривароксабан, дабигатран, фондапаринукс
Глюкокортикоиды	Преднизолон, метилпреднизолон	-	-
Обычные БМАРП	Гидроксихлорохин, сульфасалазин, азатиоприн, такролимус, циклоспорин	-	Метотрексат, циклофосфамид, микофенолата мофетил
Биологические БМАРП	Цертолизумаб пегол, инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб	Анакинра, канакинумаб, абатацепт, тоцилизумаб, ритуксимаб, белимумаб, устекинумаб	-
Таргетные синтетические БМАРП	-	-	Апремиласт, тофацитиниб, барицитиниб

Примечания: БМАРП – болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

лечение ассоциированного ревматического заболевания может улучшить исходы развития блокады для плода [14]. Фторированные ГК были использованы для лечения ранних стадий ВПАВБ, но польза от этой терапии не была доказана [14]. Прием гидроксихлорохина ассоциирован со снижением частоты рецидивов ВПАВБ при будущих беременностях после рождения плода с ВПАВБ и с меньшим количеством рожденных с ВПАВБ детей от матерей, носителей антител против SSA / Ro с или без СКВ [40]. Несердечные проявления неонатальной волчанки у новорожденных являются преходящими и специфического лечения не требуют.

**Менеджмент обострений и дисфункций органов.** Стандартное лечение обострений воспалительных ревматических заболеваний во время беременности заключается в лечении системными ГК с добавлением других БМАРП в зависимости от заболевания и типа проявлений (рис. 2). При воспалительном артрите добавление сульфасалазина и/или гидроксихлорохина подходит для поддержания контроля болезни [23]. При заболеваниях соединительной ткани или васкулитах назначение азатиоприна является более предпочтительным, а в случае волчаночного нефрита или цитопении можно использовать такролимус отдельно или в сочетании с ГК и / или другими БМАРП при беременности [23]. В случае тяжелого воспалительного ревматического заболевания у матери должны быть рассмотрены внутривенный иммуноглобулин и плазмаферез [3]. Также в этой ситуации следует рассматривать преждевременное родоразрешение для уменьшения неблагоприятных последствий хронической внутриутробной асфиксии, которые могут возникнуть в результате нарушения функции плаценты вследствие болезни матери.

**Послеродовой менеджмент**

**Риск обострения после родов.** Обострения воспалительных ревматических заболеваний после родов являются распространенным явлением, но значительно различаются по степени тяжести и времени возникновения: от нескольких дней до 3–6 мес после родов [19, 21]. Доказательств того, что увеличение дозы ГК предотвращает обострение, не существует, но, возможно, обострения усугубляются при прекращении лечения пациентами из-за страха причинить вред ребенку при кормлении грудью.

**Лекарственные препараты и кормление грудью.** Препараты, которые можно использовать при беременности, обычно совместимы и с грудным вскармливанием, но эта совместимость проверялась лишь в нескольких исследованиях (табл. 4).

Цертолизумаб пегол является единственным ингибитором ФНО, лицензированным Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) и FDA для использования во время грудного вскармливания, поскольку он имеет минимальный процент попадания в грудное молоко [15]. Большинство обострений воспалительных ревматических заболеваний во время грудного вскармливания лечат путем введения или увеличения дозы перорального преднизолона или внутримышечного метилпреднизолона [58].

Гидроксихлорохин совместим с беременностью, и, хотя он попадает в грудное молоко, не существует доказательств нанесения вреда ребенку [3,23,24]. Сульфасалазин также обычно может использоваться матерями с различными воспалительными артритами во время кормления грудью. Тем не менее, следует принимать 5 мг фолиевой кислоты ежедневно во время беременности и лактации для предотвращения дефицита фолиевой кислоты у ребенка на фоне приема сульфасалазина [23].

Пациенты, получавшие НМГ во время беременности, должны продолжать прием этого препарата в течение 6 нед после родов, а пациенты, ранее принимавшие варфарин, могут возобновить прием этого препарата во время грудного вскармливания. Безопасность прямых пероральных антикоагулянтов (таких, как апиксабан, ривароксабан, дабигатран и фондапаринукс) во время кормления грудью неизвестна, поэтому эти препараты не рекомендуются во время кормления грудью [16].

**Контрацепция**

Контрацепция для женщин с воспалительными ревматическими заболеваниями должна быть обсуждена вскоре после родов, учитывая риск послеродового обострения. Это необходимо для предотвращения незапланированной беременности [3], поскольку продолжает бытовать мнение, что грудное вскармливание защищает от дальнейших беременностей. Наиболее подходящим методом контрацепции, вероятно, является метод, который пациентки использовали до беременности. Внутриматочная гормональсвобождающая

	СКВ и другие АРЗ	РА и другие воспалительные артриты	АФС
Базовые лекарственные препараты	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты Гидрохлорохин Витамин D ± Низкие дозы ГК	Гидрохлорохин ± Сульфасалазин ± Ингибитор ФНО Витамин D	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты Низкомолекулярный гепарин Витамин D
Модификация лечения при умеренном обострении заболевания	± Азатиоприн ± Циклоспорин ± Такролимус ± ГК в умеренной дозе	± Низкие дозы ГК ± Другие биологические БМАРП	Рецидивирующий акушерский АФС ± Гидрохлорохин
Модификация лечения при тяжелом обострении заболевания	± Высокие дозы ГК ± Циклофосфамид ± Плазмаферез ± в/в ИГ	± Высокие дозы ГК ± Циклоспорин ± Такролимус	Рецидивирующий тромбоз или катастрофический АФС ± Ритуксимаб ± в/в ИГ ± Плазмаферез

**Рис. 2. Стратегия лечения воспалительных ревматических заболеваний во время беременности. Лечение во время беременности направлено на поддержание контроля над заболеванием и снижение риска неблагоприятных исходов беременности**

Лекарства, которые совместимы с беременностью, следует продолжать принимать во время беременности и в случае обострения заболевания модифицировать препараты. Соответствующее лечение зависит от заболевания и типа проявления.

Примечания: ± – и / или; АФС – антифосфолипидный синдром; АРЗ – аутоиммунное ревматическое заболевание; в/в ИГ – внутривенный иммуноглобулин; ГК – глюкокортикоиды, РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка.

спираль является эффективным и безопасным вариантом для большинства пациенток, за исключением пациенток с АФС, которым данный метод контрацепции является относительно противопоказаным. Предпочтительным методом контрацепции является использование барьерных методов. Риск инфекции у женщин, использующих внутриматочные устройства и БМАРП, достаточно низкий, за исключением лиц, чье поведение, независимо от заболевания и лечения, подвергает их повышенному риску.

### ВЫВОДЫ

Беременность у пациенток с воспалительными ревматическими заболеваниями имеет положительные результаты, если женщины беременеют во время ремиссии заболевания и при соответствующей терапии. Высокая активность болезни

и обострения во время беременности связаны с повышенным риском ЗВРП, что приводит к малому гестационному возрасту плода и преждевременным родам. Во время беременности чрезвычайно важны скрининг и тщательный мониторинг активности заболевания, необходим постоянный контроль возможного развития преэклампсии, особенно у пациенток с гипертонической болезнью, РА или СКВ (особенно волчаночный нефрит и АФС).

Женщины с воспалительными ревматическими заболеваниями нуждаются в консультациях по поводу медикаментозной терапии перед планированием беременности, во время беременности и кормления грудью и должны осознавать риск послеродовых обострений. Однако при тщательном планировании, мониторинге и лечении большинство таких женщин могут иметь успешную беременность.

### Сведения об авторах

**Головач Ирина Юрьевна** – Центр ревматологии, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, 03143, г. Киев, ул. Академика Заболотного, 21; тел.: (050) 654-21-88. E-mail: [golovachirina@gmail.com](mailto:golovachirina@gmail.com)

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6930-354X>

**Егудина Елизавета Давидовна** – Клиника современной ревматологии, 04070, г. Киев, ул. Спасская, 5; тел.: (099) 059-54-75. E-mail: [elizavetaegudina@gmail.com](mailto:elizavetaegudina@gmail.com)

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Al-Salama ZT, Scott LJ. (2018) Baricitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs*;78: 761–772.
- Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. (2019) The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUOAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun. Rev.* 18: 406–414
- Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. (2017) 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.* 76, 476–485.
- Arkema EV, Palmsten K, Sjöwall C, et al. (2016) What to expect when expecting with systemic lupus erythematosus (SLE): a population-based study of maternal and fetal outcomes in SLE and pre-SLE. *Arthritis Care Res.* 68: 988–994.
- Berard A, Zhao JP, Shui I, Colilla S. (2018) Leflunomide use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Ann. Rheum. Dis.* 77: 500–509
- Berthelsen BG, Fjeldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. (2010) Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology.* 49: 2225–2227.
- Bramham K, Hunt BJ, Bewley S, et al. (2011) Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J. Rheumatol.* 38: 1906–1913.
- Bundhun PK, Soogund MZ, Huang F. (2017) Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: a meta-analysis of studies published between years 2001–2016. *J. Autoimmun.* 79: 17–27.
- Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. (2015) Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 163(3):153–163.
- Carlin A, Alfrevic Z. (2008) Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 22: 801–823.
- Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, et al. (2010) Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum.* 62(5):1494–1503.
- Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. (2010) Case report: fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J. Crohns Colitis.* 4(5), 603–605.
- Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. (2006) Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum.* 54: 3640–3647.
- Clowse MEB, Eudy AM, Kiernan E, et

- al. (2018) The prevention, screening and treatment of congenital heart block from neonatal lupus: a survey of provider practices. *Rheumatology* 57(5):9–17.
15. Clowse ME, Förger F, Hwang C, et al. (2017) Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann. Rheum. Dis.* 76(11):1890–1896.
16. Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, et al. (2016) Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 14(8):1673–1676.
17. Coscia LA, Armenti DP, King RW, et al. (2015) Update on the teratogenicity of maternal mycophenolate mofetil. *J. Pediatr. Genet.* 4(2):42–55.
18. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM, et al. (2004) Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group. *Arthritis Rheum.* 50(10):3187–3194.
19. de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, et al. (2009) Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum.* 60(11):3196–3206
20. Espinoza J, Kusanovic JP, Bahado-Singh R, et al. (2010) Should bilateral uterine artery notching be used in the risk assessment for preeclampsia, small-for-gestational-age, and gestational hypertension? *J. Ultrasound Med.* 29(7):1103–1115.
21. Eudy AM, Siega-Riz AM, Engel SM, et al. (2018) Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 77(6):855–860.
22. Eudy AM, Jayasundara M, Haroun T, et al. (2018) Reasons for cesarean and medically indicated deliveries in pregnancies in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 27(3):351–356.
23. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. (2016) BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—part I: standard and biologic disease modifying antirheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology* 55(9):1693–1697.
24. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. (2016) BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology* 55:1698–1702.
25. Franceschini F, Cavazzana I. (2005) Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity* 38(1):55–63.
26. Golovach IY, Yehudina YD. (2019) Reproductive health and pregnancy problems of systemic lupus erythematosus. *Reproductive Endocrinology*. 6(50):56–64. [In Russ.] [Головач И.Ю. Егудина Е.Д. Проблемы репродуктивного здоровья и беременности при системной красной волчанке. *Репродуктивная эндокринология*. 2019;6(50):56–64.]
27. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. (2016) The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann. Rheum. Dis.* 75(5):795–810.
28. Gupta S, Gupta N. (2017) Sjogren syndrome and pregnancy: a literature review. *Perm. J.* 21:16–047.
29. Jethwa H, Lam S, Smith C, Giles I. (2019) Does rheumatoid arthritis really improve during pregnancy? A systematic review and metaanalysis. *J. Rheumatol.* 46:245–250.
30. Hyrich KL, Verstappen SMM. (2014) Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology*. 53:1377–1385.
31. Kemp MW, Newnham JP, Challis JG, et al. (2016) The clinical use of corticosteroids in pregnancy. *Hum. Reprod. Update.* 22:240–259.
32. Khnaba D, Rostom S, Lahlou R, et al. (2016) Sexual dysfunction and its determinants in Moroccan women with rheumatoid arthritis. *Pan Afr. Med. J.* 24:16.
33. Kim MY, Buyon JP, Guerra MM, et al. (2016) Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: results of the PROMISSE study. *Am J. Obstet. Gynecol.* 214(1):108.
34. Ko HS, Ahn HY, Jang DG, et al. (2011) Pregnancy outcomes and appropriate timing of pregnancy in 183 pregnancies in Korean patients with SLE. *Int. J. Med. Sci.* 8(7):577–583.
35. Kumar M, Ray L, Vemuri S, Simon TA. (2015) Pregnancy outcomes following exposure to abatacept during pregnancy. *Semin. Arthritis Rheum.* 45:351–356.
36. Leroy C, Rigot JM, Leroy M, et al. (2015) Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J. Rare Dis.* 10:136.
37. Lin HC, Chen SF, Lin HC, Chen YH. (2010) Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Ann. Rheum. Dis.* 69:715–717.
38. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. (2018) Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann. Rheum. Dis.* 77(2):228–233.
39. Martinez F. (2017) Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation—ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Hum. Reprod.* 32:1802–1811.
40. Martinez-Sanchez N, Pérez-Pinto S, Robles-Marhuenda Á, et al. (2017) Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro/SSA-positive pregnant women: a prospective cohort study. *Immunol. Res.* 65(2):487–494.
41. Mintz G, Niz J, Gutierrez G, et al. (1986) Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J. Rheumatol.* 13:732–739.
42. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. (2006) International consensus statement on the update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 4(2):295–306.
43. Mouyis MA, Thornton CC, Williams D, Giles IP. (2017) Pregnancy outcomes in patients with psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* 44:128–129.
44. Murphy VE, Fittock RJ, Zarzycki PK, et al. (2007) Metabolism of synthetic steroids by the human placenta. *Placenta.* 28:39–46.
45. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. 4: Management of pregnancy with chronic hypertension. NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62651/> (2010).
46. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, et al. (2011) Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 6(11):2587–2598.
47. Nield LE, Silverman ED, Smallhorn JF, et al. (2002) Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40(4):796–802.
48. Ostensen M. (1992) The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 28:235–237.
49. Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, et al. (2015) State of the art: reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun. Rev.* 14(5):376–386.
50. Ostensen M. (2017) Sexual and reproductive health in rheumatic disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* 13:485–493.
51. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, et al. (2012) IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin. Dev. Immunol.* 2012:985646.
52. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. (2010) Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 8(2):237–242.
53. Podymow T, Joseph G. (2015) Preconception and pregnancy management of women with diabetic nephropathy on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Clin. Nephrol.* 83:73–79.
54. Reynaud Q, Lega JC, Mismetti P, et al. (2014) Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and metaanalysis. *Autoimmun. Rev.* 13(6):595–608.
55. Royle JG, Lanyon PC, Grainge MJ, et al. (2018) The incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Clin. Rheumatol.* 37:2103–2111.
56. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, et al. (1996) Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br. J. Rheumatol.* 35(2):133–138.
57. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, et al. (2010) A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 5(11):2060–2068.
58. Soh MC, Nelson-Piercy C. (2015) High-risk pregnancy and the rheumatologist. *Rheumatology* 54:572–587.
59. Teng YKO, Bredewold EOW, Rabelink TJ, et al. (2018) An evidence-based approach to pre-pregnancy counselling for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 57(10):1707–1720.
60. Yee CS, Akil M, Khamashta M, et al. (2012) The BILAG2004-Pregnancy index is reliable for assessment of disease activity in pregnant SLE patients. *Rheumatology* 51(10):1877–1880.
61. Youngstein T, Hoffmann P, Gül A, et al. (2017) International multicentre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology* 56(12):2102–2108.
62. Zaretsky MV, Alexander JM, Byrd W, Bawdon RE. (2004) Transfer of inflammatory cytokines across the placenta. *Obstet. Gynecol.* 103:546–550.
63. Zbinden A, van den Brandt S, Ostensen M, et al. (2018) Risk for adverse pregnancy outcome in axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: disease activity matters. *Rheumatology* 57:1235–1242.
64. Zuppa AA, Riccardi R, Frezza S, et al. (2017) Neonatal lupus: follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. *Autoimmun. Rev.* 16:427–432.

Статья поступила в редакцию 24.02.2020