

# Беременность при анкилозирующем спондилите: взгляд пациентки и врача

Гандалоева З.М., Кричевская О.А., Глухова С.И., Дубинина Т.В., Лиля А.М.

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

**Цель исследования** — изучение влияния диагноза анкилозирующего спондилита (АС) на планирование пациентками беременности, их отношения к применению лекарственных средств (ЛС) при подготовке и во время гестации, а также оценка компетентности врачей в вопросах беременности при АС.

**Пациенты и методы.** Представлены данные трех исследований, основанных на анкетировании пациенток с АС и ревматологов.

**Результаты и обсуждение.** Анкетирование выявило уменьшение числа беременностей на одну женщину после дебюта АС. Узнав о диагнозе АС, 70% пациенток сообщили о пересмотре планов на материнство, при этом большинство женщин (80%) ответили, что решатся на беременность, однако постоянно будут испытывать дискомфорт и чувство страха за свое здоровье и здоровье будущего ребенка. Не были настроены на беременность в связи с развитием у них АС 13,9% респонденток независимо от отсутствия или наличия детей, рожденных в здоровый период жизни. Только 50% пациенток обсуждали вопросы планирования беременности с ревматологом, при этом треть из них не получили необходимой информации. Лишь четверть больных допускали продолжение терапии АС при подготовке к зачатию и во время гестации.

В целом российские ревматологи имеют достаточный объем знаний об исходах беременности при АС, в частности о факторах, влияющих на ее благоприятный исход, основах диспансерного наблюдения за беременными. В то же время 18% ревматологов ожидают усиления активности АС при гестации, более 2/3 считают наличие сакроилиита показанием к оперативным родам, а 30% готовы отменить лекарственные средства (ЛС), разрешенные к применению до беременности.

**Выводы.** Дефицит информации, касающейся планирования и течения беременности при АС, риска обострения заболевания и безопасности терапии при гестации, отмечается как у больных АС, так и у ревматологов. Необходимо проведение образовательных мероприятий для врачей и специализированных школ для пациенток детородного возраста и членов их семей, посвященных проблеме беременности при АС.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит; беременность; активность заболевания; анкетирование; лекарственная терапия.

**Контакты:** Зулейхан Микаиловна Гандалоева; gzm92@bk.ru

**Для ссылки:** Гандалоева ЗМ, Кричевская ОА, Глухова СИ и др. Беременность при анкилозирующем спондилите: взгляд пациентки и врача. Современная ревматология. 2019;13(1):71–79.

## *Pregnancy in ankylosing spondylitis: the view of a female patient and a physician*

*Gandaloeva Z.M., Krichevskaya O.A., Glukhova S.I., Dubinina T.V., Lila A.M.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia*

*34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

**Objective:** to study the impact of the diagnosis of ankylosing spondylitis (AS) on the planning of pregnancy by patients and their attitude towards the use of drugs during gestation and to assess the competency of physicians in the issues relating to pregnancy in AS.

**Patients and methods.** The data of three studies based on the questionnaire surveys of female AS patients and rheumatologists.

**Results and discussion.** The questionnaire survey revealed a decline in the number of pregnancies per woman after the onset of AS. Having learned about their diagnosis, 70% of patients reported a change in their maternity plans; however, most (80%) women said that they were still going to become pregnant, but they would constantly feel discomfort and fear for their own health and the health of their future child. Pregnancy was rejected due to AS development by 13.9% of patients, regardless of the presence or absence of children born in the healthy period of their life. Only 50% of women discussed the issues relating to pregnancy with a rheumatologist, and one third of them did not obtain the necessary information. Only one fourth of patients were ready to continue treatment for AS in the period of preparation for conception and during gestation.

On the whole, Russian rheumatologists have enough knowledge about pregnancy outcomes in AS, and, in particular, about the factors which may influence the favorable outcome and about the fundamentals of follow-up for pregnant women. At the same time, 18% of rheumatologists expect increased AS activity during gestation, more than two thirds consider sacroiliitis to be an indication for surgical delivery, and 30% are ready to discontinue the drugs which are permitted for use before pregnancy.

**Conclusion.** Lack of information about the planning and course of pregnancy in AS, the risk of disease exacerbation and the safety of therapy during gestation is noted in both patients and rheumatologists. It is necessary to implement educational measures on the problem of pregnancy in AS for rheumatologists and women of fertile age and their family members.

**Keywords:** ankylosing spondylitis; pregnancy; disease activity; questionnaire survey; drug therapy.

**Contact:** Zuleikhan Mikailovna Gandaloeva; gzm92@bk.ru

**For reference:** Gandaloeva ZM, Krichevskaya OA, Glukhova SI, et al. Pregnancy in ankylosing spondylitis: the view of a female patient and a physician. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):71–79.

**DOI:** 10.14412/1996-7012-2019-1-71-79

За последние десятилетия отношение к беременности при ревматических заболеваниях (РЗ) изменилось и у врачей, и у больных: в начале XXI в. по сравнению с 70-ми годами прошлого столетия количество родов у страдающих РЗ, в том числе анкилозирующим спондилитом (АС), увеличилось более чем в 4 раза [1]. Тем не менее в семьях больных АС по-прежнему меньше детей, чем в общей популяции [2]. Недостаточная осведомленность о взаимовлиянии АС и беременности, терапевтических возможностях при планировании и в период гестации и/или дефицит времени приводят к неготовности ревматологов обсуждать эти вопросы с пациентами. Не получив достаточной информации от врача, больная АС вынуждена самостоятельно принимать решение о беременности, не осознавая свою некомпетентность.

В настоящей работе на основании данных трех исследований, в которых проводилось анкетирование пациенток с АС и ревматологов, изучено влияние диагноза АС на планирование материнства, отношение больных к применению лекарственных средств (ЛС) в период планирования беременности и во время нее, а также оценена компетентность врачей в вопросах беременности при АС.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программ Statistica (Data analysis software system, StatSoft 10, Inc. 2011) в среде Windows с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа.

Для оценки качественных признаков в группах осуществляли анализ таблиц сопряженности с применением метода  $\chi^2$ -Пирсона. Зависимости между переменными выявляли путем вычисления значимых коэффициентов корреляции по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде среднего (M)  $\pm$  стандартное отклонение либо медианы (Me) [25-й; 75-й перцентили].

### 1. Анкетирование женщин с АС: изменение планов на материнство после установления диагноза АС; отношение к применению ЛС при планировании и во время беременности.

**Цель** – оценка влияния диагноза АС на намерение женщины иметь детей и на ее отношение к возможности продолжения терапии АС при планировании и во время беременности.

**Пациенты и методы.** С мая по ноябрь 2018 г. проведено анкетирование женщин с АС. *Критериями включения* в исследование служили: подтвержденный ревматологом диагноз АС; возраст на момент исследования 18–45 лет; добровольное согласие на участие в опросе.

Опросный лист состоял из 18 пунктов, касающихся возраста, образования, семейного положения, длительности АС, числа беременностей и родов, готовности к беременности на фоне заболевания, опыта взаимодействия с ревматологом при планировании и в ходе беременности, отношения пациентки к продолжению терапии АС в эти периоды.

В анкетировании участвовали 302 женщины, средний возраст –  $32,4 \pm 6,0$  лет, средняя продолжительность АС с момента появления первых симптомов –  $10,2 \pm 7,4$  года. По уровню образования респондентки распределились следующим образом: 224 (74,2%) имели высшее, 68 (22,5%) – среднее специальное и 10 (3,3%) – среднее образование. На момент анкетирования состояли в официальном браке 215 (71,2%) женщин, в гражданском бра-

ке – 25 (8,3%), была разведена – 21 (6,9%), никогда не состояла в браке – 41 (13,6%).

У 214 (70,9%) опрошенных было 492 беременности, из них до дебюта АС – 278 и на фоне болезни – 214. При пересчете на общее количество респонденток, среднее число беременностей у одной женщины составило  $1,6 \pm 1,6$ ; причем до АС –  $0,9 \pm 1,3$ , Me 0 [0; 1] и на фоне болезни –  $0,7 \pm 0,9$ , Me 0 [0; 1].

**Результаты.** После того как был установлен диагноз АС, отношение к возможной беременности изменилось у большинства респонденток. Ответы 206 (68,2%) женщин, сообщивших о пересмотре своих планов на материнство из-за АС, распределились следующим образом: 12 (5,8%) больных были твердо настроены на прерывание незапланированной беременности; 21 (10,2%) женщина решила отказаться от беременности, так как имела детей до установления диагноза АС; 9 (4,4%) пациенток сообщили, что воздержатся от беременности, несмотря на отсутствие детей; 164 (79,6%) женщины допускали возможность беременности, однако указали, что постоянно будут испытывать дискомфорт и чувство страха за свое здоровье и здоровье будущего ребенка. Таким образом, 42 (13,9%) участницы опроса категорически отказались от материнства в связи с развитием у них АС.

Выявлена слабая обратная корреляция между длительностью АС и изменением отношения больных к беременности ( $R = -0,14$ ;  $p < 0,05$ ). Связь между возрастом, уровнем образования, семейным положением и готовностью к беременности при АС не обнаружена.

Вопрос планирования беременности обсуждали с ревматологом 150 (49,7%) пациенток. При этом женщины с высшим образованием чаще консультировались с ревматологом по поводу предстоящей беременности по сравнению с больными со средним специальным и средним образованием (55,5; 35,3 и 40% соответственно; критерий  $\chi^2$  Пирсона;  $p = 0,02$ ). Кроме того, женщины, состоявшие в официальном и гражданском браке, чаще обсуждали этот вопрос с ревматологом по сравнению с разведенными и никогда не состоявшими в браке (54; 56; 28,6 и 34,2% соответственно; критерий  $\chi^2$  Пирсона,  $p = 0,02$ ). Из 150 больных АС, посетивших ревматолога на этапе подготовки к беременности, 97 (64%) были удовлетворены рекомендациями врача, 53 (35%) не получили полного ответа на свои вопросы; 4 было рекомендовано отказаться от беременности в связи с АС.

Об отношении к продолжению терапии АС при планировании беременности и зачатии пациентки высказались следующим образом: 107 (35,4%) женщин считали необходимой отмену всех препаратов, 75 (24,8%) допустили их применение, 120 (39,8%) не имели определенного мнения. С точки зрения больных, на этом этапе возможно использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – 46 ответов (15,2% всех опрошенных и 61% всех допускающих применение ЛС), глюкокортикоидов (ГК) – 20 ответов (6,6 и 26% соответственно), сульфасалазина (СУЛЬФ) – 20 ответов (6,6 и 26% соответственно), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – 21 ответ (7 и 28% соответственно), метотрексата (МТ) – 1 ответ. Среди женщин, согласных с применением ЛС при подготовке к зачатию, 46 (61,3%) обсуждали этот вопрос с ревматологом. Пациентки с высшим образованием несколько чаще допускали использование ЛС на момент зачатия (29%), чем жен-

щины со средним специальным образованием (11,8%), при этом последние в 45,6% случаев указывали на необходимость отмены всех ЛС в отличие от 32,6% женщин с высшим образованием (различия не значимы в обоих случаях). Пациентки со средним образованием чаще затруднялись ответить на данный вопрос по сравнению с женщинами с высшим образованием (50 и 38,4% соответственно;  $p < 0,05$ ). Возраст, длительность АС, семейное положение не влияли на мнение больных о возможности продолжения терапии при планировании беременности и зачатии.

Из 137 женщин, имеющих беременность на фоне АС, лишь 91 (66,4%) наблюдалась у ревматолога в этот период. Среднее количество посещений ревматолога в течение беременности составило  $3,1 \pm 2,3$ , что соответствовало рекомендованному числу визитов –  $3,1 \pm 2,5$ . Мнение ревматолога по поводу терапии АС в ходе гестации совпало с позицией акушера-гинеколога только у 56 (61,5%) женщин. «Ревматологические» показания к оперативным родам обсуждали с ревматологом 68 (74,7%) беременных, рекомендации ревматолога и акушера-гинеколога были идентичными у 24 (35,3%) пациенток. 229 (75,8%) больных АС считали, что возможны роды через естественные родовые пути.

Относительно продолжения терапии АС в ходе гестации ответы 302 респонденток распределились следующим образом: 112 (37,1%) женщин указали на необходимость отмены всех ЛС, 69 (22,8%) допустили их применение, 121 (40,1%) затруднилась ответить. Похожее распределение ответов было и в группе пациенток, наблюдавшихся у ревматолога во время беременности ( $n=91$ ): 38 (41,7%), 26 (28,6%) и 27 (29,7%) соответственно. По мнению респонденток, при гестации возможно применение НПВП – 41 ответ (13,6% всех опрошенных и 59,4% всех допускающих применение ЛС), ГК – 23 ответа (7,6 и 33,3% соответственно), СУЛЬФ – 15 ответов (5,0 и 21,7% соответственно), ГИБП – 13 ответов (4,3 и 18,8% соответственно), МТ – 1 ответ (0,3 и 1,4% соответственно).

Больные с высшим образованием чаще считали допустимым продолжение терапии АС во время беременности по сравнению с женщинами со средним специальным образованием (27,2 и 8,8% соответственно;  $p=0,02$ ). Связь возраста, длительности АС, семейного положения и мнения опрошенных о возможности приема ЛС при гестации не выявлена.

Свои комментарии, касающиеся существенных трудностей, с которыми они столкнулись при планировании и в течение беременности, оставили 198 респонденток. Эти проблемы можно разделить на четыре основные группы.

1. Сложность получения достоверной информации о вероятности наследования ребенком АС, влиянии активности болезни на плод и исходы беременности, безопасности для плода и будущего ребенка применяемых ЛС, особенностях течения АС на фоне беременности. Эта проблема связана, с одной стороны, с недостаточной доступностью специализированной ревматологической помощи в небольших населенных пунктах и отдаленных регионах, нехваткой времени у врачей для обстоятельной беседы с пациентками. С другой стороны (что, по мнению больных, является более важным), причиной может являться низкий уровень знаний ревматологов о планировании беременности у больных с АС, их наблюдении и терапевтических возможностях при гестации.

2. Отсутствие взаимодействия между ревматологами и акушерами-гинекологами и недостаточная осведомленность акушеров-гинекологов об АС.

3. Дефицит сочувствия, милосердия, человеческого внимания и уважения к пациенткам со стороны врачей, а также поддержки в семье.

4. Отсутствие профессиональной психологической помощи.

**Выводы.** У большинства женщин после установления диагноза АС меняется отношение к беременности, но только 14% из них готовы отказаться от рождения ребенка в связи с развитием АС. Не более половины больных АС консультируются с ревматологом при планировании беременности, при этом треть из них не получают рекомендаций в ожидаемом объеме. Лишь четверть больных допускают продолжение терапии АС при подготовке к зачатию и во время гестации, факт наблюдения у ревматолога во время беременности не влияет на мнение пациенток о терапевтических возможностях в этот период. Высшее образование является фактором, улучшающим отношение женщин к приему ЛС на этапе планирования и в течение беременности. Основные проблемы, с которыми сталкиваются женщины с АС в этот период, – сложность получения достоверной информации и отсутствие взаимодействия между ревматологами и акушерами-гинекологами.

## 2. Анкетирование женщин с АС: лекарственная терапия АС при беременности в реальной клинической практике.

**Цель** – оценка частоты применения разных групп ЛС до и во время беременности; влияния отмены или изменения режима приема НПВП на динамику боли в спине при гестации.

**Пациенты и методы.** В анкетировании, проведенном с ноября 2016 г. по сентябрь 2017 г., участвовали 86 женщин с АС, имеющие беременности, закончившиеся родами не ранее 2015 г. Временной интервал между родами и участием в исследовании составлял не более 2 лет с целью минимизации потери информации респондентками. Анкета включала в себя вопросы, касающиеся субъективной оценки самочувствия в период беременности, а также лекарственной терапии за 3 мес до зачатия, во время гестации по триместрам и отдельно в месяц зачатия. Под ухудшением самочувствия понимали усиление боли в спине, рецидивирование и/или появление артритов, энтезита, увеита.

Респондентки заполняли анкету во время консультативного приема или госпитализации в НИИР им. В.А. Нащоковой либо на сайтах межрегиональной общественной благотворительной организации инвалидов «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева». Средний возраст респонденток составил  $34,0 \pm 5,8$  года, средняя продолжительность АС –  $120 \pm 73,5$  мес. Медиана срока родоразрешения – 39 [38; 40] нед, средняя масса новорожденных –  $3241,1 \pm 484,6$  г, средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни –  $7,6 \pm 1,1$  балла.

**Результаты.** Во время беременности ухудшение самочувствия хотя бы в одном из триместров отметили 58 (67,4%) женщин, при этом в I триместре – 15 (17,4%), во II – 26 (30,2%), в III – 36 (41,8%). Жалобы на усиление боли в спине предъявляли в I триместре 10 больных (66,7% указавших на усиление клинической активности АС), во II – 22 (84,6%), в III – 26 (72,2%).

За 3 мес до беременности НПВП принимали больше женщин (63,4%) по сравнению с месяцем зачатия (37,2%) и гестацией (по триместрам: 25,6; 34,8 и 9,3% соответственно;  $p < 0,05$  в обоих случаях). На момент зачатия НПВП отмени-



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Режим приема НПВП у пациенток с АС до и во время беременности (в %)

Режим приема	За 3 мес до беременности, n (%)	На момент зачатия, n (%)	Триместр		
			I	II	III
Постоянный прием	23 (41,8)	12 (37,5)	11 (50)	12 (40)	2 (25)
«По требованию»	32 (58,2)	20 (62,5)	11 (50)	18 (60)	6 (75)

ли 41,8% опрошенных, в I триместре – 60% (по сравнению с приемом до беременности). В зависимости от режима использования НПВП больные были разделены на две группы (табл. 1): прием «по требованию» (1-я группа) и постоянный прием (2-я группа). Изменения частоты режима приема НПВП во время беременности не выявлено (III триместр был исключен из анализа в связи с противопоказанием к приему НПВП после 32-й недели гестации).

Отмечена тенденция к более частому усилению боли в спине во время беременности у женщин, которые в месяц зачатия отменили НПВП или перешли на их прием «по требованию» (65%), по сравнению с принимавшими НПВП ежедневно (50%). Больные, использовавшие НПВП «по требованию» в I триместре, чаще указывали на ухудшение самочувствия во II триместре (34,6%) по сравнению с постоянно принимавшими НПВП (18,2%). Кроме того, пациентки 1-й группы, как и женщины, не принимавшие НПВП в I триместре, чаще жаловались на боль в спине (54,6 и 53,1%) во время гестации по сравнению с пациентками 2-й группы (36,4%). Принимавшие НПВП «по требованию» во II триместре отмечали усиление боли в спине во время беременности в 83,3% случаев, при постоянном приеме – в 58,3% ( $p < 0,01$ ).

ГК назначались чаще во время беременности (16,3; 20,9 и 22,1% – соответственно в I, II и III триместрах), чем до нее (7%) и при зачатии (9,3%;  $p < 0,01$  в обоих случаях).

СУЛЬФ до беременности принимали 14 (16%) женщин, при зачатии – 7 (8%) и во время беременности – 3 (3,5%;  $p < 0,01$  в обоих случаях). На момент зачатия СУЛЬФ отменили 50% опрошенных, в I триместре – 85,7% (по сравнению с приемом до беременности). Среди прекративших прием препарата только 1 (9%) женщина отметила усиление выраженности или появление новых артритов во время гестации.

До беременности ГИБП получали 11 (12,8%) женщин; на момент зачатия (адалimumаб – АДА, этанерцепт – ЭТЦ) – 6 (6,9%), в I и II триместрах – по 2 (2,3%;  $p < 0,01$  между месяцем зачатия и I, II триместрами). На момент зачатия ГИБП отменили 45,5% больных, в I триместре – 81,8% (по сравнению с лечением до беременности). При отмене ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ) при планировании беременности или сразу после зачатия 81,8% респонденток отметили ухудшение самочувствия во время гестации, из них в I триместре 100%, во II – 63,6%, в III – 54,5%. Увеличение выраженности симптомов АС проявлялось в усилении боли в спине (у всех пациенток с ухудшением самочувствия), рецидивировании артритов (у 27,3%) и увеита (у 27,3%).

**Выводы.** Во время беременности и в месяц зачатия число женщин, получавших НПВП, СУЛЬФ, ГИБП, уменьшилось по сравнению с периодом до беременности. ГК при подготовке к беременности и во время нее назначают чаще, чем до гестации. Отмена НПВП или переход на прием «по требованию» в I триместре ассоциировалась с увеличением

частоты боли в спине во время беременности, однако в связи с противоречивыми данными о безопасности постоянного приема НПВП в I триместре необходимы коррекция терапии и назначение препаратов с более высоким профилем безопасности.

### 3. Анкетирование врачей: компетентность ревматологов в вопросах планирования и ведения беременности у пациенток с АС.

**Цель** – изучить осведомленность ревматологов о влиянии АС на течение и исходы беременности, показаниях к оперативным родам, а также о назначении ЛС при планировании и во время беременности у пациенток с АС.

**Материалы и методы.** Исследование основано на анализе данных анкетирования ревматологов. Анкета включала 20 вопросов, касающихся понимания врачами проблемы влияния АС на течение и исходы беременности, особенностей ведения родов при АС и показаний к кесареву сечению, знания принципов использования лекарственной терапии до и во время беременности, личного опыта наблюдения беременных с АС. В анонимном опросе, проводившемся с мая по декабрь 2018 г. во время образовательных мероприятий в разных регионах России, приняли участие 214 ревматологов. Средний стаж работы по специальности – 13,3 $\pm$ 9,3 года. В поликлиниках и диагностических центрах работали 115 (53,7%) врачей, в стационарах – 93 (43,5%), в учебных и научно-исследовательских учреждениях – 6 (2,8%), при этом 18 (8,4%) специалистов совмещали работу в разных организациях.

**Результаты.** Собственный опыт ведения беременных с АС имелся у 76 (35,5%) ревматологов. На вопрос о возможности благоприятного исхода гестации у больной с АС практически все врачи ответили утвердительно – 209 (97,7%).

**Факторы, влияющие на благоприятный исход беременности**, с учетом их степени важности, по мнению респондентов, распределились следующим образом:

- 1) низкая активность АС при зачатии (средневзвешенное значение – 4,9);
- 2) контроль активности АС во время беременности (3,6);
- 3) регулярное наблюдение у ревматолога (3,0);
- 4) отсутствие коморбидной патологии (2,9);
- 5) отказ от приема НПВП, базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), ГИБП (2,2) и отсутствие выраженных структурных изменений в крестцово-подвздошных суставах и позвоночнике (2,2).

Самыми частыми неблагоприятными материнскими и неонатальными исходами беременности в соответствии с ответами врачей являлись самопроизвольные выкидыши (27 ответов, 12,6%), преждевременные роды (7 ответов, 3,3%) и пороки развития плода (22 ответа, 10,3%).

Усиления активности АС в течение беременности ожидали 18,2% ревматологов.

По мнению опрошенных, за время гестации пациентка с АС должна посетить ревматолога в среднем 5,2 $\pm$ 3,1 раза.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Мнение ревматологов с разным стажем работы о возможности назначения ЛС при планировании беременности у пациенток с АС, n (%)

Препарат	Стаж работы <5 лет (n=66)			Стаж работы ≥5 лет (n=148)		
	отмена терапии	продолжение терапии	затруднились ответить	отмена терапии	продолжение терапии	затруднились ответить
Н-НПВП	6 (9,2)	43 (66,2)	16 (24,6)	34 (24,1)	87 (61,7)	20 (14,2)
С-НПВП	13 (20)	36 (55,4)	16 (24,6)	55 (39)	63 (44,7)	23 (16,3)
СУЛЬФ	8 (12,3)	45 (69,2)	12 (18,5)	38 (27)	89 (63,1)	14 (9,9)
МТ	29 (44,6)	17 (26,2)	19 (29,2)	102 (72,3)	18 (12,8)	21 (14,9)
ГИБП	11 (16,9)	36 (55,4)	18 (27,7)	56 (39,7)	59 (41,8)	26 (18,4)

В реальной практике, по данным 76 врачей, имеющих опыт ведения беременных с АС, эти больные консультируются с ревматологом  $2,9 \pm 4,2$  (Ме 3 [1; 3]) раза. Имели опыт сотрудничества с акушером-гинекологом по вопросам курации беременных с АС 50 (65,8%) респондентов. Большинство опрошенных (63,1%) считали, что их пациенткам не доступна помощь акушеров-гинекологов, ориентирующихся в вопросах течения беременности при АС.

При обсуждении темы родоразрешения, большая часть респондентов (82,7%) допускала возможность естественных родов у женщин с АС. По мнению врачей, «ревматологическими» показаниями к оперативным родам являются:

- 1) сакроилиит (по данным рентгенографии) – 153 (71,5%) опрошенных;
- 2) активный сакроилиит (по данным магнитно-резонансной томографии) – 69 (32,2%);
- 3) коксит – 51 (23,8%);
- 4) внескелетные проявления АС, в том числе увеит – 15 (7,0%);
- 5) симфизит – 12 (5,6%);
- 6) эндопротезирование, асептический некроз тазобедренных суставов – 9 (3,3%);
- 7) высокая активность АС – 4 (1,9%).

Относительно стадий сакроилиита, рассматривающихся как противопоказание к естественному родоразрешению, ответы ревматологов распределились следующим образом: любая стадия – 26,1% врачей, III–IV стадии – 59,5%, только IV стадия – 14,4%.

#### Терапия при планировании беременности

Большинство ревматологов считали, что нет необходимости в отмене ЛС, за исключением МТ, на этапе подготовки к беременности (45–63% врачей – по разным группам ЛС); 15–23% врачей затруднились ответить на вопрос о возможности приема ЛС при планировании беременности. Тем не менее указали на необходимость отменить ЦОГ<sup>2</sup>-нелективные НПВП (н-НПВП) в среднем за  $8,4 \pm 9,5$  нед до зачатия 42 (19,6%) врача; ЦОГ<sup>2</sup>-селективные НПВП (с-НПВП) за  $5,9 \pm 6,6$  нед до беременности 70 (32,7%) врачей; СУЛЬФ за  $14,9 \pm 8,8$  нед 48 (22,4%) врачей; ГИБП за  $15,9 \pm 9,7$  нед 69 (32,2%) врачей. Допускали прием МТ до зачатия 36 (16,8%) врачей, не дали определенного ответа на этот вопрос 45 (21%).

При сравнении ответов ревматологов в зависимости от стажа работы оказалось, что врачи, работающие более 5 лет, чаще были настроены на отмену терапии при планировании

беременности, чем имеющие стаж работы менее 5 лет ( $p < 0,05$  по всем группам препаратов; табл. 2). Кроме того, врачи с большим стажем работы реже не могли ответить на вопрос о лекарственной терапии до беременности по сравнению с «молодыми» специалистами ( $p < 0,05$ ). Различий во времени отмены медикаментов до зачатия между этими группами врачей не выявлено.

#### Терапия во время беременности

Мнение врачей по поводу терапевтических возможностей у беременных с АС во время беременности представлено в табл. 3.

Не смогли дать ответ на вопросы о допустимости применения различных ЛС в среднем 17,7% ревматологов, максимальное затруднение вызвали вопросы, касающиеся ГК (33,7%) и СУЛЬФ (25,7%).

При сравнении двух групп ревматологов в зависимости от стажа работы различий в представлениях о необходимости отмены или допустимости приема ЛС не выявлено.

**Выводы.** Анкетирование показало достаточный уровень осведомленности врачей о факторах, влияющих на благоприятный исход беременности, наиболее частых осложнениях гестации при АС и основах диспансерного наблюдения беременных. Вместе с тем большая часть респондентов (72%), допуская возможность естественных родов у женщин с АС, отметила сакроилиит в качестве показания к оперативным родам. Обращает на себя внимание низкая компетентность ревматологов в вопросе об использовании МТ при планировании беременности: почти пятая часть врачей не считают необходимым отменять препарат до зачатия. В то же время 20–32% специалистов готовы отменить ЛС, разрешенные к применению до беременности. О терапевтических возможностях во время гестации информировано не более половины ревматологов: лишь 10–50% врачей (в зависимости от группы ЛС) допускают назначение препаратов, прием которых определен как относительно безопасный в Российских клинических рекомендациях [3] и рекомендациях EULAR [4]. При этом ЛС, противопоказанные при беременности или не имеющие достаточной доказательной базы, готовы назначать 4–13% врачей.

#### Обсуждение

Способность производить жизнеспособное потомство у больных АС не отличается от таковой у здоровых женщин [1], однако число беременностей у женщин после дебюта

<sup>1</sup>ЦОГ – циклооксигеназа 2.

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 3. Мнение ревматологов о возможности назначения ЛС во время беременности у пациенток с АС

Препарат	п (%)	Возможен прием до какого срока беременности, нед	Обязательная отмена, п (%)	Затруднились ответить, п (%)
Н-НПВП	84 (39,4)	26,8 ± 8,6	99 (44,4)	35 (16,3)
С-НПВП	28 (13,1)	25,9 ± 9,9	153 (71,5)	33 (15,4)
ГК	106 (49,5)	38,0 ± 4,8	36 (16,8)	72 (33,7)
СУЛЬФ	61 (28,5)	38,1 ± 4,0	98 (45,8)	55 (25,7)
МТ	4 (1,9)	25,5 ± 13,4	187 (87,4)	23 (10,7)
ИНФ	27 (12,6)	21,4 ± 8,3	159 (74,3)	28 (13,1)
ЭТЦ	29 (13,5)	25,0 ± 7,7	151 (70,6)	34 (15,9)
АДА	21 (9,8)	22,9 ± 10,0	164 (76,7)	29 (13,5)
ЦЗП	54 (25,2)	37,8 ± 5,9	118 (55,2)	42 (19,6)
ГЛМ	8 (3,7)	27,5 ± 13,0	177 (82,7)	29 (13,6)
СЕК	1 (0,5)	40,0 ± 0	184 (86,0)	29 (13,6)
Парацетамол	41 (19,2)	36,7 ± 7,5	133 (62,1)	40 (18,7)

*Примечание.* ИНФ – инфликсимаб; ЦЗП – цертолизумаба пэгол; ГЛМ – голимумаб; СЕК – секукинумаб.

АС становится значительно меньше, чем в здоровый период жизни и в общей популяции [2]. В настоящем исследовании мы уточнили, как изменяет планы на материнство диагноз АС (необходимо иметь в виду, что часть женщин готова к беременности на фоне появления симптомов болезни, но до уточнения диагноза и начала регулярной терапии). О пересмотре взглядов на планирование семьи сообщили 70% опрошенных, из них большинство (80%), возможно, решатся на беременность, однако постоянно будут испытывать дискомфорт и чувство страха за свое здоровье и здоровье будущего ребенка. Не настроены на беременность в связи с разрывом или наличием детей, рожденных в здоровый период жизни. Похожие результаты были получены В. Mills и соавт. [5] при опросе 154 женщин с АС в США: 11% из них после установления диагноза АС категорически отказались от беременности, а 46% пересмотрели свое отношение к беременности в негативную сторону.

Исходы беременности и течение РЗ на фоне гестации в значительной степени определяются его активностью и проводимой терапией, в связи с чем беременность у таких пациенток должна быть планируемой [3]. Однако, по нашим данным, только 50% женщин обсуждают вопросы планирования беременности с ревматологом, при этом треть из них не получают ответа в ожидаемом объеме. Причины недостаточного взаимодействия с ревматологом, на наш взгляд, могут быть связаны как с низкой культурой планирования семьи в России (планируют беременность не более 60% женщин [6]), так и с недостаточной доступностью специализированной ревматологической помощи и частой неготовностью врачей консультировать пациенток по вопросам беременности. Все это, безусловно, усиливает сомнения больных и их неудовлетворенную потребность в знаниях о течении беременности при АС и совместимости лекарственной терапии и беремен-

ности. Женщины стараются найти информацию в иных источниках (интернет, мнения других пациентов, врачей, не специализирующихся на данной проблеме, и др.). В результате некоторые пациентки принимают решение отказаться от материнства, а большая часть самостоятельно планирует беременность, часто отменяя все ЛС.

По данным анкетирования, всего лишь четверть больных допускают продолжение терапии АС при подготовке к зачатию и во время гестации. Интересно, что среди согласных с возможностью применения ЛС при зачатии более 60% консультировались с ревматологом по вопросам планирования беременности, при этом факт наблюдения у ревматолога во время беременности не влиял на представление пациенток о терапевтических возможностях в этот период. Всего 66% больных посещали ревматолога во время беременности, из них 42% указали на необходимость отмены всех ЛС, что не отличалось от мнения всех опрошенных (37%). Недостаток информации о применении ЛС у больных, наблюдавшихся у ревматолога в период гестации, косвенно может свидетельствовать о недоверии ревматологам или низком качестве консультаций. Высшее образование являлось фактором, увеличивающим приверженность женщин терапии до зачатия и при беременности, кроме того, более образованные пациентки чаще обсуждали вопросы подготовки к беременности с ревматологом.

В реальной клинической практике количество больных, получающих ЛС при планировании и во время гестации, несколько выше, чем предполагалось по данным первого анкетирования. Тем не менее при подготовке к беременности НПВП отменили 41% женщин, в I триместре – 60% (по сравнению с приемом НПВП за 3 мес до зачатия), СУЛЬФ – 50 и 86%, ГИБП – 46 и 82%. По мнению опрошенных, отмена НПВП или переход на их прием «по требованию» в I триместре и при зачатии ассоциировались с бо-

лее частым усилением боли в спине во время беременности, отмена ГИБП – с усилением боли в спине, рецидивированием артритов и увеита. Однако назначение лекарственной терапии при гестации все еще является сложным решением как для врачей, так и для пациентов. По данным Т. Nagoum и соавт. [7], в США до 50% больных с суставным синдромом отменяют ЛС при беременности самостоятельно или по рекомендации врача, хотя у части женщин сохраняется активность заболевания.

Одной из главных проблем, с которой сталкиваются беременные с АС и которая приводит к уменьшению приверженности терапии, является отсутствие взаимодействия между ревматологами и акушерами-гинекологами и, как следствие, их несогласованные рекомендации. Мнение ревматолога по поводу лечения АС в ходе гестации совпало с позицией акушера-гинеколога только у 62% респондентов. Отсутствие единого подхода у ревматологов и акушеров-гинекологов к медикаментозной терапии до и во время беременности наблюдается и в других странах. Так, по данным 2013 г., в Великобритании при подготовке к гестации готовы были продолжать терапию СУЛЬФ только 59% ревматологов и 70% акушеров-гинекологов, иФНОα – 7 и 15%, МТ – 0 и 3% соответственно [8].

Проблема низкой приверженности терапии, т. е. степени соответствия поведения больного (в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни) рекомендациям, полученным от врача, является актуальной при многих хронических заболеваниях, в том числе РЗ [9, 10]. Приверженность предполагает сотрудничество и партнерство врача и пациента, основанные на осведомленности последнего о своем состоянии и пользе терапии. Приверженность лекарственной терапии измеряется соотношением между принятыми и назначенными дозами препарата; 80% приверженность обычно рассматривается в качестве приемлемой границы. В настоящее время выделено более 250 параметров, влияющих на приверженность, которые можно разделить на пять основных групп, связанных с [11]:

- пациентом (возраст, образование, социальный статус, отношения в семье, личностные особенности и др.);
- врачом (квалификация, способность установить доверительные отношения с пациентом, разъяснить особенности заболевания и необходимость/безопасность лекарственной терапии);
- организацией здравоохранения (доступность медицинской помощи и лекарственного обеспечения);
- заболеванием (тяжесть, сопутствующая патология, психологическая реакция на болезнь);
- проводимой терапией (сложные схемы приема, побочные эффекты, большое количество препаратов).

По данным E. Vangeli и соавт. [12], основными параметрами, определяющими приверженность лечению при РЗ, являются психосоциальные факторы, включающие в себя доверительные отношения между врачом и пациентом, веру в необходимость приема ЛС, психоэмоциональное состояние, доступность лечения. По мнению P. Arturi и соавт. [13], на снижение приверженности при АС и ревматоидном артрите (РА) не влияют возраст, уровень образования, длительность и активность заболевания, при этом приверженность лечению при АС была ниже, чем при РА. Похожие данные были получены P. Michetti и соавт. [14]: при АС выявлен самый низкий уровень приверженности терапии по сравне-

нию с рядом других РЗ. Так, приверженность терапии НПВП и БПВП при АС составляет 28,7% (при РА – 53%, при псориатическом артрите, ПсА – 49%); иФНОα – 65% (при АС и ПсА – не менее 70%), что отчасти объясняется недооценкой тяжести своего заболевания пациентами с АС.

Во время беременности, учитывая отсутствие у больной АС уверенности в безопасности ЛС для плода, можно ожидать еще меньшую готовность следовать рекомендациям ревматолога. Примечательно, что основные трудности в период беременности, которые были указаны участниками анкетирования, соответствовали факторам, снижающим приверженность лечению: сложность получения достоверной информации о взаимовлиянии АС и беременности и терапевтических возможностях при гестации, недостаточная доступность специализированной ревматологической помощи, отсутствие доверительных отношений с врачом, низкая квалификация ревматолога.

Выявленный дефицит доверия к врачам послужил одним из поводов проведения анкетирования ревматологов с целью уточнения их компетентности в вопросах планирования и ведения беременности при АС.

По нашим данным, российские ревматологи имеют достаточный уровень знаний об исходах беременности при АС, в частности о факторах, влияющих на ее благоприятный исход, об основах диспансерного наблюдения за беременными. Тем не менее только 18% респондентов ожидают усиления активности АС при гестации, хотя в настоящее время считается, что активность АС персистирует или увеличивается во II триместре. К сожалению, более 2/3 врачей до сих пор привержены не нашедшей подтверждения точке зрения о рентгенологически выявленном сакроилиите как показании к оперативным родам. Учитывая, что частота кесарева сечения у женщин на фоне АС выше, чем в здоровый период жизни [2], необходимо серьезное обсуждение вопроса о «ревматологических» показаниях к оперативным родам совместно с акушерами-гинекологами.

Несмотря на опубликованные в 2016 г. рекомендации EULAR [4] и в 2017 г. Российские клинические рекомендации [3], вопросы медикаментозной терапии при планировании и во время беременности вызывают затруднения у ревматологов. При подготовке к беременности до 30% респондентов готовы отменить ЛС, разрешенные для использования до гестации, причем врачи со стажем работы более 5 лет чаще настроены на необоснованную отмену ЛС. Так, считают необходимым прекратить терапию СУЛЬФ в среднем за 20 нед до зачатия 22% ревматологов, ГИБП – за 16 нед до зачатия 32%. Интересно, что, по данным 2013 г., в Великобритании при планировании беременности терапию этими препаратами отменяли 41 и 54% ревматологов соответственно [8].

При анализе данных настоящего анкетирования вызвал удивление низкий уровень знаний об использовании МТ при подготовке к гестации: почти пятая часть врачей не считает необходимым прерывать терапию этим препаратом до зачатия. По данным S. Panchal и соавт. [8], 100% английских ревматологов отменяют МТ в этот период.

О терапевтических возможностях во время гестации информировано не более половины ревматологов, при этом только 18% врачей затруднились ответить на поставленные вопросы, остальные были уверены в своих знаниях. Отметим, что врачи были ограниченно информированы как о «новых» препаратах, так и о ЛС, применяющихся в ревмато-



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

логии в течение десятилетий и имеющих достаточную доказательную базу использования при беременности. На необходимость отмены во время гестации различных иФНОα указали 55–74% респондентов, допустили применение препаратов данной группы лишь 10–25%. Низкий уровень знаний о ГИБП, вероятно, связан и с тем, что до сих пор в инструкциях к этим препаратам, за исключением ЦЗП, беременность рассматривается как противопоказание к использованию, что противоречит клиническим рекомендациям [3, 4]. Важно указать, что при гестации только 40% врачей готовы назначать н-НПВП, 45% врачей настроены на их отмену, оставляя беременных с АС без терапии.

Интересно отношение респондентов к СУЛЬФ, прием которого определен как относительно безопасный при беременности: менее трети врачей допускают его назначение, почти половина – указывают на обязательную отмену. Подход к использованию СУЛЬФ в реальной практике неоднозначен в разных странах. R.J. Desai и соавт. [15], проанализировав тенденции в назначении ЛС пациенткам с РЗ в США за 3 мес до зачатия и в период беременности за 12 лет (с 2001 г.), показали, что количество назначений БПВП снижается на фоне более частого использования терапии ГИБП, при этом во время беременности СУЛЬФ отменяется у 65% пациентов. Вместе с тем, по данным S. van den Brandt и соавт. [16], изучавших факторы риска обострения спондилоартрита, все включенные в исследование больные, принимавшие СУЛЬФ на момент зачатия, продолжили его использование при гестации.

**Выводы.** Таким образом, результаты исследования показали, что дефицит информации о планировании и течении беременности при АС, риске обострения основного заболевания и безопасности лекарственной терапии в этот период отмечается как у больных АС, так и у ревматологов.

Для повышения качества медицинской помощи, предотвращения необоснованной отмены ЛС врачами и пациентами, улучшения настроения женщин детородного возраста на беременность, увеличения доли планируемых под контролем ревматолога беременностей необходимо:

- на всех этапах подготовки ревматологов уделять больше внимания вопросам планирования, ведения беременности, терапевтическим возможностям при гестации у больных АС;
- разработать листовки-памятки для врачей с рекомендациями по данной теме;
- повышать информированность пациенток путем создания школ для больных и их родственников, брошюр, посвященных АС и беременности;
- улучшать доступность специализированной ревматологической помощи;
- создавать доверительные отношения между врачом и пациенткой посредством проведения грамотных, информативных и достаточных по времени консультаций [11];
- прилагать больше усилий для образования пациенток по таким вопросам, как течение АС при гестации, показания для назначения ЛС и их безопасность для женщины и плода;
- оптимизировать междисциплинарное взаимодействие ревматологов, акушеров-гинекологов, врачей других специальностей.

*Авторы статьи выражают благодарность всем пациенткам и врачам, принявшим участие в анкетировании, а также лично президенту Межрегиональной общественной благотворительной организации инвалидов «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева» А.В. Ситало, профессору П.А. Шестерне, к.м.н. М.А. Королеву и ООО «ЮСБ Фарма» за помощь, оказанную при проведении исследования.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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
2. Гандалоева ЗМ, Кричевская ОА, Дубинина ТВ и др. Анкилозирующий спондилит и беременность: данные пилотного исследования, основанного на анкетировании пациенток. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):208-14. [Gandaloeva ZM, Krichevskaya OA, Dubinina TV, et al. Ankylosing spondylitis and pregnancy: data from a pilot study based on a questionnaire survey of patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):208-14. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-208-214
3. Кошелева НМ. Планирование беременности и наблюдение за беременными с ревматическими заболеваниями. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические 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.]
4. Gotestam Skorpen 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.
5. Mills B, Dao KH, Tecson K, et al. Perceptions and Outcomes of Pregnancy and Lactation in Patients with Rheumatic Diseases [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/perceptions-and-outcomes-of-pregnancy-and-lactation-in-patients-with-rheumatic-diseases/>. Accessed March 2, 2019.
6. <http://www.demoscope.ru/weekly/2014/0611/reprod02.php>
7. Haroun T, Eudy AM, Jayasundara M, et al. Tough Choices: Understanding the medication decision-making process for women with inflammatory arthritis during pregnancy and lactation. Presented at: ACR/ARHP Annual Meeting; November 3-8, 2017; San Diego, CA. Abstract 1298
8. Panchal S, Khare M, Moorthy A, Samanta A. Catch me if you can: a national survey of rheumatologists and obstetricians on the use of DMARDs during pregnancy. *Rheumatol Int*. 2013 Feb;33(2):347-53. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2418-0>. Epub 2012 Mar 27.
9. Фесенко ЭВ, Коновалов ЯС, Аксёнов ДВ и др. Современные проблемы обеспечения приверженности пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией к фармакотерапии. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация, 2011;22(16/1):95-9. [Fesenko EV, Kononov YaS, Aksenov DV,



- et al. Modern problems of ensuring adherence of elderly patients with cardiovascular pathology to pharmacotherapy. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. Seriya: Meditsina. Farmatsiya, 2011;22(16/1):95-9. (In Russ.).
10. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug 4; 353(5):487-97.
11. Лукина ЮВ, Кутишенко НП, Марцевич СЮ. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):91–5. [Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu. Treatment adherence: a modern view of familiar problems. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2017;16(1):91–5. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95
12. Vangeli E, Bakhshi S, Baker A, et al. A systematic review of factors associated with non-adherence to treatment for immune-mediated inflammatory diseases. *Adv Ther*. 2015 Nov;32(11):983-1028. doi: 10.1007/s12325-015-0256-7. Epub 2015 Nov 7.
13. Arturi P, Schneeberger EE, Sommerfleck F, et al. Adherence to treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2013 Jul;32(7):1007-1015. doi: 10.1007/s10067-013-2221-7.
14. Michetti P, Weinman J, Mrowietz U, et al. Impact of treatment-related beliefs on medication adherence in immune-mediated inflammatory diseases: results of the global ALIGN Study. *Adv Ther*. 2015 Nov;32(11):983-1028. doi: 10.1007/s12325-015-0256-7. Epub 2015 Nov 7.
15. Desai RJ, Huybrechts KF, Bateman BT, et al. Patterns and secular trends in use of immunomodulatory agents during pregnancy in women with rheumatologic conditions. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1183-9. doi: 10.1002/art.39521.
16. Van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, et al. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 20;19(1):64. doi: 10.1186/s13075-017-1269-1.

Поступила 10.01.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.