

УДК 618.1/5:616.5-002.574-018

ВАТУТИН Н.Т.^{1,2}, ТАРАДИН Г.Г.^{1,2}, КАНИШЕВА И.В.¹

¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

² Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака

ОБЗОР РЕКОМЕНДАЦИЙ ЕВРОПЕЙСКОЙ АНТИРЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИГИ ПО ОХРАНЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ, ПЛАНИРОВАНИЮ СЕМЬИ, ВСПОМОГАТЕЛЬНОМУ ОПЛОДОТВОРЕНИЮ, ВЕДЕНИЮ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И МЕНОПАУЗЫ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И/ИЛИ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

РЕФЕРАТ. В обзоре приводятся рекомендации экспертов Европейской Антиревматической Лиги по проблемам, связанным с разнообразными вопросами репродуктивной функции женщин, страдающих системной красной волчанкой (СКВ) и/или антифосфолипидным синдромом (АФС). В частности, подчеркнуты важность консультации больных в периоде до зачатия с оценкой факторов риска неблагоприятных материнских и фетальных исходов, а также необходимость обсуждения методов контрацепции. Рекомендуется проведение оценки функции фертильности больных с СКВ и/или АФС с учетом частого использования иммуносупрессивной терапии, отрицательно влияющей на детородную функцию. Кроме того, обсуждаются методы сохранения фертильности у женщин с СКВ, которым требуется лечение цитостатиками, с использованием аналогов гонадотропин-релизинг гормона и методы вспомогательного оплодотворения. С учетом повышенного риска осложнений у матери и/или плода, особое внимание уделено оценке активности заболевания на фоне физиологических изменений при беременности (маркеры поражения почек, серологические показатели активности СКВ и дифференциации обострения болезни). Приведены рекомендации наблюдения женщин с СКВ и/или АФС в период гестации в соответствии с местными протоколами, применяемыми для ведения беременности с высоким риском развития гипертонических расстройств и/или плацентарной недостаточности. Обсуждается эффективность и безопасность применения препаратов для профилактики и лечения обострений СКВ во время беременности, включая гидроксихлорохин, глюкокортикоиды, белимумаб, микофеноловую кислоту, метотрексат и др. Приведены сведения о необходимости и показаниях дополнительной терапии, в частности низких доз аспирина и низкомолекулярного гепарина. Даны рекомендации по ведению больных во время менопаузы с применением гормонозаместительной терапии, скринингу на предмет выявления злокачественных новообразований и профилактике заболевания, вызванного вирусом папилломы человека.

Ключевые слова: системная красная волчанка; антифосфолипидный синдром; беременность; планирование семьи; контрацепция; методы вспомогательного оплодотворения; фертильность; Европейская Антиревматическая Лига; рекомендации; лечение; профилактика; менопауза.

Системная красная волчанка (СКВ) и антифосфолипидный синдром (АФС) – первичный либо ассоциированный с СКВ – поражают преимущественно женщин детородного возраста [1, 2]. Существует несколько нерешенных вопросов в ведении женщин репродуктивного возраста, страдающих этими заболеваниями [3, 4], среди которых особую значимость приобрела тема планирования семьи [5-7]. Актуальность проблемы, связанной с вопросами репродуктивной функции, обусловлена многими факторами – влиянием беременности на материнское здоровье, воздействием патологического процесса на здоровье плода, а также медикаментозных средств, применяемых в периоды гестации и грудного вскармливания [8]. Особое внимание при ведении таких пациенток должно быть направлено на обсуждение вопросов контрацепции, оценки фертильности, сроков деторождения, возможности применения

методов вспомогательного оплодотворения (МВО). При наступлении беременности особую важность приобретают мероприятия контроля заболевания, кроме того меняется подход к применению различных терапевтических режимов, включая методы дополнительной терапии. Определенную сложность для практических врачей, ревматологов, гинекологов вызывают мероприятия по ведению больных при наступлении менопаузы и на предмет раннего выявления злокачественных новообразований.

В приведенном обзоре представлены коллегиальное мнение экспертов Европейской Антиревматической Лиги (EULAR) и рекомендации, разработанные на принципах доказательной медицины, по различным вопросам репродуктивного здоровья у женщин, страдающих СКВ и/или АФС [9].

Методика разработки рекомендаций

Авторы придерживались стандартизованного алгоритма действий и оценки руководств по научно-исследовательской работе. С помощью Дельфийского метода комитет экспертов выбрал 12 основных вопросов, в дальнейшем отредактированных для систематического литературного обзора. Специалисты EULAR изучили базу данных PubMed, используя наборы ключевых терминов для предметного литературного поиска всех работ, опубликованных до октября 2015 г. Результаты обзора были классифицированы на основе дизайна имеющихся исследований, достоверности данных, а сформулированные положения были градированы по степени их прочности. После нескольких этапов обсуждения комитет пришел к 12 заключительным положениям (табл. 1).

Предмет и главные принципы

Настоящие рекомендации разработаны, с одной стороны, для помощи врачам, задействованным в лечении пациенток с СКВ и/или АФС, с другой – для облегчения эффективного взаимодействия доктора и больной по ряду важнейших вопросов в широком спектре особенностей репродуктивного здоровья у больных этими заболеваниями. Рекомендации в целом придерживаются необходимости изменения мышления клиницистов со смещением акцента с ранее распространенного мнения «воздержания от беременности» до «принятия беременности». Соответственно, планирование семьи должно обсуждаться уже при первой встрече врача с пациенткой, а в дальнейшем эта тема должна получить еще большее развитие. Клиницисты должны всячески поддерживать больную и членов ее семьи относительно планирования семьи, оговаривая при этом индивидуальные риски беременности. Имеется мало данных долгосрочного наблюдения за детьми пациенток с СКВ и/или АФС [10], но даже имеющиеся сведения представляют обнадеживающую картину состояния здоровья детей, за исключением некоторых случаев нейроонтогенетических нарушений [11], требующих дальнейшего подтверждения, что они были обусловлены заболеванием матери.

Консультация до зачатия и стратификации риска

Оценка факторов риска неблагоприятных материнских и фетальных исходов у беременных женщин с СКВ и/или АФС имеет решающее значение во время консультации в периоде

до зачатия, при реализации соответствующих профилактических стратегий и разработке индивидуального плана мониторинга пациентки до и во время беременности.

У женщин с СКВ (с АФС или без него) преждевременные роды, преэклампсия и HELLP-синдром (эклампсия/гемолиз, повышение уровней ферментов печени, тромбоцитопения) встречаются приблизительно в 25-35%, 10-15% и 1,0-1,5% случаев, соответственно [12]. Во время беременности факторы риска, связанные с неблагоприятными исходами, включают активную фазу или обострение СКВ (отношение шансов (ОШ) 12,7 для преэклампсии/эклампсии; 19,0 – неотложного кесарева сечения; 3,0 – ранней смерти плода; 5,5 – преждевременных родов), активный гломерулонефрит (ОШ 5,3 для любого неблагоприятного материнского исхода), артериальную гипертензию (АГ) (ОШ 4,8-7,3 для преэклампсии, относительный риск (ОР) 1,8 для преждевременных родов) и использование глюкокортикоидов, особенно при поддерживающей дозе эквивалентной $\geq 10-20$ мг/сут преднизолона (ОШ 3,5 для преждевременных родов). Прекращение применения гидроксихлорохина (ГКХ) также связано с повышенным риском обострений СКВ во время беременности [13].

Меры контрацепции

Следует проводить консультации женщин с СКВ и/или АФС по поводу контрацепции, главным образом для предупреждения нежелательной беременности особенно в периоды высокой активности заболевания и приема тератогенных препаратов. Эффективные методы контрацепции следует обсуждать с больными, взвешивая индивидуальные факторы риска, включая общие (АГ, ожирение, курение, наследственная отягощенность на предмет гормонозависимых видов рака) и факторы риска, связанные с основным заболеванием, в частности активность болезни и тромботический риск (особое внимание необходимо уделить определению уровня антифосфолипидных антител (АФАТ)). Внутриматочное средство (ВМС) может быть предложено всем пациенткам при отсутствии гинекологических противопоказаний. Медьсодержащее ВМС может использоваться любыми больными, в то время как левоноргестрел-содержащее ВМС следует рассматривать в тех случаях, когда преимущества высвобождаемого гормона перевешивает риск возможного тромбоза (например, уменьшение чрезмерного менструального кровотечения, обусловленного антикоагулянтной терапией).

Таблица 1. Рекомендации по охране здоровья женщин, планированию семьи, методам вспомогательного оплодотворения, ведению во время беременности и менопаузы у пациенток с СКВ и/или АФС

Положение/рекомендация	УС	
	Среднее значение (SD)	Медиана (IQR)
<p>1. Консультация до зачатия и стратификация групп риска</p> <p>1.1. У женщин с СКВ главные факторы риска неблагоприятных исходов для матери и плода включают активность/обострение СКВ (1/A), особенно активный нефрит (1/A), волчаночный нефрит в анамнезе (2/B) и наличие АФАТ/АФС (1/A).</p> <p>1.1.1. Необходимыми мерами являются мониторингирование АД (2/B), использование безопасных медикаментов для контроля активности заболевания (в частности ГКХ) и ограниченное применение глюкокортикостероидов (2/B).</p> <p>1.2. У женщин с АФС (первичным или СКВ-ассоциированным) факторы риска включают АФАТ высокого риска (волчаночный антикоагулянт, многократно определяемые АФАТ, средний-высокий титр АФАТ) (1/A), сопутствующая СКВ (2/B), сосудистые/тромботические проявления АФС в анамнезе (2/B) и предшествующие неблагоприятные осложнения беременности (2/B).</p> <p>1.2.1. Фундаментальную важность имеют мониторингирование АД (3/C) и использование антиромбоцитарной и/или антикоагулянтной терапии</p>	10 (0,2)	10 (0)
<p>2. Меры контрацепции</p> <p>2.1. Женщины с СКВ должны быть проинформированы об использовании эффективных мер контрацепции (оральные контрацептивы, подкожные импланты, ВМС), основанные на активном их заболевании и риске тромбообразования (в частности, наличие АФАТ). ВМС могут быть предложены всем пациенткам с СКВ и/или АФС, не имеющих гинекологических противопоказаний (1/A).</p> <p>2.2. У пациенток со стабильной/неактивной СКВ и отрицательными АФАТ может рассматриваться комбинированная гормональная контрацепция (1/A). У женщин с положительными АФАТ с или без установленного АФС должно тщательно обдумываться применение контрацепции с помощью лишь одного протгестерона с учетом риска тромбообразования (2/B).</p>	9,9 (0,4)	10 (0)
<p>3. Факторы риска снижения фертильности</p> <p>Женщины с СКВ, планирующие беременность, должны быть проконсультированы о проблемах фертильности, в особенности о неблагоприятных исходах, связанных с увеличением возраста и использованием алкилирующих препаратов (1/A). Лечение алкилирующими средствами должно проводиться с учетом риска дисфункции яичников.</p>	9,8 (0,4)	10 (0)
<p>4. Сохранение фертильности</p> <p>Методы сохранения фертильности, особенно применение аналогов гонадотропин-релизинг гормона, должны рассматриваться для всех женщин СКВ с сохраненной менструацией, которым планируется назначение алкилирующих препаратов (2/B).</p>	9,5 (0,4)	10 (0)
<p>5. Методы вспомогательного оплодотворения</p> <p>5.1. МВО, такие как методы стимуляции овуляции и протоколы экстракорпорального оплодотворения, могут безопасно применяться у пациенток со стабильной/неактивной СКВ (3/C).</p> <p>5.2. Пациентки с положительными АФАТ/АФС должны принимать антикоагулянты (в дозировке, которая рекомендуется при беременности) и/или низкие дозы аспирина (3/D).</p>	9,6 (0,6)	10 (1)
<p>6. Предсказательные биомаркеры активности заболевания материнской СКВ при беременности</p> <p>У беременных с СКВ определение активности заболевания (1/A) – включая параметры функции почек (2/B) и серологические маркеры (С3/С4 сыворотки крови, титры антител к двуспиральной ДНК) (2/B) – рекомендовано для мониторингирования акушерских неблагоприятных исходов и обострений заболевания.</p>	9,9 (0,3)	10 (1)

Положение/рекомендация	УС	
	Среднее значение (SD)	Медиана (IQR)
<p>7. Мониторинг беременности</p> <p>7.1. Женщины с СКВ и/или АФС должны дополнительно наблюдаться для оценки состояния плода с помощью ультразвукового доплеровского исследования и биометрических параметров, в особенности в третьем триместре с целью выявления плацентарной недостаточности и низкой массы для гестационного возраста плода (3/D).</p> <p>7.2. Эхокардиография плода рекомендуется в случаях аритмии или миокардита у плода, особенно у пациенток с положительными анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB антителами (2/C).</p>	9,7 (0,5)	10 (1)
<p>8. Препараты для профилактики и лечения обострений СКВ во время беременности</p> <p>8.1. ГКХ (1/B), оральные глюкокортикоиды, азатиоприн, циклоспорин А и такролимус (все 3/C) могут применяться для предотвращения или лечения обострений СКВ в течение беременности.</p> <p>8.2. Лечение умеренных и тяжелых обострений может проводиться с помощью дополнительных программ, включающих внутривенную пульс-терапию глюкокортикоидами, инфузию иммуноглобулина и плазмаферез (все 3/C).</p> <p>8.3. Следует избегать применения микофеноловой кислоты, циклофосфамида, лефлунамида и метотрексата.</p>	9,7 (0,7)	10 (1)
<p>9. Дополнительное лечение во время беременности</p> <p>9.1. ГКХ рекомендован для лечения пациенткам с СКВ до зачатия и во весь период беременности (2/B).</p> <p>9.2. Женщинам с СКВ и риском резклампсии (особенно тем, у которых имеется волчаночный нефрит или положительные АФАТ) следует принимать низкие дозы аспирина (2/C). У женщин с СКВ-ассоциированным или первичным АФС рекомендуется комбинированное лечение низкими дозами аспирина и гепарином для снижения риска отрицательных исходов беременности (1/A).</p> <p>9.3. Следует предложить добавки с кальцием, витамином D и фолиевой кислотой, как и для большей общей популяции (-/D). Следует проводить измерение уровня витамина D крови после того, как беременность подтвердилась (-/D).</p>	9,8 (0,4)	10 (0)
<p>10. Менопауза и гормонозаместительная терапия</p> <p>ГЗТ может использоваться для лечения тяжелых вазомоторных менопаузальных проявлений у женщин со стабильной/неактивной СКВ и отрицательными АФАТ (1/A). Применение ГЗТ у пациенток с положительными АФАТ должно быть тщательно обдумано с учетом риска тромбозов и кардиоваскулярных заболеваний (-/D).</p>	9,6 (0,6)	10 (0)
<p>11. Скрининг злокачественных новообразований</p> <p>Женщины с СКВ и/или АФС должны проходить скрининг на предмет злокачественных новообразований, как и в общей популяции (-/D). С повышенным вниманием следует наблюдать за женщинами с СКВ, особенно подвергавшихся воздействию иммуносупрессивных препаратов и имеющих высокий риск предракового поражения шейки матки (2/B).</p>	9,8 (0,4)	10 (1)
<p>12. ВПЧ вакцинация</p> <p>Следует обсуждать проведение иммунизации против ВПЧ у женщин со стабильной/неактивной СКВ и/или АФС (3/D).</p>	9,2 (1,6)	10 (1)

Примечания: для каждого положения или пункта указаны уровень доказательности (от 1 до 3) и класс рекомендаций (от А до D).

В столбцах, расположенных справа, приведен уровень согласия (УС) среди экспертов, выраженный как среднее значение (SD) и медиана (IQR) УС. Индекс 10 отражает максимальный УС.

Сохранения: СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; АФАТ – антифосфолипидные антитела; АД – артериальное давление; ГКХ – гидроксихлорохин; ВМС – внутриматочное средство; ГЗТ – гормонозаместительная терапия; ВПЧ – вирус папилломы человека.

Безопасность использования комбинированных (эстроген с прогестином) и прогестиновых пероральных контрацептивов для пациенток с неактивной или стабильной активной СКВ и без АФАТ была продемонстрирована в рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) [14]. Женщинам с АФАТ при наличии или отсутствии установленного АФС следует воздерживаться от контрацепции комбинированными гормональными средствами (пероральные контрацептивы, вагинальные кольца, трансдермальные пластыри). Применение комбинированных контрацептивов молодыми женщинами с инфарктом миокарда или ишемическим инсультом и положительным волчаночным антикоагулянтном повышает риск артериальных осложнений [15].

У пациенток, получающих адекватную антикоагулянтную терапию и имеющих уровень АФАТ низкого риска, может обсуждаться назначение эстрогенов в связи с постоянными гинекологическими заболеваниями при отсутствии возможности альтернативного лечения. В таких случаях применимы препараты, содержащие только прогестин (пероральные контрацептивы, подкожные депо-инъекции), хотя их назначение должно быть обосновано с учетом риска развития тромбоза. Экстренная контрацепция прогестином не противопоказана пациенткам с СКВ и/или АФС.

Факторы риска снижения фертильности

Оценка функции фертильности больных с СКВ и/или АФС была проведена лишь в немногих исследованиях посредством измерения уровней гормонов (включая антимюллеров гормон) или подсчета антральных фолликулов ультразвуковым способом. В итоге, не получено конкретных доказательств, что заболевание как таковое снижает фертильность [16, 17].

Однако активное заболевание, особенно при наличии волчаночного гломерулонефрита и использование иммуносупрессивной терапии могут отрицательно воздействовать на детородную функцию. Алкилирующие цитостатики, такие как циклофосфан (ЦФ), могут вызвать нарушения менструального цикла и преждевременную овариальную недостаточность (ПОН), которая зависит от возраста больной и дозы применяемого препарата.

Как с женщинами общей популяции, так и с больными СКВ и/или АФС следует проводить консультации по вопросам репродуктивной функции, особенно с учетом отрицательного влияния увеличения возраста (общая тенденция к отсрочке деторождения) и особенностей образа жизни (ку-

рение, употребление алкоголя). При течении заболевания, не представляющем угрозы для жизни, лечение алкилирующими агентами должно проводиться с оценкой риска дисфункции яичников, хотя при этом следует отдавать предпочтение менее гонадотоксичным схемам терапии [18]. При наличии множественных факторов риска нарушения фертильности целесообразно оценить овариальный резерв у пациенток с СКВ в более молодом возрасте, по сравнению с рекомендациями для населения в целом.

Сохранение фертильности

Имеются ограниченные сведения о методах сохранения фертильности у женщин с СКВ с сохраненной менструацией, которым требуется лечение алкилирующими цитостатиками. Возможности криоконсервации ткани яичника или ооцитов/эмбрионов недостаточно изучены [19]. Для выполнения этих методов необходимо наличие специализированных центров, доступность которых может быть ограничена для существенного числа больных.

Наиболее широко изученным средством профилактики ПОН у пациенток с СКВ является аналог гонадотропин-релизинг гормонов (ГТ-РГ) с хорошим профилем безопасности и эффективности (ОР 0,12). ГТ-РГ эффективны у пациенток с онкологическими заболеваниями [20] и, вероятно, защищают от ПОН, однако данные о последующих беременностях у пациенток с СКВ пока отсутствуют.

Эти гормоны могут вызывать симптомы, имитирующие менопаузу, которые полностью обратимы после окончания лечения. Имеется исследование, проведенное среди пациенток <21 год с дебютом СКВ в детском возрасте, результаты которого предполагают, что ГТ-РГ следует назначать за 22 дня до того, как терапия ЦФ начата или продолжена. Рекомендуется начинать введение ГТ-РГ до или одновременно с началом применения алкилирующего препарата.

Методы вспомогательного оплодотворения

В результате обсервационных исследований получены доказательства эффективности и безопасности МВО (терапия стимуляции овуляции и экстракорпоральное оплодотворение) у женщин с СКВ и/или АФС [21]. Эффективность МВО, выраженная в значениях коэффициента успешной беременности, у таких больных сопоставима с женщинами общей популяции (до 30%).

Искусственное оплодотворение, как правило, является безопасной процедурой, если у паци-

ентки заболевание находятся в неактивной фазе, а при наличии АФАТ проводится соответствующее антитромботическое лечение. Хотя сложно разработать единый протокол, в настоящее время рекомендованы некоторые общие меры профилактики у женщин с АФАТ, проходящих стимуляцию яичников. Таким пациенткам следует назначать варианты антитромботической терапии во время беременности в соответствии с индивидуальным профилем риска, включая низкие дозы аспирина (НДА), низкомолекулярный гепарин (НМГ) и антикоагулянтные препараты в профилактической или лечебной дозировке. Прием НДА следует прекратить за три дня до извлечения яйцеклетки и возобновить его на следующий день. Пациентки, принимающие НМГ, должны прекратить его, по крайней мере, за 12 часов до процедуры и возобновить в тот же день, если нет кровотечения. Больные с положительными АФАТ, не принимавшие НДА в период стимуляции яичников, должны начать прием аспирина в день трансплантации эмбриона, обычно в сочетании с НМГ, который следует продолжить во время беременности.

Можно избежать синдрома гиперстимуляции яичников с помощью более мягкой гормональной стимуляции или выполнения протокола введения антагониста ГТ-РГ [22]. Использование метода «естественного цикла» представляет дополнительный вариант, хотя и ассоциированный с более низкой частотой индуцированной беременности. Протокол индукции МВО должен быть адаптирован к конкретной пациентке, принимая во внимание соотношение безопасности и эффективности процедуры.

Предсказательные биомаркеры оценки активности материнской СКВ у беременных

Активная СКВ в течение беременности, оцениваемая согласно достоверным показателям активности заболевания и/или общей оценки врача, связана с повышенным риском осложнений у матери и/или плода. Индексы активности СКВ, специфичные для беременности, были разработаны и подтверждены с учетом их чувствительности в обнаружении изменения активности заболевания и диагностики обострений [23]. Врачи должны быть осведомлены о физиологических изменениях при беременности, которые могут имитировать симптомы и признаки СКВ.

Степень активности поражения почек коррелирует с неблагоприятными исходами гестации и должна мониторироваться с помощью измерения уровней экскреции белка с мочой, анализа осадка мочи (гломерулярной гематурии, цилиндрурии) и уровня сывороточного

креатинина/скорости клубочковой фильтрации [24]. Серологические маркеры используются для мониторинга активности СКВ и дифференциации обострения болезни (снижение уровней С3/С4 в сыворотке даже в пределах нормальных значений и/или увеличение титров антител к двуспиральной ДНК) и преэклампсии. Незначительное увеличение уровня сывороточного С3 от начала беременности до второго или третьего триместра [25], также как и признаки серологической активности, особенно в контексте клинической активности СКВ, связаны с повышенным риском смерти плода, задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) и преждевременных родов [25, 26].

Мониторинг беременности

Беременные женщины с СКВ и/или АФС должны наблюдаться в соответствии с местными протоколами, применяемыми для ведения беременности с высоким риском развития гипертонических расстройств и/или плацентарной недостаточности, корректируя частоту и методику наблюдения за плодом в соответствии с его состоянием и матери (табл. 2). Наблюдение за плодом, основанное на биометрических и доплеровских данных в течение третьего триместра, и, в особенности, разграничение ранней и поздней ЗВУР, помогает лучше подобрать срок родоразрешения и снизить перинатальную заболеваемость и смертность [27, 28].

Для выявления нарушений беременности, связанных с плацентарной недостаточностью, таких как преэклампсия и ЗВУР, доплеровское исследование пупочной и маточной артерий на 20-24 нед. имеет хорошую отрицательную, но незначительную положительную предсказательную ценность (особенно при отсутствии биометрических признаков ЗВУР в конце беременности). Выбранный метод (вагинальный или кесарево сечение) и сроки родоразрешения зависят от состояния матери (гипертонические расстройства, антикоагулянтный статус) и плода.

Показано также проведение эхокардиографии плода, если есть подозрение на фетальную аритмию или миокардит, особенно при выявлении материнских анти-Ro/SSA или анти-La/SSB-антител. Другие тесты могут определять скрытые признаки врожденной блокады сердца (ВБС), но в настоящее время их не рекомендуют проводить в качестве стандартной процедуры (электрокардиография с холтеровским мониторингом, магнитокардиография, импульсно-волновая доплерография, внутриутробная кинетокардиограмма) [29].

Таблица 2. Рекомендуемое ультразвуковое наблюдение плода у беременных с СКВ и/или АФС

Ультразвуковое наблюдение	Время	Примечание
Стандартный ультразвуковой скрининг	Первый триместр (11-14 нед. беременности)	
	Второй триместр (желательно на 20-24 нед. беременности)	с доплеровским режимом
Дополнительное наблюдение за плодом	В третьем триместре ежемесячно	Допплерография пупочной артерии, маточных артерий, венозного протока и средней мозговой артерии (особенно у плода с ранней задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), т.е. до 34 нед. беременности). В случае поздней ЗВУР (диагностированной после 34 нед.), сниженного прироста абдоминальной окружности и/или пониженного цереброплацентарного соотношения при доплеровском исследовании выявлялись плоды с более высоким риском неблагоприятного перинатального исхода (для этого недостаточно только данных доплерографии пупочной артерии).

При ВБС, связанной с анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB антителами, частота рецидива составляет 16% у женщин, имеющих ребенка с этой аномалией; поэтому с 16 нед. рекомендуется проводить серийные эхокардиограммы плода еженедельно [29].

Учитывая низкий риск ВБС без ранее зарегистрированной аномалии (0,7-2%), пока не ясно, является ли экономически оправданным интенсивный мониторинг (раз в неделю или раз в две недели в срок между 16 и 26 нед. гестации и реже в дальнейшем) в общей популяции женщин, имеющих анти-Ro/La-антитела.

Кроме того, не получено доказательств об эффективности протоколов, разработанных для профилактики или лечения полной ВБС [30]. Не была доказана и эффективность материнских фторсодержащих стероидов на больших массивах больных [31], несмотря на ранние сообщения о благоприятном влиянии в случаях неполной ВБС, кардиомиопатии, эндокардиального фиброэластоза и водянке плода [30].

Учитывая возможность развития побочных эффектов у матери и плода в результате применения фторсодержащих стероидов, благоприятный эффект терапии для плода с ВБС должен быть стратифицирован в соответствии с имеющимися факторами риска неблагоприятного исхода [30]. Несмотря на недоказанную пользу, существующая практика интенсивного наблюдения с целью раннего выявления ВБС у женщин с положительными анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB

антителами и не имеющих детей, пораженных пороком, не связана с каким-либо риском и хорошо воспринимается матерями [32].

Препараты для профилактики и лечения обострений СКВ во время беременности

Результаты проведенных исследований, включая РКИ [13], подтверждают эффективность ГКХ в контроле активности заболевания и предотвращении обострений на протяжении беременности. Данные неконтролируемых исследований предполагают приемлемым соотношение пользы/риска глюкокортикоидов, применяемых перорально, азатиоприна и ингибиторов кальциневрина (циклоsporин А, такролимус) в контроле активности СКВ при беременности. При обострениях средней и тяжелой степени могут быть рассмотрены дополнительные методы лечения, такие как высокие дозы глюкокортикоидов (включая в/в пульс-терапию), внутривенно вводимый иммуноглобулин и плазмаферез, который может быть также использован при рефрактерном нефротическом синдроме. ЦФ не должен назначаться в течение первого триместра в связи с риском потери плода (ОШ 25,5), поэтому препарат следует использовать только для лечения жизнеугрожающих или рефрактерных проявлений СКВ в течение второго или третьего триместра. Имеющихся данных недостаточно для оценки риска использования белимумаба у беременных [33], поэтому этот препарат не должен применяться до тех пор, пока предполагаемая польза от терапии не

перевесит риск для плода. Следует воздержаться от применения микофеноловой кислоты, метотрексата и лефлуномида в связи с существующим или возможным тератогенным действием [34]. С этой целью группа экспертов разработала рекомендации по использованию антиревматических средств до и во время беременности, а также лактации [35].

Дополнительное лечение во время беременности

Применение ГКХ рекомендовано женщинам с СКВ в период, предшествующий зачатию, а также в течение всей беременности [13]. Считается, что этот препарат благоприятно влияет на течение заболевания во время беременности у больных АФС [36], однако к настоящему времени пока недостаточно данных, чтобы рекомендовать его для рутинного использования у этих пациенток. ГКХ может снижать вероятность развития ВБС у плодов подверженных воздействию материнских анти-Ro/SSA антител, особенно у матерей, ранее имевших ребенка с этой патологией.

В некоторых исследованиях продемонстрирована протективная роль НДА для предупреждения преждевременных родов и тяжелой преэклампсии у пациенток, не страдающих аутоиммунными заболеваниями [37, 38]. Соответственно, у женщин с СКВ с высоким риском преэклампсии, включая пациенток с волчаночным нефритом или положительными АФАТ, назначение НДА обосновано с расчетом на благоприятных эффект, особенно в период до зачатия или в срок не позже 16 нед. гестации [37, 38].

У женщин с диагностированным акушерским АФС рекомендована комбинированная терапия НДА и гепарином для снижения риска неблагоприятных исходов беременности. В проведенных РКИ отмечены статистически значимые результаты только при применении нефракционированного гепарина. Однако, НМГ предпочтительны по практическим соображениям, продемонстрировав сравнимую эффективность в проспективных исследованиях [39]. Более того, полагают, что для пациенток с положительными АФАТ, но без клинических проявлений АФС, целесообразно назначение комбинированной терапии, если больные рассматриваются как имеющие умеренный или высокий риск осложнений со стороны матери и/или плода.

К тому же, могут обсуждаться другие схемы приема препаратов, такие как преднизолон 10 мг/сут. в первом триместре, внутривенно вводимый иммуноглобулин или плаз-

маферез для отдельных пациенток с АФС (больные с рефрактерным к терапии акушерским АФС, с тромбозом в анамнезе или новыми цереброваскулярными событиями, а также лица с троекратно положительными анализами на АФАТ) [36, 40].

Пациенткам с СКВ и/или АФС следует предлагать дополнительную терапию препаратами, содержащих кальций, витамин D и фолиевую кислоту с особым вниманием к больным, имеющих низкие уровни циркулирующего 25-ОН витамина D в первом триместре гестации и получающих глюкокортикоиды и/или гепарин в связи с их неблагоприятным воздействием на костную ткань.

Менопауза и гормонозаместительная терапия

У отдельных больных СКВ в РКИ были продемонстрированы эффективность и безопасность гормонозаместительной терапии (ГЗТ, эстроген с прогестинем) [41]. Положительный эффект был отмечен, главным образом, при лечении вазомоторных и других симптомов гипоестрогеннизма. Не было обнаружено существенно повышенного риска возникновения тяжелых обострений СКВ в течение 12-24 мес. ГЗТ, хотя отмечено умеренное увеличение обострений легкой и умеренной степени тяжести. Не было также выявлено повышения риска тромбоза и сердечно-сосудистых осложнений, хотя в одном РКИ были обследованы только пациентки без АФАТ и предшествующих заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы, а в другом не представлен антифосфолипидный профиль [14]. Результаты двух когортных исследований с долгосрочным наблюдением не выявили существенно увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений во время ГЗТ. Следовательно, ГЗТ должна быть предусмотрена для лечения пациенток с тяжелыми вазомоторными симптомами менопаузы предпочтительно у женщин со стабильной/неактивной СКВ и отрицательными АФАТ. У пациенток с положительными АФАТ использовать ГЗТ следует после тщательной оценки риска развития тромбоза и сердечно-сосудистых осложнений. Если симптомы менопаузы обосновывают применение ГЗТ, ее разумно начинать как можно раньше, чтобы усилить дополнительный эффект защиты костной ткани [42]. Пока неизвестна оптимальная продолжительность ГЗТ у пациенток с СКВ и/или АФС, но считается целесообразным проведение лечения максимально короткими курсами [43].

Скрининг злокачественных новообразований

У больных СКВ не выявлен повышенный риск развития рака молочной железы, яичников и эндометрия по сравнению с общей популяцией [44] и, следовательно, наблюдение за пациентками должно проводиться согласно имеющимся протоколам скрининга населения на предмет этих злокачественных новообразований. С другой стороны, женщины с СКВ подвержены более высокому риску дисплазии шейки матки (но не рака шейки матки) [45, 46], рака влагалища и вульвы, что вероятно связано с вирусом папилломы человека (ВПЧ).

Женщины с СКВ, принимающие иммуносупрессивные препараты, в частности ЦФ, подвержены большому риску дисплазии шейки матки [47]. Исследования мазков Папаниколау должны проводиться раз в год у пациенток с тяжелой иммуносупрессией или в соответствии с местной программой скрининга у пациенток с низким уровнем риска. Подгруппы женщин с СКВ (европеоидной расы, молодого возраста, более низкого образования, СКВ с тяжелыми осложнениями) имеют риск недобросовестного соблюдения программ по скринингу.

ВПЧ-вакцинация

В настоящее время ВПЧ-вакцинация предлагается подросткам женского и мужского пола для предотвращения развития предраковых состояний, рака шейки матки и области гениталий. Имеются сообщения о венозных тромбозомболических осложнениях, связанных с квадριвалентной вакциной против ВПЧ. Однако из 31 случая (0,2/100 000 доз вакцины) с задокументированными тромбозомболическими осложнениями, 90% имели известный фактор риска для тромбозомболических эпизодов, включая АФС в двух случаях [48].

Перспективные исследования продемонстрировали эффективность и безопасность вакцинации против ВПЧ у пациенток с СКВ [49], хотя уровни сероконверсии могут быть ниже у пациенток, получающих стероиды и иммуносупрессивные препараты. Сообщалось о нескольких случаях обострения тяжелой СКВ или о внезапном начале заболевания после вакцинации против ВПЧ [50, 51]. В соответствии с рекомендациями EULAR [52], следует предлагать вакцинацию против ВПЧ молодым женщинам со стабильной/неактивной СКВ и/или АФС, согласно местным протоколам и с особой осторожностью у лиц с высоким уровнем АФАТ.

Вывод

Таким образом, главные мероприятия по ведению больных СКВ и/или АФС, связанные с вопросами репродуктивной функции женщин, включают следующие.

Репродуктивные проблемы имеют перво-степенное значение для женщин с СКВ и/или АФС. Такие больные должны регулярно проходить медицинское обследование.

Консультации до зачатия и стратификация риска являются главными мероприятиями для предотвращения нежелательных осложнений во время беременности.

Использование гормональной контрацепции или заместительной терапии возможно, но эти меры следует взвесить в отношении индивидуального риска тромбоза.

При консультации по поводу образа жизни и выбора лечения следует напомнить о сохранении фертильности (отсроченного материнства). Необходимы достоверные протоколы для методики искусственного оплодотворения у пациенток с СКВ и/или АФС.

Следует расширить использование предсказательных биомаркеров активности основного заболевания матери во время беременности с особым вниманием на прогнозирование преэклампсии.

Мониторинг беременности у женщин с СКВ и/или АФС должен быть нацелен на выявление плацентарной недостаточности с ограничением роста плода с целью определения наилучших сроков родоразрешения и снижения риска перинатальной заболеваемости и смертности.

Необходимо выяснить соотношение «затрат–к–эффективности» интенсивного наблюдения с помощью эхокардиографии плода у пациенток с положительными анти-Ro/SSA и анти-La/SSB антителами и не имевших предшествующего ребенка с врожденной блокадой сердца.

Гидроксихлорохин во время беременности снижает риск обострений СКВ и неблагоприятного акушерского исхода. Необходимы дополнительные данные о его преимуществах у беременных с АФС.

Следует информировать больных о преимуществах наблюдения за раком и профилактики гинекологических злокачественных новообразований.

Список литературы

1. Дядык А.И., Багрий А.Э. Системная красная волчанка. Донецк, КП «Регион», 2003, 464 с.
2. Кошелева Н.М., Хузмиева С.И., Алекберова З.С. Системная красная волчанка и беременность // Научно-практическая ревматология. 2005. №5. С. 55-58.

3. Федорова Е.В., Ванько Л.В., Клименченко Н.И. Беременность у женщин с системной красной волчанкой // *Акушерство и гинекология*. 2014. №3. С. 9-15.
4. Østensen M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004. Vol. 18. P. 219-232.
5. Women's health and fertility, family planning and pregnancy in immune-mediated rheumatic diseases: a report from a south-eastern European Expert Meeting / Ntali S. [et al.] // *Clin Exp Rheumatol*. 2014. Vol. 32. P. 959-968.
6. Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: the management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases / Kavanaugh A. [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015. Vol. 67. P. 313-325.
7. State of the art: reproduction and pregnancy in rheumatic diseases / Østensen M. [et al.] // *Autoimmun Rev*. 2015. Vol. 14. P. 376-386.
8. Лула А.М., Трофимов Е.А., Лула В.А. Системная красная волчанка: особенности и течения у беременных и варианты терапии // *Современная ревматология* 2015. №9 (3). С. 43-47.
9. 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 / Andreoli L. [et al.] // *Ann Rheum Dis*. 2017. Vol. 76. P. 476-485.
10. The effects of lupus and antiphospholipid antibody syndrome on foetal outcomes / Nalli C. [et al.] // *Lupus*. 2014. Vol. 23. P. 507-517.
11. Children born to SLE and APS mothers / Nalli C. [et al.] // *Lupus*. 2014. Vol. 23. P. 1246-1248.
12. Second pregnancy outcomes for women with systemic lupus erythematosus / Shand A. [et al.] // *Ann Rheum Dis*. 2013. Vol. 72. P. 547-551.
13. Hydroxychloroquine and pregnancy on lupus flares in Korean patients with systemic lupus erythematosus / Koh J. [et al.] // *Lupus*. 2015. Vol. 24. P. 210-217.
14. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus / Petri M. [et al.] // *N Engl J Med*. 2005. Vol. 353. P. 2550-2558.
15. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study / Urbanus R. [et al.] // *Lancet Neurol*. 2009. Vol. 8. P. 998-1005.
16. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / Clowse M. [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012. Vol. 64. P. 668-674.
17. Anti-Müllerian hormone in reproductive age women with systemic lupus erythematosus / Velarde-Ochoa Mdel C. [et al.] // *Rheumatol Clin*. 2015. Vol. 11. P. 78-82.
18. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide / Houssiau F. [et al.] // *Ann Rheum Dis*. 2010. Vol. 69. P. 61-64.
19. Fertility preservation methods in young women with systemic lupus erythematosus prior to cytotoxic therapy: experiences from the FertiPROTEKT network / Henes M. [et al.] // *Lupus*. 2012. Vol. 21. P. 953-958.
20. Blumenfeld Z, Zur H, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist cotreatment during chemotherapy may increase pregnancy rate in survivors // *Oncologist*. 2015. Vol. 20. P. 1283-1289.
21. In vitro fertilization and systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome: an update / Orquevaux P. [et al.] // *Rev Med Interne*. 2015. Vol. 36. P. 154-158.
22. Bellver J, Pellicer A. Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome // *Fertil Steril*. 2009. Vol. 92. P. 1803-1810.
23. The BILAG2004-Pregnancy index is reliable for assessment of disease activity in pregnant SLE patients / Yee C. [et al.] // *Rheumatology (Oxford)* 2012. Vol. 51. P. 1877-1880.
24. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis / Bramham K. [et al.] // *J Rheumatol*. 2011. Vol. 38. P. 1906-1913.
25. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study / Buyon J. [et al.] // *Ann Intern Med*. 2015. Vol. 163. P. 153-163.
26. Clowse ME, Magder LS, Petri M. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus // *J Rheumatol*. 2011. Vol. 38. P. 1012-1016.
27. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Vol. 11.
28. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study / Sovio U. [et al.] // *Lancet*. 2015. Vol. 386. P. 2089-2097.
29. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block / Brito-Zerón P. [et al.] // *Nat Rev Rheumatol*. 2015. Vol. 11. P. 301-312.
30. Prevention and treatment in utero of autoimmune-associated congenital heart block / Saxena A. [et al.] // *Cardiol Rev*. 2014. Vol. 22. P. 263-267.
31. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus / Izmirly P. [et al.] // *Circulation*. 2011. Vol. 124. P. 1927-1935.
32. Ro/SSA autoantibody-positive pregnancy: reactions to serial fetal Doppler echocardiographic surveillance / Tingström J. [et al.] // *Lupus*. 2015. Vol. 24. P. 1540-1545.
33. Danve A, Perry L, Deodhar A. Use of belimumab throughout pregnancy to treat active systemic lupus erythematosus: a case report // *Semin Arthritis Rheum*. 2014. Vol. 44. P. 195-197.
34. Østensen M, Förger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? // *Curr Opin Pharmacol*. 2013. Vol. 13. P. 470-475.
35. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation / Götestam Skorpen C. [et al.] // *Ann Rheum Dis*. 2016. Vol. 75. P. 795-810.
36. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies / Sciascia S. [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. 2016. Vol. 214. P. 273.e1- 273.e8.

37. ViEarly administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / Roberge S. [et al.] // *Fetal Diagn Ther.* 2012. Vol. 31. P. 141-146.
38. The medical management of antiphospholipid syndrome in pregnancy: a meta-analysis / Wu C. [et al.] // *Obstet Gynecol.* 2014. Vol. 123(Suppl 1). P. 178s-179s.
39. Enoxaparin versus unfractionated heparin in the management of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome / Fouda U. [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* 2011. Vol. 112. P. 211-215.
40. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicentre retrospective study / Ruffatti A. [et al.] // *Thromb Haemost.* 2014. Vol. 112. P. 727-735.
41. Efficacy of estrogen plus progestin on menopausal symptoms in women with systemic lupus erythematosus: a randomized, double-blind, controlled trial / Cravioto M. [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011. Vol. 63. P. 1654-1663.
42. Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM. The pathophysiology and treatment of osteoporosis // *Clin Ther.* 2015. Vol. 37. P. 1837-1850.
43. Sarri G, Davies M, Lumsden MA. Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance // *BMJ.* 2015. Vol. 351. P. h5746.
44. Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study / Bernatsky S. [et al.] // *J Autoimmun.* 2013. Vol. 42. P. 130-135.
45. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of the literature / Zard E. [et al.] // *Autoimmun Rev.* 2014. Vol. 13. P. 730-735.
46. High incidence of potentially virus-induced malignancies in systemic lupus erythematosus: a long-term follow-up study in a Danish cohort / Dreyer L. [et al.] // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. P. 3032-3037.
47. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide / Ognenovski V. [et al.] // *J Rheumatol.* 2004. Vol. 31. P. 1763-1767.
48. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine / Slade B. [et al.] // *JAMA.* 2009. Vol. 302. P. 750-757.
49. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study / Mok C. [et al.] // *Ann Rheum Dis.* 2013. Vol. 72. P. 659-664.
50. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus / Gatto M. [et al.] // *Clin Rheumatol.* 2013. Vol. 32. P. 1301-1307.
51. The safety of human papilloma virus-blockers and the risk of triggering autoimmune diseases / Baker B. [et al.] // *Expert Opin Drug Saf.* 2015. Vol. 14. P. 1387-1394.
52. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases / van Assen S. [et al.] // *Ann Rheum Dis.* 2011. Vol. 70. P. 414-422.

01.09.2017

VATUTIN N.T.^{1,2}, TARADIN G.G.^{1,2}, KANISHEVA I.V.¹¹ Donetsk National Medical University named after M. Gorky² Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak

**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**

SUMMARY. The recommendations of the experts of the European League against Rheumatism, directed upon the problems related with various issues of fertility in women affected by systemic lupus erythematosus (SLE) and/or antiphospholipid syndrome (APS), are given in the review. Special attention is paid to the importance of preconception counseling with the assessment of risk factors associated with adverse maternal and fetal outcomes and also relevancy of consideration of the contraceptive measures. The fertility assessment of patients with SLE and/or APL is recommended consistent with frequent use of the immunosuppressive therapy that may be associated with ovarian dysfunction. Besides the assisted reproduction techniques and methods of preservation of fertility in SLE women who need treatment with cytostatic drugs and use of gonadotropin-releasing hormone analogues are discussed. Special attention is paid to assessment of disease activity at the background of physiological changes during pregnancy (biomarkers of renal involvement, serological markers of the SLE activity and differentiation of disease flares) with consideration of the increased risk of maternal and/or fetal complications. Recommendations on the monitoring of SLE and/or APS women in gestation are given according to local protocols used to manage pregnancy with a high risk of hypertensive complications and/or placental insufficiency. The effectiveness and safety of drugs used for prevention and treatment of SLE flares during pregnancy (in particular, hydroxychloroquine, glucocorticoids, belimumab, mycophenolic acid, methotrexate, etc.) are discussed. Information about relevancy and indications for adjunct treatment, particularly, low-dose aspirin, low molecular weight heparin is presented. Recommendations on management of patients during menopause with the use of hormone replacement therapy, screening for malignancies and preventing the disease caused by the human papillomavirus are given.

Key words: systemic lupus erythematosus; antiphospholipid syndrome; pregnancy; family planning; contraception; assisted reproduction techniques; fertility; EULAR; recommendations; treatment; prophylaxis; menopause.