

Анкилозирующий спондилит и беременность: современный взгляд на проблему

Кричевская О.А., Гандалоева З.М., Дубинина Т.В.

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

Анкилозирующий спондилит (АС) чаще развивается в 3–4-м десятилетии жизни, когда многие женщины задумываются о материнстве. Сегодня пересмотрено господствовавшее с середины XX в. мнение об АС как о мужской болезни: соотношение мужчин и женщин, страдающих этим заболеванием, приближается к 1 : 1, что обуславливает актуальность изучения проблемы беременности при АС.

В обзоре приведены данные литературы о фертильности при АС, взаимовлиянии АС и беременности, лекарственной терапии при гестации. Обосновано проведение дальнейших исследований, направленных на уточнение течения АС, оптимизацию оценки его активности и функционального состояния больных, выявление маркеров обострения заболевания во время беременности и после родов, стандартизацию лекарственной терапии как на этапе подготовки к беременности, так и на ее фоне.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; беременность; исходы; фертильность; лекарственная терапия.

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

Для ссылки: Кричевская ОА, Гандалоева ЗМ, Дубинина ТВ. Анкилозирующий спондилит и беременность: современный взгляд на проблему. Современная ревматология. 2018;12(3):19–28.

Ankylosing spondylitis and pregnancy: a current view on the problem

Krichevskaya O.A., Gandaloeva Z.M., Dubinina T.V.

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

Ankylosing spondylitis (AS) more often develops in the 3rd and 4th decade of life when many women think about motherhood. Today, the view which has prevailed since the middle of the 20th century on AS as a male disease has been revised; the male to female ratio for this disease is approaching 1:1, which makes it urgent to study the problem of pregnancy in AS.

The review gives the data available in the literature on fertility in AS, the interaction of the latter and pregnancy, and drug therapy during gestation. There is evidence for further investigations to clarify the course of AS, to optimize the assessment of its activity and patients' functional status, to identify markers for an exacerbation of the disease during pregnancy and after childbirth, and to standardize drug therapy when preparing for pregnancy and during the latter.

Keywords: ankylosing spondylitis; pregnancy; outcomes; fertility; drug therapy.

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

For reference: 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.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-19-28

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. Господствовавшее с середины 50-х годов прошлого века мнение о том, что АС является мужской болезнью, в настоящее время пересмотрено: к началу XXI в. соотношение мужчин и женщин, страдающих АС, составляло уже 2–3 : 1, а через 15 лет по мере совершенствования знаний о СпА и выделения нерентгенологической стадии болезни этот показатель все больше приближается к 1 : 1 [1]. АС чаще развивается в 3–4-м десятилетии жизни, средний возраст дебюта – 27,6±10,6 года, что совпадает со

средним возрастом вступления в брак и рождения первого ребенка в Российской Федерации (27,6 и 26,1 года соответственно) [2].

В настоящее время в связи с внедрением в практику новых методов лечения ревматических заболеваний (РЗ), улучшением прогноза и качества жизни все больше больных задумываются о создании семьи и материнстве [3]. Так, по данным Норвежского медицинского регистра родов (The Medical Birth Registry of Norway) [4], в первом десятилетии XXI в. по сравнению с 70-ми годами прошлого столетия увеличилось количество родов у женщин с воспалительными заболеваниями суставов (ВЗС): 274 и 63 случая в год соответственно, или 0,5 и 0,08% общего числа родов в эти временные интервалы. Из 2736 женщин, родивших в период с 2000 по 2009 г. и страдавших такими ВЗС, как ревматоид-

ный артрит (РА), АС, псориазический артрит (ПсА), ювенильный артрит, 32,0% были пациентки с АС. Несмотря на очевидную актуальность вопросов взаимовлияния АС и беременности, исходов беременности при АС, особенностей терапии на фоне гестации, данные литературы, посвященной этим проблемам, крайне скудны и противоречивы. Большинство исследований носят ретроспективный характер, основываются на небольшом числе наблюдений, не включают объективных методов оценки активности АС и функциональных нарушений. Практически во всех работах проанализировано течение беременности у женщин с развернутой стадией АС, при этом исследования выполнены до широкого внедрения в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

По современной классификации иммуноопосредованных болезней, АС относится к группе смешанных аутовоспалительно-аутоиммунных РЗ, ассоциированных с антигенами HLA класса I, в основе патогенеза которых лежит сложное сочетание генетически детерминированных дефектов и дефектов активации врожденного и приобретенного иммунного ответа [5, 6]. Ключевыми патогенетическими маркерами и терапевтическими мишенями при АС являются провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкины (ИЛ) 23 и 17 [7]. Нарушение сбалансированного взаимодействия Т-эффекторных клеток (Th1, Th2, Th17) с повышением их активности и регуляторных клеток (T_{рег}), определяющих иммунную толерантность к ауто- и аллоантигенам, проявляется снижением числа и активности последних. Активация созревания недифференцированных Th-клеток до форм Th1 и Th17 происходит под воздействием патологически вырабатываемых ИЛ12 и ИЛ23, причем ИЛ23 «стабилизирует» фенотип Th17-клеток и индуцирует синтез провоспалительных агентов, включая ИЛ17, что вызывает разнообразные клинические проявления АС [8]. Существенную роль в функционировании Th17-клеток могут играть и T_{рег}-клетки, которые под влиянием провоспалительных цитокинов способны сами трансформироваться в Th17-клетки. Поляризация иммунного ответа в направлении образования субпопуляции Th17-клеток играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе АС. У здоровых женщин при физиологически протекающей беременности T_{рег}-клетки преобладают над Th17-клетками. В недавнем исследовании A.S. Figueiredo и A. Schumacher [9] было показано, что смещение иммунного ответа в сторону Th17 коррелирует с преждевременными родами, преэклампсией и другими необъяснимыми причинами привычных потерь беременности.

Эволюция взглядов на иммунологические механизмы при беременности прошла путь от иммуносупрессии до иммунотолерантности [10]. И хотя не вызывает сомнений теория, согласно которой иммунная система матери при нормальной беременности сдвигается от потенциально повреждающего Th1-воспалительного ответа в сторону Th2-типа иммунного ответа, появились данные, указывающие на необходимость провоспалительного микроокружения для реализации нормального процесса имплантации и инвазии трофобласта. В случае недостаточной продукции Th1-цитокинов может происходить избыточная инвазия трофобласта, ассоциирующаяся с пузырным заносом, приращением плаценты и хориокарциномой. При преобладании противовоспалительных Th2-цитокинов имеется тенденция к ранним

потерям беременности, недостаточному внедрению трофобласта в материнские сосуды, ассоциации с преэклампсией и задержкой внутриутробного развития плода. Отсутствие оптимального соотношения Th1- и Th2-цитокинов в фетоплацентарной области на ранних сроках гестации приводит и к поздним осложнениям беременности. Сотрудники Йельского университета G. Mog и соавт. [11] выделили варианты иммунного статуса в зависимости от сроков беременности: I триместр — активация Th1-иммунного ответа; II триместр — середина III триместра — Th2-иммунный ответ; конец III триместра и роды — активация Th1-иммунного ответа.

Одним из важнейших условий нормального развития беременности является индукция толерантности материнской иммунной системы к плоду. Накоплено большое количество данных, свидетельствующих о ключевой роли T_{рег}-клеток с поверхностным генотипом CD4+CD25+ и экспрессией транскрипционного фактора FoxP3, ответственного за их регуляторную активность, в развитии и поддержании иммунной толерантности [12]. Механизм супрессии CD4+CD25+ FoxP3 T_{рег}-клеток обеспечивается предотвращением миграции эффекторных иммунных клеток в орган-мишень и ингибированием их взаимодействия с антиген-презентирующими клетками. Показано, что при беременности количество T_{рег}-клеток в периферической крови увеличивается до 8,0% и в децидуальной ткани — до 20,0% всех CD4+ T-лимфоцитов [10]. У женщин с бесплодием или повторяющимися потерями беременности число T_{рег}-клеток снижено по сравнению с фертильными беременными и небеременными. Количественные и функциональные изменения CD4+CD25+ T_{рег}-клеток были изучены F. Forger и соавт. [13] у пациенток с АС в III триместре беременности и через 8 нед после родов. В исследование было включено 10 беременных с АС (медиана Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI в III триместре — 2,2, через 8 нед после родов — 5,5) и 5 небеременных женщин с АС (медиана BASDAI — 5,1). В контрольную группу вошли 14 беременных и 4 небеременных здоровых женщин. Уровень CD4+CD25+ T_{рег}-клеток в III триместре беременности как у пациенток с АС (медиана — 4,4%), так и у здоровых беременных (медиана — 4,6%) был достоверно выше по сравнению с их содержанием после родов и у небеременных женщин. Не выявлено различий в количестве T_{рег}-клеток у беременных с АС и здоровых беременных. Их количество при АС и в контроле также не различалось в периоды до беременности и после родов. Однако функциональная активность CD4+CD25+ T_{рег}-клеток при АС была ниже, чем у здоровых женщин контрольной группы. У женщин с АС по сравнению со здоровыми как в III триместре, так и после родов достоверно реже выявлялась экспрессия транскрипционного фактора FoxP3, и CD4+CD25+ T_{рег}-клетки обладали меньшей способностью подавлять пролиферацию Т-эффекторных клеток и выработку ими ФНО α и интерферона γ , что частично может объяснять персистирование активности заболевания при гестации. Кроме того, T_{рег}-клетки у беременных с АС секретируют достоверно меньшее количество ИЛ10 по сравнению с таковым у здоровых беременных.

M. Ostensen и соавт. [14] исследовали цитокиновый профиль у беременных с АС в сравнении с небеременными женщинами с АС и здоровыми женщинами контрольной группы. Было прослежено 10 беременностей у пациенток с АС, у 2 из них на протяжении всей беременности сохраня-

лась низкая активность заболевания, у 8 регистрировалась высокая активность АС, причем в 4 случаях отмечено уменьшение активности АС в III триместре. После родов усиление активности выявлено у 8 женщин. Уровень растворимых рецепторов ФНО (sTNFR-75) был выше у беременных с АС, чем у небеременных пациенток, и не отличался от значений у здоровых беременных. В течение беременности концентрация sTNFR-75 у пациенток с АС не изменялась, однако имело место достоверное ее снижение через 6 нед после родов. При этом корреляции между уровнем sTNFR-75 и активностью АС по BASDAI не выявлено. Концентрация антагониста рецептора ИЛ1 (IL1Ra) у беременных с АС не отличалась от таковой у небеременных с АС и была ниже, чем у здоровых контрольной группы. Уровень IL1Ra достоверно повышался к III триместру беременности и уже не изменялся до конца наблюдения (24 нед после родов). Связь концентрации IL1Ra с клиническими симптомами и активностью АС по BASDAI не выявлена. Авторы сделали вывод, что улучшение течения АС в III триместре или послеродовое обострение заболевания нельзя объяснить только динамикой уровня цитокинов.

АС и фертильность

В настоящее время, несмотря на немногочисленность исследований, касающихся фертильности при АС, считается, что способность производить жизнеспособное потомство у этих женщин такая же, как в общей популяции [15]. По данным ретроспективного исследования, опубликованного в 1998 г. и основанного на изучении 939 анкет больных АС из США, Канады и ряда европейских стран [16], среднее число беременностей на 1 женщину с АС, имевшую хотя бы 1 беременность, составило 2,4, причем после дебюта заболевания этот показатель снижается до 1,4. В российском пилотном исследовании взаимовлияния АС и беременности [17], в котором оценивали данные анкетирования 204 женщин с АС, получены аналогичные значения: 2,1 и 1,5 соответственно. Однако при пересчете на общее количество респондентов, участвовавших в исследовании, среднее число беременностей (1,2 и 0,5 – после дебюта АС) было значительно меньше, чем в общей популяции (2,6). Тем не менее необходимо проявлять осторожность при сравнении данных, полученных в этой выборке, с популяционными показателями, так как почти в половине случаев отсутствие беременности было связано с опасением, что ребенок унаследует АС и/или само заболевание либо принимаемые препараты окажут неблагоприятное влияние на его здоровье. В 7,0% случаев отсутствие беременности было связано с женским бесплодием, что соответствует распространенности первичного и вторичного бесплодия в общей популяции [18].

Причиной снижения фертильности при АС, помимо высокой активности самого заболевания, может быть и лекарственная терапия, в которой основное место занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они обратимо воздействуют на фертильность, подавляя нормальную овуляцию вследствие ингибирования циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и образования простагландинов, вызывая синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула [19, 20]. S. Salman и соавт. [21] проанализировали наступление овуляции у 39 женщин, получавших различные НПВП по поводу боли в спине (диклофенак 100 мг, напроксен 1000 мг, этикоксиб 90 мг) в течение 10 дней с первого дня менстру-

ального цикла. У женщин, принимавших НПВП, по сравнению с контролем достоверно чаще овуляция отсутствовала (причем при приеме диклофенака чаще, чем при приеме других НПВП), а уровень прогестерона к концу терапии был ниже. Кроме того, НПВП могут нарушать функцию ресничек фаллопиевых труб и имплантацию оплодотворенной яйцеклетки. Женщинам с проблемами фертильности рекомендуется перед зачатием временно отменить НПВП [3], что при АС не всегда возможно.

Течение и исходы беременности при АС

Данные литературы о влиянии АС на течение беременности, материнские и неонатальные исходы малочисленны, неоднородны и в ряде случаев недостаточно убедительны [19]. В части работ выводы делались на основании данных гетерогенной группы больных с различными РЗ, Спа, недифференцированным артритом, а результаты обобщались. Так, в Норвегии была выполнена серия исследований, в которых оценивали исходы беременности при РЗ. J.F. Skomsvoll и соавт. [22], проанализировав данные норвежского регистра родов с 1967 по 1995 г., пришли к заключению, что у женщин с РЗ (n=3403) по сравнению с общей популяцией чаще встречается преэклампсия и выполняется кесарево сечение (КС). Через 2 года эти же авторы в новой работе подтвердили повышенный риск рецидивов преэклампсии, преждевременных родов, низкой массы тела новорожденных и КС при повторных беременностях у женщин с РЗ при наличии этих осложнений во время первой беременности [23]. В 2011 г. M. Wallenius и соавт. [24] также на основании норвежского регистра родов показали, что первенцы матерей с хроническими артритами чаще при родах в срок имеют меньшую массу тела по сравнению с первенцами здоровых матерей. Кроме того, при РЗ повышен риск преждевременных родов, перинатальной смертности и КС, причем при первых родах до развития заболевания частота этих осложнений беременности такая же, как в общей популяции. В 2016 г. при анализе данных норвежского регистра родов с 1967 г. по 2009 г. исследователи пришли к выводу, что в настоящее время масса тела новорожденных у матерей с ВЗС не отличается от таковой в общей популяции, однако риск преждевременных родов у этих женщин сохраняется (отношение шансов, ОШ – 1,3) [4]. Необходимо иметь в виду, что во всех приведенных исследованиях, основанных на данных норвежского регистра родов, группы больных были очень разнородны по диагнозам, а женщины с АС составляли незначительную долю этой выборки.

В единичных работах, посвященных анализу исходов беременности у пациенток с АС, превалирует мнение, что АС не оказывает отрицательного влияния на исходы беременности [15, 16, 25, 26]. В обзоре M. Ostensen [25] впервые были суммированы результаты предыдущих исследований, касавшихся АС и беременности, и указано, что течение беременности у больных АС и здоровых женщин не различается, а роды проходят без осложнений. По данным H. Timur и соавт. [26], описавших в 2016 г. 20 беременностей у пациенток с АС, неблагоприятных исходов не выявлено.

Самопроизвольный выкидыш – самое частое осложнение гестации в общей популяции, которое встречается в 10–15% всех клинически диагностированных беременностей [10]. По данным M. Ostensen и H. Ostensen [16], 15% беременностей у больных АС закончились самопроизвольны-

ми выкидышами. По данным З.М. Гандалоевой и соавт. [17], частота неблагоприятных материнских исходов, включающих неразвивающиеся беременности, самопроизвольные выкидыши и аборт по медицинским показаниям, на фоне АС составила 16% и не отличалась от таковой до дебюта АС и в общей популяции.

Частота преждевременных родов (от 22 до 37 полных недель гестации) в общей популяции составляет 5,9–6,6% [27]. В исследовании G.L. Jakobsson и соавт. [28], основанном на ретроспективном анализе исходов 338 беременностей у больных АС и 1082 беременностей у здоровых женщин, по данным шведских национальных регистров, частота преждевременных родов при АС была достоверно выше по сравнению с контролем (9,0 и 4,9% соответственно; ОШ – 1,9). По нашим данным [17], роды до 38-й недели гестации имели место у 13,0% женщин с АС.

В литературе приводятся неоднозначные показатели выполнения КС беременным с АС. В одних исследованиях установлено увеличение частоты КС с 29,0% [28] до 58,0% [16], в других отмечено, что КС проводится больным с АС не чаще, чем в общей популяции [25, 29, 30]. Результаты исследования G.L. Jakobsson и соавт. [28] свидетельствуют о том, что экстренное (16,5%) и плановое (9,8%) КС выполнялось женщинам с АС значительно чаще, чем в популяционном контроле (в 6,5 и 6,9% случаев; ОШ – 3,0 и 1,7 соответственно). По нашим данным [17], частота КС на фоне заболевания была достоверно выше, чем до его развития (44,0 и 28,0%). Для части акушеров-гинекологов уже сам факт наличия у пациентки АС или сакроилиита, независимо от его стадии и, главное, активности, является причиной для проведения оперативных родов. Между тем основными показаниями для КС считаются неконтролируемая активность АС с поражением внутренних органов, нарушение функции тазобедренных суставов (при активном коксите, остеоэкротозе), гестационные/неонатальные осложнения [7].

Влияние АС на неонатальные исходы изучено недостаточно. Сведения о взаимосвязи активности АС, терапии во время беременности и неонатальных исходов очень скудны. Тем не менее в большинстве работ показано, что дети у матерей с АС рождаются с нормальной массой тела (в среднем от 3130 до 3551 г) и при сроке беременности от 38 нед [15, 16, 25, 29]. Однако, по данным шведских исследователей [28], новорожденные у матерей с АС чаще имеют более низкую массу тела для своего гестационного возраста (3,1%) по сравнению с популяционным контролем (1,5%; ОШ – 2,1), что связано как с активностью заболевания, так и с интенсивностью проводимой во время беременности терапии.

Течение АС на фоне беременности

Данные литературы о влиянии беременности на течение АС противоречивы. Исследования чаще содержат ретроспективный анализ, проспективные работы включают небольшое число пациенток, не учитывают стадию и длительность АС, в единичных исследованиях используются объективные методы оценки активности и функциональных нарушений, оценивается связь клинических проявлений с лабораторной активностью и терапией. В настоящее время преобладает мнение, что активность АС, главным образом за счет боли в спине, персистирует или увеличивается во II триместре, также усиливаются функциональные нарушения [15, 25, 30–32]. Однако, учитывая возможное присое-

единение во второй половине беременности боли в нижней части спины, связанной как с гормональным влиянием (повышение уровня релаксина способствует слабости связочного аппарата), так и с изменением осанки и смещением центра тяжести, необходимо четко дифференцировать характер боли для правильного определения активности АС, что особенно важно в III триместре, когда терапевтические возможности ограничены [30].

Одна из первых работ, посвященных беременности при АС, вышла в 1982 г. и содержала данные о 87 беременностях у 50 больных АС [29]. Ремиссия АС отмечалась в 21,0% случаев, усиление симптомов – в 24,0%, а отсутствие динамики состояния – в 55,0%. Авторы сделали заключение, что беременность чаще не влияет на течение АС. Через 10 лет, обобщив результаты предыдущих ретроспективных и проспективных исследований, М. Ostensen [25] пришла к выводу, что беременность в основном ухудшает или не изменяет активность АС: у 80,0% женщин выраженность симптомов усиливалась или оставалась без изменений, у 20,0% пациенток с улучшением состояния на фоне беременности имелись периферический артрит или псориаз, что подтвердило полученные ранее данные об уменьшении активности АС у беременных с этими внеаксиальными и внескелетными проявлениями [15]. В следующем крупном ретроспективном исследовании эти же авторы [16] показали, что доля женщин с усилением, уменьшением или отсутствием изменения активности АС при беременности практически не различалась (34,0; 32,0 и 34,0% соответственно), а уменьшение активности АС коррелировало с наличием артрита. К сожалению, в этой работе не представлена динамика отдельных симптомов АС.

Несмотря на небольшое число пациенток (9 женщин, 10 беременностей), представляет интерес проспективное исследование, выполненное в университете Берна [30]. Для оценки активности использовались BASDAI, уровень ночной боли, шкала общей оценки состояния здоровья пациента; лабораторная активность определялась по уровню СРБ. Средний возраст пациенток составил 31 год, продолжительность болезни – 9 лет. В 1 наблюдении на сроке 24 нед имело место мертворождение (причина не установлена); 10 беременностей закончились родами в среднем на 39-й неделе; средняя масса тела новорожденных – 3130 г. У 2 женщин на протяжении всей беременности сохранялась низкая активность АС, у 8 – она увеличилась во II триместре и уменьшилась в III триместре. Уровни боли в спине и утренней скованности (2-й и 5-й вопросы BASDAI), общая оценка состояния здоровья были достоверно выше во II триместре. Средний уровень утренней скованности в III триместре был равен 0. Ночная боль на протяжении беременности присутствовала эпизодически. Повышенный уровень СРБ был выявлен лишь у 3 беременных с высокой активностью АС. Авторы делают вывод о волнообразном течении АС при гестации с усилением активности во II триместре, активность болезни в I триместре рассматривается как предиктор персистирования активности в течение всей беременности. Поскольку BASDAI показал высокую и умеренную корреляцию с клиническими проявлениями АС, он был рекомендован для оценки активности у таких больных во время беременности. Кроме того, авторы обращают внимание на трудность проведения дифференциальной диагностики характера боли в спине в III триместре беременности, когда такие маркеры воспаления, как СРБ и утренняя скованность, отсутствуют.

Похожие результаты были получены К. Ursin и соавт. [33, 34], проанализировавшими течение 181 беременности у женщин с аксиальным СпА с 2006 по 2016 г. (данные норвежского национального регистра RevNatus): наблюдалась четкая тенденция к повышению активности по BASDAI во II триместре по сравнению с I триместром и через 6 нед после родов (4,0; 3,4 и 3,5, соответственно; $p=0,005$). Функциональный статус ухудшался к III триместру, BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) в III триместре был выше, чем после родов (3,6 и 2,6, соответственно; $p<0,001$).

Другие тенденции в активности АС на фоне гестации выявлены N.L. Lui и соавт. [35]: 51,0% из 35 пациенток отмечали усиление боли в спине, причем преимущественно в I триместре. Наряду с этим боль усиливалась значительно сильнее, чем скованность. В III триместре как здоровые женщины контрольной группы, так и пациентки с АС указали на повышение интенсивности боли, что, наиболее вероятно, имело механический генез.

По данным Н. Timur и соавт. [26], использовавших для оценки активности АС интегральный индекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), который считается наиболее объективным, у 70,0% из 20 беременных активность АС в течение гестации уменьшалась и у 30,0% оставалась неизменной. Безусловно, такие противоречивые данные требуют дальнейших проспективных наблюдений для уточнения влияния беременности на симптомы АС и определения предикторов различных вариантов течения заболевания во время гестации.

Вопрос о наличии послеродового обострения также остается дискуссионным. Ряд авторов не выявил послеродового усиления симптомов АС [33, 35] и считает, что в течение года после родов активность заболевания и интенсивность боли возвращаются к уровням, имевшим место до зачатия. Вместе с тем в литературе наблюдается большой разброс данных, касающихся как частоты, так и сроков послеродового обострения АС: от 30 до 90,0% пациенток отмечают ухудшение самочувствия в течение первых 3–6 мес после родоразрешения [16, 25, 26, 29]. На сегодняшний день отсутствует теоретическое обоснование послеродового обострения при АС, неясны его предикторы и связь с лактацией (лишь в одной работе 1998 г. показана связь обострения АС после родов и активности заболевания на момент зачатия [16]).

Терапия

Терапия АС при беременности по-прежнему является одной из основных проблем для ревматологов. Влияние лекарственных препаратов (ЛП) на течение и исход беременности недостаточно изучено, а данные об эмбриофетотоксичности, функциональном тератогенном эффекте и отсроченном действии на здоровье ребенка ряда ЛП противоречивы. Это обусловлено несколькими причинами [36]. В частности, информация о безопасности ЛП в период беременности ограничивается данными предрегистрационных доклинических исследований, которые могут использоваться лишь для прогнозирования возможного риска у человека и при этом давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. Беременных по этическим соображениям не включают в программу предрегистрационных исследований. Кроме того, изменения при беременности уровня стероидных гормонов, влияющих на активность печеночных ферментов, появление плацентарного круга кро-

вообращения могут оказывать влияние на фармакокинетику ЛП, приводя к ослаблению или усилению их эффекта. В настоящее время изучение безопасности ЛП при беременности является одним из приоритетных направлений как клинической фармакологии, так и фармаконадзора.

Отсутствие убедительных доказательств безопасности ряда ЛП при планировании беременности и на разных ее сроках, недостаточная информированность врачей, а также традиционное представление о несовместимости ЛП и гестации, подчас основанное на стандартной фразе в инструкции о том, что прием препарата возможен, если «польза для матери превышает риск для плода» [36], приводят к необоснованным отменам лекарственной терапии у беременных и делают ее назначение сложным решением как для врачей, так и для пациенток. Т. Naoum и соавт. [37] в результате анкетирования 250 женщин с суставным синдромом установили, что около 50,0% из них отменили прием ЛП при беременности самостоятельно или по рекомендации врача, при этом некоторые беременные продолжали страдать от активности заболевания. По данным S. Panchal и соавт. [38], в Великобритании менее 2/3 ревматологов рекомендуют женщинам с различными РЗ во время беременности продолжать прием ЛП, в том числе сульфасалазина (СУЛЬФ), терапию которым не отменяют лишь 59,0% врачей. Наиболее интересным представляется исследование R.J. Desai и соавт. [39], проанализировавших тенденции в назначении ЛП за 3 мес до зачатия и в течение беременности пациенткам с различными РЗ в США за 12-летний период, начиная с 2001 г. Больные с АС и ПсА были объединены в одну группу и составили 14,0% общей когорты пациенток ($n=363$). Наиболее часто за 3 мес до зачатия назначали глюкокортикоиды (ГК, 73,0%) и этанерцепт (ЭТЦ, 16,0%). Однако во время беременности число женщин, продолжавших терапию, значительно уменьшилось. ГК использовали в I триместре 11,6% пациенток, во II – 8,8%, в III – 2,2%; ЭТЦ – 5,2; 5,5 и 1,9% соответственно. СУЛЬФ принимали лишь 1,7% женщин до беременности и 0,6% в III триместре. Адалimumаб (АДА) также назначали в единичных случаях. Метотрексат, азатиоприн, инфликсимаб (ИНФ) не использовались. 61,0% женщин с АС или ПсА, включенных в исследование, не продолжили терапию основного заболевания при наступлении беременности. В общей группе женщин с различными РЗ с 2001 по 2012 г. отмечалась тенденция к снижению назначений ГК при беременности с 54,0 до 42,0%, базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) – с 15,0 до 8,0% и увеличению назначений ГИБП с 5,1 до 17,0%. К сожалению, данные об НПВП в исследовании отсутствуют.

Традиционно (с 1979 г.) риск ЛП при беременности определяли в соответствии с классификацией, разработанной американским Агентством по контролю и безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA). Классификация предусматривает 5 категорий риска, основанных на данных исследований на животных и у человека [40, 41]. На практике обычно используют упрощенную трактовку классификации FDA [36]: А – риск отсутствует; В – нет доказательств риска; С – риск не исключен; D – риск доказан; X – противопоказано при беременности. Однако в декабре 2014 г. FDA, учитывая слишком схематичный характер пятибуквенной системы, опубликовало новые требования к содержанию разделов 8.1 (беременность), 8.2 (лактация) и 8.3 (репродуктивное здо-

ровые) инструкции по медицинскому применению ЛП [42]. С 30 июня 2015 г. производитель обязан указывать в инструкции обобщение всей имеющейся информации о клинических исследованиях, оценках риска и данных регистров беременностей.

Принципы назначения ЛП беременным с РЗ, влияние ЛП на фертильность, исходы беременности, потенциальные мутагенные и тератогенные эффекты ЛП подробно описаны Н.М. Кошелевой [3, 41]. В данной статье мы остановимся лишь на особенностях терапии АС. Следует уточнить, что нам удалось найти результаты только одного исследования, в котором анализировалась терапия конкретно у беременных с аксиальным СпА [43], однако приведенные ниже данные общей популяции или когорты больных с различными РЗ без конкретизации диагноза могут быть экстраполированы и на пациенток с АС.

НПВП являются препаратами первой линии при лечении АС, их длительный прием патогенетически обоснован и не имеет альтернативы, за исключением терапии ингибиторами ФНО α (иФНО α) [44]. Безусловно, не все беременные или женщины, планирующие беременность, находятся в состоянии ремиссии или низкой активности АС и могут перейти на прием НПВП в режиме «по требованию». Часть больных во время гестации продолжают нуждаться в регулярном приеме НПВП. В работе S. van den Brandt и соавт. [43], основанной на проспективном наблюдении 61 пациентки с аксиальным СпА, показано, что на момент зачатия НПВП принимали 55,7% женщин, а во время беременности — 68,9% (увеличение потребности в НПВП, наиболее вероятно, связано с отменой в ряде случаев терапии ГИБП и повышением активности заболевания на фоне гестации).

Наиболее безопасными НПВП в первых двух триместрах беременности считаются ибупрофен и диклофенак, которые по классификации FDA в этих триместрах беременности относятся к категории В [45]. Однако начиная с 30-й недели гестации, данные препараты, как и все НПВП, следует отменить из-за риска преждевременного закрытия артериального протока, возникновения олигогидрамниона у плода и нарушения функции почек у новорожденного [46]. Возникновение нежелательных реакций связано с подавлением синтеза простагландинов. В артериальном протоке это приводит к сокращению гладкой мускулатуры и прекращению его функции, что в свою очередь может вызвать легочную гипертензию у плода/новорожденного.

Учитывая роль простагландинов в имплантации плодного яйца и поддержании перфузии плаценты, дискуссионной остается способность НПВП приводить к прерыванию беременности. В двух когортных популяционных исследованиях 2001 и 2003 гг. была показана связь между приемом НПВП за 30 дней до зачатия и в течение всей беременности со спонтанными выкидышами (анализировались все случаи приема НПВП независимо от диагноза, в одном из этих исследований — в дозе, эквивалентной 400–600 мг ибупрофена), причем связь с неблагоприятным исходом беременности была выше при приеме НПВП в месяц зачатия и длительности лечения более 7 дней [47, 48]. Дозонезависимое влияние различных НПВП на частоту спонтанных аборт было выявлено и в более поздней работе Н.Р. Nakhai-Pouh и соавт. [49]: риск спонтанных абортов увеличивался при приеме всех НПВП, в частности, при терапии диклофенаком ОШ составило 3,1, ибупрофеном — 2,2, целекоксибом — 2,2.

Обсуждается вопрос о повышенном риске возникновения малых аномалий развития сердца на фоне приема ибупрофена на ранних сроках беременности. Однако в обзоре литературы 2012 г., посвященном безопасности терапии у беременных с различными РЗ, включая АС, указывается, что в двух исследованиях подтвержден риск развития пороков сердца у новорожденных при приеме их матерями в I триместре беременности НПВП; связь с каким-либо конкретным препаратом из этой группы не выявлена [50]. Также противоречивы данные о риске возникновения гастрошизиса при приеме ибупрофена на ранних сроках беременности: в одной работе показано 4-кратное повышение риска этой врожденной аномалии [51], в других исследованиях эта связь не подтвердилась [52, 53]. В недавно проведенных в Норвегии когортных исследованиях [54, 55] выявлено, что прием ибупрофена в I триместре беременности ассоциируется с небольшим снижением массы тела новорожденных, а терапия ибупрофеном и диклофенаком во II и III триместрах — с повышенным риском кровотечения в родах и развития астмы у детей в возрасте до 18 мес, при этом связь с пороками развития, в том числе сердца, не обнаружена.

Тем не менее в обновленных рекомендациях EULAR по применению ЛП при планировании и наступлении беременности [56] и в российских клинических рекомендациях [3] указано, что прием неселективных НПВП при необходимости контролировать активность РЗ возможен при планировании и в I–III триместрах беременности с обязательной их отменой не позднее 32-й недели гестации. При приеме этих ЛП в I триместре необходимо соблюдать осторожность. В связи с отсутствием данных о фармакологической безопасности селективных ингибиторов ЦОГ2 их прием в период планирования беременности и гестации не разрешен. А. Bergard и соавт. [57] показали, что на фоне терапии целекоксибом в III триместре беременности риск преждевременных родов повышается более чем в 3 раза.

В настоящее время проблема терапии НПВП у беременных с АС до конца не решена. В частности, требует изучения влияние различных режимов приема (постоянный, «по требованию» или исключительно «минимизированный», к которому стремятся многие беременные из-за опасения негативного воздействия препарата на плод) и дозы ЛП как на течение АС при беременности, так и на ее исходы. Кроме того, большая часть пациенток с АС до беременности принимают селективные ЦОГ2 НПВП, которые еще на этапе планирования беременности необходимо заменить неселективными НПВП. А при проблемах с фертильностью, учитывая способность НПВП подавлять овуляцию, возможно, потребуются временная отмена любых НПВП перед зачатием [3]. Все это, особенно если до момента зачатия пройдет несколько месяцев, может привести к повышению активности АС еще до наступления беременности.

У больных АС с 32-й недели беременности после отмены НПВП в качестве симптоматической терапии допускается использование парацетамола. Парацетамол как слабый ингибитор ЦОГ не приводит к нежелательным эффектам, характерным для НПВП, включая преждевременное закрытие артериального протока у плода, в связи с чем разрешен к применению на поздних сроках беременности. По классификации FDA во всех триместрах парацетамол относится к категории В, однако при длительном лечении, в том числе в III триместре, отмечено небольшое повышение риска раз-

вития астмы у детей (ОШ — 1,13, по данным систематического обзора и метаанализа) [58].

Системное применение ГК у больных АС ввиду их недостаточной эффективности при аксиальной форме рекомендовано лишь при наличии периферического артрита и внескелетных проявлений в виде локальных инъекций [44]. Однако на практике при беременности в связи с ограничением другой терапии (противопоказание к назначению НПВП в эффективных дозах, недостаточный опыт применения ГИБП) ГК включают в схему лечения. ГК короткого действия в низких дозах могут применяться в течение всей беременности, стрессовые дозы ГК при родах рекомендованы пациенткам, длительно получавшим терапию ГК [3, 56]. S. van den Brandt и соавт. [43] показали, что на момент зачатия ГК принимали 5 (4,9%) пациенток с аксиальным СпА, а в течение беременности — 15 (24,6%). ГК были рекомендованы в связи с высокой активностью АС, причем 4 пациенткам ГК были назначены в I триместре беременности, 7 — во II триместре, еще 4 — в III триместре. Несмотря на терапию ГК, высокая активность СпА по ASDAS (Me — 3,1) с повышением уровня СРБ сохранялась до конца беременности.

Пациенткам с внеаксиальными проявлениями АС (главным образом периферическим артритом) показано назначение СУЛЬФ. Препарат является конкурентным ингибитором дигидрофолатредуктазы, а использование во время беременности антагонистов фолиевой кислоты увеличивает риск формирования пороков нервной трубки, сердечно-сосудистых аномалий, орофациальных расщелин и дефектов конечностей [59]. Однако популяционные контролируемые исследования не продемонстрировали значимого увеличения врожденных пороков у детей, матери которых принимали СУЛЬФ во время беременности [41]. При беременности возможен прием СУЛЬФ во всех триместрах в дозе ≤ 2 г/сут (для предупреждения нейтропении у новорожденного) в сочетании с фолиевой кислотой 5 мг/сут [3, 56]. По данным S. van den Brandt и соавт. [43], в группе из 61 беременной со СпА 8,2% пациенток принимали СУЛЬФ на момент зачатия, все они продолжили прием препарата в течение беременности.

При стойкой высокой активности АС и резистентности к терапии НПВП, СУЛЬФ и внутрисуставным инъекциям ГК показано назначение иФНО α , которые подразделяют на три структурные категории: 1) моноклональные антитела (МАТ), состоящие из Fab- и Fc-фрагментов IgG1 — ИНФ, АДА, голимумаб (ГЛМ); 2) пегилированный Fab-фрагмент МАТ — цертолизумаба пэгол (ЦЗП); 3) модифицированный ФНО-рецептор типа II, соединенный с Fc-фрагментом IgG1 — ЭТЦ. Активный трансплацентарный перенос IgG обеспечивается Fc-рецепторами (FcRn) на трофобластах. FcRn начинают экспрессироваться на трофобластах с 14-й недели беременности, в связи с чем в I триместре МАТ практически не проходят через плацентарный барьер [60]. Лечение ИНФ может быть продолжено до 16-й недели беременности в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [3] и до 20-й недели по рекомендациям EULAR [18], АДА — до 27-й и 20-й недели гестации соответственно, однако в инструкциях к этим препаратам беременность рассматривается как противопоказание к использованию. По данным U. Mahadevan и соавт. [61], изучавших концентрацию различных иФНО α у 31 беременной с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и их детей,

концентрация ИНФ в пупочной вене новорожденного составила 160% таковой в крови матери и продолжала определяться в крови ребенка в течение 2–7 мес после рождения, концентрация АДА — 153% и сохранялась на протяжении 11 нед. ЭТЦ в силу своего строения имеет меньшую по сравнению с МАТ способность к трансплацентарному переносу, его концентрация в пупочной вене составляет 4–7% таковой в материнской крови [62]. Терапия ЭТЦ возможна до 27-й недели беременности по российским рекомендациям и до 30–32-й недели беременности по рекомендациям EULAR (в инструкции к препарату беременность является противопоказанием к применению). Если по каким-либо причинам терапия ИНФ, АДА и ЭТЦ продолжается позднее указанных сроков, то вакцинация детей живыми вакцинами должна быть отсрочена до 7-месячного возраста [3, 56].

ЦЗП в связи с отсутствием Fc-фрагмента практически не транспортируется через плацентарный барьер, концентрация в пупочной вене составляет лишь 3,9% его уровня в крови матери. ЦЗП можно применять в течение всей беременности [3, 56], по классификации FDA препарат относится к категории В. Как указано в инструкции к препарату, его не следует назначать во время беременности, за исключением случаев явной необходимости.

ГЛМ в связи с недостаточностью данных в настоящее время не рекомендован во время беременности [56].

Предполагается, что терапия иФНО α не влияет на материнские и неонатальные исходы беременности. По данным систематического обзора и метаанализа, проведенного в 2017 г. F. Komaki и соавт. [63], частота преждевременных родов, спонтанных аборт и рождения детей с низкой массой тела у женщин, получавших терапию иФНО α в течение беременности по поводу различных заболеваний, выше, чем в общей популяции, но не отличается от таковой в группе женщин с теми же нозологиями, не использовавших иФНО α при гестации. Риск врожденных аномалий не был повышен ни в одной из групп.

G. Broms и соавт. [64] на основании датского (2004–2012) и шведского (2006–2012) регистров здравоохранения оценивали риск врожденных аномалий развития у детей, матери которых, страдающие хроническими воспалительными заболеваниями (ВЗК, РА, АС, ПсА, псориаз), в первой половине беременности получали различные иФНО α . В исследование вошли сведения о 1 272 424 новорожденных, среди них было 21 549 детей от матерей с хроническими воспалительными заболеваниями, не получавших иФНО α во время гестации, и 683 ребенка, матери которых использовали эту терапию. Имелась тенденция к увеличению частоты врожденных аномалий у младенцев, чьи матери страдали хроническими воспалительными заболеваниями, независимо от терапии иФНО α (4,8%), по сравнению с общей популяцией (4,2%), и у детей, матери которых использовали иФНО α (6,3%), по сравнению с детьми, матери которых не получали эти препараты (4,7%), однако различия были статистически недостоверны. Примечательно, что применение иФНО α на ранних сроках беременности не увеличивает неблагоприятные исходы беременности, что можно было бы предположить, учитывая иммунные изменения при гестации.

Как показала оценка исходов 339 беременностей у пациенток с болезнью Крона и РЗ, включая АС, получавших терапию ЦЗП, риск врожденных аномалий развития (3,5%,

О Б З О Р Ы

без четкого профиля врожденных дефектов) и невынашивания беременности (9,3–15,0%) был сравним с таковым в общей популяции (3–5,0 и 6–20,0% соответственно) [65].

Также не выявлен повышенный риск серьезных инфекционных осложнений у беременных с РА, ПсА, АС, ВЗК (всего 4961 пациентка) на фоне терапии иФНО α (n=776) по сравнению с женщинами, получавшими терапию ГК (n=2598) и БПВП (n=1587) [66].

В последнее время в литературе достаточно широко обсуждается клинический опыт использования у беременных различных иФНО α при ПсА, ВЗК, РА с описанием эффективности такой терапии и ее схем. Однако данные литературы, касающиеся пациенток с АС, очень скудные. В цитируемое выше исследование S. van den Brandt и соавт. [43], которые выявляли факторы риска обострения заболевания при беременности и оценивали эффективность терапии при обострении на фоне гестации, были включены пациентки с аксиальным СпА (n=61), 24 из которых в течение 5 мес до зачатия получали терапию иФНО α и отменили эти препараты, как только узнали о беременности («ФНО-позитивные») – 1-я группа. Во 2-ю группу вошли больные, не использовавшие иФНО α («ФНО-негативные», n=37). На момент зачатия активность АС по ASDAS_{срб} в группах не различались, однако уровень СРБ был выше у «ФНО-позитивных» беременных: у 24,6% всех женщин была высокая активность заболевания (ASDAS_{срб}>2,1). На фоне беременности обострение заболевания, рассматриваемое как повышение значения ASDAS_{срб} более чем на 0,6 пункта с обязательным увеличением уровня СРБ, было выявлено у 41,7% «ФНО-позитивных» пациенток и чаще наблюдалось во второй половине беременности (в I триместре – у 1, во II триместре – у 5 и в III триместре – у 4 женщин) с максимальным повышением уровня СРБ во II триместре (в среднем через 17 нед после отмены иФНО α). Медиана ASDAS_{срб} в 1-й группе в течение беременности варьировала от 2,4 до 2,8. Во 2-й группе обострение АС было отмечено у 13,5% больных, медиана ASDAS_{срб} составляла 2,2–2,7, однако уровень СРБ на протяжении всей беременности был достоверно ниже, чем в 1-й группе (медиана значений СРБ не выходила за пределы нормы). Возобновление или инициация терапии во время гестации потребовалась 15 (62,5%) «ФНО-позитивным» пациенткам: 10 (41,7%) из них назначены иФНО α (ЦЗП или ЭТЦ), в том

числе 7 в комбинации с ГК; всего ГК были получали 12 (50,0%) женщин. Во 2-й группе иФНО α были назначены лишь в 1 (2,7%) случае, ГК – в 3 (8,1%). Длительность использования иФНО α авторами не уточняется. Под влиянием терапии иФНО α отмечалось достоверное снижение уровня СРБ с 18,5 до 12 мг/л, при этом значение ASDAS_{срб} не уменьшилось. Авторы рассматривают повышенный уровень СРБ и прекращение терапии иФНО α в начале беременности как факторы риска обострения СпА (относительный риск – 0,23 и 3,1, соответственно; p<0,05 в обоих случаях), а отсутствие положительной динамики ASDAS_{срб} при уменьшении лабораторной активности как показатель необходимости модификации индексов для определения активности СпА при беременности.

G. Genest и соавт. [67] проследили 13 беременностей у женщин с РА, ювенильным РА, АС, ПсА, ВЗК, прекративших терапию иФНО α во время гестации, и 29 беременностей у пациенток с теми же нозологиями, которые получали иФНО α в течение всей гестации. В 1-й группе обострение заболевания во время беременности или после родов было выявлено в 77,0% случаев, во 2-й – в 13,7%. Врожденных пороков развития и инфекционных осложнений у детей в обеих группах не зафиксировано. Развитие 2 случаев HELLP-синдрома на фоне высокой активности основного заболевания у пациенток 2-й группы, потребовавшее проведения КС, авторы не связывают с продолжающейся терапией.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования как безопасности терапии иФНО α , так и оптимизации ее схем при беременности.

В заключение еще раз отметим, что в настоящее время практическое здравоохранение остро нуждается в решении ряда вопросов:

- определение маркеров обострения АС на фоне беременности и после родов;
- уточнение материнских и неонатальных исходов беременности при различных вариантах течения болезни и схемах терапии;
- стандартизация терапии в период, непосредственно предшествующий зачатию;
- оптимизация взаимодействия ревматологов, акушеров-гинекологов и неонатологов, создание консультативных кабинетов (ревматолог и акушер-гинеколог).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Абдулганиева ДЭ и др. Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной клинической практике в России: результаты одномоментного многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА 2. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):10-4. [Erdes ShF, Dubinina TV, Abdulganieva DE, et al. Clinical characteristics of ankylosing spondylitis in real practice in Russia: results of the cross-sectional non-interventional trial EPICA2. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(S1):10-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-10-14
2. Браки и разводы в Российской Федерации, Федеральная служба государственной статистики [Marriages and divorces in the Russian Federation, Federal state statistics service] www.gks.ru/free_doc/new_site/rosstat/smi/prez_love0707.pdf
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. Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit AK, et al. Reproductive trends in females with inflammatory joint disease. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 May 31;16(1):123. doi: 10.1186/s12884-016-0919-7.
5. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006 Aug;3(8):e297. doi:10.1397/journal.pmed.0030297
6. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):230-7. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: results and prospects for researches. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):230-7. (In Russ.)].

О Б З О Р Ы

- doi: 10.14412/1995-4484-2015-230-237
7. Александрова ЕН, Новиков АА. Лабораторные биомаркеры анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):96-103. [Aleksandrova EN, Novikov AA. Laboratory biomarkers for ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):96-103. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-96-103
 8. Насонов ЕЛ, Галушко ЕА, Гордеев АВ. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов — молекулярные механизмы. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):299-307. [Nasonov EL, Galushko EA, Gordeev AV. Modern idea on the pathogenesis of spondyloarthritis: molecular mechanisms. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):299-307. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-299-307
 9. Figueiredo AS, Schumacher A. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy. *Immunology*. 2016 May;148(1):13-21. doi: 10.1111/imm.12595.
 10. Сухих ГТ, Ванько ЛВ. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложненной беременности. Акушерство и гинекология. 2012;(1):128-36. [Sukhikh GT, Van'ko LV. Immune factors in the etiology and pathogenesis of pregnancy complications. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;(1):128-36. (In Russ.)].
 11. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, et al. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Mar;1221:80-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x.
 12. Степанова ЕО, Николаева МА, Бабаян АА и др. Роль регуляторных Т-клеток в формировании иммунной толерантности при беременности. Акушерство и гинекология. 2013;(2):24-8. [Stepanova EO, Nikolaeva MA, Babayan AA, et al. The role of regulatory T-cells in the formation of immune tolerance in pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;(2):24-8. (In Russ.)].
 13. Forger F, Villiger PM, Ostensen M. Pregnancy in patients with ankylosing spondylitis: do regulatory T cells play a role? *Arthritis Rheum*. 2009 Feb 15;61(2):279-83. doi: 10.1002/art.24161.
 14. Ostensen M, Forger F, Nelson JL, et al. Pregnancy in patients with rheumatic disease: antiinflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jun;64(6):839-44. Epub 2004 Nov 11. doi: 10.1136/ard.2004.029538
 15. Ostensen M, Husby G. Ankylosing spondylitis and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 1989 May;15(2):241-54.
 16. Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis — the female aspect. *J Rheumatol*. 1998 Jan;25(1):120-4.
 17. 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
 18. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012;9(12):e1001356. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356. Epub 2012 Dec 18.
 19. Giovannopoulou E, Gkadaris G, Kapetanakis S, et al. Ankylosing spondylitis and pregnancy: a literature review. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(3):162-169. doi: 10.2174/1573397113666170317114857.
 20. Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? *Drug Saf*. 2002;25(8):545-51.
 21. Salman S, Sherif B, Al-Zohyri A. Effects of some non steroidal anti-inflammatory drugs on ovulation in women with musculoskeletal pain. *Ann Rheum Dis*. 2015; S2:117. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1062
 22. Skomsvoll JF, Ostensen M, Irgens LM, et al. Pregnancy complications and delivery practice in women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000 Jun;79(6):490-5.
 23. Skomsvoll JF, Baste V, Irgens LM, et al. The recurrence risk of adverse outcome in the second pregnancy in women with rheumatic disease. *Obstet Gynecol*. 2002 Dec;100(6):1196-202.
 24. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, et al. Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritis with a specific focus on first birth. *Arthritis Rheum*. 2011 Jun;63(6):1534-42. doi: 10.1002/art.30210.
 25. Ostensen M. The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol*. 1992 Oct-Dec;28(3-4):235-7.
 26. Timur H, Tokmak A, Türkmen GG, et al. Pregnancy outcome in patients with ankylosing spondylitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(15):2470-4. doi: 10.3109/14767058.2015.1089432. Epub 2015 Sep 28.
 27. Савельева ГМ, Шалина РИ, Курцер МА. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. Акушерство и гинекология. 2012;(2):4-10. [Save'eva GM, Shalina RI, Kurtser MA. Preterm birth as the most important problem of modern obstetrics. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;(2):4-10. (In Russ.)].
 28. Jakobsson GL, Stephansson O, Askling J, et al. Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Oct;75(10):1838-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207992. Epub 2015 Dec 23.
 29. Ostensen M, Romberg O, Husby G. Ankylosing spondylitis and motherhood. *Arthritis Rheum*. 1982 Feb;25(2):140-3. doi:10.1002/art.1780250204
 30. Ostensen M, Fuhrer L, Mathieu R, et al. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis*. 2004 Oct;63(10):1212-7.
 31. Marker-Hermann E, Fischer-Betz R. Rheumatic diseases and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010 Dec;22(6):458-65. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283404d67.
 32. Gran JT, Ostensen M. Spondylarthritis in females. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998 Nov;12(4):695-715.
 33. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll J, et al. Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):1039.2-1039. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.1604
 34. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll J, et al. Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis: a prospective multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jun 1;57(6):1064-1071. doi: 10.1093/rheumatology/key047.
 35. Lui NL, Haroon N, Carty A, et al. Effect of pregnancy on ankylosing spondylitis: a case-control study. *J Rheumatol*. 2011 Nov;38(11):2442-4. doi: 10.3899/jrheum.101174. Epub 2011 Aug 15.
 36. Ушкалова ЕА, Ткачева ОН, Чухарева НА. Проблема безопасности применения лекарственных средств во время беременности и кормления грудью. Акушерство и гинекология. 2011;(2):4-7. [Ushkalova EA, Tkacheva ON, Chukhareva NA. The problem of safety of the use of drugs during pregnancy and breast-feeding. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;(2):4-7. (In Russ.)].
 37. 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
 38. Panchal S, Khare M, Moorthy A, et al. 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. doi: 10.1007/s00296-012-2418-0. Epub 2012 Mar 27.
 39. 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.
 40. U.S. Food and Drug Administration, Drugs in Pregnancy and Lactation: Improved Benefit-Risk Information, 2015-01-22, <https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/smallbusinessassistance/ucm431132.pdf>
 41. Кошелева НМ, Насонов ЕЛ. Лекарств-

ОБЗОРЫ

- венная 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
42. 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/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm425398.pdf>
43. 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.
44. Эрдеc ШФ. Анкилозирующий спондилит. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 75-9. [Erdes ShF. Ankylosing spondylitis. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 75-9.]
45. Ткачева ОН, Бевз АЮ, Ушкалова ЕА и др. Применение жаропонижающих и обезболивающих лекарственных средств при беременности: результаты первого всероссийского фармакоэпидемиологического исследования «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных». Акушерство и гинекология. 2011;(5):82-7. [Tkacheva ON, Bevez AYU, Ushkalova EA, et al. The use of antipyretic and analgesic drugs during pregnancy: the results of the first all-Russian pharmacoepidemiological study "Epidemiology of the use of drugs in pregnant women". *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;(5):82-7. (In Russ.)].
46. Иванова АА, Колбин АС. Нестероидные противовоспалительные средства у беременных женщин: риски развития нежелательных явлений. Педиатрическая фармакология. 2011;8(3):58-64. [Ivanova AA, Kolbin AS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnant women: risk of adverse events. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2011;8(3):58-64. (In Russ.)].
47. 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.
48. 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.
49. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, BOard A. 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. Epub 2011 Sep 6
50. Adams K, Bombardier C, van der Heijde DM. Safety of pain therapy during pregnancy and lactation in patients with inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl*. 2012 Sep;90:59-61. doi: 10.3899/jrheum.120344.
51. Torfs CP, Katz EA, Baterson TF, et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology*. 1996 Aug;54(2):84-92.
52. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. *Teratology*. 1992 Apr;45(4):353-60.
53. Werler MM, Sheeman JE, Mitchel AA. Maternal medication use and risk of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol*. 2002 Jan 1;155(1):26-31.
54. Nezvalova-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG*. 2013 Jul;120(8):948-59. doi: 10.1111/1471-0528.12192. Epub 2013 Mar 14.
55. Nezvalova-Henriksen K, Wood M, Spigset O, et al. Association of prenatal ibuprofen exposure with birth weight and gestational age: a population-based sibling study. *PLoS One*. 2016 Dec 9;11(12):e0166971. doi: 10.1371/journal.pone.0166971. eCollection 2016.
56. 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.
57. Berard A, Sheehy O, Girard S, et al. Risk of preterm birth following late pregnancy exposure to NSAIDs or COX – 2 inhibitors. *Pain*. 2018 Jan 18. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001163
58. Fan G, Wang B, Liu C, et al. Prenatal paracetamol use and asthma in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 Nov-Dec;45(6):528-533. doi: 10.1016/j.aller.2016.10.014. Epub 2017 Feb 22.
59. Решетько ОВ, Луцевич КА, Клименченко НИ. Фармакологическая безопасность при беременности: принципы тератогенеза и тератогенность лекарственных средств. Педиатрическая фармакология. 2016;13(2):105-15. [Reshet'ko OV, Lutsевич KA, Klimenchenko NI. Pharmacological safety in pregnancy: principles of teratogenesis and teratogenicity of drugs. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2016;13(2):105-15. (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v13i2.1551
60. Hyrich KL, Verstappen SM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Aug;53(8):1377-85. doi: 10.1093/rheumatology/ket409. Epub 2013 Dec 17.
61. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;11(3):293-4. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.030. Epub 2012 Dec 12.
62. Ostensen M, Forger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Jun;13(3):470-5. doi: 10.1016/j.coph.2013.03.004. Epub 2013 Mar 20.
63. Komaki F, Komaki Y, Micic D, et al. Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor- α use in females with immune mediated disease; a systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun*. 2017 Jan;76:38-52. doi: 10.1016/j.jaut.2016.11.004. Epub 2016 Nov 30.
64. Broms G, Granath F, Ekbom A, et al. Low risk of birth defects for infants whose mothers are treated with anti-tumor necrosis factor agents during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb;14(2):234-41.e1-5. doi: 10.1016/j.cgh.2015.08.039. Epub 2015 Sep 12.
65. Clowse ME, Wolf DC, Forger F, et al. Pregnancy outcomes in subjects exposed to certolizumab pegol. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2270-8. doi: 10.3899/jrheum.140189. Epub 2015 Nov 1.
66. Desai RJ, Bateman BT, Huybrechts KF, et al. Risk of serious infections associated with use of immunosuppressive agents in pregnant women with autoimmune inflammatory conditions: cohort study. *BMJ*. 2017 Mar 6;356:j895. doi: 10.1136/bmj.j895.
67. Genest G, Spitzer K, Laskin C. Maternal and Fetal Outcomes in a Cohort of Patients Exposed to Tumor Necrosis Factor Inhibitors throughout Pregnancy [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/maternal-and-fetal-outcomes-in-a-cohort-of-patients-exposed-to-tumor-necrosis-factor-inhibitors-throughout-pregnancy/>. Accessed April 10, 2018.

Поступила 10.06.2018

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.