

Rekomendacje postępowania położniczego oraz zasad współpracy reumatologiczno-położniczej u chorych na układowe choroby tkanki łącznej

Recommendations for obstetric management and principles of cooperation between rheumatologists and obstetricians in systemic connective tissue disease patients

Justyna Teliga-Czajkowska¹, Krzysztof Czajkowski², Maria Majdan³, Marzena Olesińska⁴, Joanna Szymkiewicz-Dangel², Lidia Ostanek⁵, Mariola Kosowicz⁶, Piotr Wiland⁷

¹Zakład Dydaktyki Ginekologiczno-Położniczej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny, Lublin

⁴Klinika Chorób Tkanki Łącznej, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Warszawa

⁵Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

⁶Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

⁷Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

¹Faculty of Obstetrics and Gynaecology of Warsaw Medical University

²2nd Faculty and Clinic of Obstetrics and Gynaecology of Warsaw Medical University

³Faculty and Clinic of Rheumatology and Systemic Connective Tissue Diseases, Lublin Medical University

⁴Clinic of Connective Tissue Diseases, Institute of Rheumatology, Warsaw

⁵Clinic of Rheumatology and Internal Diseases, Pomeranian Medical University, Szczecin

⁶Oncology Centre – Maria Skłodowska-Curie Institute, Warsaw

⁷Faculty and Clinic of Rheumatology and Internal Diseases, Wrocław Medical University

Słowa kluczowe: układowe choroby tkanki łącznej, rekomendacje, ciąża, antykoncepcja.

Key words: systemic connective tissue diseases, recommendations, pregnancy, contraception.

Streszczenie

Układowe choroby tkanki łącznej, a szczególnie reumatoidalne zapalenie stawów i toczeń rumieniowaty układowy, często występują u kobiet w wieku reprodukcyjnym. Znany jest istotny wpływ tych chorób na przebieg ciąży i odwrotnie – przebieg układowych chorób tkanki łącznej może być modyfikowany przez ciążę. Ryzyko wystąpienia poważnych powikłań ciąży i niepowodzeń położniczych znacznie się zwiększa w tej grupie chorób. U podstaw sukcesu położniczego, którym jest urodzenie zdrowego dziecka i brak wpływu ciąży na przebieg choroby autoimmunizacyjnej, leży współpraca reumatologów z położnikami w celu zaplanowania

Summary

Systemic connective tissue diseases, notably rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, frequently affect women of reproductive age. The significant impact of the diseases on the course of pregnancy is well established, and vice versa – the course of systemic connective tissue diseases may be affected by pregnancy. The risk of developing serious pregnancy complications and obstetric failures is markedly higher in the mentioned disease group. The foundation of obstetric success, i.e. giving birth to a healthy child and pregnancy having no effect on the course of a given autoimmune disease, is cooperation between rheumatol-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Justyna Teliga-Czajkowska, Szpital Kliniczny im. Księżnej Anny Mazowieckiej, ul. Karowa 2, 00-315 Warszawa, tel. +48 22 596 64 21, faks +48 22 596 64 87, e-mail: jtckcac@gmail.com

Praca wpłynęła: 10.02.2014 r.

prokreacji w optymalnym okresie oraz odpowiedniego monitorowania przebiegu ciąży. W artykule przedstawiono zalecenia dotyczące postępowania antykoncepcyjnego, nadzoru położniczego oraz monitorowania dobrostanu płodu z punktu widzenia lekarza położnika.

Wstęp

Choroby autoimmunizacyjne, do których należą układowe choroby tkanki łącznej (UChTŁ), znacznie częściej występują u kobiet w wieku reprodukcyjnym – grupa ta stanowi 70% wszystkich chorujących [1]. Zarówno na modelu zwierzęcym, jak i na ludziach udowodniono istotną rolę hormonów płciowych w modulacji odpowiedzi autoimmunizacyjnej, przy czym estrogeny przyspieszają rozwój choroby podstawowej, a androgeny działają protekcyjnie [1, 2]. Związane z ciążą zmiany wydzielania hormonów płciowych mogą wpływać na przebieg choroby autoimmunizacyjnej. Efekt ciąży jest różny w zależności od charakteru zaburzeń odpowiedzi immunologicznej – komórkowej czy humoralnej. W chorobach, w których u podłoża występują zmiany odpowiedzi komórkowej, np. reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz stwardnienie rozsiane (SM), na ogół obserwuje się w ciąży remisję, natomiast w jednostkach chorobowych związanych z produkcją autoprzeciwciał, np. toczeń rumieniowaty układowy (TRU) czy choroba Gravesa-Basedowa, widoczna jest tendencja do zaostrzeń. Istotne jest więc, aby położnik dysponował wiedzą na temat podstawowych chorób autoimmunizacyjnych, w jaki sposób wpływają one na przebieg ciąży, jak ciąża oddziałuje na chorobę podstawową oraz jakie powikłania położnicze mogą zagrażać matce i płodowi.

Planowanie ciąży u chorych na układowe choroby tkanki łącznej

Do układowych chorób tkanki łącznej, w których występuje najwięcej problemów związanych z modyfikacją terapii w związku z planowaniem ciąży, należą TRU i RZS. Planowanie ciąży powinno nastąpić w okresie co najmniej półrocznej remisji lub stabilizacji UChTŁ i przy optymalizacji leczenia z uwagi na embriotoksyczność. Opieka przedkoncepcyjna wymaga ścisłej współpracy reumatologiczno-położniczej. W przypadku konieczności odroczenia planów prokreacyjnych należy stosować skuteczną antykoncepcję (tab. I). Bezpieczne dla wszystkich pacjentek chorych na UChTŁ metody zapobiegania ciąży to (uszeregowane wg częstości stosowania, a nie bezpieczeństwa): metody barierowe (prezerwatywa, kapłurek, diafragma z kremami plemnikobójczymi lub bez nich), wkładka wewnątrzmaciczna (*intra uterine device* – IUD) i preparaty progesteronowe (tylko niskodawkowe, zawierające progestageny II generacji).

ogists and obstetricians so as to plan procreation at an optimal period and provide accurate pregnancy monitoring. The article delineates recommendations relating to contraception management, obstetric supervision and fetus wellbeing monitoring, from the point of view of the obstetrician.

Introduction

Autoimmune diseases, among them connective tissue diseases (CTD), are significantly more prevalent in women of reproductive age than in any other age group – they represent 70% of all of those affected [1]. The significant role of sex hormones in autoimmune response modulation has been confirmed in both animal and human models. It has been found that oestrogens increase progression of the underlying disease, while androgens display protective qualities [1, 2]. Pregnancy-related change in hormone secretion may affect the course of an autoimmune disorder. The effect of pregnancy may vary, subject to the nature of immune response disorders, both cellular and humoral. In diseases such as rheumatoid arthritis (RA) or multiple sclerosis (MS), which are based on changes in the cellular response, we usually observe disease remission, whereas in disorders related to antibody production, e.g. systemic lupus erythematosus (SLE) or Graves-Basedow disease, the conditions tend to deteriorate. Therefore, it is vital that the obstetrician is competent in the field of basic autoimmune diseases, the way they affect pregnancy course, the way pregnancy impacts the underlying condition, and the type of obstetric complications which may jeopardise the mother and the fetus.

Pregnancy planning in systemic connective tissue disease patients

Amongst systemic connective tissue diseases with the highest rate of issues connected with therapy modification due to pregnancy planning are SLE and RA. Pregnancy planning should be performed after a minimum six-month CTD remission or stabilisation, and with an optimum treatment with regards to embryotoxicity. Pre-conception care requires close collaboration of the rheumatologist and the obstetrician. If procreation plans need to be postponed, effective contraception ought to be used (Table I). Safe birth control methods in all CTD female patients include (ordered by frequency of use, not safety): barrier methods (condom, cap, diaphragm with/without spermicides), intrauterine device (IUD), and progesterone preparations (low-dose only, composed of second generation progestagens).

Progestogen only preparations are available in numerous forms: as mini-pills for everyday use, progesto-

Tabela I. Wybór metody ochrony przed niepożądaną ciążą w grupie 97 aktywnych seksualnie chorych na toczeń rumieniowaty układowy [3]

Table I. Choice of birth control method in the group of 97 sexually active systemic lupus erythematosus patients [3]

Rodzaj metody / Type of method	Odsetek kobiet stosujących daną metodę /Rate of women using the method	Oczekiwany odsetek niepożądanych ciąż w ciągu roku / Expected rate of undesirable pregnancies in a year
prezerwatywa / condom	47	17
preparaty złożone estrogenowo-progestagenowe / combined oestrogen-progestogen contraceptives	24	9
stosunek przerywany / coitus interruptus	23	18
progestagen (wyłącznie) / progestogen (only)	7	5
metoda objawowo-termiczna / symptothermal method	6	25
wkładka wewnątrzmaciczna / intrauterine device	4	2

Preparaty zawierające wyłącznie progestageny występują w różnych formach: jako tabletki, tzw. *mini-pills* do codziennego przyjmowania, w postaci zastrzyków co 3 miesiące zawierających progestagen o przedłużonym działaniu, 5-letnich podskórnych implantów, wkładek wewnątrzmacicznych zawierających progestagen oraz tzw. antykoncepcji postkoitalnej (awaryjnej). Progestageny nie zwiększają aktywności immunologicznej choroby podstawowej, a ich stosowanie nie wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaostrzenia.

Ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowych podczas stosowania hormonalnych metod antykoncepcyjnych należy unikać preparatów złożonych zawierających estrogeny oraz progestagen III generacji, a także jednoskładnikowych zawierających wysokie dawki progestagenów [4]. U pacjentek ze stabilnym przebiegiem TRU, nawet z obecnymi przeciwciałami antyfosfolipidowymi (aPL), ale bez rozpoznanego zespołu antyfosfolipidowego (APS), dopuszcza się stosowanie preparatów złożonych estrogen + progestagen II generacji, mając jednak na uwadze średnie zwiększenie ryzyka zakrzepowego (*relative risk* – RR 1,4) [5–7].

W piśmiennictwie są sprzeczne doniesienia dotyczące związku między ujawnieniem się TRU a stosowaniem doustnej antykoncepcji hormonalnej. W badaniach *The Nurses' Health Study* stwierdzono zwiększone ryzyko (*odds ratio* – OR 1,9) rozwinięcia się TRU w grupie kobiet uprzednio przyjmujących doustną antykoncepcję hormonalną [7]. W innym badaniu porównującym 786 chorych na TRU z 7814 zdrowymi kobietami stwierdzono zwiększone ryzyko tocznia u kobiet stosujących doustną hormonalną antykoncepcję (RR 1,19 – dla osób kiedykolwiek stosujących, RR 1,54 – dla obecnie stosujących i RR 2,52 – dla kobiet, które dopiero zaczęły ją stosować) [8]. W innym badaniu obejmującym prawie 200 kobiet z TRU nie

gen injections (sustained-release) administered every 3 months, subcutaneous 5-year implants, progestogen intrauterine devices, and post-coital contraception (the so-called emergency contraception). Progestogens do not trigger an immune response of the underlying condition, and their use is not associated with the risk of disease flare, either.

Due to an elevated risk of thrombotic complications when using hormonal contraception, it is recommended that combined preparations comprising third generation progestogens and oestrogens, and also single-component medicines with high progestogen content, be avoided [4]. In stable SLE patients, even if antiphospholipid antibodies (APL) are present but no antiphospholipid syndrome (APS) has been diagnosed, the use of combined second generation progestogen and oestrogen preparations is allowed, though one should be alerted to the increased thrombotic risk (*relative risk* – RR 1.4) [5,7].

There are conflicting reports on the relation between the manifestation of SLE and the use of oral hormonal contraception. In the Nurses'Health Study, an elevated risk (*odds ratio* – OR 1.9) of SLE development was observed in a group of females with a history of oral hormonal contraception use [7]. In a comparative study of 786 SLE patients and 7814 healthy women, an increased risk of lupus was observed in women using oral hormonal birth control methods (RR 1.19 for females who used them at any time in the past, RR 1.54 for current users, and RR 2.52 for those who had just started) [8]. Another study included nearly 200 SLE female patients, but no risk increase associated with the use of hormonal contraception was found [9]. In the observational Carolina Lupus Study covering the period after SLE diagnosis, no relation between oral hormonal contracep-

stwierdzono zwiększenia ryzyka związanego ze stosowaniem hormonalnej antykoncepcji [9]. W obserwacyjnym badaniu pacjentek *Carolina Lupus Study*, prowadzonym od chwili rozpoznania TRU, nie stwierdzono żadnego związku między stosowaniem doustnej antykoncepcji hormonalnej a wystąpieniem choroby [10]. W kilku pracach epidemiologicznych również nie wykazano takiego związku z chorobami zapalnymi stawów [11–13].

Planując ciążę, należy poinformować pacjentkę o możliwości wystąpienia powikłań położniczych: straty ciąży (poronienia), porodu przedwczesnego, nadciśnienia indukowanego ciążą (*pregnancy-induced hypertension* – PIH) i stanu przedrzucawkowego oraz zahamowania wewnątrzmacicznego wzrastania płodu (*intrauterine growth restriction* – IUGR), a także o ryzyku zaostrzenia TRU czy APS oraz ryzyku wystąpienia tocznia noworodkowego. Pacjentki z APS powinny zostać poinformowane o ryzyku choroby zakrzepowo-zatorowej, straty ciąży i o możliwych powikłaniach położniczych. Należy również przedstawić opcje profilaktyki przeciwzakrzepowej wraz z ryzykiem heparynoterapii (III/B [14]). W przypadku kobiet z UChTŁ przy planowaniu ciąży należy przede wszystkim odstawić leki cytotoksyczne oraz ustalić dawki pozostałych leków na najniższym poziomie wystarczającym do uzyskania efektu terapeutycznego (III/B), a także omówić ryzyko zaostrzenia choroby w czasie ciąży oraz wpływu leków.

Przed ciążą należy wykonać badania w celu wykrycia ewentualnej niedokrwistości, małopłytkowości, choroby nerek (badanie ogólne moczu, stężenie kreatyniny, klirensu kreatyniny w dobowej zbiórce moczu, białka całkowitego) oraz przeciwciał antyfosfolipidowych. Dodatkowo określa się występowanie przeciwciał anti-Ro/SS-A i anti-La/SS-B, które powinny być oznaczone zarówno jakościowo, jak i ilościowo.

Postępowanie w czasie ciąży u chorych na układowe choroby tkanki łącznej

Po potwierdzeniu ciąży oprócz badania przedmiotowego zaleca się pomiar ciśnienia tętniczego, oznaczenie morfologii krwi, badania ogólnego moczu, GFR oraz – jeśli nie były oznaczane przed ciążą – przeciwciał aPL, anti-Ro/SS-A i anti-La/SS-B. W odstępach nie dłuższych niż co miesiąc powinny być wykonywane: badania ogólne moczu, morfologia krwi z liczbą płytek oraz pomiar ciśnienia tętniczego, a raz w trymestrze badania czynności nerek – GFR, stężenie mocznika i kwasu moczowego oraz u pacjentek przyjmujących leczenie immunomodulujące – posiew moczu.

Po potwierdzeniu ciąży u chorych na zapalne choroby stawów wskazane jest zmniejszenie aktywności fizycznej i ewentualnie prowadzenie fizjoterapii. W przypadku objawów zaostrzenia choroby podstawowej w czasie

tive methods and disease onset was established [10]. In addition, a few epidemiological studies did not find such a relation with inflammatory joint diseases, either [11–13].

When planning a pregnancy, the patient should be advised on the possibility of developing the following obstetric complications: miscarriage (spontaneous abortion), preterm birth, pregnancy-induced hypertension (PIH), pre-eclampsia, intrauterine growth restriction (IUGR), the risk of SLE or APS aggravation, and the risk of neonatal lupus. APS patients should be cautioned against the risk of thromboembolism, miscarriage, and potential obstetric complications. Furthermore, anti-thrombotic preventive therapy options and the risk of heparin therapy (III/B) should be outlined [14]. In the case of CTD females, when planning a pregnancy it is crucial that the patient stops taking cytotoxic medications, the doses of other medicines are set at the lowest level sufficient to achieve a therapeutic effect (III/B), and the risk of disease exacerbation during pregnancy and the effect of medicines are discussed.

Prior to getting pregnant, blood tests should be performed so as to detect any potential anaemia, thrombocytopenia, renal disorder (urinalysis, creatinine level, creatinine clearance in the 24-hour urine specimen, total protein) and antiphospholipid antibodies. Additionally, anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B ought to be identified with a combination of quantitative and qualitative tests.

Pregnancy management in systemic connective tissue disease patients

When pregnancy has been confirmed, it is recommended that aside from physical examination the following be measured/tested: arterial blood pressure, complete blood count, urinalysis, GFR and – if not tested before pregnancy – aPL antibodies, anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B. The following should be conducted at a maximum of one-month intervals: urinalysis, complete blood count with platelets, arterial blood pressure. Once every three months the following should be done: kidney function tests – GFR, urea and uric acid levels, and, in patients following immunomodulatory treatment, urine culture.

When pregnancy is confirmed in patients suffering from inflammatory joint diseases, it is advisable that physical activity be reduced; also physiotherapy may be introduced. In the case of exacerbation of the underlying condition during pregnancy, any decision regarding treatment intensification, glucocorticosteroid (GCS) dose and other suitable immunosuppressive agents increase is taken by the rheumatologist. In the case of the antiphospholipid syndrome, it is vital that antithrom-

ciąży decyzję o intensyfikacji terapii, wprowadzeniu lub zwiększeniu dawki glikokortykosteroidów (GKS) lub odpowiednich leków immunosupresyjnych podejmuje reumatolog. W APS istotne jest jak najwcześniejsze (od koncepcji) wdrożenie profilaktyki przeciwzakrzepowej, zwykle w formie małych dawek kwasu acetylosalicylowego (ASA) (III/B) i heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) (Ib/B). Dawki LMWH są zależne od współistnienia zakrzepicy oraz powikłań płożniczych w wywiadzie (obumarcie ciąży, niewydolność łożyska, ciężki stan przedrzucawkowy) [15].

Nadciśnienie w ciąży u chorych na układowe choroby tkanki łącznej

Jedną z głównych przyczyn powikłań zarówno u matki, jak i u płodu stanowi nadciśnienie. Nadciśnienie indukowane ciążą jest definiowane jako pojawienie się po 20. tygodniu ciąży wartości ciśnienia tętniczego skurczowego lub rozkurczowego przekraczającego odpowiednio 140 i 90 mm Hg. Stanem przedrzucawkowym określa się nadciśnienie indukowane ciążą powikłane białkomocem powyżej 300 mg/dobę. Objawy kliniczne stanu przedrzucawkowego bywają niespecyficzne i obejmują bóle w nadbrzuchu lub zlokalizowane w prawym podżebrzu, nudności, wymioty, bóle głowy czy zaburzenia widzenia. Duley i wsp. [16] przeprowadzili przegląd terapii nadciśnienia w ciąży. W tej metaanalizie nie znaleziono wystarczających danych dowodzących przewagi terapeutycznej poszczególnych preparatów. Według tych autorów wybór konkretnej terapii powinien zależeć od doświadczeń danego ośrodka.

Lekiem pierwszego wyboru jest α -metyldopa. W przypadku utrzymywania się wysokich wartości nadciśnienia konieczne jest stosowanie politerapii: niektórych β -adrenolityków, np. labetalolu, ewentualnie blokerów kanałów wapniowych, np. nifedypiny. Należy unikać atenololu z powodu zahamowania wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, a także inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz antagonistów receptora dla angiotensyny – ze względu na działanie teratogenne, generowanie małowodzia oraz niewydolności nerek u płodu [17]. Ogólnoustrojowym powikłaniem nadciśnienia jest zespół HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*). W piśmiennictwie są sprzeczne doniesienia na temat zwiększonego ryzyka rozwoju zespołu HELLP u pacjentek z dodatnim antykoagulantem toczeniowym czy przeciwciałami antyfosfolipidowymi [18]. Rozpoznanie zespołu HELLP stanowi podstawę do wdrożenia intensywnego leczenia oraz, w krótkim okresie, zakończenia ciąży. Profilaktyczne podawanie heparyn drobnocząsteczkowych oraz małych dawek kwasu acetylosalicylowego pozwala na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu HELLP w następnych ciążach [19].

Pomocne w różnicowaniu zaostrzenia choroby podstawowej i stanu przedrzucawkowego będą oznaczenia

botic preventive treatment – usually in the form of low doses of acetylsalicylic acid (ASA) (III/B) and low-molecular weight heparin (LMWH) (Ib/B) – be implemented as early as possible (after conception). LMWH doses are dependent on the presence/absence of thrombosis and previous obstetric complications (missed labour, placenta failure, serious pre-eclampsia) [15].

Hypertension during pregnancy in systemic connective tissue disease patients

One of the primary reasons behind complications, both maternal and fetal, is hypertension. Pregnancy-induced hypertension is defined as systolic or diastolic blood pressure exceeding 140 or 90 mm Hg respectively past the 20th week of gestation. Pre-eclampsia is pregnancy-induced hypertension complicated by proteinuria > 300 mg/day. Sometimes clinical symptoms of pre-eclampsia are non-specific and involve pain in the epigastrium or in the right hypochondrium, nausea, vomiting, headache or distorted vision. Duley *et al.* [16] conducted a review of hypertensive treatments during pregnancy. The meta-analysis revealed no evidence of therapeutic superiority of any individual medication. According to the authors, therapy selection should depend on the experience of a given centre.

The first line treatment is alpha-methyldopa. If high blood pressure persists, a polytherapy is required: some beta-blockers, e.g. labetalol, or calcium channel blockers, such as nifedipine. Atenolol should be avoided due to intrauterine growth restriction, and so should be the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor antagonists, because of teratogenicity, presentation of oligohydramnios and renal insufficiency of the fetus [17]. The HELLP syndrome (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) is a systemic complication of hypertension. There are contradictory reports in the literature with regards to elevated risk of HELLP syndrome development in patients who tested positive for lupus anticoagulant or antiphospholipid antibodies [18]. HELLP diagnosis gives grounds for the introduction of intensive treatment and ending the pregnancy within a short period. Preventive administration of low-molecular weight heparins and low doses of acetylsalicylic acid helps reduce the risk of developing the HELLP syndrome in subsequent pregnancies [19].

In order to distinguish the exacerbation of the underlying condition from pre-eclampsia, it is useful to measure the serum complement level (C3, C4 and CH50) and presence of anti-dsDNA antibodies. If the patient has a history of pre-eclampsia, especially one presenting

obecności przeciwciał anti-dsDNA i poziomu dopełniacza C3 i C4, CH50. Jeżeli w przeszłości występował stan przedrzucawkowy, szczególnie pojawiający się wcześniej, warto rozważyć profilaktykę małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego (Ib/A).

Monitorowanie rozwoju płodu u chorych na układowe choroby tkanki łącznej

U pacjentek ciężarnych z chorobami układowymi tkanki łącznej konieczne jest przeprowadzenie zalecanych dokładnych badań ultrasonograficznych płodu.

Pierwsze badanie, z oceną przezierności karku oraz częstości rytmu serca, powinno być wykonane między 11. a nieukończonym 14. tygodniem ciąży. Częstość rytmu serca musi być podana liczbowo. U kobiet, u których są obecne przeciwciała anti-Ro (SS-A) i/lub anti-LA (SS-B), zalecane jest pierwsze badanie echokardiograficzne z oceną stanu wydolności układu krążenia w skali sercowo-naczyniowej (*cardio-vascular profile score* – CVPS) oraz z oceną pomiaru czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV) w 15. tygodniu ciąży. Czas AV powinien być kontrolowany co 7 dni między 15. a 24. tygodniem ciąży, a następnie po 24. tygodniu ciąży – raz w miesiącu, łącznie z oceną stanu wydolności układu krążenia płodu w skali CVPS. Pomiar czasu jest wykonywany w badaniu metodą Dopplera, od początku fali A w napływie przez zastawkę mitralną do otwarcia zastawki aortalnej. Norma wynosi 110–150 ms [20]. Jeśli czas wynosi powyżej 150 ms, konieczna jest pilna konsultacja w referencyjnym ośrodku kardiologii prenatalnej w celu podjęcia decyzji dotyczącej wdrożenia leczenia przezłożyskowego.

Nadzór nad dobrostanem płodu powinien obejmować również badanie ultrasonograficzne metodą Dopplera krążenia maciczno-łożyskowego. Ma to na celu ocenę funkcji łożyska, stwierdzenie przyczyny wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu oraz przewidywanie wystąpienia takich powikłań, jak stan przedrzucawkowy i niedotlenienie płodu [21]. Zasadny jest pomiar przepływów w tętnicach macicznych metodą Dopplera ok. 20. tygodnia ciąży, a w przypadku występowania nieprawidłowości powtórnie w 24. tygodniu. Prawidłowe przepływy w tętnicach macicznych obniżają ryzyko pojawienia się stanu przedrzucawkowego. Stwierdzenie w tętnicy pępkowej braku przepływu rozkurczowego lub pojawienie się wstecznego przepływu rozkurczowego w tym naczyniu dowodzi wysokiego ryzyka zahamowania wzrastania wewnątrzmacicznego płodu [22].

Monitorowanie w czasie ciąży chorej na układowe choroby tkanki łącznej

Sugerowana częstość wizyt kobiet z UChTŁ: w I i II trymestrze ciąży co 2–3 tygodnie i co tydzień w III tryme-

strze ciąży, a low-dose ASA (Ib/A) preventive therapy is worth considering.

Fetal development monitoring in systemic connective tissue disease patients

In pregnant systemic connective tissue disease patients, it is necessary to conduct detailed ultrasound examinations of the fetus.

The first analysis, at which nuchal translucency and heart rate are measured, ought to be conducted between the 11th and 14th uncompleted gestational week. The heart beat must be provided in figures. In women who tested positive for anti-Ro (SS-A) and/or anti-LA (SS-B) antibodies, it is recommended that the first echocardiography with evaluation of the capacity of coronary vessels to supply sufficient blood flow using a cardiovascular profile score (CVPS) and with atrioventricular (AV) time interval measurement be performed at 15 weeks' gestation. Subsequently, AV time intervals should be controlled every 7 days between the 15th and 24th week of gestation, then once per month after the 24th week, with an assessment of cardiovascular profile score of the fetus. The time is measured with Doppler echocardiography from the onset of atrial contraction (Am wave), transmitral inflow, to the peak systole in the ejection phase (Sm). The normal range is between 110 and 150 ms [20]. Should the time exceed 150 ms, an urgent consultation in a reference prenatal cardiology centre is essential so as to consider introduction of transplacental therapy.

In addition, supervision over the wellbeing of the fetus should also include a Doppler ultrasound examination of the uteroplacental blood circulation. The above is to evaluate the functions of the placenta, establish the cause of intrauterine growth inhibition, and predict any complications, such as pre-eclampsia or fetal anoxia [21]. It is well justified to conduct a Doppler assessment of uterine artery (UtA) blood flow volume at 20 weeks, and, if any irregularities are found, again at 24 weeks. Regular UtA blood flow volumes decrease the risk of pre-eclampsia. Absent or retrograde end-diastolic flow in the umbilical artery indicates a high risk of intrauterine growth restriction [22].

Monitoring pregnant systemic connective tissue disease patients

The suggested frequency of CTD patient visits is as follows: every 2–3 weeks in the 1st and 2nd trimester, and every week in the 3rd trimester (patients with inflammatory arthritis every 3–4 weeks). In the second half of gestation, it is essential that any case of hypertension and/or proteinuria be diagnosed rapidly. With regards to the risk of placenta insufficiency, successive monitoring of

strze (pacjentki z zapalnymi chorobami stawów co 3–4 tygodnie). W drugiej połowie ciąży istotne jest jak najszysze wykrycie nadciśnienia i/lub białkomoczu.

W związku z ryzykiem niewydolności łożyska istotne jest również seryjne monitorowanie wzrastania płodu (np. co 4–6 tygodni od 18.–20. tygodnia ciąży).

W grupie chorych na APS, z nadciśnieniem tętniczym przed ciążą oraz z PIH – od 28.–30. tygodnia ciąży, a u kobiet z IUGR od momentu wystąpienia zaburzeń, zaleca się cotygodniowe wykonywanie testu niestresowego (zapis czynności serca płodu w powiązaniu z ruchami) i/lub ocenę profilu biofizycznego wraz z oceną przepływów metodą Dopplera.

Z uwagi na konieczność wzmożenia nadzoru nad dobrostanem płodu sugeruje się przyjęcie pacjentki do końcowej hospitalizacji między 36. a 38. tygodniem ciąży (wcześniej – jeśli wystąpią objawy IUGR, stanu przedrzucawkowego, HELLP). Zalecane badania to: codzienne testy niestresowe, ocena biometrii i przepływów metodą Dopplera w naczyniach płodu oraz ewentualnie test OCT – oksytocynowy stresowy (oceniający czynność serca płodu po stymulacji oksytocyną) sprawdzający wydolność łożyska.

Poród u chorej na układowe choroby tkanki łącznej

Przy braku powikłań położniczych i zaostrzeń choroby podstawowej zaleca się poród około wyznaczonego terminu porodu. Powinno się unikać ciąży przeterminowanej i ewentualnie rozważyć indukcję porodu. Sugerowana metoda porodu u pacjentek z chorobami reumatycznymi to poród drogami natury, a cięcia cesarskie wykonywane ze wskazań położniczych. Na wybór drogi porodu mają również wpływ inne wskazania medyczne (np. uogólniony obrzęk płodu, szanse na przeżycie), wskazania organizacyjne (konieczność dalszej diagnostyki), dalsze postępowanie z noworodkiem (np. przekazanie na oddział o wyższym stopniu referencyjności). W przypadku pacjentek z zapalnymi chorobami tkanki łącznej (zajęcie stawów miednicy i/lub kręgosłupa lędźwiowego) droga porodu powinna zostać ustalona po konsultacji z reumatologiem.

Niezależnie od ewentualnych zaostrzeń sugeruje się podawanie steroidów w czasie porodu i cięcia cesarskiego wszystkim pacjentkom otrzymującym przewlekłe GKS w celu wyrównania spodziewanej niewydolności nadnerczy. Szeroko akceptowany schemat to trzy dawki po 100 mg hydrokortyzonu *i.v.* co 8 godzin (IIb/B).

Stany zapalne lub zmiany destrukcyjne stawów kręgosłupa, żuchwy, a także zajęcie przez proces chorobowy płuc, serca, współistnienie niewydolności nerek czy niedokrwistość wpływają na wybór metody znieczulenia

fetal growth (e.g. every 4–6 weeks starting from weeks 18–20) is equally crucial.

In the group of APS patients with arterial hypertension before pregnancy, in patients with PIH started at weeks 28–30, and in females with IUGR from the onset of the disorder, it is recommended that a fetal non-stress test (recording the fetal heartbeat and the uterine contractions) and/or a biophysical profile evaluation along the flow value Doppler assessment be performed on a weekly basis.

As supervision over fetal wellbeing needs to be intensified, it is suggested that the patient should be admitted to hospital between 36 and 38 weeks' gestation (or earlier, if IUGR, pre-eclampsia or HELLP symptoms are reported). Recommended examinations include: everyday non-stress tests, fetal arterial ultrasound Doppler flow velocity and biometry measurements, and possibly the oxytocin challenge test (OCT) or stress test (determining the response of fetal heart rate to oxytocin stimulation) verifying placenta competence.

Delivery in systemic connective tissue disease patients

In the absence of obstetric complications and aggravation of the underlying disease, it is recommended that the child be delivered on or about the due date. Any post-term pregnancies should be avoided – it might be advisable to consider an induction of labour. The suggested method of delivery in the case of rheumatic disease patients is natural vaginal delivery, or Caesarean due to obstetric indications. The choice of the method of delivery is also affected by other therapeutic indications (such as generalised oedema of the fetus, chances of survival), organisational indications (necessity of continued diagnostics), and further treatment of the neonate (e.g. referring it to a tertiary care centre). In the case of inflammatory connective tissue disease patients (pelvis or lumbar spine involvement), the method of birth should be established upon consultation with a rheumatologist.

Irrespective of any potential exacerbations, it is suggested that steroids be administered at delivery and during Caesarean to all patients receiving long-term GCS therapy in order to compensate for the expected adrenal insufficiency. A widely accepted scheme consist in three doses of 100 mg *i.v.* hydrocortisone every 8 hours (IIb/B).

Spondylitis or spondylosis, inflammation or degenerative changes to the mandible, involvement of the lungs or heart, concomitant renal failure, and anaemia, do affect choice of the method with regards to anaesthesia during labour and the possibility of developing

porodu oraz na możliwość wystąpienia powikłań. Przy planowaniu porodu drogą pochwową warto rozważyć zastosowanie znieczulenia zewnątrzoponowego (choć czasami trudnego technicznie), co w przypadku konieczności wykonania cięcia cesarskiego pozwala na zmniejszenie odsetka znieczuleń ogólnych (ryzykownych przy potencjalnie utrudnionej wentylacji) [23]. Jeżeli proces chorobowy dotyczy układu krążenia i płuc, konieczne może być zapewnienie rodzącej inwazyjnego monitorowania w czasie znieczulenia i operacji.

Zachowanie aseptycznych warunków jest szczególnie ważne przy stosowaniu steroidoterapii, gdy zwiększa się ryzyko zakażeń. Suplementacja okołoperacyjna GKS powinna być stosowana w przypadku przewlekłego podawania większej dawki niż 10 mg prednizolonu dziennie [24].

Dziecko kobiety chorej na układowe choroby tkanki łącznej

Przy porodzie powinien być obecny pediatra lub neonatolog. Do częstych nieprawidłowości obserwowanych u tych dzieci należą: zbyt mała masa urodzeniowa w stosunku do wieku ciążowego (*small for gestational age* – SGA), rzadziej zaburzenia rytmu – bradykardia, bloki przedsionkowo-komorowe (u pacjentek z dodatnimi przeciwciałami Ro/SSA), nadciśnienie tętnicze (zwłaszcza przy wysokodawkowej steroidoterapii matki) oraz przejściowy toczень noworodków. W II i III trymestrze dosyć często dochodzi do przechodzenia matczyńskich przeciwciał przez łożysko do płodu. Większość z nich nie powoduje negatywnych efektów u dziecka. Dowiedziono, że przeciwciała anty-Ro (SS-A) i anty-LA (SS-B) matki uszkadzają układ bódźoprzewodzący serca płodu oraz wywołują toczень noworodkowy u części dzieci [25, 26]. Nawet do 15% noworodków podlegających wewnątrzmacicznie działaniu tych przeciwciał matczyńskich będzie miało zmiany skórne o typie podostrego tocznia skórne w pierwszych 6 miesiącach życia [27, 28]. Zmiany skórne cofają się po eliminacji z krążenia dziecka przeciwciał matczyńskich, bardzo rzadko pozostawiając blizny. U 2% dzieci narażonych wewnątrzmacicznie na działanie tych przeciwciał występuje wrodzony blok serca (*congenital heart block* – CHB). Ryzyko bloku zwiększa się do 16% w przypadku, gdy matka urodziła już jedno dziecko z blokiem, i do 55% – gdy dodatkowo u matki oprócz przeciwciał anty-Ro występuje niedoczynność tarczycy. W części przypadków CHB w ciągu kilku dni ulega szybkiej progresji – od normy poprzez I i II stopień do bloku całkowitego. W przypadku pojawienia się całkowitego CHB nie opisano dotychczas przypadku jego regresji [29, 30].

U płodów narażonych na CHB niektórzy autorzy zalecają cotygodniowy pomiar czasu PR między 16. a 26. ty-

complications. When planning a vaginal delivery, it is worth considering the use of epidural analgesia (though it might pose technical difficulties), which in the case of the Caesarean allows one to reduce the rate of overall analgesia (risky in the case of potentially obstructed ventilation) [23]. If the pathogenic process involves the circulatory system and the lungs, it may be necessary to provide invasive monitoring at the time of analgesia and surgery.

Maintenance of sterile settings is particularly important when administering a steroid therapy due to elevated risk of infection. Perioperative GCS supplementation should be applied in the case of long-term therapy with > 10 mg prednisolone a day [24].

A child of systemic connective tissue disease patients

The paediatrician/neonatologist ought to be present at birth. A common irregularity observed in such children is small for gestational age (SGA); less common ones include arrhythmia – bradycardia, atrioventricular blocks (in positive Ro/SSA antibody patients), arterial hypertension (notably in mothers on high-dose steroid therapies) and a transient neonatal lupus. Quite frequently the antibodies are transferred from the mother through the placenta to the fetus in the 2nd and 3rd trimester. The majority of them have no negative impact on the child. The anti-Ro (SS-A) and anti-LA (SS-B) antibodies of the mother have been established to damage the electrical conduction system of the fetal heart and lead to neonatal lupus in some of the children [25, 26]. Up to 15% of neonates affected by these antibodies while inside the uterus will develop dermal lesions in the form of subacute cutaneous lupus within the first 6 months of their lives [27, 28]. Dermal lesions recede when maternal antibodies are eliminated from the child's circulatory system, only very rarely leaving any scars. In 2% of children after intrauterine exposure to the above antibodies a congenital heart block (CHB) develop. The risk of block rises to 16% when the mother has already delivered a child with a block, and to 55% when the anti-Ro positive mother suffers from hypothyroidism. In some cases, CHB progresses rapidly – from normal to 1st and 2nd degree until a complete block. In the event of a complete CHB no case of its regression has been reported to date [29, 30].

In fetuses at risk of developing a heart block, some authors recommend a weekly measurement of PR interval between 16 and 26 weeks' gestation (< 150 ms PRIDE studies [31]). The treatment of CHB fetuses has not been established yet. If the heart rate is below 55 bpm and symptoms of fetal cardiac insufficiency

godniem (< 150 ms badania PRIDE [31]). Leczenie płodów z CHB nie jest ustalone. W przypadku rytmu serca poniżej 55 uderzeń/min oraz objawów niewydolności serca płodu należy podać β -mimetyki. Przy stwierdzeniu obecności przeciwciał anti-Ro i wydłużania czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub utrwalonego CHB i objawów niewydolności serca należy podać deksametazon.

Proponowany jest następujący schemat postępowania w przypadku obecności przeciwciał anti-Ro/SS-A u matki w celu oceny ryzyka CHB u płodu [20, 31, 32], który uwzględnia zalecenia własne:

1. Obecne przeciwciała Ro/SS-A u matki, nie stwierdzano CHB w wywiadzie – postępowanie zachowawcze, pomiar czasu AV co 7 dni od 15. do 24. tygodnia.
2. Obecne przeciwciała Ro/SS-A, wcześniej płód z CHB – postępowanie zachowawcze, pomiar czasu AV co 7 dni w okresie od 15. do 24. tygodnia.
3. Blok I° (przedłużony czas PR) – natychmiastowe doustne podanie deksametazonu w dawce 4 mg co 8 godzin, powtórzyć ocenę ECHO w ciągu doby. Dalsze zalecenia zależnie od wyników badania echokardiograficznego w referencyjnym ośrodku echokardiografii płodowej.
4. Blok II° lub progresja między blokiem II° a III° – postępowanie opisane powyżej.
5. Blok III° – postępowanie zachowawcze, z monitorowaniem stanu wydolności płodowego układu krążenia w skali CVPS. Jeśli czynność serca płodu (*fetal heart rate* – FHR) wynosi < 55 uderzeń/min, zaleca się rozpoczęcie podawania matce β -mimetyków. Blok III° z objawami niewydolności serca – zaleca się podawanie DEX w dawce 4 mg/dobę, ścisłe monitorowanie stanu płodu badaniem echokardiograficznym.

W każdym przypadku rozpoznania CHB należy dążyć do urodzenia noworodka donoszonego. Poród przedwczesny, do którego niestety nadal dochodzi zbyt często z powodu bradykardii płodu, w sposób istotny pogarsza rokowanie, a powikłania wcześniactwa często są groźniejsze niż choroba podstawowa. Wrodzony blok serca może być skutecznie leczony wszczepieniem układu stymulującego już w okresie noworodkowym. Jest to zdecydowanie łatwiejsze i wyniki leczenia są lepsze u noworodka donoszonego niż u wcześniaka. Należy również uczulić lekarzy neonatologów, aby w przypadku stwierdzenia u noworodka całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego bez wady wrodzonej serca zalecali matce oznaczenie przeciwciał SS-A i SS-B.

Połów u chorej na układowe choroby tkanki łącznej

Ze względu na podwyższone ryzyko zaostrzenia choroby podstawowej w okresie połogu należy zaraz po porodzie wdrożyć leczenie podtrzymujące w dawkach takich, jak w ciąży. W przypadku terapii GKS istotna jest

have been recorded, betamimetics ought to be administered. When anti-Ro antibodies are detected and AV intervals are extending or there is a persistent CHB and signs of heart failure, one should use dexamethasone.

It is suggested that the following scheme be applied in the management of mothers positive for anti-Ro/SS-A in order to assess the risk of congenital heart block in the fetus [20, 31, 32] as well as own recommendations.

1. Mother with Ro/SS-A antibodies, no history of CHB – conservative therapy, AV interval assessment every 7 days between weeks 15 and 24.
2. Mother with Ro/SS-A antibodies, history of fetus with CHB – conservative therapy, AV interval assessment every 7 days between weeks 15 and 24.
3. 1st degree block (prolonged PR interval) – immediate administration of 4 mg dexamethasone every 8 hours, repeat echocardiographic evaluation within 24 hours. Further recommendations are subject to the outcomes of echocardiograms performed in a reference fetal echocardiography centre.
4. 2nd degree block or a progression from 2nd to 3rd – proceed as above.
5. 3rd degree block – conservative treatment, monitoring of the capacity of coronary vessels to supply sufficient blood flow using a cardiovascular profile score (CVPS). If the fetal heart rate (FHR) is < 55 bpm, it is recommended that the mother be started on betamimetics. 3rd degree block signs of heart failure – it is recommended that 4 mg DEX/day be administered and that the wellbeing of the fetus be closely monitored with echocardiography.

In all CHB cases, one should aim at a term birth. Preterm delivery – unfortunately all too frequent due to fetal bradycardia – significantly worsens the prognosis, whereas complications of prematurity are often more dangerous than the underlying disease. CHB may be effectively treated with pacemaker implantation in infancy. It is definitely much easier and the outcomes are better in a term infant than in a premature baby. Furthermore, neonatologists should be sensitized to recommend SS-A and SS-B testing to the mother whenever a complete AV block is found in a newborn with no congenital heart disease identified.

Postpartum period in systemic connective tissue disease patients

Due to an elevated risk of aggravation of the underlying disease during the postpartum period, maintenance treatment should be introduced immediately after the birth of a child at doses as during pregnancy. In the case of GCS therapy, perinatal infection preventive interven-

profilaktyka zakażeń okołoporodowych. Modyfikacja dawki powinna zostać ustalona w trybie ambulatoryjnym przez reumatologa.

Nadal pozostaje dyskusyjne realne ryzyko zaostrzenia TRU po porodzie. Należy jednak dążyć do starań, aby obserwować pod tym kątem pacjentki z powikłaniami położniczymi, np. wystąpienie u ciężarnej nadciśnienia indukowanego ciążą powinno ustępować po porodzie w ten sam sposób, jak u pacjentek niechorujących na TRU.

U kobiet z APS i/lub chorobą zakrzepowo-zatorową konieczne jest okołoporodowe wprowadzenie odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej (III/B), np. po 4–6 godzinach po porodzie pochwowym i 8–12 godzinach po cięciu cesarskim. Po porodzie u pacjentek z APS i zakrzepicą w wywiadzie preferowane jest stosowanie warfaryny, tak aby INR utrzymać w przedziale 2–3. W przypadku chorej na APS bez zakrzepicy bezpieczne wydaje się stosowanie profilaktyki przez okres połogu, czyli 6 tygodni (III/B).

U chorych na RZS i inne zapalne choroby stawów również wskazane jest monitorowanie pod kątem zaostrzeń. U ok. 90% pacjentek dochodzi do zaostrzenia choroby podstawowej w ciągu 3 miesięcy po porodzie (nieco częściej po pierwszym porodzie).

Celem lekarzy prowadzących każdą ciążę jest urodzenie zdrowego dziecka bez uszczerbku na zdrowiu matki. U podstawy sukcesu leży współpraca między reumatologami a położnikami służąca zaplanowaniu prokreacji w optymalnym okresie życia kobiety, a więc w remisji bądź w okresie stabilizacji choroby podstawowej oraz w czasie terapii, która nie ma negatywnego wpływu na dziecko. Powyższe zalecenia stanowią próbę zebrania zasad postępowania antykoncepcyjnego, nadzoru położniczego oraz monitorowania dobrostanu płodu u chorych na układowe choroby tkanki łącznej.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

References

1. Borchers A, Naguwa S, Keen C, et al. The implications of autoimmunity and pregnancy. *J Autoimmun* 2010; 34: 287-299.
2. Cutolo M, Sulli A, Straub R. Estrogen metabolism and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012; 11: A460-A464.
3. Schwarz EB, Manzi S. Risk of unintended pregnancy among women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 863-866.
4. Middeldorp S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013? *J Thromb Haemost* 2013; 11 (suppl. 1): 180-191.
5. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2550-2558.

tion is crucial. Dose adjustments should be made in an outpatient setting by a rheumatologist.

There is still the controversial issue of real risk of SLE aggravation postpartum. Nevertheless, all efforts should be made to monitor the patient with obstetric complications with regards to the above, e.g. pregnancy-induced hypertension in a pregnant woman should recede after birth in the same way as in non-SLE patients.

In patients suffering from APS and/or thromboembolism, it is required that a perinatal antithrombotic prophylaxis be introduced (III/B), e.g. 4–6 hours after vaginal delivery, and 8–12 hours after a Caesarean. In patients with APS and a history of thrombosis, the method of choice is warfarin treatment to maintain INR in the 2.0–3.0 range. In the case of an APS patient with no thrombosis, it seems safe to apply prophylaxis during the postpartum period, i.e. for 6 weeks (III/B).

In patients with RA and other inflammatory diseases of the joints, monitoring for any aggravations is also recommended. About 90% of patients experience exacerbation of the underlying condition within 3 months after delivery (with increased frequency after the first childbirth).

The objective of the doctor maintaining any pregnancy is to deliver a healthy child, with no damage done to the mother's health. The underlying factor to success is cooperation between rheumatologists and obstetricians in order to plan procreation at an optimal life stage – i.e. in the period of disease remission or stabilisation or during treatment that has no negative impact on the child. The above recommendations are an attempt to establish a collection of rules of contraceptive management, obstetric supervision, and fetal wellbeing monitoring in systemic connective tissue disease patients.

Authors declare no conflict of interest.

6. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2539-2549.
7. Sanchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, et al. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 5: 804-808.
8. Bernier MO, Mikaeloff Y, Hudson M, Suissa S. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 476-481.
9. Strom BL, Reidenberg MM, West S, et al. Shingles, allergies, family medical history, oral contraceptives, and other potential risk factors for systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 632-642.
10. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, et al. Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus

- erythematosus: results of a population-based, case-control study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1830-1839.
11. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the nurses' health study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3458-3467.
 12. Pikwer M, Bergström U, Nilsson JÅ, et al. Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 526-530.
 13. Clowse M. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *Best Practice Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 373-385.
 14. Zawilska K, Bała M, Błędowski P i wsp. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – aktualizacja 2012. *Medycyna Praktyczna* 2012; 10: 38-57.
 15. Empson MB, Lassere M, Craig JC, et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with APS or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD002859.
 16. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001449.
 17. Magee L. Treating hypertension in women of childbearing age and during pregnancy. *Drug Safety* 2001; 24: 457-447.
 18. Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, et al. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Rep Immunol* 2009; 79: 188-195.
 19. Le Thi Thuong D, Tieulié N, Costedoat N, et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 273-278.
 20. Hamela-Olkowska A, Dangel J. Ocena czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego metodą Dopplera pulsacyjnego u zdrowych płodów. *Gin Pol* 2009; 80: 584-589.
 21. Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in SLE and/or APS. *Rheumatology* 2006; 45: 332-333.
 22. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178: 701-711.
 23. Reide PJ, Yentis SM. Anaesthesia for the obstetric patient with non-obstetric systematic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24: 313-326.
 24. Nicholson G, Burrin JM, Hall GM. Peri-operative steroid supplementation. *Anaesthesia* 1998; 53: 1091-1104.
 25. Friedman DM, Rupel A, Buyon JP. Epidemiology, etiology, detection and treatment of autoantibody-associated congenital heart block in neonatal lupus. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 101-108.
 26. Defendenti C, Atzeni F, Spina MF, et al. Clinical and laboratory aspects of Ro/SSA-52 autoantibodies. *Autoimmunity Rev* 2011; 10: 150-154.
 27. Silverman E, Jaeggi E. Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Scan J Immunol* 2010; 72: 223-225.
 28. Aranegiu B, Batalla A, Florez A, et al. A case of SLE with cutaneous and cardiac involvement. *J Am Acad Dermatol* 2011; 2: 137.
 29. Salomonsson S, Strandberg L. Autoantibodies associated with congenital heart block. *Scan J Immunol* 2010; 72: 185-188.
 30. Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, et al. Fetal Working Group of the European Association of Pediatric Cardiology. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation* 2011; 124: 1919-1926.
 31. Friedman DM, Kim MY, Copel AJ, et al. Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1102-1106.
 32. Hutter D, Silverman ED, Jaeggi ET. The benefits of transplantational treatment of isolated congenital CHB associated with maternal anti-Ro/SSA antibodies: a review. *Scan J Immunol* 2010; 72: 235-241.