

## РЕВМАТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И БРЕМЕННОСТ

С. Монов

Клиника по ревматология, Медицински университет – София

**Резюме.** Ревматичните заболявания могат да се разделят условно в две групи:

1. Заболявания, които влошават протичането и се обострят по време на бременност;
  2. Заболявания, които не повлияват протичането и се подобряват по време на бременност.
- Системният лупус еритематозус ( Systemic lupus erythematosus – SLE ) се среща по-често в лица от женски пол, като пикът на заболяването е между 16-35 годишна възраст, т.е. фертилна възраст. При повече от 50% от пациентките със SLE бременността протича напълно нормално. Спонтанни аборти и мъртви раждания се наблюдават при по-малко от 20% от бременните със SLE ( най-често между 12 и 28 г.с. ). Около 80% от пациентките с ревматоиден артрит се подобряват в хода на бременността. При избор на медикамент за лечение на системно заболяване у бременни трябва да се прецизират много точно ползата и риска от приложението им.

### ФИЗИОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ НА БРЕМЕННОСТТА

При нормална бременност обмяната на веществата се повишава с 10-20%, налице е физиологично повишаване на гломерулната филтрация и бъбречния кръвоток с приблизително 25-50% [13]. Плазменият обем се увеличава с около 50% [1,16]. Към края на бременността жената прибавя към телесната си маса 10-12 kg. По време на бременността е налице намаление на плазменото протеиново свързване и на метаболитния капацитет на черния дроб. Чернодробната албуминова синтеза намалява приблизително с 20% в средата на бременността [25]. Съсирваемостта на кръвта се повишава. Тези физиологични промени обичайно не изискват съществени промени в лекарственото дозиране.

Ревматичните заболявания са хетерогенна група заболявания, които могат да се разделят условно на две групи, във връзка с промените, настъпващи по време на бременност:

1. Заболявания, които влошават протичането и се обострят по време на бременност ( системен лупус еритематозус, склеродермия, полимиозит, различни видове васкулит, реактивни артрити и др.);
2. Заболявания, които не повлияват протичането и се подобряват по време на бременност ( ревматоиден артрит и др.);

Бременността на фона на ревматични заболявания изисква добро познаване на:

1. Ефектите на бременността върху болестта.
2. Ефектите на болестта върху бременността.
3. Особеностите в “ дирижиране “ на болестта по време на бременност.
4. Възможностите за приложение на медикаменти, прилагани в ревматологичната практика по време на бременност.

### **БРЕМЕННОСТ И СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОЗУС**

SLE ( SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS - SLE ) е автоимунно, имунокомплексно, мултисистемно, заболяване на съединителната тъкан, при което най-изразени са нарушенията в хуморалния имунитет.

Среща се по-често в лица от женски пол ( жени / мъже = 7-10 / 1 ), като пикът на заболяването е между 16-35 годишна възраст, т.е. фертилна възраст, което прави въпросът за бременността при тези жени много актуален [4].

Преди около 15-20 години се считаше, че пациентките със Системни заболявания на съединителната тъкан ( СЗСТ ), в т.ч. със SLE не могат и не трябва да имат деца, а ако случайно забременеят, то при всички случаи се налага аборт по медицински показания. Сега се знае, че:

- при повече от 50% от пациентките със SLE бременността протича напълно нормално;
- 25% от пациентките със SLE раждат здрави деца, макар и преждевременно;
- спонтанни аборти и мъртви раждания се наблюдават при по-малко от 20% от бременните пациентки със SLE ( най-често между 12 и 28 г.с. ) [27].
- изходът за плода е по-лош, ако е бил налице дифузен пролиферативен гломерулонефрит, като форма на лупусен нефрит.
- рискът от загуба на плода се увеличава, когато бременността започва при болни с активен SLE, особено когато дозата на преднизолон, необходима за контрол на активността на заболяването е 20 mg/24 h или повече. В тези случаи бременността завършва с късен аборт или мъртво раждане в 50% от случаите [2].

Не всички проблеми с бременността при SLE са решени, но бременността е възможна, раждането на здрави деца – също.

Въпреки, че бременността може да протича много леко, SLE винаги трябва да се разглежда като **висок риск за бременността**.

Обостряне на SLE се наблюдава при почти всички бременни пациентки – може да настъпи по всяко време на бременността. В повечето случаи е под формата на:

артралгии и/или артрит, зачервяване в областта на лицето, мускулна слабост и лесна умора.

Рискът за обостряне е значително по-малък ако оплождането е станало най-малко след 6 месечна клинична ремисия на SLE [22].

При около 33% от пациентките се наблюдава тромбоцитопения, а при около 20% от жените - протеинурия ( новопоявила се или засилване на съществуваща такава )

Трябва да се има в предвид, че както лабораторните ( анемичен синдром, хипопротеинемия, левкоцитоза, понижаване на С3 и С4 ), така и клиничните отклонения могат да бъдат свързани и със самата бременност [4].

При 20% от пациентките със SLE може да се развие токсемия на бременността – **пreekлампися** ( ЕРН-синдром: отоци+протеинурия+артериална хипертония ). Най-ранен симптом са отоците, най-тежък – артериалната хипертония, най-късен – протеинурията. “ Физиологичната протеинурия “ при бременните не надминава 0,3g / 24h .

Пreekламписята е по-честа при: първескини ( млади, възрастни ) – 60%, бременност над 30 г. възраст, черни жени, жените бременни с многоплодна бременност ( 3-6 пъти по-често ), жени с бъбречно заболяване или предшестваща артериална хипертония, пушещи жени и др. Всички тези състояния водят до намалено кръвоснабдяване на матката, респ. на плацентарното легло [6].

Забавеният растеж на плода ( ехографски контрол ) и неправилният сърдечен ритъм ( кардиотокографски контрол ) може да са едни от първите прояви на влошаване на бременността.

Разграничаването на пreekлампися, HELLP-синдром ( хемолиза, високи чернодробни ензими, нисък тромбоцитен индекс ) и активен лупусен нефрит много често е трудно. Непрекъснато увеличаващата се протеинурия и високото артериално налягане до 20 г.с. са белези по-скоро за лупусна нефропатия.

При около 33% от пациентките със SLE се установяват aPL ( antiphospholipid antibodies ) – LAC ( 5-10% ), ACL,  $\beta$ 2GpI. Тези антитела в контекста на Антифосфолипиден синдром ( Antiphospholipid syndrome – APS ) могат да станат причина за артериални и венозни тромбози и инфаркти в плацентата ( плацентарна недостатъчност ) – наблюдава се най-често през втория триместър на бременността. Резултат от това могат да бъдат: забавяне в растежа на плода и/или спонтанен аборт. Усложненията в тези случаи се избягват ( при 80% от пациентките ) чрез прилагането на лечение с Heparin или Acetysal. Нискомолекулни хепарини подкожно могат да се прилагат също по време на бременност [12], като дозата се регулира съобразно

теглото и се дозира два пъти дневно при мониториране на анти Xa хепариновите нива. Някои от предимствата на нискомолекулните хепарини пред стандартния ( нефракциониран ) са: ниска честота на имунна хепарин-индуцирана тромбоцитопения, по-рядко развитие на остеопороза, по-продължителен полуживот, сигурен антикоагулантен ефект. Ниските дози хепарин не са достатъчни за антикоагулация, особено за пациентки с протезирани сърдечни клапи. Тромботичният риск за майката е 0,3% при употреба на варфарин и 5% при подкожен нискомолекулен хепарин [12]. Проучвания върху употребата на варфарин между 15 и 34 г.с. при пациентки с APS не установяват тератогенен ефект [24,31]. Тромбоцитопенията, която се установява понякога в плода може да се дължи на антитромбоцитни антитела преминали плацентата.

Пациентките с APS се разделят в 4 групи, съобразно данните от анамнезата и алгоритъма на терапевтично поведение:

**Група А** – с прееклампсия или ранна загуба на плода, но без тромбози на плацентата.

**Група В** – с два или повече спонтанни аборта до 10-та гестационна седмица.

При тези пациентки се прави профилактика с Aspirin 80 mg/24 h, паралелно с нефракциониран Heparin – 5000 – 7000 E на 12 h през първия триместър на бременността.

През 2-рия и 3-ти триместър до раждането – Heparin по 5000-10000 E на 12 h. Лечението с Heparin ( или варфарин ) се подновява 12 h след раждането и продължава през следващите 6 седмици.

Нискомолекулни хепарини като Еноксипарин (40 mg/24 h или 30 mg/12 h) и Далтепарин (5000 E/24 h или на 12 h) също намират приложение. При риск от преждевременно раждане нискомолекулният Heparin се заменя със стандартен.

**Група С** - пациентки с неплацентарни тромбози в анамнезата, на преходна терапия с варфарин/синтром.

Индиректният антикоагулант се спира до 6-та седмица. Нефракционираният Heparin се прилага в дози 7500-10000 E/12h през първия триместър и по 10000 E/12 h през втория и трети триместър. Нискомолекулните хепарини се прилагат в дозировка посочена в група В.

**Група D** – пациентки с APS без предшестваща бременност или с един спонтанен аборт до 10-та гестационна седмица ( без анамнестични данни за тромбози ).

При тези пациентки се прилагат ниски дози Aspirin или нискомолекулен Heparin ( особено при трайно повишени aCL-IgG над 50 GPL ) [3, 14,21,26].

Прилагането на индиректни антикоагуланти по време на бременност е противопоказано, поради риск от ембриопатия – нарушен растеж на епифизите, хипоплазия на носната преграда, неврологични усложнения.

Рискът от тромбоемболизъм при бременност е 6 пъти по-висок от този при небременни жени [12].

Най-голямата опасност за плода е **преждевременното раждане** ( преди 36 гестационна седмица ).

- при приблизително 50% от пациентките със SLE настъпва раждане преди 40 г.с. ( 9-ти месец );
- децата родени след 30-та седмица или тежащи над 1300 g обикновено се развиват нормално след раждането;
- при преждеременно родените деца могат да се наблюдават: дихателни нарушения, жълтеница, анемичен синдром и др.;
- не се описва никакво забавяне в умственото развитие на децата, родени от майки със SLE;

Много често родителите са обезпокоени от това: какъв е **рискът за детето** да се роди със или да развие SLE впоследствие?

При приблизително 33% от пациентите със SLE се установяват a-Ro ( SS-A ) и a-La ( SS-B ) антитела. Наличието на тези антитела, както и на антитела срещу рибонуклеопротеини се свързва с установяване в новороденото на вроден сърдечен блок. При 10% от пациентките с положителни a-Ro антитела и при 3% от всички пациентки със SLE в новороденото се наблюдават синдром, известен като

“ **неонатален лупус** “, който се характеризира с:

- транзиторен rash ( зачервяване в областта на лицето );
- преходни отклонения в кръвните показатели;
- нарушения в сърдечния ритъм.

Неонатален лупус не означава SLE !

При новородените с неонатален лупус, които нямат сърдечни проблеми, след 3-6-ия месец не се откриват никакви следи от болестта. Ако първото дете е с неонатален лупус, рискът за поява му и във второ родено дете е 25%. Рискът за изява на SLE при тези деца при по-нататъшното им развитие е минимален [22].

Повишен титър на aRo и aLa – антитела се срещат и при **синдром на Sjögren**, т.е. при пациентките с това заболяване като най-често усложнение за плода може да се очаква вроденият сърдечен блок.

Много често възникват и следните въпроси:

## 1. Какъв тип раждане да се препоръча?

Пациентките със SLE са в групата на тези с висок акушерски риск.

При данни за предшестващи приждевременни раждания, при плод показващ страдание ( хипоксия, нарушения в сърдечния ритъм ), при бременни с тромбоцитопения, при бременни с висока активност на болестта се препоръчва родоразрешение чрез Цезарово сечение. Ако тези пациентки са на лечение с нискомолекулен хепарин, последният се спира 2-3 дни преди операцията. Приложението му се подновява в послеродовия период с последващ прием на индиректни антикоагуланти.

## 2. Възможно ли е майка със SLE да кърми детето си?

Възможно е с изключение на случаите:

- когато детето е родено много преждевременно ( детето не е достатъчно силно за да може да суче );
- терапията с кортикостероиди е подтиснала продукцията на кърма;
- при провеждане на лечение с антималярици и имunosупресори ( преминават чрез млякото в детето ) [25];

В “ дирижирането “ на болестта по време на бременността се използват различни комбинации от салицилати / НСПВС ( нестероидни противовъзпалителни средства ), кортикостероиди, антималярици и имunosупресори.

**НСПВС** – контраиндицирани в първия триместър на бременността ( могат да доведат до преждевременно затваряне на ductus arteriosus Botalli ( нормално се затваря след раждането, след пълно включване на белодробното кръвообращение ), водещо до белодробна хипертония за зародиша; намаляват количеството на амниотичната течност; увеличават риска от ембрионални и постпартални кръвоизливи. Като най-безопасни се определят: Naproxen, Ibuprofen и Ketoprofen ( дори при използване преди 34 г.с. ). Някои НСПВС са одобрени за приложение по време на кърмене, но дори и те могат да доведат до повишаване стойностите на билирубина, жълтеница, kernicter. Когато майката приема Acetylsal съществува риск от развитието на синдром на Reye ( тежко нарушение в обмяна на урея и мазнини – инфилтрация на жизненоважни тъкани ).

COX-2 инхибиторите не са достатъчно добре проучени по време на бременност и кърмене.

**КОРТИКОСТЕРОИДИ ( КС ).** Prednison – използването му е безопасно за зародиша по време на бременност, дори и във високи дози ( 1 mg/kg ), защото много малки количества преминават през плацентата. Hydrocortison и Cortisone преминават плацентата, но под действието на плацентарен фермент Hydrocortisone се превръща в

Cortisone. Betamethasone и Dexamethasone преминават плацентарната бариера и могат да индуцират преходна хипертрофична кардиомиопатия във фетуса [8].

При всички жени със SLE следва да се обсъжда терапия с кортикостероиди по време на бременност, макар че кортикостероидите често не могат да предотвратят обострянето на болестта [27]. Терапията с по-високи дози КС ( 1 mg/kg ) при обостряне на SLE трябва да продължи до 6-8 седмици след раждането, след което дозата постепенно се редуцира.

**АНТИМАЛАРИЦИ.** Използването им по време на бременност е спорно. Преминават плацентата и се отлагат като депа в ембрионалните пигментни тъкани. Hydroxychloroquine ( Plaquenil ) се отлага около 2,5 пъти по-малко от Chloroquin ( Arthrochin, Resochin, Delagil ), което го прави по-подходящ за приложение, разбира се в най-ниската възможна доза. При неочаквана бременност при пациентка със SLE, приемаща антималярик, спирането на последния не се препоръчва, тъй като дори и тогава, поради удължено му време на полуживот, зародишът ще бъде под неговото въздействие през цялата органогенеза. Повечето учени, работещи в областта на SLE и бременност препоръчват продължаване на лечението с антималярик през периодите на цялата бременност и кърмене [23]. Kogen G. описва бременност в жена, която е получавала хидроксихлороквин без каквито и да е неблагоприятни последици [18]. От публикуваните съобщения за фетално излагане на хлороквин или хидроксихлороквин, Roubenoff R. и сътр. цитират наблюдавана честота от 4,5% за конгениталните малформации, която честота е в границите на наблюдаваните 3 до 6% случаи на конгенитални малформации в неекспонирана популация [25].

**ЦИКЛОФОСФАМИД ( Cyclophosphamide ).** Имуносупресор с алкилиращо действие. Има тератогенен и ембриотоксичен ефект. Трябва да се избягва по време на бременност и особено през първия триместър. Рискът за развитие на вродени уродства при употребата му в този период на бременността е около 20%. Циклофосфамидът може да доведе до ембриопатия със забавяне на растежа, малформация на небцето, олигодактилия, хипопластичен палец и растежни дефекти [17]. Прилагането на този медикамент може да бъде причина за овариална недостатъчност при пациентките във фертилна възраст. Употребата му в периода на лактация е противопоказана. Ако има активен SLE при бременност, циклофосфамидът трябва се избягва с изключение на случаите, когато са налице витални индикации за майката.

**МИКОФЕНОЛАТ МОФЕТИЛ ( Micophenolat Mophetil ).** Микофенолатовата киселина е мощен инхибитор на инозин-монофосфат-дехидрогеназата, отговорна за биосинтезата на пурины. Съобщенията за използването му по време на бременност са

ограничени, но до момента не е описан тератогенен ефект. Описани са случаи на хипопластични нокти и по-къси 5-ти пръсти. Като цяло препаратът е противопоказан по време на бременност и кърмене.

**АЗАТИОПРИН ( Azathioprine )**. Има изразено имunosупресивно действие, което е насочено предимно към клетъчно медиацията на имунитет. Включва се в образуването на лъжливи нуклеотиди при синтеза на пуриновите бази, резултат от което е нарушената синтеза на ДНК. Премахва плацентата, но поради недостатъчно количество на ензима inosinate pyrophosphorylase ( необходим за конвертирането на azathioprine и 6-mercaptopurine в активни метаболити ) в ембрионалния черен дроб, зародишът се оказва защитен от потенциалния му тератогенен ефект. Най-често описваните странични ефекти на Азатиоприн при жени, които са го прилагали по време на бременност са: изоставане в растежа на плода, неонатална левкопения, лимфопения, хипогамаглобулинемия и имunosупресия [15]. Кърменето е противопоказано по време на прием на този медикамент.

#### **ИНТРАВЕНОЗЕН ИМУНОГЛОБУЛИН – IVIG**

Тежките прояви на SLE по време на бременност могат да се лекуват с високи дози интравенозен имуноглобулин [9]. Levy Y. и сътр. (1999 г.) и Branch D.W. и сътр. (2000 г.) прилагат с добър ефект IVIG на всеки четири седмици 80 mg/kg интравенозно в два последователни дни или 300-400 mg/kg пет дни от всеки месец до края на бременността [10,19]. Тези екзогенни имуноглобулини се конкурират с патологичните имуноглобулини за FcRn рецептора, който е отговорен за имуноглобулиновата регенерация [32] и индуцира експресията на инхибиторен FcγRIIB рецептор [28]. IVIG имат добър ефект и при лечението на APS при SLE.

**Плазмаферезата** също се понася добре и е ефективна при пациенти с висока имунологична активност и при APS [29].

#### **Планиране на бременността при SLE:**

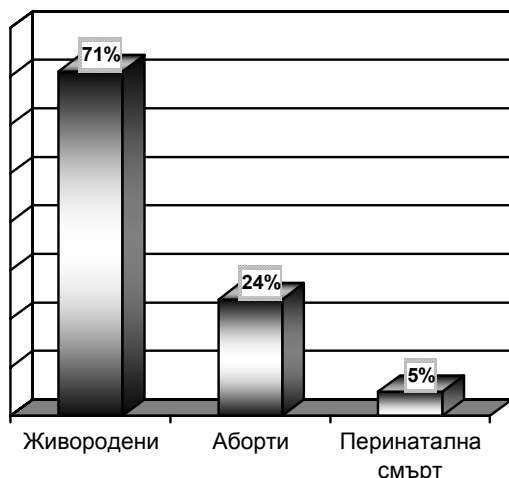
1. Забрана на употребата на перорални контрацептиви, тъй като те засилват риска от тромбози, артериална хипертония и васкулит при SLE.
2. Забременяване при поне 6 месечна клинична ремисия
3. Спиране на медикаментите за същия период от време.
4. По възможност - избягване на медикаментите в първия триместър на бременността.
5. Извършване на лабораторни изследвания ( вкл. и имунологични ) с оглед разграничаване на физиологичните отклонения от патологичните.
6. Извършване на инструментални методи на изследване с оглед уточняване състоянието на различните органи и системи.



## БРЕМЕННОСТ И ПРОГРЕСИВНА СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА

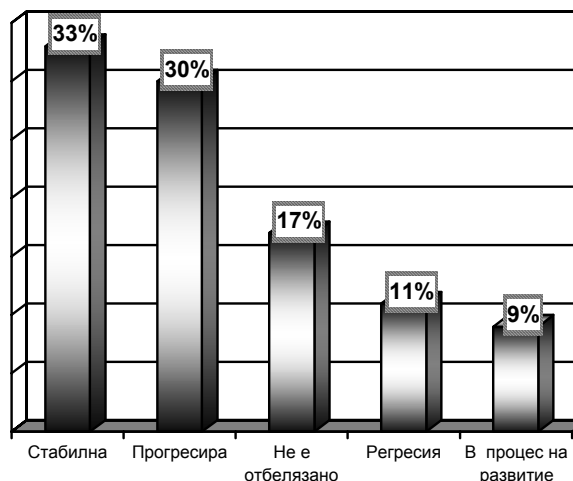
Съществуват проучвания, които показват че бременността не е рисков фактор за развитие на прогресивна ситемна склероза ( Progressive Systemic Sclerosis – PSS ). Схематично развитието на бременността при пациентки с PSS може да се представи по следния начин:

Фиг.1. Ефект на болестта върху бременността



N= 101 DeDept. Obstetrics & Gynecology Nistar Hospital, Multan Pakistan

Фиг.2. Ефект на бременността върху болестта



Бременността при PSS е възможна, но по принцип тези пациентки са с намален фертилитет, което е своеобразна защитна реакция на организма. При настъпила бременност най-рисков за пациентката е третия триместър, поради възможна поява на артериална хипертония, бъбречно увреждане или прекъсване на бременността.

Пренаталните грижи при пациентки с PSS включват:

- Цялостна оценка ( анамнеза, физикално изследване, лабораторни изследвания, ехография ) рано в хода на бременността.
- Антенатално клиничко-лабораторно изследване, ехокардио/пулмография - на две седмици до 3-ия месец и след това ежеседмично.
- Ако са налице данни за бъбречно засягане, белодробна хипертония или миокардна фиброза трябва да се обсъди прекъсване на бременността по медицински показания.

Постнаталният период трябва да се мониторира внимателно, тъй като могат да се развият артериална хипертония, бъбречна и сърдечна недостатъчност.

Основният медикамент използван като базисно средство за лечение на PSS е **D-penicillamine** ( Cuprenil ). Той преминава плацентарната бариера. В литературата има описани промени в ембрионалната съединителна тъкан в хода на неговото приложение. D-penicillamine е в категория D по FDA ( Food and Drug Administration ).

## **БРЕМЕННОСТ И ДРУГИ СЗСТ**

Бременността може да влоши протичането на **полимиозит ( PM ) / дерматомиозит ( DM )**, особено, когато заболяването е активно. Активният PM увеличава рискът за преждевременно раждане и мъртъв плод. Използването на високи дози КС в третия триместър могат да доведат до дълбоки нацепвания на устни и небце на плода. В детето могат да се наблюдават още изоставане в растежа на зъбите, нацепвания на зъбите и др. Случаите на семейно унаследяване на PM/DM са изключително редки.

Тъй като **полиартеритис нодоза** не е разпространен при млади жени, липсват обширни проучвания за хода на бременността при тези болни. Най-голям опит имат J.Owen и J.C.Nauth, които през 1989 г. описват хода на бременността при 12 жени с нодозен полиартерит. При пет от тях бременността завършва успешно и се постига ремисия с високи дози глюкокортикоиди, като в три от случаите не е наблюдавано по-нататъшно увреждане на бъбречната функция на майката. При останалите 7 случая се развива тежка пreeклампсия и загиват както плодът, така и майката. Повечето автори препоръчват прекъсване на бременността още в началните стадии и агресивно лечение, ако заболяването се появи в късна бременност.

В литературата има описани два случая за успешно завършване на бременността при болни със **синдром на Churg-Strauss** в ремисия ( G.Gormio и сътр., 1995 ).

Тъй като **грануломатозата на Wegener** се среща предимно при мъже над 50 години, клиничният опит е ограничен и са описани само 17 случая на бременност при това заболяване. При 9 болни ( ANCA положителни ) заболяването е диагностицирано по време на бременност или няколко седмици след раждането. Активността на заболяването е овладяна с глюкокортикоиди, циклофосфамид и/или азатиоприн и бременностите са завършили успешно ( Habib, A. и сътр., 1996 ).

Малък брой успешно завършили раждания са описани при болни с **пурпура на Henoch-Schonlein**. Обичайно са налице данни за бързо прогресиращ гломерулонефрит с пурпура и артралгии, развили се в края на първото тримесечие, които изискват включването на глюкокортикоидна и имunosупресивна терапия ( Nguyen Tan Lung, R., 1995 ).

## **БРЕМЕННОСТ И РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ**

Известно е, че заболяванията, които се подобряват в хода на бременността са: ревматоиден артрит ( Rheumatoid arthritis – RA ) - най-чест във възрастовия интервал от 30 до 50 г. ), псориазис и псориазисен артрит, синдром на Рейно. Много студии определят водещата роля на женските полови хормони в механизмите на това подобрене. В около 80% от пациентките протичането на RA се подобрява. След раждането той отново се обостря ( 33% в първия месец след раждането и 98% - към 4-

ия месец ). В незначителен процент от случаите RA се отключва в хода на бременността. Проблемите при бременните с RA могат да бъдат и чисто механични - в зависимост от стадия на заболяването. RA - ставна форма не крие опасност за плода – раждат се напълно здрави деца. Риск обаче съществува при RA с висцерализация. Генетичното предразположение за развитие на RA се изразява в унаследяването на HLA-DR4 ( у нас 49,15% от пациентите са положителни за този антиген ). HLA-DR4 се среща и при 14% от здравите лица [6].

В лечението на RA се използват НСПВС, кортикостероиди, БДПРС – бавнодействащи противоревматични средства ( “ базисни средства “ ) – антималярици, салазопирин, златни соли, метотрексат, циклоспорин А, лефлуномид, биологични средства с имуномодулиращ ефект ( TNF-инхибитори и др.).

#### **Връзка на “ базисните “ средства за лечение на RA и бременността**

**СУЛФАСАЛАЗИН ( Salazopyrin )**. Представлява комбинация от 5-аминосалицилова киселина и сулфапиридин. Някои от метаболитите на Салазопирин преминават плацентата, а сулфапиридинът се секретира в майчиното мляко, но повечето автори приемат, че може да се използва по време на бременност и кърмене.

**ЗЛАТНИ СОЛИ ( chrysotherapy )**. Преминават плацентата. Употребата им по време на бременност и кърмене е абсолютно забранена. Установен е тератогенен ефект у мишки.

**МЕТОТРЕКСАТ ( Methotrexate - MTX )**. В повече от 50% от зародишите изложени на действието на Метотрексат ( особено в първия триместър от бременността ) се установяват черепни аномалии. MTX има изразен абортотен ефект и не бива да се употребява от жени, които се опитват да забременеят. MTX се открива в черния дроб на пациента до 116 дни след спирането му. Препоръчва се спирането му да става 4 месеца преди забременяването. Противопоказан е по време на кърмене.

**ЦИКЛОСПОРИН А ( Cyclosporin A )**. Преминава плацентарната бариера и се открива в ембрионалната кръв. Употребата му по време на бременност става причина за развитие на вродени уродства, преждевременно раждане, редуциране на телесно тегло при раждане ( до 40% ), спонтанен аборт и др. Вредното му действие върху детето продължава дори до 1 година след раждане. Открива се и в майчиното мляко. Циклоспоринът може да причини забавяне на растежа [30], макар че бъбречната функция у деца експозирани на циклоспорин in utero се развива нормално. Циклоспориново свръхдозироване се среща често след раждане в майката на фона на повишени нива на серумен креатинин. Циклоспоринът инхибира плацентарния Р-гликопротеин и така повишава токсичността на едновременно приеманите с него дигоксин и саквинавир [20].

**ЛЕФЛУНОМИД ( Leflunomide )**. Притежава ембриотоксичен ефект. Противопоказан е по време на бременност. Жените, които планират бременност трябва да спрат приема му, да проведат лечение с cholestyramin ( 8 g три пъти дневно в продължение на 11 дни ) или дървесен въглен, за да намалят нивото му в кръвта до 0,03 mg/l, което се приема за безопасно. След което трябва да се изчакат 3 редовни менструални цикъла преди предприемане на опити за забременяване. При пациентките, които забременяват неочаквано на фона на провеждано лечение с Лефлуноמיד, плодът ще бъде изложен на неговото действие през целия период на органогенезата, дори и да се проведе лечение с cholestyramine. Най-опасното време е това, в което се развива нервната система ( 8 – 15 г.с. ). Препаратът не е мутагенен [11]. Употребата му е абсолютно забранена по време на кърмене.

**TNF - ИНХИБИТОРИ ( Etanercept, Infliximab )**. За периода 2001-2005 г. в литературата са описани 85 случая, при които пациентките са провеждали лечение с Infliximab, вкл. през първия триместър от бременността. В един от тези случаи е описано развитието на тетралогия на Fallot ( най-честият цианотичен вроден сърдечен порок, включващ: дефект на междукамерна преграда, обструкция на изходния тракт на дясна камера, коарктация на аорта, хипертрофия на дясна камера ) [7]. Infliximab не се открива в майчиното мляко, за etanercept това не е доказано.

### **БРЕМЕННОСТ И СИНДРОМ НА REITER**

Синдромът на Reiter ( артрит, конюнктивит, уретрит ) е един от най-често срещаните се в ревматологичната практика примери за реактивен артрит и серонегативна спондилоартропатия. Причиненият от Chlamydia trachomatis ( Грам-негативен, вътреклетъчен паразит ) синдром е по-чест при мъже ( пик между 20 и 40 г. ). При жените е по-често безсимптомното носителство. Инфекцията с този микроорганизъм може да стане причина за стерилитет, както при жените ( ендоцервицит, салпингит ), така и при мъжете ( простатит, епидидимит ). На този етап липсват данни за преждевременно раждане предизвикано от хламидиална инфекция, макар пуерпералният ендометрит да е потенциален рисков фактор за такова раждане [1,4]. Ангажирането на сакроилиачните стави и структурите на гръбначния стълб може да създаде допълнителни механични затруднения в хода на бременността и раждането. За лечението на синдрома извън бременността се използват НСПВС, антибиотици от групата на тетрациклините, макролидите и др. При хронично протичане и по-тежки ставни поражения като базисна терапия се прилагат Салазопирин, антималярици, Метотрексат, Имуран ( последните два с особено внимание поради младата възраст на пациентите, противопоказани са при бременност ). При бременност се предпочита лечение с Erythromycin ( 4x500 mg/24 h – 7 дни ) или Amoxicillin. Това лечение

предотвратява “ вероятното “ заразяване на детето през време на раждането. Болните бременни жени заразяват децата си при вагинално раждане в 60% ( вертикално заразяване ). Около 20-50% от децата на такива майки през 1-ви, 2-ри месец от живота си развиват хламиден конюнктивит, а 10-20% - пневмония. Хламидийният конюнктивит се развива през първата седмица от раждането [1].

Табл.1. Медикаменти, прилагани при равматични заболявания и техния ефект върху плода.

Медикамент	FDA код	Ефект върху плода	Прием по време на лактация	Други особености
НСПВС	Cm/Vm	преждевременно затваряне на ембрионалния d.arteriosus	понякога Да	недостатъчно данни за COX-2 инхибитори
Кортикостероиди	C	зависи от вида КС, забавят растежа	Да	-
Hydroxychloroquine	C	теоретично депозити в тъканите – ретина, ухо	Да	-
Sulphasalazine	Xm	жълтеница в преждевременно роденото бебе	Да	подтиска сперматогенезата
Methotrexate	Xm	аборт, конгенитални аномалии	Не	дълъг период на полуелиминирани от тъканите
Leflunomide	Xm	ембриотоксичен	Не	дълъг период на полуелиминирани от тъканите
Azathioprine	Dm	имуносупресия, забавяне в растежа	Не	-
Cyclosporin A	Cm	имуносупресия	Не	-
Cyclophosphamide	Dm	тератогенен и ембриотоксичен в животински модели	Не	гонадна недостатъчност
Etanercept	B	не е достатъчно изследван	Не	-
Infliximab	B	не е достатъчно изследван	Не	-
Micophenolat Mofetil	Cm	подтиска пуриновата синтеза	Не	-

FDA – Food and Drug Administration Coding

Категория А: контролирани проучвания не показват риск за плода в първия триместър ( липсват данни за риска в по-нататъшната бременност ).

Категория В: проучвания при животни не показват риск за плода, но контролирани проучвания не са провеждани при бременни жени или репродуктивните проучвания при животни не показват други странични ефекти, освен намаляване на фертилитета.

Категория С: проучвания при животни показват странични ефекти в плода ( тератогенен, ембриотоксичен или др. ), но няма контролирани проучвания при бременни жени. Медикаментите от тази категория трябва да се вземат само, ако ползата от тях оправдава риска, съществуващ за плода.

Категория D: съществуват данни за фетален риск, но употребата им при бременни е възможна – като животоспасяващо лечение, когато безопасните медикаменти са били без ефект.

Категория X: проучвания при животни и хора показват отклонения в плода или има данни за фетален риск, независимо от това какъв положителен ефект по отношение на заболяването биха имали. Медикаментите са противопоказани при бременни жени или при предстояща бременност.

“m” се добавя, за да се отдиференцират медикаментите, които са категоризирани от производителя, а не от FDA.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Най-честите ревматични заболявания, при които се налага да се вземе решение относно предстояща или съществуваща бременност са SLE и RA. Рискът за влошаване на болестта и за спонтанен аборт или мъртво раждане са най-големи при SLE.

При пациентките със SLE са възможни бременност и раждане на здраво дете, когато забременяването е станало най-малко след 6 месечен период на клинична и имунологична ремисия. Неонатален лупус не означава SLE.

По-голяма част от пациентите с RA се подобряват в хода на бременност.

При подбора на медикамент за лечение на ревматичното заболяване трябва да се прецизират много точно ползата и риска от приложението им.

Бременността и раждането трябва да бъдат “ дирижирани “ от опитни ревматолог и акушер-гинеколог.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Кацулов, Ат. Клинично акушерство. Медицина и физкултура, С., 1992, 1-461.
2. Монова, Д. Бременност и бъбречни заболявания. В: Нефрология и урология. Ред. Н. Беловеждов, Хр. Куманов, Д. Монова. СМДБ, С., 2003, 580-597.
3. Панчовска, М. Антифосфолипиден синдром и бременност. Медицински преглед, 41, 2005, №1: 43-47.
4. Рашков, Р., Й. Шейтанов. Системни заболявания на съединителната тъкан ( колагенози ), ЦИМ, С., 1999, 5-64.
5. Славов, Ив. Заболявания и бременност. В: Акушерство. Ред. Е. Ялъмова. Медицина и физкултура, С., 1987, 152-166.
6. Шейтанов Й. Ревматични болести ( кратък курс ), ЦИМ, С., 1998, 9-27.
7. Antoni C.E., D. Furst, B. Manger, et al. Outcome of pregnancy in women receiving REMICADE (infliximab) for the treatment of Crohn's disease or rheumatoid arthritis. Presentation at: The American Coll of Rheum 65th Annual Sci Mtg, San Francisco, CA, 2001, Nov 10-15.
8. Bar, J. et al. Prednisone dosage and pregnancy outcome in renal allograft recipients. – Nephrol. Dial. Transplant, 12, 1997, №4, 760-763.
9. Boletis, J.N. et al. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. – Lancet, 354, 1999, №9178, 569-570.
10. Branch, D.W. et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. - Am. J. Obstet. Gynecol., 182, 2000, №1, 122-127.
11. Brent, R.L. Teratogen update: Reproductive risks of leflunomide (Arava™); A Pyrimidine synthesis inhibitor: Counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child - Teratology 2001; 63: 106-112.
12. Chan, W.S. et J.G. Ray. Low molecular weight heparin use during pregnancy: issues of safety and practicality. - Obstet. Gynecol. Surv., 54, 1999, №10, 649-654.
13. Davison, J.M. et W. Dunlop. Renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. – Kidney Int., 18, 1980, №1, 152-161.
14. Derksen, R.H. et al. How to treat women with antiphospholipid antibodies in pregnancy.- Ann.Rheum.Dis., 60, 2001, 1-3.
15. DeWitte, D.B., M.K. Buick, S.E. Cyran, et al. Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone - J. Pediatr., 1984; 105: 625-691.

16. Doll, D.C., O.S. Ringenberg et J.W. Yarbro. Antineoplastic agents and pregnancy. - Semin. Oncol., 16, 1989, №1, 337-346.
17. Hou, S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. -- Am. J. Kidney Dis., 33, 1999, №2, 235-252.
18. Koren, G. Antimalarial drugs for rheumatoid disease during pregnancy. – Can. Fam. Physician., 45, 1999, №12, 2869-2870.
19. Levy, Y. et al. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin-clinical and serologic response. - Lupus, 9, 1999, №8, 705-712.
20. Lo Giudice, P., et al. Renal function of children exposed to cyclosporin in utero. - Nephrol. Dial. Transplant., 15, 2000, №8, 1575-1579.
21. Lockwood, C.J., P.H. Schur. Monitoring and treatment of pregnant women with the antiphospholipid syndrome. – UpToDate, 11, 2003, №2.
22. Meng, C., M. Lockshin. Pregnancy in lupus. - Curr. Opin. Rheumatol., 5, 1999, №11, 348-351.
23. Motta, M., A. Tincani, D. Faden, et al. Antimalarial agents in pregnancy - The Lancet 2002; 359: 524-525.
24. Robert, A et al. Control of oral anticoagulation in patients with the antiphospholipid syndrome – influence of the lupus anticoagulant on international normalized ratio. – Thromb.Haemost., 80, 1998, 99.
25. Roubenoff, R., et al. Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. - Semin. Arthritis Rheum., 18, 1988, №1, 88-110.
26. Roubeu, R.A. Treatment of the antiphospholipid syndrome. – Curr.Opin.Rheumatol., 14,2002, 238-242.
27. Ruiz-Irastorza, G., et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. – Br. J. Rheumatol., 35, 1996, №2, 133-138.
28. Samuelsson, A., T.L. Towers, J.V. Ravetch. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. – Science, 291, 2001, №2, 484-486.
29. Takeshita, Y., et al. Successful delivery in a pregnant woman with lupus anticoagulant positive SLE treated with double filtration plasmapheresis. – Therap. Apheresis, 5, 2001, №1, 22-24.
30. Thiagarajan (Munoz-Flores), K.D., T. Easterling, C. Davis, E.F. Bond. Breast-feeding by a cyclosporine treated mother. Obs & Gyn 2001; 97: 816-818.
31. Triolo, G. et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. – Arthritis Rheum., 48, 2003, 728-731.



32. Yu, Z., V.A. Lennon. Mechanism of intravenous immune globuline therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. – N. Engl. J. Med., 340, 1999, №1, 227-228.