ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И КОНТРАЦЕПЦИИ У ЖЕНЩИН С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

кафедра фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В.Комиссарова

Подготовили:
к.мед., доцент Конышева Н.В.,
к.мед.н., доцент Галаева Я.Ю.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

- Версия: **Клинические рекомендации РФ 2025 (Россия)**
- Категории МКБ: Системная красная волчанка (M32)
- **Разработчик клинической рекомендации**
  Ассоциация ревматологов России
- Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава России

Год утверждения: 2025

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА-ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10

- **системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и цитоплазмы с развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов.**
- **Системная красная волчанка (M32)**
- M32.0 Лекарственная системная красная волчанка
- M32.1 Системная красная волчанка с поражением других органов или систем
- M32.8 Другие формы системной красной волчанки
- M32.9 Системная красная волчанка неуточненная
- Системная красная волчанка (M32)
- M32.0 Лекарственная системная красная волчанка
- M32.1 Системная красная волчанка с поражением других органов или систем
- M32.8 Другие формы системной красной волчанки
- M32.9 Системная красная волчанка неуточненная

ЭТИОЛОГИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

- **СКВ рассматривают как мультифакториальное полигенное заболевание, при котором генетические факторы в большей степени связаны с определенными клинико-иммунологическими вариантами, чем с заболеванием в целом.**

К этиологическим факторам СКВ относят:

- ультрафиолетовое облучение,
- курение,
- инфекции (особенно вирус Эпштейна-Барра),
- диетические факторы,
- нарушение микрофлоры кишечника (микробиом),
- гиперпродукция эстрогенов,
- воздействие лекарственных средств,
- психологический стресс.

О роли генетических факторов свидетельствуют:

- риск развития СКВ у кровных родственников пациентов с СКВ по сравнению с популяцией в 10 раз выше.
- конкордантность в отношении риска развития СКВ у монозиготных близнецов колеблется от 24 до 56%, а у дизиготных около 5%.

ПАТОГЕНЕЗ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

В патогенезе СКВ выделяют:

- сложное нарушение врожденного и приобретенного иммунитета, приводящее к нарушению толерантности к собственным аутоантигенам,
- ослабление синтеза интерлейкина-2 (ИЛ-2) и поляризация иммунного ответа по Th17 (Т-лимфоциты «хелперы»-17) типу в сочетании с дефектом Т регуляторных лимфоцитов и избыточной активацией аутореактивных В-лимфоцитов, развивающейся на фоне В-клеточной лимфопении.

ПАТОГЕНЕЗ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

- Особое значение имеет В-клеточный активирующий фактор

(B cell-activatingfactor - BAFF), известный также как

В-лимфоцитарный стимулятор (B lymphocytestimulator - BLyS), который является важнейшим компонентом цитокиновой регуляции функции, пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов.

- Сигнализация, индуцированная взаимодействием BAFF/BLyS и соответствующих клеточных рецепторов, регулирует гомеостаз пре-иммунных В-клеток, приводит к увеличению «выживаемости» аутоантитело-продуцирующих В-лимфоцитов за счет предотвращения их селекции и апоптоза.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ ВОЛЧАНКИ

- Заболеваемость СКВ колеблется в пределах от 0,3 до 31,5 случая на 100 тыс. человек в год.В Российской Федерации распространенность СКВ составляет 9,0–20,6 случаев на 100 тыс. населения в зависимости от региона, а заболеваемость – 0,3–1,66 на 100 тыс. населения.
- **Преобладают женщины молодого и среднего возраста**, соотношение к мужскому полу составляет 10:1.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ ВОЛЧАНКИ

- Инвалидизация пациентов с СКВ сохраняется на уровне 50-75%.
- 10-летняя выживаемость зависит от характера течения, своевременного назначения патогенетической терапии, мониторинга активности и в среднем составляет 93%.
- Бремя СКВ уменьшает общую продолжительность жизни пациентов в среднем на 24 года по сравнению с общей популяцией.
- У пациентов с СКВ повышен риск злокачественных новообразований легких, щитовидной железы, печени, шейки матки, снижен - в отношении рака молочной железы. Риск развития лимфом превышен в 3 раза, ассоциирован с активностью многочисленных цитокинов и вирусными инфекциями.

АНАМНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ ВОЛЧАНКИ

- Большое значение в анамнезе имеет наличие недавней беременности, родов, приема препаратов половых гормонов, интенсивной инсоляции, стресса, инфекционного заболевания, указание на СКВ или другое аутоиммунное ревматическое заболевание у близких родственников.
- В дебюте СКВ возможно поражением одного или двух органов, однако для развернутой клинической картины СКВ характерна полиорганная симптоматика. Течение болезни волнообразное, с чередованием ремиссий и обострений. При обострениях возможно вовлечение в патологический процесс ранее интактных органов и систем.

АНАМНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ ВОЛЧАНКИ

- При подостром течении СКВ отмечаются слабость, лихорадка и снижение массы тела, рецидивирующий полиартрит, повышение температуры тела, различных кожных высыпаний, нарушения аппетита, сна, усиленное выпадение волос, недомогание.
- Реже наблюдается острое начало: высокая температура, резкие боли и припухлость суставов, стойкая эритема скуловой области лица («бабочка»), поражение жизненно-важных органов (почек, нервной системы, сосудов, сердца и др.). При плеврите характерны жалобы на боли в грудной клетке при дыхании. При поражении почек - отёки от мигрирующих вначале до выраженных в развёрнутой стадии болезни, снижение диуреза, жажда, сухость кожи, повышение АД.

БЕРЕМЕННОСТЬ И СКВ

- Двадцать лет назад женщинам с волчанкой не рекомендовали беременеть из-за высокого риска обострения заболевания и увеличения вероятности выкидыша. Благодаря исследованиям и заботливому лечению все больше женщин с СКВ могут успешно беременеть.
- Хотя беременность до сих пор предполагает высокий риск, большинство женщин с волчанкой благополучно вынашивают ребенка до конца беременности. Однако 20-25% «волчаночных» беременностей заканчивается выкидышем (у женщин без СКВ - 10-15%).
- Важно обсуждать или планировать рождение ребенка при СКВ до наступления беременности.
- В идеале женщина не должна иметь признаков или симптомов волчанки и не принимать лекарства за 6 месяцев до беременности.

ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН ПРИ СКВ

- **Обязательна консультация акушера-гинеколога** – пациенткам, планирующим беременность или беременным, с целью выработки совместных решений по дальнейшему лечению и наблюдению, родовспоможению и с целью подбора контрацепции.
- Исследование уровня хорионического гонадотропина (свободная бета-субъединица) в сыворотке крови рекомендуется проводить женщинам фертильного возраста с СКВ перед назначением противоревматических препаратов, запрещенных к применению в период гестации и кормления грудью.

ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН ПРИ СКВ

- Определение уровня антифосфолипидных антител (АФЛ) (антикардиолипиновых антител (анти-Ro/SSA) и/или анти-La-/SSB) и волчаночного антикоагулянта.
- Оценка активности заболевания у беременных женщин с СКВ должна проводиться по шкале SLEPDAI (SystemicLupusErythematosusPregnancyDiseaseActivity Index).
- Из 24-х симптомов шкалы SLEDAI в шкалу SLEPDAI вносится поправка в 13 симптомов (8 - клинических и 5 – лабораторных).

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СКВ

- Некоторые женщины могут испытывать легкие или умеренные обострения во время или после беременности.
- У беременных женщин с волчанкой, особенно у принимающих кортикостероиды, более вероятно развитие высокого кровяного давления, диабета, гипергликемии и почечных осложнений.
- Целесообразно иметь доступ к отделениям интенсивной терапии для новорожденных во время родов, если ребенок потребует неотложной медицинской помощи.
- Около 25% детей от женщин с волчанкой рождаются преждевременно. У более половины всех женщин с СКВ определяются антифосфолипидные антитела, которые ассоциированы с риском выкидыша. Их раннее выявление во время беременности может уменьшить риск выкидыша.
- Недоношенные дети от матерей с СКВ обычно не страдают от пороков развития, а в последующем не отстают в развитии от своих сверстников.
-

ОСОБЕННОСТИ КОНТРАЦЕПЦИИ У ЖЕНЩИН С СКВ

- Несмотря на некоторое снижение фертильности во время обострения СКВ, существует риск наступления беременности. Незапланированная беременность в период обострения СКВ может как отягощая симптомы заболевания, так и создать проблемы с вынашиванием. **Только врач осуществляет выбор эффективных мер контрацепции, исходя из активности их заболевания и риска тромбообразования.**
- Наиболее безопасным методом контрацепции для женщин СКВ это использование различных колпачков, диафрагм с контрацептивными гелями.
- Могут быть применены и внутриматочные спирали, но необходимо помнить: риск развития вторичной инфекции у женщин с СКВ более высок по сравнению с женщиной без этого заболевания.
- В то же время некоторые женщины с ремиссией или низкой активностью СКВ и отрицательным уровнем АФЛ могут использовать гормональные контрацептивы, однако **эстроген-содержащие препараты нежелательны**. Прием эстрогенов пациентками с положительными уровнем АФЛ и/или сопутствующим антифосфолипидным синдромом (АФС) ассоциирован с **повышенным риском тромбозов.**

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СКВ

- Рекомендуется планировать беременность у пациенток с СКВ в стадии ремиссии или низкой активности заболевания и стабильности состояния не менее 6 месяцев после обострения болезни.
- Курация беременных осуществляется ревматологом совместно с акушером-гинекологом с возможным привлечением врачей других специальностей (нефролога,кардиолога, неонатолога и др.).
- Всем пациенткам в период гестации показано динамическое наблюдение с обязательным обследованием в каждом триместре беременности (более часто – при наличии признаков обострения СКВ и у пациенток группы повышенного риска осложненного течения СКВ и/или беременности.
- Пациентки повышенного риска - с волчаночным нефритом (ВН), сопутствующим антифосфолипидным синдромом (АФС) или со стойко высоко-/умеренно позитивными антифосфолипидными антителами (АФЛ) в крови обследуются чаще.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СКВ

- Госпитализация для родоразрешения, как правило, - плановая. Способ родоразрешения определяется курирующими врачами коллегиально с учетом тяжести состояния пациентки и акушерской ситуации.
- При обострении СКВ, персистирующей высокой активности СКВ, включая персистирующий активный ВН, с поражением жизненно важных органов, и при резистентности к проводимой терапии, следует рассмотреть вопрос о досрочном родоразрешении (консилиумом в составе: акушер-гинеколог, неонатолог, ревматолог, нефролог и др.)
- Лактация и естественное вскармливание ребенка допускается при отсутствии активного заболевания у матери и противопоказаний по состоянию здоровья новорожденного, при приеме ею разрешенной лекарственной терапии.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ СКВ

- Перед назначением лечения рекомендовано оценить активность болезни и соотношение между пользой от лечения для матери и возможным риском неблагоприятного влияния ЛП на плод.
  Группы препаратов, используемых в лечении СКВ:
- **Глюкокортикоиды** (ГК) — препараты первого ряда при СКВ. преднизолон, метилпреднизолон.
- **Цитостатики (иммунносупрессанты)** - больным СКВ с высокой степенью активности (вовлечением почек или ЦНС, поражением многих органов и систем): циклофосфан, азатиоприн, такролимус, микофенолата мофетил, метотрексат.
- **НПВП** (нестероидные противовоспалительные препараты) назначают при лихорадке и для уменьшения болей в суставах и мышцах: нимесулид, диклофенак, ибупрофен и др.
- **Противомалярийные препараты** (Гидроксихлорохин - (ГХ) используют при невыраженных формах СКВ как вспомогательный, а иногда и основной метод при доброкачественном течении СКВ.
- **Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).** При отсутствии противопоказаний всем пациентам со средней и высокой активностью СКВ при невозможности достигнуть целей терапии при применении ГХ, ГК и иммунодепрессантов и/или невозможности снизить дозу ГК ≤5 мг/сут. рекомендуются ГИБП (ритуксимаб и белимумаб).
- При наличии антифосфолипидного синдрома или антифосфолипидных антител целесообразно назначение низких доз Гепарина и Аспирина.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БЕРЕМЕННЫХ С СКВ

- Перед назначением лечения рекомендовано оценить активность болезни и соотношение между пользой от лечения для матери и возможным риском неблагоприятного влияния ЛП на плод.
  Лечение препаратами с неуточненным действием на беременность и плод следует избегать.
- **Использование циклофосфамида, микофенолатамофетила, метотрексата и лефлуномида противопоказано**.
- Рекомендуется прием **Гидроксихлорохина** 200-400 мг/сут. перорально на этапе планирования и вынашивания беременности, после родоразрешения и при лактации. ГХ способствует уменьшению частоты и выраженности обострений СКВ и не сопровождается токсичным воздействием на беременную и плод. ГХ кроме противовоспалительного действия обладает антитромботическим эффектом, ингибируя агрегацию тромбоцитов.
- **НПВП** (неселективные ингибиторы циклооксигеназ с осторожностью рекомендовано принимать в I-ом и II-ом триместрах беременности. Все НПВП следует отменить не позднее 30 недели беременности. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 при беременности не рекомендуются.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БЕРЕМЕННЫХ С СКВ

Глюкокортикоиды

- Для профилактики обострения СКВ - низкие дозы (**преднизолон** ≤7,5мг/сут.).
- При низкой степени активности - низкие дозы (преднизолон ≤7,5 мг/сут.) и ГХ 200-400 мг/сут. перорально.
- При средней степени активности - средние дозы ГК (преднизолон 10-30 мг/сут.) и ГХ 200-400 мг/сут. перорально.
- При высокой степени активности - высокие дозы (преднизолон 0,5-1 мг/кг веса в сут.), при необходимости – проведение пульс-терапии.
- Беременным с позитивными анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB при необходимости антенатальной терапии плода (развитие неонатальной волчанки с блокадой сердца первой или второй степени) показаны фторсодержащие ГК: **бетаметазон или дексаметазон** перорально в дозе 4 мг/сут. Лечение высокими дозами ГК должно быть ограничено несколькими неделями из-за риска необратимой токсичности для плода и матери. Решается вопрос о досрочном родоразрешении и установке искусственного водителя ритма сердца у новорожденного.
- Дополнительное внутривенное введение ГК при оперативных родах рекомендуется у пациенток, длительно получающих ГК в средних/высоких дозах.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БЕРЕМЕННЫХ С СКВ

При тяжелом течении СКВ у беременной показаны также:

- Внутривенное введение **иммуноглобулина человека нормального**при выраженной тромбоцитопении, рефрактерной к ГК,в суммарной дозе 2 г/кг в течение 2-5 дней.
- **Азатиоприн** в течение всей беременности в дозе, не превышающей 2 мг/кг в сутки перорально, **циклоспорин** 3-5 мг/кг в сутки перорально.
- **Такролимус** в начальной дозе 0,05-0,1 мг/кг/сут. перорально при обязательном контроле уровня АД, функции почек, гликемии и концентрации ингибиторов кальциневрина в крови. Его следует отменить при кормлении грудью.
- При жизнеугрожающих состояниях для беременной в отдельных случаях - **циклофосфамид** в дозе 500 мг 1 раз в 2 недели (всего 2-5 циклов) в конце II-ого и в III-ем триместре гестации.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БЕРЕМЕННЫХ С СКВ

- **ГИБП** рекомендуется **отменять при зачатии.**
- Во время беременности при тяжелом течении СКВ и невозможности назначения других ЛП, совместимых с беременностью, может быть рекомендовано в отдельных случаях продолжение терапии белимумабом или ритуксимабом:
- Белимумаб – 10 мг/кг внутривенно или 400 мг подкожно ежемесячно,
- Ритуксимаб - 1000 мг внутривенно еженедельно (максимальная суммарная доза – 2000 мг). Длительность лечения (количество курсов) определяется индивидуально в зависимости от клинической ситуации и ответа на лечение.
- Пациенткам с СКВ и АФЛ в периоды высокого риска тромботических осложнений, таких как хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, беременность и послеродовый период, рекомендованы **препараты группы гепарина** (нефракционированным или низкомолекулярным).

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БЕРЕМЕННЫХ С СКВ

<u>При наличии беременности у женщин с волчаночным нефритом</u> рекомендуется несколько вариантов терапии:

- При отсутствии активности ВН и внепочечных проявлений СКВ дополнительной терапии не требуется;
- При низкой активности ВН рекомендуется назначение ГХ 200-400 мг/сут перорально;
- При выраженной активности ВН и/или внепочечных проявлениях болезни назначаются ГК в дозах, позволяющих контролировать течение болезни, при необходимости в комбинации с азатиоприном в дозе, не превышающей 2 мг/кг в сутки перорально.

ВАКЦИНАЦИЯ БЕРЕМЕННЫХ С СКВ

- Всем пациентам с СКВ при отсутствии противопоказаний, получающим ГИБП и иммуносупрессанты, рекомендуется проводить вакцинацию инактивированными вакцинами против гриппа и пневмококковой инфекции (вакцина для профилактики гриппа [инактивированная], вакцина для профилактики пневмококковой инфекции полисахаридная, конъюгированная, адсорбированная).
- Пациентам с СКВ старше 18 лет, получающих иммунодепрессанты, рекомендуется проводить вакцинацию против опоясывающего герпеса (varicellazostervirus).
- Пациентам с СКВ до 45 лет при отсутствии противопоказаний и не вакцинированных ранее, рекомендуется проводить вакцинацию (инактивированными вакцинами) против папилломавирусной инфекции.
- При постановке неживых аттенуированных вакцин следует отложить запланированное введение метотрексата и ритуксимаба на 2 недели. Прием других иммунодепрессантов прерывать не следует. Живые вакцины не рекомендуются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Лекарственная терапия у пациенток с СКВ на этапе планирования и вынашивания беременности, после родоразрешения (на фоне лактации) должна быть необходимой и достаточной для подавления активности СКВ и обеспечения успешного наступления и протекания беременности, родов и послеродового периода. Применяемые ЛП должны минимально воздействовать на эмбрион, плод и последующее развитие ребенка.
2. Рекомендуется всем взрослым пациентам с СКВ женского пола, которые вели или ведут активную половую жизнь, ежегодное скрининговое обследование для выявления рака шейки матки.
3. Пациентам с СКВ, страдающим любыми злокачественными новообразованиями, лечение иммунодепрессантами (за исключением гидроксихлорохина и ГИБП) рекомендуется приостановить на время проведения химиотерапии и радиотерапии и в последующем проводить при консультативной поддержке врача-онколога.
4. Пациенткам с лактацией рекомендовано динамическое наблюдение до завершения естественного вскармливания младенца (с обследованиями как минимум через 1, 3, 6 и 12 месяцев после родов).

БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

