

О.П. Борткевич
Ю.В. Білявська
В.В. Корендович

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України», Київ

ОНОВЛЕНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ РЕВМАТИЧНИХ ХВОРОБ У ЖІНОК В ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ ТА ЛАКТАЦІЇ

Ключові слова: ревматичні хвороби, вагітність, лактація, ускладнення вагітності, глюкокортикоїди, корекція лікування.

У статті представлено огляд літератури щодо особливостей ведення вагітних пацієнок ревматологічного профілю, а також ефективності й безпеки протиревматичної терапії у період вагітності й лактації. Активність основного захворювання вагітних може зростати, що є фактором ризику несприятливих наслідків для матері та майбутньої дитини та потребує належної корекції лікування. Менеджмент ревматичних хвороб у період вагітності й лактації обмежується кількома відносно безпечними препаратами та ґрунтується на тісній співпраці ревматологів, акушер-гінекологів та іноді лікарів інших спеціальностей.

ВСТУП

Аутоімунні ревматичні хвороби (РХ) характеризуються патологічною реакцією імунної системи проти власних клітин і тканин, внаслідок чого розвивається запалення та ушкодження внутрішніх органів [8]. Дані епідеміологічних досліджень демонструють, що жінки більш схильні до ревматоїдного артриту (РА), системного червоного вовчачка (СЧВ), синдрому Шегрена (СШ), системної склеродермії (ССД), первинного та вторинного антифосфоліпідного синдрому, деяких форм системного васкуліту. На жаль, нерідко дебют захворювання припадає саме на репродуктивний вік. Поява в арсеналі лікаря-ревматолога нових протизапальних, імуносупресивних та хворобо-модифікуючих препаратів надала змогу не лише зменшити вираженість проявів аутоімунних захворювань, покращити якість життя та збільшити 10-річну виживаність пацієнтів, але й знизити частоту ускладнень та контролювати активність захворювання вагітних. Водночас значна частина цих лікарських засобів має тератогенний вплив та асоціюються з підвищеним ризиком порушення ембріонального розвитку.

З етичних та юридичних міркувань неприпустимо проведення подвійних сліпих, рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень базисних протиревматичних препаратів за участю вагітних із РХ, тому практично вся інформація відносно їх ефективності та безпеки походить з обсерваційних досліджень на основі реєстрів та аналізу окремих клінічних випадків.

У світі активно піднімається та обговорюється проблема лікування аутоімунних захворювань у жінок дітородного віку. Так, у 2014 р. проводився саміт репродуктивного здоров'я Американської колегії ревматологів (American College of Rheumatology — ACR) на тему фертильності, вагітності та лактації у жінок з аутоімунними та системними запальними захворюваннями, на якому обговорювалися нові дані та існуючі складнощі в розумінні безпеки застосування медикаментів у вагітних [22]. У 2015 р.

в Німеччині засновано реєстр Rhekiss для збору інформації про перебіг вагітностей, розвиток дітей та безпеку лікарських засобів у період вагітності у пацієнок із запальними РХ [34]. Окрім того, у 2016 р. у Великобританії вийшли нові рекомендації, присвячені особливостям застосування протиревматичних препаратів у період вагітності та лактації [4, 15], а також в роботі знаходяться рекомендації Європейської антиревматичної ліги (European League Against Rheumatism — EULAR) [17].

ВЕДЕННЯ ХВОРИХ ДО ВАГІТНОСТІ

У пацієнок із РХ репродуктивного віку питання фертильності та планування вагітності є невід'ємною складовою лікування захворювання. Під час виношування дитини іноді складно забезпечити баланс між оптимальним контролем захворювання матері та безпекою плода [37]. Тут постає головне питання: чи можна відсутність даних про тератогенність препарату інтерпретувати як відносну його безпеку [47]?

Стабільний перебіг та оптимальний контроль захворювання вагітних переважно досягається у разі низької активності патології протягом 6 міс до моменту зачаття. Саме в цей період рекомендується ретельне дообстеження пацієнтки, варто звертати особливу увагу на ураження нирок, серцево-судинної, дихальної системи, щитовидної залози та артеріальну гіпертензію, що може бути як коморбідним станом, так і системним проявом РХ, та негативно впливати на перебіг вагітності. Не слід також забувати і про традиційні фактори ризику ускладнень вагітності, такі як тютюнопаління, вживання алкоголю, надмірна маса тіла жінки тощо [12, 25, 32]. Вакцинація також знижує захворюваність матері у період вагітності та покращує прогноз вагітності [42].

Слід також провести корекцію лікування, спрямованого на основне захворювання, тобто відмінити тератогенні препарати, хоча, враховуючи високу частоту незапланованих вагітностей — до полови-

ни [46], — дитина внутрішньоутробно часто без відома матері піддається впливу тератогенних медикаментів. Припинення прийому ефективних ліків іноді призводить до загострення аутоімунного захворювання, особливо, якщо пацієнтка не може завагітніти протягом тривалого періоду [2, 29]. У більшості РХ низька активність захворювання до зачаття є предиктором його низької активності протягом усього періоду вагітності.

Терапія РХ, що проводиться, в тому числі до настання вагітності, може потенційно впливати на фертильність. Такі препарати, як глюкокортикоїди (ГК), колхіцин, азатіоприн, мофетилу мікофенолат, лефлуномід, інгібітори фактора некрозу пухлини (ФНП) чи блокатор CD20 ритуксимаб, не викликають порушення гаметогенезу, а метотрексат (МТХ) може спричиняти олігоспермію у чоловіків на період прийому [32].

МОНІТОРИНГ ТА ЛІКУВАННЯ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ

Моніторинг пацієнток із РХ мають здійснювати спільно акушери-гінекологи та ревматологи. Деякі автори рекомендують проводити щомісячне лабораторне дослідження, включаючи загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, ревмопроби, печінкові та ниркові тести. При цьому у разі СЧВ доцільно також визначати сироваткові рівні комплементу і титр антитіл до двоспиральної ДНК [39]. Враховуючи діагноз пацієнтки, перебіг РХ, клініко-лабораторний статус, при настанні вагітності необхідно зважити всі «за» і «проти» щодо оптимальної корекції протиревматичної терапії: зниження дози базисних препаратів чи навіть їх повної відміни [12].

Невирішеним та потребує подальшого дослідження є питання оцінки активності захворювання при РХ у вагітних, оскільки фізіологічні зміни (наприклад загальна слабкість, випадіння волосся, біль у суглобах, зміни лабораторних показників) можуть бути помилково сприйняті за загострення захворювання. Доступні на сьогодні адаптовані для вагітних індекси є здебільшого науково-дослідними інструментами, в реальній клінічній практиці лікарі мають керуватися динамікою клінічної картини та лабораторних параметрів.

Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (Food and Drug Administration — FDA) визначило поділ основних лікарських засобів на 5 категорій для умовного позначення ризику розвитку тератогенного ефекту (табл. 1). Однак іноді зазначена класифікація препаратів невірно інтерпретується, оскільки ці дані — описові, засновані на підходах доказової медицини та показують рівень невпевненості щодо безпеки застосування окремого препарату. Слід пам'ятати та розуміти, що безпосередній тератогенний ризик нерідко не залежить від категорії лікарського засобу, — це допоможе уникнути непотрібної відміни лікування вагітної [22].

В ідеалі МТХ, циклофосфамід та мофетилу мікофенолат слід відмінити у жінок та чоловіків принай-

мні за 3–6 міс до зачаття та замінити на безпечнішу базисну терапію [22]. Плід найбільш уразливий до впливу тератогенних факторів в період органогенезу (15–60 днів після зачаття), коли можуть розвиватись анатомічні дефекти органів, несумісні з подальшою життєдіяльністю. Приблизно з 11-го тижня вагітності плід стає більш резистентним до дії токсичних речовин, тому несприятливі ефекти лікарських препаратів асоціюються більшою мірою із функціональними порушеннями та затримкою внутрішньоутробного розвитку плода [47].

Таблиця 1

Класифікація лікарських засобів АСР за тератогенністю [44]

Категорія	Пояснення	Препарат
A	Адекватні та належно контрольовані дослідження не продемонстрували ризику для плода в I триместрі вагітності, немає даних про ризик у II та III триместрі	—
B	Дослідження на тваринах не продемонстрували ризику для плода; немає адекватних та належно контрольованих досліджень вагітних	Сульфасалазин, ГК (преднізолон), етанерцепт, інфліксимаб, адалімумаб, цертолізумаб
C	Дослідження на тваринах показали несприятливий вплив на плід; немає адекватних належно контрольованих досліджень на людях, однак потенційна користь виправдовує застосування препарату у вагітних, незважаючи на потенційні ризики	Солі золота, гідроксихлорохін, циклоспорин А, гепарин, ритуксимаб, абатацепт, белімумаб, тофацитиніб, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)
D	Наявні дані про ризик для плода у людей на основі інформації про побічні реакції з науково-дослідних робіт, маркетингового досвіду чи досліджень на людях, однак потенційна користь може виправдовувати застосування препарату у вагітних, незважаючи на потенційні ризики	Азатіоприн, мофетилу мікофенолат, циклофосфамід
X	Дослідження на тваринах чи людях продемонстрували порушення розвитку плода та/чи наявні дані про ризик для плода у людей на основі інформації про побічні реакції з науково-дослідних робіт чи маркетингового досвіду, ризики застосування препарату у вагітних, очевидно, переважають над потенційною користю	МТХ, лефлуномід, варфарин

З усього переліку протиревматичних медикаментів найменший тератогенний вплив виявляють ГК, гідроксихлорохін, азатіоприн, сульфасалазин, внутрішньовенно імуноглобулін та колхіцин. Ці препарати не слід відмінити з міркувань підвищення вірогідності зачаття, оскільки вони можуть бути ефективними для запобігання загостренню хвороби у період вагітності [32]. У разі неефективності азатіоприну як альтернативний терапевтичний засіб можна розглянути циклоспорин чи такролімус [21]. Такролімус та циклоспорин можна застосовувати без суттєвого ризику для плода. Частота вроджених аномалій та антенатальної смертності при лікуванні циклоспорином не відрізняється від такої в загальній популяції. Цей препарат дозволено до застосування у вагітних в дозі 2,5–5 мг/кг/добу [4, 29]. На основі даних літератури в табл. 2 представлено короткі ко-

Особливості застосування протиревматичних препаратів у вагітних для терапії РХ [1, 2, 17, 25, 39]

Препарат	Коментар
Дозволені препарати	
ГК (преднізолон, метилпреднізолон)	Безпечна доза до 10–20 мг/добу (еквівалент за преднізолоном); <i>ускладнення з боку матері:</i> гіпертензія, гестаційний діабет, прееклампсія; <i>ускладнення з боку плода:</i> передчасне закриття артеріальної протоки, гіпоплазія наднирників, «вовча паща», передчасний розрив мембран, передчасні пологи
Гідроксихлорохін	Вважається безпечним у період вагітності в дозі 200 мг/добу
Азаіопрін	Можливі короткий гестаційний вік та затримка внутрішньоутробного розвитку плода
Циклоспорин	Можливі короткий гестаційний вік, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, перехідна гіперкаліємія новонароджених
НПЗП (до 30–32-го тижня)	Може виникати зниження фертильності (порушення овуляції), підвищення ризику спонтанного аборт-у (фаза імплантації), передчасне закриття артеріальної протоки
Парацетамол	Більшість міжнародних експертів дозволяють застосування у період вагітності
Кальцій та вітамін В	Рекомендується призначати, особливо при застосуванні ГК
Інгібітори ФНП	Етанерцепт та цертоліумаб дозволяється у період усєї вагітності; інші інгібітори ФНП – у I половині вагітності
Протипоказані препарати	
Фторовані ГК (бетаметазон, дексаметазон)	Не метаболізуються плацентою, спричиняють передчасне дозрівання легень плода
МТХ	Абортогенність, доведений ризик аномалій розвитку плода.
Лефлуномід	Не рекомендується застосовувати у період вагітності/лактації, окрім критичних випадків загрози життю матері
Циклофосфамід	Не рекомендується застосовувати у період вагітності
Мофетилу мікофенолат	Не рекомендується застосовувати у період вагітності
Інгібітори циклооксигенази (ЦОГ)-2	Недостатня кількість даних про безпеку препаратів
Бісфосфонати	Розвиток черепно-лицевих аномалій плода
Солі золота	Дані щодо безпеки препаратів у період вагітності та лактації недостатньо вивчені
Біологічні препарати (ритуксимаб, бєлімуаб, устєкінумаб, тоцілізумаб), інгібітори JAK-кінази	

ментарі відносно безпеки застосування препаратів у ревматології.

На основних підходах щодо застосування препаратів, що найчастіше призначають пацієнтам ревматологічного профілю, зупинимось детальніше.

СИНТЕТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Глюкокортикоїди

Нефторвмісні ГК — преднізолон та метилпреднізолон — метаболізуються здебільшого плацентарними гідроксилазами до неактивних форм, при цьому лише близько 10% активного препарату досягає плода. ГК не протипоказані в період лактації: якщо жінка отримує преднізолон навіть у дозі 80 мг/добу, до організму дитини проникає близько 10% ендогенної продукції кортизолу, хоча й рекомендується при застосуванні ГК (>20 мг еквівалента за преднізолоном) відстрочувати годування на 4 год після прийому ГК. Пульс-терапію метилпреднізолоном можна застосовувати у разі загострення РХ, перед пологами чи під час кесаревого розтину [21, 25].

Фторвмісні ГК — бетаметазон та дексаметазон — проникають через плацентарний бар'єр у значно вищих концентраціях, зазвичай застосовуються для стимулювання дозрівання легеневої тканини плода при передчасних пологах [22].

До побічних ефектів ГК-терапії у період вагітності належать:

- з боку матері: артеріальна гіпертензія, остеопороз, інфекційні захворювання, остеонекроз, гіперглікемія, гестаційний діабет, прееклампсія;
- з боку плода: затримка внутрішньоутробного розвитку, передчасний розрив мембран, «вовча

паща» (I триместр), супресія функції надниркових залоз, катаракта новонароджених [21]. Побічні ефекти ГК — дозозалежні. Диференційоване призначення ГК, найкраще <20 мг/добу еквівалента за преднізолоном, дозволяє в більшості випадків уникнути вищенаведених негативних впливів. За сприятливого перебігу РХ варто розглянути можливість відміни ГК до зачаття та у I триместр для зниження ризику формування «вовчої пащі». Застосування ГК у період вагітності є фактором ризику артеріальної гіпертензії та гестаційного діабету [19]. Кілька проспективних досліджень у вагітних із РА продемонстрували, що лікування 5–15 мг/добу еквівалента за преднізолоном не призводить до недостатньої маси тіла при народженні, однак більш тривалий прийом преднізолону в еквівалентній дозі >15 мг/добу підвищує ризик інфекційних ускладнень та передчасних пологів [22, 31].

Метотрексат

Застосування вагітною МТХ у I триместр підвищує ризик вроджених вад центральної нервової системи, порушень осифікації черепа, кінцівок та піднебіння, призводить до затримки внутрішньоутробного розвитку. Препарат інгібує синтез ДНК у клітинах плода, які швидко діляться, найбільш ембріотоксичним вважається період між 5-м та 8-м тижнями вагітності при дозуванні препарату >10 мг/тиж. Одноразова доза МТХ 1 мг/кг маси тіла чи 50 мг/м² поверхні тіла може спричинити спонтанний аборт, що знайшло своє застосування для медикаментозного лікування позаматкової вагітності. У пацієнтів із РХ при прийомі

MTX 1 раз на тиждень після I триместру ризик появи вад розвитку плода становить близько 5–10% [33, 45].

MTX належить до категорії «Х» за FDA, тобто його застосування у період вагітності заборонене [44]. Активні метаболіти MTX залишаються у тканинах, особливо у клітинах печінки, протягом кількох місяців після відміни лікування, тому його слід відмінити щонайменше за 3 міс до планування вагітності. При цьому прийом фолієвої кислоти слід продовжити, в тому числі й після настання вагітності [29, 31].

Заслужують на увагу дані проспективного обсерваційного багатоцентрового когортного дослідження вагітних з аутоімунними захворюваннями (РА, псоріаз/псоріатичний артрит, СЧВ, запальне захворювання кишечника, анкілозивний спондилоартрит — АС), які приймали MTX у максимальній дозі 30 мг/тиж протягом 12 тиж до зачаття чи після зачаття. Групами порівняння були жінки з аутоімунними захворюваннями, які не приймали MTX, а також когорта вагітних без аутоімунних захворювань. Як свідчать результати, при прийомі препарату після зачаття спонтанні аборти виникали у 42,5% випадків — це достовірно вище, ніж у групах порівняння, та яскраво відображає тератогенний ефект MTX. Також застосування MTX у типових для РХ дозах після зачаття асоціюється із підвищеним ризиком аномалій розвитку (6,6% у групі MTX, 3,6% — аутоімунні захворювання без MTX та 2,9% — жінки без аутоімунних хвороб). Описане дослідження не показало клінічного значення відміни MTX за 3 міс до зачаття [45], однак це не виключає негативного впливу препарату та потребує додаткових обсерваційних досліджень.

Лефлуномід

Дані літератури про безпеку лефлуноміду є неоднозначними. З одного боку, лефлуномід, як і MTX, належить до категорії «Х» за FDA (доведений тератоген). Цей препарат має тривалий період напіввиведення (кілька місяців), метаболіти можуть персистувати в організмі до 2 років, деякі автори рекомендують планування вагітності через 2 роки після відміни препарату, або раніше у разі вимивання коlestираміном та при подальшому контролі концентрації лефлуноміду в крові [39]. Доведено, що лефлуномід ембріотоксичний і тератогенний у щурів. Однак проспективне дослідження лефлуноміду 2010 р. не продемонструвало підвищеного ризику аномалій розвитку у групі 64 вагітних пацієнток із РА, які приймали лефлуномід, 108 пацієнток з РА, які не приймали лефлуномід, та 47 жінок без РА [7]. В іншому дослідженні [6] також не виявлено ризику розвитку аномалій плода при прийомі лефлуноміду у період вагітності. Окремі клінічні випадки прийому препарату вагітними також не продемонстрували підвищення частоти дефектів у новонароджених [45]. Відповідно до нових рекомендацій EULAR, у зв'язку з недостатньою кількістю даних щодо безпеки препарату його застосування у період вагітності не рекомендується [17].

Циклофосфамід

Циклофосфамід, на відміну від інших базисних препаратів, окрім тератогенного впливу, знижує фертильність у чоловіків та жінок. Цей потужний цитостатик, залежно від кумулятивної дози, викликає

субфертильність у 20–85% жінок дитородного віку. Кумулятивна доза, що викликає недостатність яєчників, знижується з віком — близько 20 г у 20–30 років, 9 г — у 30–40 років та 5 г — у віці старше 40 років, але, безумовно, точна доза в кожного окремого пацієнта не може бути визначена достовірно [32]. Можливою профілактикою порушення фертильності у жінок є кріозбереження тканини яєчників, також повідомляється про позитивний ефект застосування депонованих форм прогестерону та комбінованих пероральних контрацептивів [30]. Циклофосфамід протипоказаний жінкам у період вагітності та лактації, хоча, відповідно до даних літератури та останніх рекомендацій EULAR, в тяжких рефрактерних до лікування випадках його можна застосовувати у II і III триместр вагітності [17, 37].

ВІДНОСНО БЕЗПЕЧНІ БАЗИСНІ ПРОТИРЕВМАТИЧНІ МЕДИКАМЕНТИ

Прийом **сульфасалазину** вагітними не супроводжується тератогенними ефектами, тому його можна приймати у період вагітності в дозі до 2 г/добу та в період лактації. Однак, враховуючи те, що цей препарат може гальмувати абсорбцію фолієвої кислоти, рекомендується поєднане застосування фолієвої кислоти до зачаття і протягом всієї вагітності для уникнення можливих аномалій розвитку плода. У чоловіків препарат може порушувати сперматогенез, тому, як і MTX, за 3 міс до планування вагітності його бажано відмінити [4, 19, 22].

Азатиоприн — безпечний та ефективний базисний препарат при багатьох РХ, може застосовуватися упродовж усієї вагітності та в період лактації, однак для уникнення цитопенії, затримки розвитку та імуносупресії плода максимальна рекомендована доза становить 2 мг/кг/добу [31, 35].

Гідроксихлорохін — препарат дозволений для застосування у вагітних та у період лактації. Він практично незамінний у пацієнток із СЧВ та СШ для підтримання ремісії, а його відміна нерідко призводить до загострення захворювання. У новонароджених не спостерігається підвищеного ризику аномалій розвитку, включаючи токсичний вплив на очі, при застосуванні гідроксихлорохіну. Окрім цього, доведено захисний ефект препарату проти розвитку вродженої атріовентрикулярної блокади (АВ)-блокади за наявності у матері SSA-/SSB-антитіл [2, 3]. Значений лікарський засіб інгібує прозапальні цитокіни — ФНП; інтерлейкін (ІЛ)-1, -2 та -6 [10]. Гідроксихлорохін слід призначати для лікування у разі люпус-нефриту вагітних. Згідно з рекомендаціями EULAR 2016 р., цей лікарський засіб безпечний та сумісний із вагітністю [17].

НПЗП та ацетилсаліцилова кислота

Неселективні НПЗП (категорія С за FDA) доцільно відмінити при плануванні вагітності на початку менструального циклу, оскільки вони знижують фертильність пацієнток, зменшуючи кількість овуляторних циклів, а після зачаття — гальмують синтез простагландину, порушуючи при цьому процес імплантації. Препарати цієї групи безпечні для застосування після періоду імплантації в I та II триместр [33], хоча

дані літератури свідчать про можливі аномалії розвитку при їх застосуванні у I триместрі і нефротоксичний вплив на плід після 20-го тижня гестації. У III триместрі їх не слід рекомендувати у зв'язку з підвищеною імовірністю передчасного закриття артеріальної протоки та ризику розвитку легеневої гіпертензії новонароджених. У період лактації прийом лікарських засобів цієї групи дозволено [17, 19, 29].

Інформація про безпеку **селективних інгібіторів ЦОГ-2** обмежена, деякі автори відзначають асоціацію із підвищеною частотою вроджених аномалій, тому найкраще не призначати ці препарати вагітним. У період лактації дозволяється призначати лише целекоксиб [17].

Ацетилсаліцилову кислоту в низькій дозі можна застосовувати незалежно від строку вагітності. Хоча препарат виявляє тератогенний ефект у тварин, у людей він безпечний, не підвищує ризику аномалій розвитку плода, та, як свідчать результати деяких досліджень, знижує частоту прееклампсії [2, 14].

ЛІКУВАННЯ ПРИ ОСТЕОПОРОЗІ

Препарати кальцію та вітаміну D необхідно приймати від початку вагітності до закінчення періоду лактації. Недостатні рівні вітаміну D у період вагітності асоціюються з гестаційним діабетом, прееклампсією, затримкою внутрішньоутробного розвитку плода та вищими показниками смертності [25, 37].

Дослідження на тваринах показали тератогенний ефект бісфосфонатів на стан скелета. Обмежена кількість даних відносно безпеки застосування бісфосфонатів у людей не показала підвищення ризику аномалій розвитку плода. Гіпокальціємію можуть спричинити ін'єкційні форми, хоча при пероральному прийомі бісфосфонатів знижені рівні кальцію у новонароджених не спостерігалися [15, 31].

Застосування бісфосфонатів взагалі у жінок репродуктивного віку є достатньо спірним: препарати мають тривалий період напіввиведення та можуть спричинити аномалії розвитку скелета. Рекомендують їх відмінити за 6–12 міс до планування вагітності, у період вагітності вони взагалі протипоказані [15]. Більш оптимальною стратегією лікування остеопорозу у жінок репродуктивного віку виглядає призначення препаратів кальцію та вітаміну D, особливо тим, які отримують ГК і гепарин. Не слід забувати про можливість підшкірного введення терипаратиду, актуальності фізичних вправ із навантаженням вагою та за можливості зниження кумулятивної дози ГК [21, 37].

Серцево-судинні препарати

Контроль артеріального тиску у пацієнок із РХ до та у період вагітності, безумовно, є запорукою зниження частоти ускладнень. Не всі гіпотензивні препарати дозволено до застосування у вагітних: безпечними є блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін), гідралазин, лабеталол та метилдопа. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II протипоказані у зв'язку з нефротоксичним впливом, а також здатністю викликати гіпоплазію кісток черепа плода.

Блокатори β -адренорецепторів асоціюються із затримкою внутрішньоутробного розвитку та брадикардією. Діуретики можуть спричинити зменшення об'єму циркулюючої крові та гіпоперфузію плаценти [25].

Статини є тератогенними (категорія X за FDA), спричиняють порушення розвитку гонад плода та неврологічні ураження, тому протипоказані у період вагітності [10].

Гепарин не проходить через плацентарний бар'єр та є антикоагулянтом вибору в період вагітності. Також дозволені до застосування низькомолекулярні гепарини. Варфарин не застосовують у вагітних у зв'язку з достовірним тератогенним впливом препарату між 6-м та 14-м тижнями гестації, хоча деякі лікарі застосовують його виключно у II триместрі вагітності. Дані щодо безпеки застосування інгібіторів Ха-фактора на сьогодні обмежені та потребують подальших досліджень [14, 37].

Біологічна терапія

У науковій літературі на основі обсерваційних досліджень з'являється все більше даних про відносну безпеку препаратів імунобіологічної терапії (ІБТ) у вагітних. Звичайно ж, найбільша кількість інформації стосується деяких інгібіторів ФНП та ритуксимабу [47]. Можливість застосування інгібіторів ФНП- α ще раніше затверджена рекомендаціями щодо лікування запальних захворювань кишечника. Багато препаратів ІБТ секретуються у грудне молоко, та, відповідно до інструкції, протипоказані у період лактації. Хоча, враховуючи білкову структуру, вони, найімовірніше, успішно перетравлюються у шлунково-кишковому тракту дитини [40].

ФНП- α — плейотропний цитокін, що відіграє роль не лише в патофізіології РХ, але й при імплантації та розвитку вагітності. Високі рівні ФНП- α у сироватці крові відзначають при інфекційних ускладненнях, затримці внутрішньоутробного розвитку плода та спонтанних абортів. Інгібітори ФНП належать до категорії В за класифікацією FDA. Дослідження на тваринах та людях не продемонстрували підвищеного ризику побічних явищ у разі введення вагітним інгібіторів ФНП- α [10].

Пік переходу антитіл класу IgG (найбільш ефективно транспортуються антитіла класу IgG₁) від матері до плода спостерігається у III триместрі, досягаючи до кінця вагітності вищих концентрацій, ніж у матері. Проведені дослідження показали підвищені концентрації в крові новонароджених порівняно з матір'ю, інфліксимабу та адалімумабу, навіть при відміні лікування за 10 тиж до розродження. Цертолізумаб завдяки своїй молекулярній будові не транспортується активно плацентою в кровообіг плода. Це відображається в нових рекомендаціях EULAR: блокатори ФНП- α можна застосовувати в першій половині вагітності, а, враховуючи низький ризик трансплацентарного переходу, цертолізумаб та етанерцепт можна призначати протягом усієї вагітності. Відкритим залишається питання про доцільність відстрочення вакцинації живими вакцинами на 6 міс, якщо мати отримувала інгібітор ФНП після 20-го тижня гестації [17, 19, 47].

Так, дослідження негативного впливу інгібіторів ФНП на перебіг вагітності за даними реєстру біологічних препаратів Британської асоціації ревматологів (BSRBR) показало підвищений рівень спонтанних абортів при лікуванні препаратами на момент зачаття. Хоча не можна виключити, що спонтанні аборти виникали внаслідок комбінованої терапії біологічними препаратами з МТХ чи лефлуномідом [43].

Компанія — виробник ритуксимабу рекомендує його відміну за 1 рік до запланованої вагітності. Деякі автори повідомляють, що 3–6 міс до зачаття — також безпечний термін, зважаючи на те, що антитіла класу IgG проникають через плаценту в найбільшій кількості після 16-го гестаційного тижня [37]. У II та III триместр ритуксимаб може викликати зменшення кількості В-лімфоцитів плода без зростання частоти інфекційних ускладнень [10, 47].

АЛЬТЕРНАТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ВАГІТНИХ ПАЦІЄНТОК ІЗ РЕВМАТИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Внутрішньовенний імуноглобулін складається з поліклональних антитіл (переважно класу IgG), що походять від багатьох донорів. Препарат можна застосовувати як off-label альтернативу при катастрофічному антифосфоліпідному синдромі за наявності протипоказань до застосування імуносупресорів, куди можна віднести й вагітність [28]. Плазмаферез є також альтернативною опцією лікування вагітних при резистентних до стандартної терапії захворюваннях, передусім СЧВ, антифосфоліпідному синдромі та васкуліті [24, 32].

ЛІКУВАННЯ ПРИ ОКРЕМИХ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Ревматоїдний артрит

Широке застосування інгібіторів ФНП та інших біологічних препаратів для лікування при РА значно покращило перебіг захворювання та зумовило збільшення кількості жінок, які виношують та виховують дітей [47]. Жінки з РА, особливо при дебюті хвороби у віці до 18 років, зазвичай мають менший розмір сім'ї порівняно із загальною популяцією. Можливими причинами є свідомий вибір жінок, застосування НПЗП, контрацепція, тривожні та депресивні розлади і вплив активності РА на фертильність [12, 30].

Відповідно до даних обсерваційних досліджень, РА у матері є незалежним фактором ризику недостатньої маси тіла плода при народженні, зменшеного гестаційного віку при народженні, прееклампсії та розродження шляхом кесаревого розтину [19, 27]. Так, дослідження F.D. de Steenwinkel продемонструвало, що висока активність захворювання у період вагітності, а не застосування лікарських засобів, асоціюється з меншою масою тіла новонароджених та швидким постнатальним зростанням маси тіла. А це, в свою чергу, є фактором ризику гіршого серцево-судинного здоров'я та метаболічного профілю в дорослому віці. Можливим патофізіологічним поясненням порушення внутрішньоутробного розвитку плода при РА є порушення васкуляри-

зації плаценти в пізній період вагітності у зв'язку з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів [13].

Предикторами стабільної низької активності РА у період вагітності є ремісія чи низька активність захворювання під час зачаття. У близько половини хворих жінок з РА відзначають спад активності захворювання, незважаючи на зниження доз препаратів чи відміну лікування. Покращення перебігу захворювання не пов'язане зі змінами рівнів антитіл у період вагітності, однак спостерігається частіше у разі відсутності ревматоїдного фактора й антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду. У 10–25% жінок з РА в певний період вагітності виникає загострення суглобового синдрому. Висока активність захворювання також асоціюється з підвищеною частотою вагінальних кровотеч, кесаревого розтину та передчасних пологів. Перед плануванням вагітності необхідно пам'ятати, що у хворих на РА можливі інші фактори ризику несприятливого перебігу вагітності, такі як anti-Ro/La та антифосфоліпідні антитіла [11, 12, 29].

У більшості пацієнток з РА пологи відбуваються природним шляхом. У 50–70% випадків активність захворювання та кількість уражених суглобів після пологів зростають, що, найімовірніше, пов'язане зі зниженням рівнів естрогену, прогестерону та кортизолу, а також зростанням синтезу пролактину [18, 29]. Однак наявність вагітності у жінок зі встановленим діагнозом РА зумовлює здебільшого позитивний вплив на перебіг захворювання в цілому [5].

Терапевтична тактика ведення пацієнтки при активному олігоартриті полягає у введенні ГК внутрішньосуглобово. Крім того, ефективною стратегією є короткострокове підвищення дози ГК >20 мг/добу з поступовим зниженням протягом 2–3 тиж, а також призначення парацетамолу, НПЗП та ГК у низьких дозах [31].

Системний червоний вовчак

Будь-яка вагітність у пацієнток із СЧВ вважається ризикованою у зв'язку з можливим загостренням захворювання, ускладнень вагітності та ураження плода [38]. Власне сама наявність СЧВ не впливає на фертильність жінки [28]. Як і при РА, низька активність захворювання на момент зачаття є предиктором більш сприятливого перебігу вагітності. Абсолютними протипоказаннями до вагітності при СЧВ є тяжка легенева гіпертензія (середній тиск в легеневій артерії >50 мм рт. ст. чи клінічні прояви), ураження нирок (креатинін >200 мкмоль/л), легень, серцева недостатність, прееклампсія чи HELLP-синдром (гемоліз, високий рівень печінкових ферментів, тромбоцитопенія). Вагітність слід відстрожити при загостренні захворювання, гострому порушенні мозкового кровообігу та люпус-нефриті протягом попередніх 6 міс [26, 28]. Необхідно враховувати те, що наявність антифосфоліпідних антитіл та люпус-нефрит є протипоказаннями до призначення естрогенвмісних пероральних контрацептивів [39].

Загострення СЧВ у вагітних відзначають у 25–65% випадків, що значно більше такого при РА. Найчастішими є ураження нирок, опорно-рухового апарату та гематологічний синдром [26]. У близь-

ко 1/3 випадків розродження відбувається шляхом кесаревого розтину [28]. Як показало дослідження М.А. Saavedra та співавторів, перша вагітність у пацієнток із СЧВ є фактором ризику загострення захворювання. При цьому частота загострення сягла майже 38%, і у пацієнток була схильність до розвитку прееклампсії [36]. Однак в іншому дослідженні несприятливих наслідків вагітності виявлено, що перинатальна смертність при першій вагітності хворих на СЧВ є предиктором появи здорових дітей від другої вагітності [38].

Пацієнтки із СЧВ мають підвищений у кілька разів ризик розвитку прееклампсії. Надзвичайно важливо лікарю-ревматологу вміти відрізнити загострення люпус-нефриту від проявів прееклампсії, хоча наявність однієї патології абсолютно не виключає іншої. Переважно люпус-нефрит супроводжується системними проявами СЧВ, підвищенням титру антитіл до двоспиральної ДНК, появою гіалінових циліндрів у загальному аналізі сечі. До специфічних факторів ризику прееклампсії при СЧВ належать люпус-нефрит, низькі сироваткові рівні комплементу, наявність антифосфоліпідних антитіл і тромбоцитопенія [25, 39].

Антифосфоліпідний синдром розвивається у менше ніж половини пацієнтів, в яких наявні антифосфоліпідні антитіла [28]. І навпаки, існує поняття серонегативного антифосфоліпідного синдрому, коли за відсутності специфічних антитіл розвивається тромбоз. Тромбоемболію відзначають у 0,3–1,0% вагітних пацієнток із СЧВ. Близько 20% вагітностей закінчуються спонтанними абортами чи мертвонародженням [39]. Лікування антифосфоліпідного синдрому вагітних базується на прийомі гідроксихлорохіну, ацетилсаліцилової кислоти й антикоагулянтів. Серед останніх призначають низькомолекулярний гепарин, особливо у разі тромбозів в анамнезі, при цьому пероральний інгібітор синтезу вітаміну К варфарин відмінюють через його тератогенність [10, 14]. У пацієнток із повторними втратами вагітності рекомендується призначати ацетилсаліцилову кислоту з моменту зачаття, а низькомолекулярний гепарин — з моменту підтвердження внутрішньоматкової вагітності [39]. Як свідчать результати досліджень, у тому числі дані метааналізу, комбінація нефракціонованого гепарину та ацетилсаліцилової кислоти зумовлює суттєве покращення наслідків вагітності, особливо для профілактики спонтанних абортів у I триместр. Пацієнткам із факторами ризику розвитку тромбозу гепарин рекомендується призначати до 6 тиж після розродження [14]. Повідомляється, що при терапії ацетилсаліциловою кислотою в низькій дозі та гепарином частота успішного розродження сягає 70–80% [23].

Дуже серйозне ускладнення вагітності — це катастрофічний антифосфоліпідний синдром. Його профілактикою вважається запобігання інфекції, застосування підтримувальної терапії антикоагулянтами у хворих із попередніми тромбозами в анамнезі за можливості розродження [16]. Цікавою опцією лікування при катастрофічному антифосфоліпідному

синдромі є застосування екулізумабу — біологічного препарату інгібітора комплементу C5. За наявності тромбозів вагітних показана роль активації компонентів комплементу та повідомляється про успішність застосування препарату в одиничних випадках. Однак висока вартість цього лікарського засобу (понад 200 000 євро на рік) та недостатня доказова база не дозволяють застосовувати його в повсякденній практиці [10].

За наявності у пацієнтки SSA-антитіл існує висока ймовірність виникнення неонатального люпус-синдрому, що включає ураження серця (0–2% випадків), шкіри та зміни лабораторних параметрів [28]. Із новонароджених із повною АВ-блокадою кожна п'ята дитина помирає, а 64% дітей потребують імплантації водія ритму. Наявність вродженої АВ-блокади у попередніх вагітностях асоціюється з порушенням провідної системи серця плода при наступних вагітностях. На жаль, методів запобігання цьому ураженню серця немає, ведуться активні дослідження в цьому напрямку [3, 26, 39].

Огляд вагітної пацієнтки із СЧВ рекомендується проводити лікарем-ревматологом 1 раз на місяць, при загостренні захворювання — частіше; акушером-гінекологом — 1 раз на місяць до 20-го тижня, потім — щотижня до 28-го тижня, згодом і аж до розродження — 1 раз на тиждень. Контроль лабораторних параметрів проводять щомісячно. З 16-го тижня рекомендується проведення ехокардіографії плода [13], за необхідності — електрокардіографії.

Головною стратегією лікування вагітних із СЧВ є застосування ГК у низьких дозах, гідроксихлорохіну та азатіоприну. При загостренні хвороби допускається застосування безпечних базисних препаратів, короткостроково ГК у високих дозах, НПЗП (I та II триместр), у виключних випадках загрози життю матері — циклофосфамід та альтернативні методи лікування (внутрішньовенно імуноглобулін та плазмаферез).

Інші ревматичні хвороби

Вагітність при АС впливає по-різному на активність захворювання, однак близько 90% жінок відзначають активацію хвороби після народження дитини [40]. Слід заздалегідь визначити спосіб розродження, оскільки при АС лонне зчленування може затруднити природні пологи. Це частково підтверджується шведським популяційним дослідженням вагітних пацієнток з АС, де продемонстровано підвищену частоту ургентних кесаревих розтинів (16,5% порівняно з 9,8% у загальній популяції). Також спостерігається передчасне розродження та короткий гестаційний вік плода [20].

У більшій половині вагітних пацієнток із псоріатичним артритом відзначається покращення перебігу захворювання протягом усього періоду вагітності, однак виникає загострення патологічного процесу після народження дитини [40]. Як і при РА, у разі моно- чи олігоартикулярного загострення інших запальних артропатій необхідно брати до уваги можливість локальної внутрішньосуглобової терапії ГК.

Так, в австралійському популяційному когортному дослідженні наслідків вагітності при рідкісних ау-

тоїмунних захворюваннях (системний васкуліт, СШ, ССД, хвороба Бехчета, полі-/дерматоміозит та ін.) у жінок простежується схильність до розродження шляхом кесаревого розтину (близько половини випадків), передчасних пологів, а також артеріальної гіпертензії, кровотеч, смертності матері та вищих показників госпіталізації [8].

В іншому дослідженні вивчали частоту недиагностованих РХ у І триместр вагітності. Проводили скринінг анкетуванням, лабораторні обстеження та огляд ревматолога. Із майже 2,5 тис. обстежених пацієнок у 2,5% діагностоване недиференційоване ураження сполучної тканини, у 0,98% — певне ревматичне захворювання (РА, СЧВ, СШ, антифосфоліпідний синдром та ССД), що асоціюється з типовими негативними для цих хвороб наслідками вагітності. Таким чином, за наявності ревматичних симптомів у вагітної слід проводити скринінг на системні аутоімунні захворювання [41].

У разі наявності васкуліту також рекомендується планувати вагітність при низькій активності захворювання чи ремісії протягом щонайменше 6 міс. Фертильність пацієнок у більшості випадків не порушена. Ключовим у вирішенні прогнозу вагітності є системність ураження, тобто залучення в патологічний процес нирок, серцево-судинної та дихальної системи (наприклад бронхіальна астма при синдромі Черджа — Стросс) тощо. Серйозні фактори ризику при васкуліті — артеріальна гіпертензія, інсульт, розшарування аорти, бронхіальна астма та стенозування бронхів, іноді навіть інфаркт міокарда. Близько у 1/3 пацієнок відзначають загострення захворювання після розродження, що потребує корекції терапії. Ураження плода при системному васкуліті внаслідок переходу антитіл матері до плода трапляється рідко, описані поодинокі клінічні випадки. Синдром Бехчета та артеріїт Такаюсу — найчастіші васкуліти у період вагітності [9, 32].

Нещодавнє дослідження наслідків вагітності у пацієнок з артеріїтом Такаюсу продемонструвало, що активність захворювання, та, насамперед, артеріальна гіпертензія, є фактором ризику несприятливих ускладнень з боку плода та матері. Вагітність за наявності артеріїту Такаюсу пов'язана із 13-кратним ризиком розвитку ускладнень, до яких належать преєклампсія, передчасні пологи, затримка внутрішньоутробного розвитку та смерть плода. У попередніх дослідженнях також показана ефективність інгібіторів ФНП та ІЛ-6 у разі резистентного перебігу захворювання [9].

ВИСНОВКИ

Таким чином, у пацієнок із РХ підвищений ризик ускладнення перебігу вагітності, про що необхідно роз'яснювати перед плануванням народження дитини. Така вагітність потребує тісної співпраці спеціалістів різних галузей медицини для диференційної діагностики фізіологічних та патологічних змін організму жінки та підбору адекватного лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Albrecht K., Engbrecht M., Baerwaldet C. et al.** (2015) National and Multinational Evidence-based Recommendations for Medical Pain Management in Inflammatory Joint Disease: Systematic Literature Research and Expert Opinion in the 3e Initiative. *Akt. Rheumatol.*, 40: 67–76.
2. **Bermas B.L.** (2014) Non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 26: 334–340.
3. **Brito-Zerón P., Izmirly P.M., Ramos-Casals M. et al.** (2015) The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 11: 301–312.
4. **BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding** (2016) Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*, Jan. 10.
5. **Camacho E.M., Farragher T.M., Lunt M. et al.** (2010) The relationship between post-onset pregnancy and functional outcome in women with recent onset inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann. Rheum. Dis.*, 69: 1834–1837.
6. **Cassina M., Johnson D., Robinson L. et al.** (2012) Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy. *Arthritis Rheum.*, 64(7): 2085–2094.
7. **Chambers C.D., Johnson D.L., Robinson L.K. et al.** (2010) Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum.*, 62: 1494–1503.
8. **Chen J.S., Roberts C.L., Simpson J.M. et al.** (2015) Pregnancy outcomes in women with rare autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol.*, 67(12): 3314–3323.
9. **Comarmond C., Mirault T., Biard L. et al.** (2015) Takayasu arteritis and pregnancy. *Arthritis Rheumatol.*, 67(12): 3262–3269.
10. **de Jesús G.R., Rodrigues G., de Jesús N.R. et al.** (2014) Pregnancy Morbidity in Antiphospholipid Syndrome: What Is the Impact of Treatment? *Curr. Rheumatol. Rep.*, 16: 403.
11. **de Man Y.A., Bakker-Jonges L.E., Goorbergh C.M. et al.** (2010) Women with rheumatoid arthritis negative for anticyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann. Rheum. Dis.*, 69: 420–423.
12. **de Man Y.A., Dolhain R.J., Hazes J.M.** (2014) Disease activity or remission of rheumatoid arthritis before, during and following pregnancy. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 26: 329–333.
13. **de Steenwinkel F.D., Hokken-Koelega A.C., de Ridder M.A. et al.** (2014) Rheumatoid arthritis during pregnancy and postnatal catch-up growth in the offspring. *Arthritis Rheumatol.*, 66(7): 1705–1717.
14. **Espinosa G., Cervera R.** (2015) Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 11: 586–596.
15. **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 (Oxford)*, Jan. 10.
16. **Gómez-Puerta J.A., Cervera R., Espinosa G. et al.** (2007) Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases. *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 740–746.
17. **Götestam 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: 795–810.
18. **Hughes G.C., Choubey D.** (2014) Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 10(12): 740–751.
19. **Ince-Askan H., Dolhain R.J.** (2015) Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 29: 580–596.
20. **Jakobsson G.L., Stephansson O., Asklind J. et al.** (2015) Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study. *Ann. Rheum. Dis.*, Published Online First: 23 December 2015.
21. **Kasturi S., Sammaritano L.R.** (2016) Corticosteroids in Lupus. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 42: 47–62.
22. **Kavanaugh A., Cush J.J., Ahmed M.S. et al.** (2015) Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health

Summit: The Management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis Care Res.*, 67(3): 313–325.

23. **Kitaori T., Sugiura-Ogasawara M., Oku K. et al.** (2015) Determination of clinically significant tests for antiphospholipid antibodies and cutoff levels for obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 24: 1505–1519.

24. **Kronbichler A., Brezina B., Quintana L.F. et al.** (2016) Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun. Rev.*, 15: 38–49.

25. **Lateef A., Petri M.** (2012) Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 8: 710–718.

26. **Lateef A., Petri M.** (2013) Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 27: 435–447.

27. **Lin H.C., Chen S.F., Lin H.C. et al.** (2010) Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Ann. Rheum. Dis.*, 69: 715–717.

28. **Lisnevskaja L., Murphy G., Isenberg D.** (2014) Systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 384: 1878–1888.

29. **Østensen M.** (2014) Contraception and pregnancy counselling in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 26: 302–307.

30. **Østensen M.** (2014) The effect of RA and medication on female fertility. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 10: 518–519.

31. **Østensen M., Förger F.** (2009) Management of RA medications in pregnant patients. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 5: 382–390.

32. **Pagnoux C., Mahendira D., Laskin C.A.** (2013) Fertility and pregnancy in vasculitis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 27: 79–94.

33. **Provost M., Eaton J.L., Clowse M.E.** (2014) Fertility and infertility in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 26(3): 308–314.

34. **Rheuma — Kinderwunsch und Schwangerschaft.** URL: <https://rhekiss.de/>

35. **Riemekasten G.** (2008) Azathioprine — Its Toxicity and Side Effects. *Toxizität von Azathioprin... Akt. Rheumatol.*, 33: 211–216.

36. **Saavedra M.A., Sánchez A., Morales S. et al.** (2015) Primigravida is associated with flare in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 24(2): 180–185.

37. **Sammaritano L.R., Bermas B.L.** (2016) A fine conception — BSR/ BHPR guidelines on drugs in pregnancy. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 12(4): 197–198.

38. **Shand A.W., Algert C.S., March L. et al.** (2013) Second pregnancy outcomes for women with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 72: 547–551.

39. **Singh A.G., Chowdhary V.R.** (2015) Pregnancy-related issues in women with systemic lupus erythematosus. *Int. J. Rheum. Dis.*, 18: 172–181.

40. **Skomsvoll J.F., Wallenius M., Koksvik H.S. et al.** (2007) Drug Insight: anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, 3(3): 156–164.

41. **Spinillo A., Beneventi F., Ramoni V. et al.** (2012) Prevalence and significance of previously undiagnosed rheumatic diseases in pregnancy. *Ann. Rheum. Dis.*, 71: 918–923.

42. **Steinhoff M.C., MacDonald N., Pfeifer D. et al.** (2014) Influenza vaccine in pregnancy: policy and research strategies. *Lancet*, 383(9929): 1611–1613.

43. **Verstappen S.M., King Y., Watson K.D. et al.** (2011) Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann. Rheum. Dis.*, 70: 823–826.

44. **US Food and Drug Administration.** Pregnancy categories. URL: <http://Chem.m.nih.gov/pregnancycategories.htm>.

45. **Weber-Schoendorfer C., Chambers C., Wacker E. et al.** (2014) Pregnancy Outcome After Methotrexate Treatment for Rheumatic Disease Prior to or During Early Pregnancy. *Arthritis Rheumatol.*, 66 (5): 1101–1110.

46. **Wellings K., Jones K.G., Mercer C.H. et al.** (2013) The prevalence of unplanned pregnancy and associated factors in Britain: findings from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Lancet*, 382(9907): 1807–1816.

47. **Williams M., Chakravart E.F.** (2014) Rheumatoid arthritis and pregnancy: impediments to optimal management of both biologic use before, during and after pregnancy. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 26: 341–346.

ОБНОВЛЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

О.П. Борткевич, Ю.В. Белявская, В.В. Корендович

Резюме. В статье представлен обзор литературы относительно особенностей ведения беременных пациенток ревматологического профиля, а также эффективности и безопасности противоревматической терапии в период беременности и лактации. Активность основного заболевания может повышаться, это — фактор риска неблагоприятных последствий для матери и будущего ребенка и требует надлежащей коррекции лечения. Менеджмент ревматических заболеваний в период беременности и лактации ограничивается несколькими относительно безопасными препаратами и основывается на тесном сотрудничестве ревматологов, акушер-гинекологов и иногда врачей других специальностей.

Ключевые слова: ревматические заболевания, беременность, лактация, осложнения беременности, глюкокортикоиды, коррекция лечения.

UPDATED TREATMENT APPROACHES IN THE MANAGEMENT RHEUMATIC PATIENTS DURING PREGNANCY AND LACTATION

O.P. Bortkevych, Yu.V. Biliavska, V.V. Korendovych

Summary. This article reviews literature regarding peculiarities in the management of pregnant rheumatic patients, and also effectiveness and safety of antirheumatic therapy during pregnancy and lactation. Disease activity of pregnant patients may increase, and it is a risk factor of adverse events for the mother and future child, and requires appropriate treatment correction. Management of rheumatic diseases during pregnancy and lactation is limited to few relative safe medications, and is based on a tight cooperation between rheumatologists, obstetrician-gynecologists and if necessary other physicians.

Key words: rheumatic diseases, pregnancy, lactation, pregnancy complications, glucocorticoids, treatment correction.

Адреса для листування:

Борткевич Олег Петрович
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «Національний науковий центр
«Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України»