

Системная красная волчанка и беременность: до, во время гестации и после родов

Т.М. Решетняк, Н.М. Кошелева, Е.Л. Насонов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты:

Решетняк Татьяна
Магомедалиевна,
t_reshetnyak@yahoo.com
Contacts:
Tatiana Reshetnyak,
t_reshetnyak@yahoo.com

Поступила 27.03.2023
Принята 26.04.2023

Системная красная волчанка (СКВ) — это заболевание женщин репродуктивного возраста. До определенного времени считалось, что пациенткам с СКВ беременность противопоказана. Совершенствование методов лечения заболевания, а также результаты, полученные при изучении безопасности лекарств, позволяют говорить о возможности беременности для большинства пациенток с СКВ. Решающее значение имеет тщательное планирование беременности, когда болезнь хорошо контролируется с помощью лекарств, совместимых с беременностью. Этому способствует и ведение пациенток совместно врачами разных специальностей (ревматологом, нефрологом, эндокринологом, акушером и др.). В статье обсуждается тактика ведения женщин с СКВ на этапе планирования беременности, во время беременности и после родоразрешения.

Ключевые слова: системная красная волчанка, беременность, послеродовой период, лекарственные препараты
Для цитирования: Решетняк ТМ, Кошелева НМ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка и беременность: до, во время гестации и после родов. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):292–297.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND PREGNANCY: BEFORE GESTATION, DURING AND AFTER CHILDBIRTH

Tatiana M. Reshetnyak, Nadezhda M. Kosheleva, Evgeny L. Nasonov

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a disease of women of reproductive age. Up to a certain time, pregnancy was contraindicated in patients with SLE, improving the management of the disease itself (monitoring), as well as understanding the safety of drugs make pregnancy possible for most patients with SLE. Careful pregnancy planning is crucial when the disease is well controlled with pregnancy-compatible medications. This is also facilitated by the management of patients jointly by doctors of different specialties (rheumatologist, neurologist, endocrinologist, etc.) with obstetricians. The article discusses the achievements of managing women with SLE during pregnancy planning, during pregnancy and after delivery.

Key words: systemic lupus erythematosus, pregnancy, postpartum period, medications

For citation: Reshetnyak TM, Kosheleva NM, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: Before gestation, during and after childbirth. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):292–297 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-292-297

В настоящее время для большинства молодых женщин, страдающих системной красной волчанкой (СКВ), исход беременности улучшился благодаря совершенствованию методов лечения и тактики ведения больных, что привело к последующему снижению риска обострений заболевания и смертности.

Основные достижения по ведению женщин с системной красной волчанкой и беременностью

Впервые диагностированная СКВ — это стресс не только для пациентов, но и для членов семьи, так как основной контингент — это женщины репродуктивного возраста. Вопросы репродукции должны быть обсуждены клиницистом при постановке диагноза СКВ. Подходы к их решению изложены и схожи в различных международных научных рекомендациях [1–6]. Оценка фертильности, возможности применения методов вспомогательной репродукции, использования контрацепции, лечения менопаузы, а также наблюдение за пациентами для своевременного выявления злокачественных ново-

образований имеет большое значение в курации пациентов с СКВ.

Недавно диагностированное системное аутоиммунное заболевание и его активность являются прогностически неблагоприятными факторами как для матери, так и для ребенка, и поэтому пациенткам следует объяснять необходимость отсрочки беременности во время дебюта заболевания. Активность СКВ, ее обострение при зачатии или в последние 6–12 месяцев до беременности могут увеличить риск повышения активности заболевания у матери во время беременности и в послеродовом периоде, а также отрицательно влиять на вынашивание беременности (в частности при невынашивании беременности), обуславливать задержку роста плода и преждевременные роды. Кроме того, наличие в анамнезе женщины волчаночно-го нефрита или активного заболевания почек при зачатии является значимым предиктором обострения хронической болезни почек во время беременности и неблагоприятного исхода для плода. Иммунологические нарушения при зачатии (низкий уровень в крови компонентов комплемента C3 и C4,

повышение концентрации антител к дуспиральной ДНК (анти-дсДНК)) увеличивают риск осложнений у матери, в частности обострений во время беременности, и могут привести к потере беременности [7, 8, 9].

Важным компонентом ведения беременности при СКВ является расширение знаний о безопасном применении противоревматических препаратов во время беременности. В настоящее время имеется достаточно лекарственных препаратов, которые позволяют контролировать заболевание матери без вреда для плода [7, 8, 10], таких как гидроксихлорохин (ГКХ), применяемый по стандартам ведения пациентов с СКВ независимо от степени активности. ГКХ продемонстрировал позитивную роль для исхода беременности. Прекращение приема ГКХ во время беременности может привести к обострению СКВ у матери и, следовательно, к ухудшению состояния как матери, так и плода [11]. С другой стороны, некоторые иммуносупрессивные препараты противопоказаны во время беременности из-за их мутагенного и тератогенного действия. Речь идет о метотрексате (МТ) и циклофосфамиде (ЦФ), которые используются при некоторых клинических проявлениях СКВ и которые следует отменять как минимум за три месяца до зачатия. Микофенолата мофетил (ММФ), часто применяемый у пациентов с СКВ, может быть связан с повышенным риском врожденных аномалий (особенно дисморфологии лица) и должен быть отменен по крайней мере за 6 недель до зачатия. Следует отметить, что другие иммуносупрессивные препараты, такие как азатиоприн (АЗА), циклоспорин и такролимус, обычно используются во время беременности при обострении СКВ из-за отсутствия негативного влияния на плод. Остаются вопросы и в отношении использования генно-инженерных биологических препаратов при активной СКВ и беременности. Это касается ритуксимаба (РТМ) и белиумаба (БЛМ) [3, 5].

РТМ — моноклональное антитело против CD20 [5]. При планировании беременности его необходимо отменить по крайней мере за 6 месяцев до зачатия из-за возможного снижения иммунитета плода. Хотя РТМ не рекомендуется для рутинного применения ни в одном из опубликованных руководств, Американская коллегия ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) рекомендует использовать его для лечения заболеваний, в случаях, угрожающих жизни или органам во время беременности [6]. Считается, что РТМ совместим с грудным вскармливанием, и его уровень в грудном молоке, по-видимому, очень низкий — вероятно, из-за большого размера его молекул, который препятствует проникновению через ткани молочной железы [12]. Применение БЛМ — полностью человеческого моноклонального IgG1g антитела, направленного против растворимого стимулятора В-лимфоцитов, — не было связано с увеличением частоты аномалий развития плода или неблагоприятных исходов беременности, однако данных литературы недостаточно для четкого определения его безопасности во время беременности. Эксперты рекомендуют прекращение терапии БЛМ при положительном тесте на беременность. Консультации по вопросам терапии до беременности являются обязательными для каждой молодой пациентки с СКВ, которая планирует беременность, для обсуждения с врачом возможности продолжения или отказа от проводимого лечения. Проведение рандомизированных клинических исследований (РКИ) при беременности

у больных СКВ невозможно. Регистр беременностей, возникавших на фоне терапии БЛМ (РББ), — глобальное многоцентровое наблюдательное когортное исследование, в котором собраны данные пациенток с СКВ, получавших коммерчески доступный БЛМ за 4 месяца до и/или во время беременности [12, 13]. Всего было выявлено 586 сообщений о беременностях: 209 из них были зарегистрированы в 18 клинических испытаниях (181 больная получала БЛМ в сочетании со стандартной терапией (СТ), 28 — плацебо+СТ); 67 (БЛМ+СТ) были представлены в рамках РББ и 310 (БЛМ+СТ) — в постмаркетинговых или спонтанных отчетах за пределами РББ. 319 случаев беременности с известными исходами, исключая плановое прерывание беременности, были суммированы: 126 из них были выявлены в клинических испытаниях (110 больных получали БЛМ+СТ, 16 — плацебо+СТ); 56 — в РББ; 137 описаны в постмаркетинговых или спонтанных отчетах. Врожденные дефекты в 18 клинических исследованиях были выявлены у 4 (5,6%) из 72 живых детей, родившихся у беременных женщин, получавших БЛМ+СТ, и ни у кого из 9 живых детей, родившихся на фоне применения плацебо. В проспективной когорте РББ дефекты у плода регистрировались в 10 (21,7%) из 46 закончившихся живорождением беременностей у женщин, получавших БЛМ. Ни в одном из 4 случаев у младенцев, родившихся от женщин, получавших БЛМ и включенных в РББ после исхода беременности (ретроспективная когорта), не выявлены врожденные дефекты. В постмаркетинговых/спонтанных отчетах был 1 (1,1%) случай рождения младенца с дефектом из 92 беременностей. Не было никакой последовательной структуры врожденных дефектов во всех наборах данных. Потеря беременности из случаев беременностей с известными исходами (исключая плановое прерывание беременности) произошла у 31,8% (35 из 110) женщин, получавших БЛМ, и у 43,8% (7 из 16) женщин, получавших плацебо в клинических испытаниях; у 4,2% (2 из 48) женщин в проспективной когорте РББ; у 50% (4 из 8) — в ретроспективной когорте РББ; у 31,4% (43 из 137) женщин, описанных в постмаркетинговых или спонтанных сообщениях [6, 13]. Имеются описания серии случаев успешного исхода беременности как для матери, так и для плода на фоне терапии БЛМ [14, 15]. В 2 из этих 4 случаев БЛМ был отменен на ранних сроках, в то время как две другие пациентки получали его до поздних сроков беременности. Все четыре женщины хорошо переносили введение БЛМ. Все новорожденные развивались нормально, и у них не было осложнений в течение 1 года наблюдения.

Особое внимание следует уделять женщинам с СКВ со специфическим профилем антител — пациенткам, положительным по антифосфолипидными антителами (аФЛ), которым необходимо определять и в последующем мониторировать все три классификационных серологических маркера антифосфолипидного синдрома (АФС) [16–18]: IgG-/IgM-антитела к β 2-гликопротеину I (анти- β 2ГПИ); IgG-/IgM-антитела к кардиолипину (аКЛ); волчаночный антикоагулянт (ВА). Эти антитела являются хорошо известным фактором риска неблагоприятного исхода беременности, в частности при наличии профиля антител высокого риска неблагоприятного исхода беременности, а именно позитивности по ВА, тройной позитивности по аФЛ, одного из IgG-изотипов аФЛ от умеренного до высокого уровня. В отличие от сосудистого, для акушерского АФС низкие уровни аФЛ также относятся к факторам

высокого риска акушерских осложнений [19]. Основными акушерскими осложнениями являются самопроизвольные аборт (на сроке <10 недель беременности), потеря плода (на сроке ≥10 недель беременности), преждевременные роды до 37 недель беременности, преэклампсия, эклампсия или синдром HELLP (гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов и низкий уровень тромбоцитов; hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets). Низкие дозы аспирина в сочетании с низкомолекулярными гепаринами (НМГ) для сохранения беременности были безопасны для пациенток с достоверным акушерским АФС, а также с некритерияльными признаками акушерского АФС; признаков кровотечения ни у кого отмечено не было [20, 21]. Ни у одной женщины, перенесшей спинальную или эпидуральную анестезию, геморрагических осложнений не было; они также не возникали при добавлении к терапии ГКХ. Позитивность по антителам к SS-A/Ro (анти-Ro/SSA; полипептидам 60 кДа и 52 кДа, образующим комплекс с RoPHK) и/или SS-B/La (анти-La/SSB; нуклеоцитоплазматическому комплексу 48 кДа фосфопротеина с RoPHK) несмотря на то, что они не включены в иммунологические классификационные критерии СКВ, также относится к числу предикторов неблагоприятного исхода беременности из-за риска развития неонатальной волчанки, включая врожденную блокаду сердца.

Использование современного подхода к лечению СКВ и ведению беременности при данном заболевании позволяет в значительной степени улучшить исходы гестации и состояние новорожденных. Лечение пациенток с аФЛ, которое модулируется с учетом стратификации риска неблагоприятного исхода, обычно включает низкие дозы аспирина и НМГ по отдельности, а чаще их комбинацию. Материнские анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB могут проникать через плаценту во втором триместре и способны влиять на плод, вызывая изменения различной степени тяжести, начиная от легких кожных проявлений и заканчивая сердечными нарушениями, в частности аномалиями проводимости (врожденная блокада сердца 1-й, 2-й, 3-й степени). Это осложнение встречается реже, чем другие проявления, и возникает примерно у 2% детей, подвергшихся данному воздействию, с частотой рецидивов от 12 до 17%. Частота живорождений при беременностях у больных СКВ, позитивных по анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB, колеблется от 71 до 84%, что подтверждается несколькими реестрами исследований [21–23].

Репродуктивная функция у женщин с системной красной волчанкой

СКВ влияет на плодородность (вероятность зачатия/размножения) и фертильность (репродуктивную способность). Несколько факторов оказывают действие на количество потомства у пациенток с СКВ, включая активное воспалительное заболевание, сопутствующие заболевания (например, почечную недостаточность, волчаночный нефрит и АФС), воздействие гонадотоксических препаратов, возраст женщины, психосоциальные аспекты и потерю предшествующей беременности [24, 25]. Активность СКВ, даже умеренная, может вызвать оофорит и нарушить работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Обострения СКВ были связаны также с гиперпролактинемией, влияющей на процесс овуляции. У пациенток с СКВ могут наблюдаться аменорея и нарушения менструального цикла.

S.G. Pasoto и соавт. [26] сообщили о нарушении менструального цикла у 53% больных СКВ в возрасте до 40 лет, а у пациенток с высокой активностью заболевания чаще отмечались нерегулярные менструации. Концентрация антимюллерова гормона (АМГ) и количество антральных фолликулов (АФК) являются показателями овариального резерва; их снижение может указывать на нарушение фертильности. Когортные исследования выявили статистически значимо более низкий уровень АМГ и АФК у пациенток с СКВ по сравнению со здоровыми контрольными группами соответствующего возраста даже при отсутствии нарушений менструального цикла [26, 27].

Основные проблемы и подходы к ведению беременных женщин с системной красной волчанкой

Во время беременности при СКВ будущих матерей беспокоят две основные проблемы: влияние беременности на их заболевание и влияние самой СКВ на акушерский исход и развитие плода [1, 21, 22]. Фактически, несмотря на улучшение исходов беременности, у пациенток с СКВ по-прежнему наблюдаются худшие акушерские и неонатальные исходы, чем в общей акушерской популяции [23]. По данным обследования 93 820 беременных женщин с СКВ и 78 045 054 женщин без СКВ, которые были госпитализированы в Соединенных Штатах Америки с 1998 по 2015 г., исходы для матери и плода за эти 18 лет улучшились. Внутрибольничная материнская смертность (на 100 000 госпитализаций) снизилась как среди пациенток с СКВ, так и среди пациенток без нее (442 против 13 в 1998–2000 гг. и менее 50 против 10 в 2013–2015 гг.), хотя снижение было больше у женщин с СКВ (разница в тенденциях; $p < 0,002$). Доля пациенток с СКВ во всех госпитализациях, связанных с беременностью, а также с родами, значительно увеличилась: самые последние исследования показали, что частота потери беременности составляла 10–25%. Эти нежелательные исходы беременности описаны при незапланированной беременности, неконтролируемой активности СКВ с активными иммунологическими нарушениями и активным волчаночным нефритом. Кроме того, частота преждевременных родов, определяемых как родоразрешение до 37 недель беременности, у пациенток с СКВ остается повышенной, причем их распространенность колеблется в пределах 25–40%. Преждевременные роды обычно происходят спонтанно, главным образом из-за преждевременного разрыва плодных оболочек, но они могут быть вызваны возникновением дистресса плода или артериальной гипертензией вследствие преэклампсии и эклампсии. Было выявлено несколько факторов риска преждевременных родов, таких как неконтролируемая активность заболевания до и во время беременности, предшествующее поражение почек, применение средневисокых доз преднизолона во время беременности или ранее существовавшая артериальная гипертензия [1, 6, 9, 26]. Стоит отметить, что осложнения из-за артериальной гипертензии, включая гипертензию, вызванную беременностью, преэклампсию/эклампсию и HELLP, являются одними из основных проблем для беременных с СКВ, не только потому что они могут вызвать осложнения беременности, но и потому что они представляют собой фактор риска для матери возникновения последующих сердечно-сосудистых заболеваний в виде хронической гипертензии [27, 28].

Из-за всех этих причин появление детей с низким весом или небольшого роста для гестационного возраста характерно для беременностей с СКВ, и их частота варьирует от 6 до 35%. Особое внимание необходимо уделять детям, рожденным в тяжелых преждевременных родах, в частности детям, родившимся до 28 недель беременности, поскольку они подвергаются наибольшему риску как краткосрочных, так и долгосрочных медицинских осложнений и когнитивных нарушений.

Другой основной проблемой является риск возникновения обострения СКВ во время беременности и в послеродовом периоде. По многим причинам трудно количественно оценить частоту таких осложнений. Во-первых, бывает нелегко отличить физиологические изменения во время беременности от признаков, связанных с обострениями СКВ [29]. Так, некоторые проявления, включая утомляемость, артралгии, кожные изменения, обычно возникают во время нормальной физиологической беременности. С другой стороны, некоторые симптомы преэклампсии, такие как протеинурия, гипертония и тромбоцитопения, могут имитировать обострение волчаночного нефрита. В клинических исследованиях было отмечено, что около 35–70% женщин с СКВ имели обострение заболевания во время беременности (в основном во второй половине) или в течение первого года после родов. Обычно оно протекает в легкой форме и, как правило, сопровождается кожно-слизистыми, скелетно-мышечными и гематологическими проявлениями, но также сообщалось о повышенном риске возможной реактивации более тяжелых проявлений, таких как волчаночный нефрит. Обострения СКВ после родов обычно сопровождаются теми проявлениями, которые отмечались за 6 месяцев до зачатия, и, как правило, более часты в первые несколько недель после родов, хотя могут возникать и в более отдаленный период — до одного года после родов. Оценить их частоту в послеродовом периоде довольно сложно из-за разнородных определений обострения и различий в последующем наблюдении после родов, проводившемся в доступных исследованиях [30–32].

Дебют СКВ во время беременности является редким событием и связан с худшим исходом беременности, чем у пациенток с развившимся ранее заболеванием: в большинстве описанных случаев начало болезни отмечалось в течение первой половины беременности, и наиболее распространенными являются почечные и гематологические проявления [33, 34].

Несмотря на значительное улучшение исходов беременности при СКВ для матери и плода, имеются несколько состояний, которые могут повлиять на состояние матери или новорожденного. В первую очередь это наличие активности СКВ в течение одного года до зачатия; более короткая продолжительность заболевания до зачатия; предшествующий волчаночный нефрит (не обязательно активный во время зачатия); иммунологические нарушения, такие как низкий уровень комплемента, высокий уровень анти-дсДНК и аФЛ; а также прекращение лечения СКВ. Наличие артериальной гипертензии в анамнезе может увеличить частоту материнских и акушерских осложнений. Проблемы лечения осложнений, возникающих у женщин с волчаночным нефритом, даже в стадии ремиссии и без почечной недостаточности, таких как гипертония и преэклампсия, остаются несмотря на прогресс в терапии СКВ [33–36].

У женщин с СКВ сохраняется повышенный риск возможных послеродовых осложнений, таких как инфекции и тромботические явления. Даже у здоровых женщин послеродовой период считается критическим для возникновения тромбоза, а кесарево сечение является одним из самых больших факторов риска тромбозомболических осложнений. Риск тромбоза увеличивается в разы у женщин с аФЛ [34, 36, 37].

Наконец, следует учитывать, что после подтверждения беременности необходимы периодические посещения многопрофильного центра с частотой, соответствующей активности заболевания матери для совместного наблюдения врачами смежных специальностей [1, 4, 6]. Ведение беременных женщин с СКВ должно включать в себя наблюдение ревматологов и акушеров/гинекологов и при необходимости других специалистов (эндокринологов, гематологов, нефрологов и т. д.). Действующий стандарт медицинской помощи при беременности с СКВ включает доплеровское исследование маточных артерий и артерий пуповины, начиная с 20–24-й недели, для оценки плацентарного кровообращения с целью исключения ранних нарушений, которые могут предсказать дистресс плода и преэклампсию. В случае наличия анти-Ro/SSA или анти-La/SSB целесообразно проводить регулярное эхокардиографическое исследование плода с 16-й по 26-ю неделю беременности (в период усиленного трансплацентарного прохождения материнских антител) [6].

Перспективы

Вопросы рождаемости и контрацепции должны быть обсуждены со всеми молодыми пациентками в дебюте заболевания. Беременность — драгоценный и ответственный момент в жизни, и особенно у женщин с СКВ она должна быть планируемой в период ремиссии заболевания. Правильное определение сроков беременности вместе с тщательным мониторингом в течение трех триместров и в послеродовом периоде (для своевременного выявления и лечения возможных акушерских осложнений или обострения СКВ у матери) входит в стандарты ведения женщин с СКВ и беременностью. Концепция мультидисциплинарного ведения пациенток с СКВ в настоящее время является основополагающей в ведении беременности у этих женщин. Консультирование, важная часть эффективной коммуникации между врачом и пациентом, иногда является неудовлетворенной потребностью для молодых пациентов с ревматическими заболеваниями. Между тем, оно необходимо для того, чтобы оценить возможность решения проблем как плода, так и матери, связанных с активностью заболевания, серологическим профилем или возможным поражением органов в качестве противопоказания к беременности [37–41].

Заключение

СКВ — это заболевание женщин репродуктивного возраста. Решающее значение для благоприятного исхода беременности у таких больных имеет тщательное ее планирование, когда болезнь находится под хорошим контролем с помощью лекарств, совместимых с беременностью. Этому способствует и ведение пациенток совместно врачами разных специальностей (ревматологом, нефрологом, эндокринологом акушером и др.).

Все пациентки с СКВ во время беременности должны продолжать лечение ГКХ при отсутствии противопоказаний. Пациенткам с высоким риском развития преэклампсии (старший репродуктивный или младший возраст, первородящие, пациентки с артериальной гипертензией, предшествующими заболеваниями почек, наличием аФЛ) следует начать терапию низкими дозами аспирина (от 50 до 150 мг/сут.) в течение первого триместра.

Сульфасалазин и некоторые иммунодепрессанты (циклоsporин, азатиоприн и такролимус) совместимы с беременностью. Терапия РТМ, БЛМ и другими генно-инженерными биологическими препаратами условно может продолжаться до зачатия.

Таблетированные антикоагулянты при беременности следует отменить и заменить их на НМГ. Глюкокортикоиды могут помочь справиться с обострением СКВ, но следует использовать как можно меньшую дозу для подавления активности и ведения беременности на фоне СКВ. Все вышеупомянутые лекарства совместимы с грудным вскармливанием.

ЦФ, лефлуномид, МТ, ММФ и воклоспорин следует отменять до беременности и избегать их применения у кормящих женщин.

Женщинам, позитивным по анти-Ro/SSA и анти-La/SSB, требуется скрининг плода на предмет развития врожденной полной блокады сердца. Успешная беременность у пациенток с СКВ возможна при тщательном мониторинге и совместной работе врачей разных специальностей.

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы FURS-2022-003 (№ 1220404000-7.)

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонова ВА. Системная красная волчанка. М.: Медицина; 1972. [Nasonova VA. Systemic lupus erythematosus. Moscow: Meditsina; 1972 (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
3. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):5-14. [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: New horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
4. Andreoli L, Bertis GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770
5. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лиля АМ. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
6. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):529-556. doi: 10.1002/art.41191
7. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840
8. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, et al.; EUROAPS Study Group. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev*. 2019;18(4):406-414. doi: 10.1016/j.autrev.2018.12.006
9. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: Clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 5):39-51. doi: 10.1093/rheumatology/keaa381.
10. Lucas A, Eudy AM, Gladman D, Petri M, Urowitz M, Wyatt CM, et al. The association of lupus nephritis with adverse pregnancy outcomes among women with lupus in North America. *Lupus*. 2022;31(11):1401-1407. doi: 10.1177/09612033221123251
11. Petri M, Landy H, Clowse MEB, Gemzoe K, Khamashta M, Kurtinecz M, et al. Belimumab use during pregnancy: A summary of birth defects and pregnancy loss from belimumab clinical trials, a pregnancy registry and postmarketing reports. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(2):217-225. doi: 10.1136/ard-2022-222505
12. Bragnes Y, Boshuizen R, de Vries A, Lexberg Å, Østensen M. Low level of Rituximab in human breast milk in a patient treated during lactation. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(6):1047-1048. doi: 10.1093/rheumatology/kex039
13. Juliao P, Wurst K, Pimenta JM, Gemzoe K, Landy H, Moody MA, et al. Belimumab use during pregnancy: Interim results of the belimumab pregnancy registry. *Birth Defects Res*. 2023;115(2):188-204. doi: 10.1002/bdr2.2091
14. Danve A, Perry L, Deodhar A. Use of belimumab throughout pregnancy to treat active systemic lupus erythematosus: A case report. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):195-197. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.006
15. Lai Y, Li B, Huang J, Du J, Yue M, Shen X, et al. Different pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab. *Lupus*. 2023;32(1):149-154. doi: 10.1177/09612033221141805
16. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
17. Насонов ЕЛ (ред.). Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004. [Nasonov EL (ed.). Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra; 2004 (In Russ.)].

18. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56-71. [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
19. Meroni PL, Borghi MO. Antiphospholipid antibody assays in 2021: Looking for a predictive value in addition to a diagnostic one. *Front Immunol*. 2021;12:726820. doi: 10.3389/fimmu.2021.726820
20. Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Нурбаева КС, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(4):4-21. [Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Nurbayeva KS, Lila AM, Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis, development, therapy. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2020;(4):4-21 (In Russ.)]. doi: 10.25555/THR.2020.4.0940
21. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, et al.; EUROAPS Study Group. Bleeding and antithrombotic therapy during pregnancy in women with poor aPL-related obstetric outcomes: A survey of 1075 cases from EUROAPS registry. *Eur J Anaesthesiol*. 2021;38(9):916-922. doi: 10.1097/EJA.0000000000001484
22. Fredi M, Andreoli L, Bacco B, Bertero T, Bortoluzzi A, Breda S, et al. First report of the Italian Registry on Immune-Mediated Congenital Heart Block (Lu.Ne Registry). *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:11. doi: 10.3389/fcvm.2019.00011
23. Costedoat-Chalumeau N, Morel N. Commentary: First report of the Italian Registry on Immune-Mediated Congenital Heart Block (Lu.Ne Registry). *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:83. doi: 10.3389/fcvm.2020.00083
24. Власова ГА, Перминова СГ, Кошелева НМ. Подходы к реализации репродуктивной функции у женщин с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. *Гинекология*. 2021;23(2):167-172. [Vlasova GA, Perminova SG, Kosheleva NM. Approaches to the realization of reproductive function in women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Gynecology*. 2021;23(2):167-172 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20795696.2021.2.20073
25. Dao KH, Bermas BL. Systemic lupus erythematosus management in pregnancy. *Int J Womens Health*. 2022;14:199-211. doi: 10.2147/IJWH.S282604
26. Pasoto SG, Mendonça BB, Bonfá E. Menstrual disturbances in patients with systemic lupus erythematosus without alkylating therapy: Clinical, hormonal and therapeutic associations. *Lupus*. 2002;11(3):175-180. doi: 10.1191/0961203302lu1630a
27. Ma W, Zhan Z, Liang X, Chen J, Huang X, Liao C. Subclinical impairment of ovarian reserve in systemic lupus erythematosus patients with normal menstruation not using alkylating therapy. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013;22(12):1023-1027. doi: 10.1089/jwh.2013.4255
28. Andreoli L, Fredi M, Nalli C, Reggia R, Lojcono A, Motta M, et al. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2012;38(2-3):J197-J208. doi: 10.1016/j.jaut.2011.11.010
29. Mehta B, Luo Y, Xu J, Sammaritano L, Salmon J, Lockshin M, et al. Trends in maternal and fetal outcomes among pregnant women with systemic lupus erythematosus in the United States: A cross-sectional analysis. *Ann Intern Med*. 2019;171(3):164-171. doi: 10.7326/M19-0120
30. Alsnes IV, Janszky I, Forman MR, Vatten LJ, Økland I. A population-based study of associations between preeclampsia and later cardiovascular risk factors. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(6):1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.026
31. Sibai BM. Imitators of severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):196-205. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.004
32. Nalli C, Manfredi L, Fredi M, Crisafulli F, Bertocchi S, Khizroeva J, et al. Managing puerperium in patients with systemic autoimmune diseases: An update. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(4):391-399. doi: 10.1080/1744666X.2022.2050216
33. Rodríguez Almaraz E, Sáez-Comet L, Casellas M, Delgado P, Ugarte A, Vela-Casasempere P, et al. Pregnancy control in patients with systemic lupus erythematosus/antiphospholipid syndrome. Part 2: Pregnancy follow-up. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(3):125-131. doi: 10.1016/j.reuma.2019.09.003
34. Delgado P, Robles Á, Martínez López JA, Sáez-Comet L, Rodríguez Almaraz E, Martínez-Sánchez N, et al. Pregnancy control in patients with systemic lupus erythematosus/antiphospholipid syndrome. Part 3: Childbirth. Puerperium. Breastfeeding Contraception. Newborn. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(4):183-186. doi: 10.1016/j.reuma.2019.09.004
35. Zhao C, Zhao J, Huang Y, Wang Z, Wang H, Zhang H, et al. New-onset systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Clin Rheumatol*. 2013;32(6):815-822. doi: 10.1007/s10067-013-2180-z
36. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):2060-2068. doi: 10.22215/CJN.00240110
37. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: Risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):632-637. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02921.x
38. Andreoli L, Lazzaroni MG, Carini C, Dall'Ara F, Nalli C, Reggia R, et al. "Disease knowledge index" and perspectives on reproductive issues: A nationwide study on 398 women with autoimmune rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2019;86(4):475-481. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.002
39. Wolgemuth T, Stransky OM, Chodoff A, Kazmerski TM, Clowse MEB, Birru Talabi M. Exploring the preferences of women regarding sexual and reproductive health care in the context of rheumatology: A qualitative study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(8):1194-1200. doi: 10.1002/acr.24249
40. Carandang K, Mruk V, Ardoen SP, Huynh B, Clowse MEB, Berlan ED, et al. Reproductive health needs of adolescent and young adult women with pediatric rheumatic diseases. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):66. doi: 10.1186/s12969-020-00460-7
41. Birru Talabi M, Clowse MEB. Antirheumatic medications in pregnancy and breastfeeding. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(3):238-246. doi: 10.1097/BOR.0000000000000710

Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Кошелева Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6018-3895>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>