

Проблемы назначения нестероидных противовоспалительных препаратов женщинам репродуктивного возраста с анкилозирующим спондилитом

Кричевская О.А., Дубинина Т.В., Каратеев А.Е.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами первого ряда в терапии анкилозирующего спондилита (АС), их действие связано с блокадой фермента циклооксигеназы 2 и опосредованным снижением синтеза простагландинов (ПГ). Однако ПГ играют важную роль в регулировании функций женской репродуктивной системы. В статье представлены современные данные об участии ПГ в фолликулогенезе, овуляции, имплантации и развитии эмбриона, родовой деятельности. На основании данных экспериментальных и клинических исследований обсуждается возможность НПВП за счет ингибирования синтеза ПГ вызывать нарушения овуляции, в том числе синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула и спонтанные аборт. Обоснованно проведение дальнейших исследований с целью определения наиболее оптимальных схем терапии НПВП при планировании беременности и во время гестации у женщин с АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; нестероидные противовоспалительные препараты; синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула, беременность.

Контакты: Ольга Аркадьевна Кричевская o.krichevskaya@mail.ru

Для ссылки: Кричевская ОА, Дубинина ТВ, Каратеев АЕ. Проблемы назначения нестероидных противовоспалительных препаратов женщинам репродуктивного возраста с анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2020;14(3):132–139.
DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-132-139

Problems of prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for reproductive-aged women with ankylosing spondylitis

Krichevskaya O.A., Dubinina T.V., Karateev A.E.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the first-line medications for ankylosing spondylitis (AS); their action is associated with blockade of the enzyme cyclooxygenase 2 and with a mediated decrease in the synthesis of prostaglandins (PGs). However, PGs play an important role in regulating the functions of the female reproductive system. The paper presents an update on the participation of PG in folliculogenesis, ovulation, implantation, and development of the embryo, and labor activity. Based on experimental and clinical findings, the authors discuss whether due to inhibition of the synthesis of PGs, NSAIDs are able to cause ovulation failure, including luteinized unovulated follicle syndrome and spontaneous abortions. Further investigation is justified to determine the most optimal NSAID therapy regimens when planning pregnancy and during gestation in women with AS.

Keywords: ankylosing spondylitis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; luteinized unovulated follicle syndrome; pregnancy.

Contact: Olga Arkadievna Krichevskaya; o.krichevskaya@mail.ru

For reference: Krichevskaya OA, Dubinina TV, Karateev AE. Problems of prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for reproductive-aged women with ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):132–139.
DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-132-139

В конце XX — начале XXI в. достигнут значительный прогресс в диагностике и лечении спондилоартритов (СпА). С одной стороны, была разработана новая концепция СпА, на основании которой данные заболевания были разделены в зависимости от клинических проявлений на две формы: преимущественно аксиальные и преимущественно периферические [1, 2]. В свою очередь, аксиальные СпА были подразделены на рентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) и анкилозирующий спондилит (АС). Выделение нр-аксСпА

иницировало серию сравнительных исследований, которые не только доказали схожесть клинических проявлений нр-аксСпА и АС, но и способствовали выведению аксСпА из разряда преимущественно «мужских» болезней [3–5]. С другой стороны, были существенно пересмотрены схемы ведения пациентов с АС, сформулированы принципы терапии инновационными генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и изменены подходы к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов

(НПВП). Достижения ревматологии создали объективные предпосылки для рационального планирования беременности и ее благоприятных исходов у пациенток с АС. Однако в настоящее время остается неуточненным ряд вопросов, в частности коррекция медикаментозной терапии на этапе подготовки к гестации.

НПВП – обширная группа различных по химической структуре препаратов, объединенных общим механизмом фармакологического действия – блокадой фермента циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и опосредованным снижением синтеза простагландинов (ПГ) [6]. В зависимости от способности блокировать различные изоформы циклооксигеназы (ЦОГ1, ЦОГ2) НПВП подразделяют на ЦОГ2-селективные (с-НПВП, или коксибы) и неселективные (н-НПВП); ряд экспертов выделяет НПВП с умеренной селективностью в отношении ЦОГ2. ЦОГ1 является конститутивным ферментом во многих тканях (постоянно синтезируется независимо от условий существования организма или наличия соответствующего субстрата), регулирует физиологические эффекты ПГ, в том числе синтез цитопротективных ПГ в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что и определяет различие между с-НПВП и н-НПВП по степени негативного влияния на ЖКТ. Продукция ЦОГ2 является индуцибельной, увеличивается в условиях воспаления под действием факторов роста, провоспалительных цитокинов, бактериальных токсинов практически во всех тканях, что, в свою очередь, приводит к синтезу провоспалительных ПГ [7]. В то же время ЦОГ2 является конститутивной для головного мозга, юкстагломерулярного аппарата почек, женских половых желез и продуцируется там непрерывно. И хотя основной механизм противовоспалительного действия НПВП обусловлен блокадой ЦОГ2, а ингибция ЦОГ1 связана с нежелательными реакциями, главным образом НПВП-гастро- и энтеропатией, обе изоформы ЦОГ вносят вклад в образование ауторегуляторных и гомеостатических простаноидов, и обе могут способствовать высвобождению простаноидов во время воспаления [8]. R. Langenbach и соавт. [9] на основании данных, полученных на мышинных моделях, пришли к заключению, что продукция ПГЕ₂ на 75% обусловлена ЦОГ2 и на 25% – ЦОГ1. Блокирование НПВП обеих изоформ ЦОГ приводит к снижению синтеза ПГ, в том числе ПГГ₂ и ПГЕ₂, играющих важную роль в регуляции репродуктивной системы женщин.

Роль НПВП в лечении АС

J.D. Niringiyumukiza и соавт. [10] в обзоре литературы, посвященном роли ПГЕ₂ в процессах овуляции, имплантации и раннего развития эмбриона у млекопитающих, сделали вывод о необходимости ограничения терапии НПВП у женщин с нарушением репродуктивной функции. Однако при АС НПВП являются препаратами первой линии терапии, причем их длительное применение предпочтительнее коротких курсов в связи с возможной способностью этих препаратов предотвращать/тормозить структурные изменения – эктопическую оссификацию на фоне гиперэкспрессии ЦОГ2 [11, 12]. В ряде исследований начала XXI в. было показано, что использование НПВП в постоянном режиме снижает рентгенологическое прогрессирование в позвоночнике, в части случаев независимо от исходной активности заболевания и выраженности рентгенологических изменений [13]. В настоящее время патогенез образования синдес-

мофитов до конца неясен, обсуждается влияние ПГ на метаболизм кости, в частности ПГЕ₂ рецептора 4 (EP4), кодируемого геном *PTGER4* в организме человека. Передача сигнала через этот рецептор опосредует повышенную активность остеобластов и остеокластов. Еще одним геном, тесно связанным с тяжестью рентгенологических изменений в позвоночнике при АС, является *PTGS1*, кодирующий ЦОГ1 [14]. Кроме того, рассматривается влияние ПГЕ₂, синтезируемого фибробластами, на продукцию интерлейкина (ИЛ) 23 [15], что представляется чрезвычайно важным при АС, патогенез которого связан с активацией оси ИЛ23/ИЛ17. F.M. Milanez и соавт. [15] не выявили снижения исходно высоких уровней ПГЕ₂ и ИЛ23 у пациентов с АС, получавших лечение ингибиторами фактора некроза опухоли α в комбинации с НПВП, несмотря на уменьшение клинико-лабораторной активности заболевания, что может свидетельствовать об альтернативной регуляции ПГ в оси ИЛ23/ИЛ17. Необходимо отметить, что часть авторов подвергает сомнению способность НПВП тормозить образование синдесмофитов только путем подавления синтеза ПГЕ₂ в связи многофакторным влиянием ПГ на ремоделирование кости (ПГ в определенных условиях участвуют в стимуляции дифференцировки как остеобластов, так и остеокластов и могут оказывать ингибирующее действие на дифференцированные остеобласты и остеокласты) [16]. Тем не менее в настоящее время НПВП рассматриваются как основные патогенетические препараты при АС, способные индуцировать и поддерживать ремиссию заболевания, а назначение базисных противовоспалительных препаратов или ГИБП не является основанием для отмены НПВП. Таким образом, вопрос о продолжении/отмене терапии НПВП на этапе планирования беременности и во время гестации остается чрезвычайно актуальным.

В предыдущей работе [17] мы подробно описали принципы назначения НПВП на этапах подготовки к беременности и на ее фоне. Напомним кратко, что в обновленных рекомендациях Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) по применению лекарственных препаратов при планировании и наступлении беременности [18] и в российских клинических рекомендациях [19] указано, что прием н-НПВП возможен при планировании и в I–III триместрах беременности. При этом подчеркивается, что при приеме НПВП в I триместре необходимо соблюдать осторожность, а не позднее 32-й недели гестации их нужно обязательно отменять из-за риска преждевременного закрытия артериального протока, олигогидрамниона и нарушения функции почек у новорожденного. Наиболее безопасными НПВП в первых двух триместрах беременности считаются ибупрофен и диклофенак, относящиеся по классификации Управления по контролю и безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в эти периоды к категории В (нет доказательств риска) [20]. В связи с отсутствием данных о безопасности с-НПВП их прием в период планирования беременности и гестации не разрешен, в связи с чем показан переход на н-НПВП еще на этапе планирования беременности. Рекомендуется временная отмена любых НПВП перед зачатием у женщин с проблемами фертильности из-за способности НПВП подавлять овуляцию [20, 21], что, безусловно, может привести к повышению активности АС еще до наступления беременности, особенно если подготовка к ней займет

несколько месяцев. Таким образом, современные подходы к назначению НПВП при АС, а именно их длительное применение и минимизация оснований для отмены, требуют уточнения при планировании беременности.

Значение ПГ в регуляции функций женской репродуктивной системы

ПГ принимают участие в процессе овуляции, оплодотворения, имплантации плодного яйца, индукции родов, регуляции менструального кровотечения.

Участие ПГ в фолликулогенезе и овуляции

При овуляции происходит разрыв базальной мембраны зрелого фолликула и выход из него яйцеклетки. Овуляторный пик лютеинизирующего гормона (ЛГ) индуцирует экспрессию гена ЦОГ2 [22] и увеличение содержания ПГ в клетках преовуляторного фолликула в 50–100 раз. ЦОГ2 и ПГ играют важную роль в формировании межклеточного матрикса ооцит-кумулюсного комплекса, расширении кумулюсных клеток, мейотическом созревании фолликула и разрыве стенки зрелого фолликула.

Для нормального созревания фолликула необходима тесная связь между ооцитом и окружающими его соматическими клетками: муральной гранулезой, выстилающей полость фолликула, и кумулюсными клетками, непосредственно окружающими ооцит [23]. В процессе фолликулогенеза под действием ЛГ формируется зрелый ооцит-кумулюсный комплекс, в котором кумулюсные клетки тесно связаны с ооцитом специальными щелевыми контактами, позволяющими осуществлять метаболический обмен и транспорт сигнальных молекул, что оказывает непосредственное влияние на развитие фолликула и ядерное и цитоплазматическое созревание ооцита. Важным процессом финальной стадии фолликулогенеза, необходимым для нормального развития ооцита и овуляции, является экспансия (расширение) кумулюсных клеток, характеризующаяся их ростом с одновременной потерей тесных контактов между клетками. В процессе экспансии кумулюсные клетки продуцируют гиалуроновую кислоту, способствующую «разбуханию» ооцит-кумулюсного комплекса. В экспансии клеток кумулюса участвуют несколько генов, в частности ген гиалуронан синтетазы 2 (*HAS2*) и ген амфирегулина (*AREG*), экспрессия которых в кумулюсных клетках коррелирует со степенью экспансии, показателями качества ооцитов и развитием эмбриона [24]. В недавно проведенных исследованиях было показано, что ПГЕ₂ усиливает экспрессию *HAS2* и *AREG* в клетках гранулезы и кумулюса, стимулируя экспансию [10]. Кроме того, ПГЕ₂ взаимодействует с сигнальными внутриклеточными каскадами, такими как митоген-активируемые протеинкиназные каскады (МАРК) 1-го и 3-го типов и циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), принимая участие в регулировании мейотического созревания ооцита [10, 22]. Некоторые исследователи отмечают вклад ПГ в индукцию экспрессии и увеличения активности металлопротеиназы ADAMTS-1 и других протеаз, что является одним из главных факторов деградации фолликулярной стенки [10]. ПГ также стимулируют развитие воспалительной реакции в стенке фолликула и активность гладкой мускулатуры, облегчая выход ооцита. В серии экспериментальных работ на мышинных моделях с мутациями в гене ЦОГ2 и дефицитом поверхностного рецептора ПГ₂ – EP2 –

было продемонстрировано, что нарушение процесса овуляции обусловлено как дефектом расширения ооцит-кумулюсного комплекса, так и нарушением разрыва фолликулярной стенки [10, 22, 25].

Транспорт яйцеклетки и влияние на механизмы оплодотворения

После овуляции кумулюсные клетки сохраняют связь с ооцитом, способствуя захвату ооцит-кумулюсного комплекса эпителиальными клетками воронки маточной трубы и дальнейшему продвижению его по трубе в матку [23]. Кумулюсные клетки секретируют хемокиновые рецепторы и хемокины CCL7, CCL2 и CCL9, которые повышают вязкость межклеточного матрикса ооцит-кумулюсного комплекса, обеспечивая таким образом механическую защиту ооцита, однако это является одним из факторов, препятствующих прохождению сперматозоидов и затрудняющих оплодотворение. ПГЕ₂ посредством активации каскада цАМФ ингибирует секрецию CCL7 и CCL2, уменьшая вязкость межклеточного матрикса ооцит-кумулюсного комплекса, что облегчает проникновение сперматозоидов [10]. Описана также способность ПГЕ₂ защищать сперматозоиды от фагоцитарной активности нейтрофилов в маточных трубах за счет участия в ингибировании формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек [10]. ПГ влияют на сократительную активность маточных труб: в фолликулиновой фазе вызывают сокращение истмического отдела труб, в лютеиновой – его расслабление, усиление перистальтики ампулы, что способствует проникновению яйцеклетки в полость матки [26]. К моменту овуляции в фолликулах резко возрастает содержание ПГФ_{2α}, который играет важную роль в усилении сократительной функции маточных труб, а его дефицит рассматривается как один из возможных факторов внематочной беременности.

Участие ПГ в имплантации и раннем развитии эмбриона

При проникновении яйцеклетки в полость матки ПГ продолжают участвовать в транспорте яйцеклетки, воздействуя на миометрий: от трубных углов по направлению ко дну матки стимулирующий эффект сменяется тормозящим, что способствует нициации бластоцисты [26]. Было показано постепенное увеличение содержания ПГЕ₂ в эмбрионах на этапах от двухклеточного эмбриона до бластоцисты. ПГЕ₂ содействует «вылуплению» бластоцисты из блестящей оболочки (начальная стадия имплантации), обсуждается также способность ПГ ускорять пролиферацию трофобластов и влиять на их инвазию путем стимуляции выработки хемокинов в эндометрии [10]. ПГЕ₂ поддерживает лютеинизацию, защищая желтое тело от регрессии, за счет участия в экспрессии рецепторов ЛГ в желтом теле, что приводит к увеличению синтеза прогестерона, стимулирующего рост эндометрия. Кроме того, он усиливает кровообращение в матке и яичниках посредством повышения активности аденилатциклазы и синтеза оксида азота, который является вазодилатором [10]. Вырабатываемый эмбрионом 17-эстрадиол приводит к увеличению секреции ПГЕ₂ и снижению продукции ПГФ_{2α}, что на ранних сроках беременности предотвращает регресс желтого тела. Если оплодотворение яйцеклетки не произошло, то в клетках основной оболочки желтого тела увеличивается концентрация ПГЕ₂, который совместно с эндотелином 1 вызывает спазм сосудов желтого

тела, приводя к лютеолизу (наряду с торможением секреции ЛГ). Важность ЦОГ2 и ПГ для успешной имплантации эмбриона была подтверждена в ряде экспериментальных исследований: дефицит ЦОГ2 приводил к нарушению оплодотворения и имплантации, при этом введение экзогенного ПГЕ₂ нивелировало эти эффекты [27, 28]. F. Vilella и соавт. [29] было показано, что в период «имплантационного окна» концентрация ПГФ_{2α} и ПГЕ₂ в эндометриальной жидкости повышается как в естественном менструальном цикле, так и в циклах с контролируемой стимуляцией яичников. В образцах эндометриальной жидкости, полученной от женщин, у которых происходила успешная имплантация перенесенных эмбрионов, отмечался повышенный уровень ПГ. Авторы предположили, что концентрация ПГ за 24 ч до планируемой пересадки эмбриона может служить маркером успешной имплантации, однако этот вывод требует дальнейшего уточнения. В настоящее время низкий уровень ПГ рассматривают как одну из возможных причин систематического нарушения имплантации эмбриона в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий [27].

Роль ПГ во время беременности и родов

ПГ играют важную роль в патогенезе преэклампсии. Недостаточная продукция простаглицина, ПГЕ и гиперпродукция ПГФ и тромбосана приводят к генерализованному сосудистому спазму в сочетании с гиперкоагуляцией, повышению общего периферического сосудистого сопротивления, уменьшению сердечного выброса, снижению кровотока и клубочковой фильтрации почек, нарушению микроциркуляции в плаценте [30].

Одной из главных «репродуктивных» функций ПГ является подготовка шейки матки к родам и участие в родовой деятельности. ПГЕ₂ синтезируется в шейке матки, способствует снижению количества и дестабилизации коллагена в ее структуре за счет активизации протеолитических ферментов, оказывает релаксирующее действие на гладкую мускулатуру, что приводит к размягчению и расширению шейки матки. ПГФ_{2α} синтезируется в децидуальной оболочке и миометрии, повышает чувствительность миометрия к окситоцину и является основным модулятором родовой деятельности.

Регуляция менструального кровотечения

Интенсивность менструального кровотечения определяется как структурой эндометрия к моменту его отторжения, так и сократительной способностью миометрия, артериол, агрегацией тромбоцитов, что тесным образом связано со степенью синтеза ПГФ_{2α} [26].

ПГ участвуют в патогенезе нарушений менструального цикла, а при первичной дисменорее повышенная выработка ПГФ_{2α} и ПГЕ₂ является одним из основных факторов возникновения патологии. Таким образом, ПГ имеют большое значение в нейрогуморальной регуляции женской репродуктивной системы, дефицит ПГ или их дисбаланс могут приводить к снижению фертильности и репродуктивным потерям.

Влияние НПВП на овуляцию

В многочисленных экспериментальных работах, проводимых с 70-х годов прошлого века и продолжающихся в настоящее время, с использованием современных подходов было показано, что НПВП способны ингибировать овуляцию у различных видов млекопитающих [31]. Одним из наи-

более широко используемых препаратов в более ранних исследованиях был индометацин (н-НПВП). Однако сегодня механизмы, лежащие в основе подавления овуляции НПВП, до конца не выяснены. Большинство исследователей сходятся во мнении, что действие НПВП связано с препятствием разрыву стенки фолликула за счет ингибирования активности ряда протеолитических ферментов, которое и является причиной развития синдрома лютеинизации неовулировавшего фолликула (ЛНФ) как у экспериментальных животных, так и у женщин [31]. Наряду с этим ряд авторов считает, что действие НПВП обусловлено не блокированием разрыва фолликула в предварительно подготовленной области (стигме), а индукцией аномального разрыва в фолликулярной стенке в результате дисбаланса протеолитического гомеостаза. Было показано, что на фоне введения индометацина разрыв фолликула происходит случайным образом в любом месте, чем, по-видимому, объясняется нормальная овуляция 30% ооцитов даже при воздействии высоких доз индометацина (в 35% случаев развивается ЛНФ, 35% ооцитов через разрыв на базолатеральных сторонах стенки фолликулов выходят в интерстиций яичников) [32]. В настоящее время также обсуждается возможность НПВП блокировать овуляцию путем нарушения процессов в ооцит-кумуляном комплексе, в том числе экспансии кумулюса [32]. Помимо этого, продолжают исследования ЦОГ-независимого пути антиовуляторного действия НПВП. В клинической практике синдром ЛНФ при приеме НПВП был описан в середине 80-х годов XX в. [33]. В некоторых работах, проведенных позднее [34] с применением ультразвуковой визуализации овуляции и определением уровня гормонов, установлено, что как с-НПВП, так и н-НПВП в 50–100% случаев вызывали ЛНФ или отсроченный разрыв фолликула после овуляторного пика ЛГ; при этом гормональный статус женщин не нарушался, за исключением снижения уровня прогестерона у трети участниц в одном из исследований. Необходимо отметить, что все исследования включали небольшое число (13–20) здоровых добровольцев.

Одно из первых исследований, касающихся развития ЛНФ у женщин с ревматическими заболеваниями (РЗ), представлено М. Akil и соавт. [35]. Авторы описали три случая (2 женщины страдали АС и 1 – ревматоидным артритом, РА) развития обратимого бесплодия на фоне длительного приема в первом клиническом примере индометацина 150 мг/сут, а в двух других – диклофенака 100–200 мг/сут. После исключения прочих причин бесплодия НПВП были отмены, и у всех пациенток беременность наступила в течение первого менструального цикла.

Интересные данные получены М.С. Мису и соавт. [34] при изучении влияния на овуляцию НПВП разных классов и с разным периодом полувыведения: эторикокиб 90 мг/сут, диклофенак 150 мг/сут, ибупрофен 1600 мг/сут, кетопрофен 200 мг/сут, цефекоксиб 200 мг/сут и нимесулид 200 мг/сут. В 1-ю группу вошли 14 пациенток (10 с РА и 4 с АС), которые принимали НПВП непрерывно с 1-го дня менструального цикла и до начала 3-х суток после овуляторного пика ЛГ. Всего было проанализировано 59 менструальных циклов. Во 2-ю группу включено 29 женщин без РЗ, получавших НПВП с 1-го по 8-й день менструального цикла в связи с болью в спине невоспалительного характера. Контрольную группу составили 449 женщин без РЗ, не принимавших НПВП, но наблюдавшихся по поводу вторичного

бесплодия. Все включенные в исследование имели ранее хотя бы одну беременность. Для контроля овуляции использовалась интравагинальная ультразвуковая визуализация. Примечательно, что размеры доминантного фолликула и продолжительность менструального цикла не различались в трех группах обследованных. Частота синдрома ЛНФ в 1-й группе составила 36,5%, была значительно выше, чем в 3-й группе (3,4%), и не отличалась от таковой во 2-й группе (24,1%) независимо от приема конкретного НПВП. У женщин с АС ЛНФ наблюдалась в 5 (23,8%) из 21 прослеженного цикла. Синдром ЛНФ чаще возникал на фоне приема эторикоксиба, в то время как при использовании ибупрофена, кетопрофена, целекоксиба и нимесулида ни одного случая ЛНФ не зафиксировано. Результаты М.С. Мису и соавт. отличались от данных ранее проведенного исследования, в котором синдром ЛНФ встречался в 60% случаев при использовании ибупрофена в дозе 2400 мг/сут, что авторы объяснили дозозависимостью ингибирования разрыва фолликула [36]. Взаимосвязь дозы НПВП с нарушением репродуктивной функции продемонстрирована и при изучении мелоксикама: нарушение овуляции имело место в 50% случаев при его приеме в дозе 15 мг/сут и в 91% случаев при использовании в дозе 30 мг/сут. М.С. Мису и соавт. [34] также пришли к выводу, что НПВП повышают риск развития ЛНФ в большей степени у пациентов с низкой активностью РЗ, однако, на наш взгляд, учитывая малочисленность группы, подобное заключение делать преждевременно. Продолжая изучение роли мелоксикама в нарушении процесса овуляции, С. Jesam и соавт. [37] оценили возможность использования этого препарата в качестве негормонального контрацептива. Однако было показано, что на фоне приема мелоксикама в дозе 30 мг/сут с 5-го по 22-й день менструального цикла 20% ооцитов продолжают нормально овулировать.

В 2014 г. были опубликованы результаты работы В.О. Sherif и соавт. [38], изучивших влияние НПВП на овуляцию у женщин с болью в спине, посещавших ревматологическую клинику (диагноз пациенток в статье не уточняется). 16 из них получали диклофенак 100 мг/сут, 12 – napроксен 1000 мг/сут и 11 – эторикоксиб 90 мг/сут с 10-го по 20-й день менструального цикла. В контрольную группу вошли 10 здоровых женщин, не принимавших НПВП. Диклофенак оказал самое сильное негативное влияние на овуляцию по сравнению с другими препаратами. В группе пациенток, получавших диклофенак, нормальная овуляция имела лишь в 6,3% случаев, синдром ЛНФ развился в 75% наблюдений, тогда как при приеме napроксена – в 25 и 33,3% и эторикоксиба – в 27,3 и 18,2% соответственно. Повышение уровня прогестерона на 20-й день менструального цикла у женщин, принимавших НПВП, было менее выраженным, чем в контрольной группе. Кроме того, у трети пациенток авторы описывают развитие функциональных кист на месте неовулировавшего фолликула, которые не определялись в следующем цикле после прекращения терапии НПВП.

Бразильские исследователи проанализировали частоту развития синдрома ЛНФ на фоне приема НПВП у пациенток с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) [39]. Синдром ЛНФ отмечался в 25% случаев и только у пациенток (n=8), которым дополнительно к основной терапии был назначен napроксен 1000 мг/сут. В группах здоровых (контроль, n=11) и больных ЮИА, не получавших НПВП (n=15), синдром ЛНФ не выявлялся. Все участницы исследования

были сопоставимы по возрасту, гормональному статусу и овариальному резерву, а пациентки с ЮИА – и по длительности заболевания.

Таким образом, в представленных работах была продемонстрирована способность НПВП влиять на овуляцию, в том числе у пациенток с АС. Однако большинство исследований содержат небольшое количество наблюдений, и данные о встречаемости и типе нарушения процесса овуляции при приеме конкретных препаратов в этих работах существенно различаются. Кроме того, пока не установлены частота развития синдрома ЛНФ при назначении НПВП в режиме «по требованию» в преовуляторной фазе менструального цикла, дозы ряда широко применяемых препаратов, вызывающие «антиовуляторный» эффект, и связь развития синдрома ЛНФ с активностью АС.

Влияние НПВП на имплантацию и развитие эмбриона

С учетом роли ПГ в имплантации бластоцисты и децидуализации стромальных клеток эндометрия, поддерживающей трофику эмбриона с момента имплантации до появления первых очагов маточно-плацентарного кровообращения, обсуждается способность НПВП негативно влиять на имплантацию и раннее развитие эмбриона. В ряде экспериментальных работ было показано, что введение НПВП препятствует имплантации у млекопитающих [40]. Также получены данные о влиянии ингибирования синтеза ПГ на успешность имплантации у женщин.

В исследовании, проведенном в США [41], на основании опроса 1055 женщин было выявлено, что прием НПВП в период, предшествующий зачатию или близкий к нему по времени, повышает риск выкидыша на ранних сроках беременности (отношение шансов, ОШ 1,8), причем частота неблагоприятных исходов увеличивается при использовании НПВП во время зачатия (ОШ 5,6) в течение ≥ 7 дней (ОШ 8,1). Однако в указанной группе было всего 53 (5%) женщины, у которых имел место выкидыш, что, безусловно, является существенным поводом для уточнения полученных результатов.

Данные датского популяционного исследования, в основе которого лежал анализ регистра родов одного из регионов Дании с 1991 по 1998 г., по мнению авторов, подтверждают связь приема НПВП (в дозе, эквивалентной 400–600 мг ибупрофена) за 30 дней до зачатия и во время беременности со спонтанными выкидышами [42]. Риск выкидыша увеличивался в течение недели после приема НПВП (ОШ 6,99), но сохранялся и через 7–9 нед после окончания терапии (ОШ 2,69). Данное исследование имеет ряд ограничений, так как не уточнены сроки потерь беременности, показаны и длительность приема НПВП, не проанализированы другие возможные причины неблагоприятных исходов беременности. Тем не менее дозозависимое влияние принимаемых во время беременности НПВП на частоту спонтанных абортыв было выявлено и в более позднем исследовании канадской когорты женщин (n=4705) [43]: риск выкидыша до 20-й недели гестации увеличивался при приеме различных НПВП, в частности диклофенака (ОШ 3,1), ибупрофена (ОШ 2,2), целекоксиба (ОШ 2,2), при комбинированной терапии несколькими препаратами (ОШ 2,6).

В то же время в исследованиях, посвященных вспомогательным репродуктивным технологиям [40], показано, что однократное введение с аналгетической целью 100 мг

диклофенака после забора ооцита не влияет на имплантацию эмбриона и развитие беременности.

Таким образом, вопрос безопасности назначения НПВП в месяц зачатия и на ранних сроках беременности до конца не изучен. Эта проблема является наиболее актуальной для женщин с АС, так как необоснованно ранняя отмена НПВП может привести к усилению активности заболевания в первые недели гестации. Для успешного планирования беременности у пациенток с АС необходимы новые знания, касающиеся связи приема НПВП и спонтанных аборт.

Влияние НПВП на неонатальные исходы

Влияние НПВП на риск врожденных аномалий был подробно описан ранее [17, 44]. Здесь укажем лишь, что продолжает обсуждаться повышенный риск возникновения малых аномалий развития сердца и гастрошизиса при приеме ибупрофена в I триместре беременности. После 20-й не-

дели гестации все НПВП могут вызывать сужение артериального протока и ухудшать функцию почек у плода. Спорной остается связь между использованием ибупрофена и диклофенака во II и III триместрах гестации и повышенным риском кровотечения в родах, а также развитием астмы у детей в возрасте до 18 мес.

Заключение

Проблема назначения женщинам репродуктивного возраста с АС селективных и неселективных ЦОГ2-ингибиторов, учитывая потенциальное влияние препаратов этой группы на овуляцию, имплантацию эмбриона и развитие плода, остается чрезвычайно актуальной. Для повышения эффективности лечения и сохранения репродуктивного здоровья женщин необходимо дальнейшее изучение оптимальных схем терапии НПВП на этапе подготовки к беременности и в течение гестации.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645. Epub 2010 Nov 24.
- Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: Results from the german spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2009 Mar;60(3):717-27. doi: 10.1002/art.24483.
- Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondyloarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Sep;64(9):1415-22. doi: 10.1002/acr.21688.
- Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: New definition of an old disease? *Arthritis Rheum.* 2013 Mar;65(3):543-51. doi: 10.1002/art.37803.
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(Прил. 1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Klinicheskie rekomendatsii. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(S1):1-29. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
- Шостак НА, Клименко АА. Нестероидные противовоспалительные препараты – современные аспекты их применения. Клиницист. 2013;7(3-4):53-61. [Shostak NA, Klimenko AA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs – modern aspects of their use. *Klinitsist.* 2013;7(3-4):53-61. (In Russ.).]
- Ricciotti E, Fitzgerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 May;31(5):986-1000. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449.
- Langenbach R, Loftin C, Lee C, Tian H. Cyclooxygenase knockout mice—Models for elucidating isoform-specific functions. *Biochem Pharmacol.* 1999 Oct 15;58(8):1237-46. doi: 10.1016/s0006-2952(99)00158-6.
- Niringiyumukiza JD, Cai H, Xiang W. Prostaglandin E₂ involvement in mammalian female fertility: ovulation, fertilization, embryo development and early implantation. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 May 1;16(1):43. doi: 10.1186/s12958-018-0359-5.
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 339-59. [Karateev AE, Nasonov EL. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya [Russian clinical guidelines. Rheumatology].* Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 339-59].
- Каратеев АЕ. Обладают ли нестероидные противовоспалительные препараты патогенетическим действием? Современная ревматология. 2012;6(4):13-22. [Karateev AE. Have nonsteroidal anti-inflammatory drugs a pathogenetic action? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2012;6(4):13-22. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2012-758
- Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun;52(6):1756-65. doi: 10.1002/art.21054.
- Haroon N. Ankylosis in ankylosing spondylitis: current concepts. *Clin Rheumatol.* 2015 Jun;34(6):1003-7. doi: 10.1007/s10067-015-2956-4.
- Milanez FM, Saad VT, Moraes JC, et al. IL-23/Th17 axis is not influenced by TNF-blocking agents in ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Res Ther.* 2016 Feb 24;18:52. doi: 10.1186/s13075-016-0949-6.
- Zhang JR, Pang DD, Dai SM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are unlikely to inhibit radiographic progression of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2019 Oct 4;6:214. doi: 10.3389/fmed.2019.00214. eCollection 2019.
- Кричевская ОА, Гандалоева ЗМ, Дубинина ТВ. Анкилозирующий спондилит и беременность: современный взгляд на проблему. Современная ревматология. 2018;12(3):19–28. [Krichevskaya OA, Gandaloeva ZM, Dubinina TV. Ankylosing spondylitis and pregnancy: a current view on the problem. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(3):19–28. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-19-28
- Gotestam Skorpén C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016 May;75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840. Epub 2016 Feb 17.
- Кошелева НМ. Планирование беременности и наблюдение за беременными с ревматическими заболеваниями. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские кли-

- нические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 380-9. [Kosheleva NM. Pregnancy planning and monitoring of pregnant women with rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 380-9.]
20. U.S. Food and Drug Administration, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products – Content and Format, Guidance for Industry; <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidanceregulatoryinformation/guidances/ucm425398.pdf>
21. Власова ГА, Перминова СГ, Кошелева НМ и др. Репродуктивная функция у женщин с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Акушерство и гинекология. 2019;(10):51-9. [Vlasova GA, Perminova SG, Kosheleva NM, et al. Reproductive function in women with immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(10):51-9. (In Russ.)].
22. Боярский КЮ, Кахиани ЕИ. Молекулярные процессы фолликулогенеза. От овуляции до формирования желтого тела (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2018;24(2):9-22. [Boyarskii KYu, Kakhiani EI. Molecular processes of folliculogenesis. From ovulation to the formation of the yellow body (literature review). *Problemy reproduksii*. 2018;24(2):9-22. (In Russ.)].
23. Сафронова НА, Калинина ЕА, Донников АЕ и др. Перспективы исследования маркеров клеток кумулюса для оценки качества ооцитов и эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2015;(12):21-5. [Safronova NA, Kalinina EA, Donnikov AE, et al. Prospects for the study of Cumulus cell markers for assessing the quality of oocytes and embryos in assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;(12):21-5. (In Russ.)].
24. Kimura N, Konno Y, Miyoshi K, et al. Expression of Hyaluronan Synthases and CD44 Messenger RNAs in Porcine Cumulus-Oocyte Complexes During In Vitro Maturation I. *Biol Reprod*. 2002 Mar;66(3):707-17. doi: 10.1095/biolreprod66.3.707.
25. Ochsner SA, Russell DL, Day AJ, et al. Decreased expression of tumor necrosis factor-alpha-stimulated gene 6 in cumulus cells of the cyclooxygenase-2 and EP2 null mice. *Endocrinology*. 2003 Mar;144(3):1008-19. doi: 10.1210/en.2002-220435.
26. Давыдов АИ, Стрижаков АН. Нейрогуморальная регуляция менструального цикла. Гинекология. Курс лекций. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Davydov AI, Strizhakov AN. *Neirogumoral'naya regulyatsiya menstrual'nogo tsikla. Ginekologiya. Kurs lektsii* [Neurohumoral regulation of the menstrual cycle. Gynecology. Course of lectures]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009.]
27. Кибанов МВ, Махмудова ГМ, Гохберг ЯА. Поиск идеального маркера для оценки рецептивности эндометрия: от гистологии до молекулярно-генетических подходов. Альманах клинической медицины. 2019;47(1):12–25. [Kibanov MV, Makhmudova GM, Gokhberg YaA. Search for the ideal marker for evaluating endometrial receptivity: from histology to molecular genetic approaches. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2019;47(1):12–25. (In Russ.)].
28. Song H, Lim H, Paria BC, et al. Cytosolic phospholipase A2alpha is crucial [correction of A2al-pha deficiency is crucial] for 'on-time' embryo implantation that directs subsequent development. *Development*. 2002 Jun;129(12):2879-89.
29. Vilella F, Ramirez L, Berlanga O, et al. PGE2 and PGF2α concentrations in human endometrial fluid as biomarkers for embryonic implantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct;98(10):4123-32. doi: 10.1210/jc.2013-2205. Epub 2013 Aug 26.
30. Перфилова ВН, Михайлова ЛИ, Тюренков ИН. Роль эндотелиальных биологически активных веществ в прогнозировании развития и оценке степени тяжести преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2013;(11):24-9. [Perfilova VN, Mikhailova LI, Tyurenkov IN. The role of endothelial biologically active substances in predicting the development and severity of preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;(11):24-9. (In Russ.)].
31. Gaytan F, Morales C, Bellido C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and ovulation: lesson from morphology. *Histol Histopathol*. 2006 May;21(5):541-56. doi: 10.14670/HH-21.541.
32. Gaytan F, Tarradas E, Bellido C, et al. Prostaglandin E1 inhibits abnormal follicle rupture and restores ovulation in indomethacin-treated rats. *Biol Reprod*. 2002 Oct;67(4):1140-7. doi: 10.1095/biolreprod67.4.1140.
33. Killick S, Elstein M. Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. *Fertil Steril*. 1987 May;47(5):773-7. doi: 10.1016/s0015-0282(16)59163-8
34. Micu MC, Micu R, Ostensen M. Luteinized unruptured follicle syndrome increased by inactive disease and selective cyclooxygenase 2 inhibitors in women with inflammatory arthropathies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Sep;63(9):1334-8. doi: 10.1002/acr.20510.
35. Akil M, Amos RS, Stewart P. Infertility may sometimes be associated with NSAID consumption. *Br J Rheumatol*. 1996 Jan;35(1):76-8. doi: 10.1093/rheumatology/35.1.76.
36. Jesam C, Salvatierra AM, Schwartz JL, et al. Suppression of follicular rupture with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor: potential for emergency contraception. *Hum Reprod*. 2010 Feb;25(2):368-73. doi: 10.1093/humrep/dep392. Epub 2009 Nov 19.
37. Jesam C, Salvatierra AM, Schwartz JL, et al. Effect of oral administration of a continuous 18 day regimen of meloxicam on ovulation: experience of a randomized controlled trial. *Contraception*. 2014 Aug;90(2):168-73. doi: 10.1016/j.contraception.2014.04.011. Epub 2014 May 5.
38. Sherif BQ, Al-Zohyri AM, Shihab SS. Effect of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation in women with mild musculoskeletal pain (a clinical study). *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2014;9(4):43-49. doi: 10.9790/3008-09444349
39. Tomioka RB, Ferreira GRV, Aikawa NE, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug induces luteinized unruptured follicle syndrome in young female juvenile idiopathic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2018 Oct;37(10):2869-2873. doi: 10.1007/s10067-018-4208-x. Epub 2018 Jul 12.
40. Kailasam C, Hunt LP, Ryder I, et al. Safety and effectiveness of diclofenac sodium in assisted reproduction treatment: a randomized prospective double-blind study. *Reprod Biomed Online*. 2008 May;16(5):724-9. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60488-9.
41. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003 Aug 16;327(7411):368. doi: 10.1136/bmj.327.7411.368
42. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ*. 2001 Feb 3;322(7281):266-70. doi: 10.1136/bmj.322.7281.266
43. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, et al. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ*. 2011 Oct 18;183(15):1713-20. doi: 10.1503/cmaj.110454
44. Кошелева НМ, Насонов ЕЛ. Лекарственная терапия больных ревматическими заболеваниями при беременности и лактации. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):47-63. [Kosheleva NM, Nasonov EL. Drug therapy in patients with rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):47-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-62

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
5.07.2020/22.08.2020/30.08.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита», утвержденной Ученым советом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within the framework of scientific topic № 398 «Pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis» approved by the Academic Council of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кричевская О.А. <https://orcid.org/0000-0002-1109-9865>

Дубинина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>