

Влияние беременности на активность ревматоидного артрита и его терапию по данным проспективного наблюдения

Матьянова Е.В., Кошелева Н.М., Алекберова З.С., Александрова Е.Н.

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

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

Контакты: Елена Владимировна Матьянова;
Motya-bp@yandex.ru

Contact: Elena Matyanova;
Motya-bp@yandex.ru

Поступила 05.06.14

Ревматоидный артрит (РА) нередко поражает женщин детородного возраста, что определяет давний интерес к изучению взаимного влияния беременности и РА. В первом наблюдении, описанном около 80 лет назад, снижение активности болезни отмечалось у абсолютного большинства беременных. В более поздних проспективных исследованиях показано, что только 48–66% беременных имеют клиническое улучшение в период гестации, а послеродовое обострение РА отмечается у 70% больных, при этом большинство пациенток нуждаются в лекарственной терапии.

Цель исследования — оценить динамику активности РА по DAS28-СРБ во время беременности и после родов; уточнить влияние активности РА в начале гестации на дальнейшее течение заболевания. Определить потребность в лекарственной терапии у беременных с РА.

Материал и методы. Проспективно в каждом триместре гестации и в течение 12 мес после родов прослежено 32 беременности у 29 женщин с достоверным РА (критерии ACR 1987 г.), обследованных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с февраля 2011 г. по август 2014 г.

Результаты и обсуждение. Во время беременности у 46% больных РА отмечалось снижение активности заболевания. В течение 12 мес, в среднем через 1,5 мес после родов, у 75% больных наблюдалось обострение РА. У пациенток с ремиссией и низкой активностью заболевания в начале беременности активность РА в течение всего периода гестации и через 1 мес после родов оставалась достоверно более низкой, чем у больных с умеренной и высокой активностью в I триместре ($p=0,0008-0,04$). Аналогичная тенденция наблюдалась и у больных с отсутствием артритов на момент зачатия (по данным опроса). У 23 (71,9%) больных с признаками активности заболевания во время беременности усиливалась противовоспалительная терапия, на фоне чего DAS28-СРБ снижался ($p=0,008$), в то время как у остальных 9 (28,9%), с низкой активностью без медикаментозного вмешательства, он имел тенденцию к повышению. После родов у больных с высокой и умеренной активностью раньше наступало улучшение ($p=0,008$), так как у них раньше возобновлялась терапия базисными противовоспалительными (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), чем у больных с ремиссией и низкой активностью при беременности. У последних тенденция к нарастанию активности сохранялась до 3 мес после родов. У 12 (37,5%) больных, забеременевших на фоне приема БПВП или ГИБП и экстренно отменивших их в связи с беременностью, активность заболевания в I–III триместрах была достоверно выше, чем в 20 (62,5%) случаях, когда БПВП и/или ГИБП не применялись или отменялись заблаговременно при планировании беременности ($p<0,04$).

Выводы. Ремиссия или низкая активность РА в начале беременности — предиктор низкой активности заболевания и минимизации лекарственной терапии вплоть до полного отказа от нее в течение всей беременности. Без медикаментозного вмешательства активность РА может иметь тенденцию к нарастанию. Послеродовое обострение РА отмечается в том числе и у пациентов, до родов имевших ремиссию и низкую активность РА. Резкая отмена БПВП или ГИБП в связи с наступлением незапланированной беременности способствует повышению активности РА уже с I триместра гестации. Беременность следует планировать, заранее подбирая стабильную противовоспалительную терапию.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; беременность; активность ревматоидного артрита; DAS28-СРБ; противовоспалительная терапия.

Для ссылки: Матьянова ЕВ, Кошелева НМ, Алекберова ЗС и др. Влияние беременности на активность ревматоидного артрита и его терапию по данным проспективного наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):266–273.

IMPACT OF PREGNANCY ON THE ACTIVITY OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND ITS THERAPY ACCORDING TO PROSPECTIVE FOLLOW-UP DATA Matyanova E.V., Kosheleva N.M., Alekberova Z.S., Aleksandrova E.N.

Rheumatoid arthritis (RA) frequently affects women of child-bearing age, which determines long-standing interest in studying the mutual impact of pregnancy and RA. The first observation described about 80 years ago has shown decrease of disease activity in the absolute majority of pregnant women. Later prospective studies have demonstrated that only 48–66% of women have clinical improvement during pregnancy, postpartum exacerbation of RA develops in 70% of cases, and most patients need drug therapy.

Objective: to assess changes of RA activity with DAS28-CRP during pregnancy and postpartum; to examine the impact of RA activity during early pregnancy on further course of the disease; and to determine drug therapy requirement in pregnant women with RA.

Subjects and methods. Thirty-two pregnancies were prospectively followed up during each trimester and within 12 months postpartum in 29 women with RA who fulfilled the 1987 ACR criteria and had been examined at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from February 2011 to August 2014.

Results and discussion. 46% of the patients with RA showed reduction of disease activity during pregnancy. Exacerbation of RA was observed in 75% of the patients within 12 months at 1.5 months postpartum on average. In patients who were in remission and had low disease activity during early pregnancy, activity of RA throughout pregnancy and 1 month postpartum remained lower than that in those with moderate and high activity in the first

trimester ($p = 0.0008-0.04$). A similar trend was also seen in patients without active arthritis at the moment of conception (according to survey data). In 23 (71.9%) patients with signs of disease activity during pregnancy, anti-inflammatory therapy was enhanced and DAS28-CRP decreased ($p = 0.008$) while it tended to increase in the remaining 9 (28.9%) patients with low disease activity who did not receive medication. After delivery, patients with high and moderate disease activity showed earlier improvement ($p = 0.008$), as they more early resumed therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biologics than those who were in remission and had low disease activity during pregnancy. In the latter, a tendency for higher disease activity persisted for 3 months after delivery. Disease activity during the first-to-third trimester was significantly higher in 12 (37.5%) patients who had conceived while taking DMARDs or biologics and urgently withdrew them due to their pregnancy than in 20 (62.5%) cases when DMARDs and/or biologics had not been used or had been discontinued in advance when they started planning pregnancy ($p < 0.04$).

Conclusion. Remission or low activity of RA during early pregnancy is a predictor for low disease activity and for minimizing drug therapy to the point of its refusal throughout pregnancy. Without drug therapy, RA activity may tend to increase. A postpartum RA exacerbation is also noted in patients who have been in remission and had low RA activity antepartum. Dramatic withdrawal of DMARDs or biologics because of an unplanned pregnancy contributes to higher RA activity just in the first trimester of pregnancy. Pregnancy should be planned, by choosing stable anti-inflammatory therapy in advance.

Keywords: rheumatoid arthritis; pregnancy; activity of rheumatoid arthritis; DAS28-CRP; anti-inflammatory therapy.

For reference: Matyanova EV, Kosheleva NM, Alekberova ZS, et al. Impact of pregnancy on the activity of rheumatoid arthritis and its therapy according to prospective follow-up data. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):266–273 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-266-273>

Ревматоидный артрит (РА) нередко поражает женщин детородного возраста, что определяет давний интерес к изучению взаимного влияния беременности и РА. Первое описание беременности при РА относится к 1935 г., P.S. Hench в проспективном исследовании наблюдал снижение активности болезни у 20 пациенток с РА во время 33 из 34 беременностей [1].

В 2011 г. опубликован большой обзор, посвященный беременности при РА [2]. Авторы сообщают, что частота клинического улучшения в период гестации колебалась от 66 до 91%, а обострение после родов наблюдалось у 60–91% больных. J.L. Nelson и соавт. [3] при исследовании 57 беременностей у 41 женщины отметили ремиссию заболевания только в 39% случаев, а снижение активности — в 21%.

Следует подчеркнуть, что на активность РА в период беременности может влиять также проводимая терапия.

Цель — проследить динамику активности РА во время беременности и после родов, используя DAS28-CRP; уточнить влияние активности РА в начале гестации на дальнейшее течение заболевания, определить потребность в лекарственной терапии у беременных с РА.

Материал и методы

В основу работы положены результаты проспективного наблюдения 32 беременностей у 29 женщин с достоверным РА (критерии ACR 1987 г.), из них 11 (38%) — с ювенильным РА (ЮРА), обследованных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с февраля 2011 г. по август 2014 г. и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Обследование пациенток осуществлялось на 10–12, 20–22, 30–32-й неделях гестации, а также через 1, 3, 6 и 12 мес после родов.

Большая часть пациенток ($n=25$, или 78,1%) были включены в исследование начиная с I триместра беременности, еще 3 (9,4%) — со II и 4 (12,5%) — с III триместра. За период наблюдения три женщины имели повторные беременности (одна из них — две повторные беременности), три из которых были также включены в настоящее исследование. В случае наступления новой беременности в течение 12 мес после предыдущих родов наблюдение предыдущего случая считалось законченным. Новая беременность рассматривалась как новый случай беременности в те же контрольные сроки, что и остальные беременности.

На момент включения в исследование медиана возраста больных составила 29 [27; 31] лет, длительности болезни — 8 [4; 16] лет, возраста дебюта заболевания 19 [13; 25] лет (табл. 1).

Преобладали серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ) — $n=18$ (62,1%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — $n=17$ (58,6%) варианты РА, II и III рентгенологические стадии — $n=21$ (72,4%), I и II функциональные классы — $n=25$ (86,2%). У 5 (17,2%) больных в анамнезе наблюдались внесуставные проявления заболевания: перикардит ($n=4$), ревматоидные узелки ($n=2$) и полинейропатия ($n=1$). У одной больной имелся амилоидоз внутренних органов.

Первобеременными на момент включения в исследование были 15 (51,7%) больных; у 18 (62,1%) обследованных ожидалось первые роды, у 11 (37,9%) — вторые.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в анамнезе принимали 27 (93,1%) больных, 3 (9,4%) — в том числе и на момент зачатия. С целью минимизации неблагоприятного действия на плод и течение ро-

Таблица 1 Клинико-лабораторная характеристика больных РА ($n=29$) на момент включения в исследование

Показатель	Значение
Возраст, годы*	29 [27; 31] (22–37)
Длительность болезни, годы*	8 [4; 16] (1–28)
Возраст дебюта заболевания, годы*	19 [13; 25] (3–32)
РФ: +/-, n (%)	18/11 (62,1/37,9)
АЦЦП: +/-, n (%)	17/12 (58,6/41,4)
Рентгенологическая стадия по Штейнбрюккеру, n (%)	
I	4 (13,8)
II	12 (41,4)
III	9 (31,0)
IV	4 (13,8)
Функциональный класс, n (%)	
I	12 (41,4)
II	13 (44,8)
III	3 (10,3)
IV	1 (3,5)

Примечание. * — данные представлены в виде Ме [25-го; 75-го перцентилей] (min – max).

Таблица 2 Лекарственный анамнез

Терапия	РА в анамнезе (подсчет доли от числа больных; n=29), n (%)	РА на момент зачатия (подсчет доли от случаев беременности; n=32), n (%)
БПВП:		
всего	26 (89,7)	8 (25)
метотрексат 5–20 мг/нед	25 (86,2)	3 (9,4)
лефлуномид 20 мг/сут	11 (37,9)	3 (9,4)
сульфасалазин 1–2,5 г/сут	8 (27,6)	1 (3,1)
делагил 250 мг/сут	3 (10,3)	–
препараты золота	3 (10,3)	–
хлорамбуцил 6–8 мг/сут	1 (3,4)	1 (3,1)
ГК перорально*:		
всего	20 (69,0)	19 (59,4)
максимальная доза, Ме [25-й; 75-й перцентили], мг/сут	10 [10; 17,5]	15
доза на момент зачатия, Ме [25-й; 75-й перцентили], мг/сут	–	5 [5; 10]
длительность непрерывного приема до зачатия, Ме [25-й; 75-й перцентили], мес	–	58 [12; 90]
ГК внутрисуставно	10 (34,5)	–
ГК внутривенно капельно:		
всего	10 (34,5)	–
кумулятивная доза, Ме [25-й; 75-й перцентили], мг	1250 [500; 2000]	–
ГИБП:		
всего	6 (20,7)	4 (12,5)
инфликсимаб	5 (17,2)	1 (3,1)
адалимумаб	1 (3,4)	2 (6,3)
тоцилизумаб	1 (3,4)	1 (3,1)
НПВП	27 (93,1)	3 (9,4)
Без лекарственной терапии	2 (6,9)	6 (18,8)

Примечание. * – дозы ГК указаны в пересчете на преднизолон.

дов НПВП отменялись не позднее 30–32-й недели беременности [4, 5].

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) в анамнезе получали 26 (89,7%) больных. В 24 (75%) случаях они были отменены до беременности (Ме промежуток от момента отмены до зачатия 18 [10; 30] мес), у 8 (25%) пациенток беременность наступила на фоне приема БПВП, которые отменялись сразу после установления факта беременности.

Таблица 3 Критерии EULAR для определения улучшения/ухудшения во время беременности и после родов

Критерии ответа EULAR			
DAS28	Улучшение по DAS28		
в конечной точке:	>1,2	0,6–1,2	≤0,6
≤3,2	Значительное улучшение	Умеренное улучшение	Нет улучшения
3,2–5,1	Умеренное улучшение	« »	« »
>5,1	« »	Нет улучшения	« »
DAS28	Ухудшение по DAS28		
в конечной точке:	>1,2	0,6–1,2	≤0,6
>5,1	Значительное ухудшение	Умеренное ухудшение	Нет ухудшения
3,2–5,1	Умеренное ухудшение	« »	« »
≤3,2	« »	Нет ухудшения	« »

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в анамнезе назначались 6 (20,7%) больным. Четыре (12,5%) случая беременности у трех больных РА наступили на фоне терапии ГИБП: адалимумаб – 2 (6,3%), инфликсимаб и тоцилизумаб – по 1 (3,1%).

На момент зачатия 19 (59,4%) обследуемых принимали глюкокортикоиды (ГК) внутрь в дозе от 5 до 15 (Ме 5 [5; 10]) мг/сут в пересчете на преднизолон. Длительность приема ГК до зачатия составляла от 7 мес до 14 лет (Ме 58 [12; 90] мес).

Всего у 2 (6,9%) больных РА ранее не проводилась лекарственная терапия. На момент зачатия не принимали лекарственных препаратов 6 (18,8%) больных РА (табл. 2).

За период наблюдения по показаниям проводилась коррекция терапии.

Всем пациенткам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование. Содержание РФ и С-реактивного белка (СРБ) определяли иммунонефелометрическим, АЦЦП – электрохемилюминесцентным методом. В предыдущей статье мы определили, что оптимальным методом оценки активности РА для данного исследования является индекс DAS28-СРБ с его градацией: ремиссия ≤2,6 баллов; низкая активность от 2,6 до 3,2; умеренная активность от 3,2 до 5,1; высокая активность ≥5,1 [6]. Увеличение или уменьшение активности РА трактовалось исходя из критериев Европейской антиревматической лиги (EULAR) (табл. 3) [7, 8].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непар-

раметрического анализа. Данные представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей]. Корреляционный анализ производился по методу Спирмена. Статистическая значимость определялась как $p < 0,05$ (с коррекцией по Вилкоксоу).

Результаты

1. Динамика активности РА по DAS28-CPB в период наблюдения

Медиана DAS28-CPB за время беременности достоверно снижалась ($p=0,005$), а после родов нарастала ($p=0,05$), затем, к 12-му месяцу после родов, она имела тенденцию к снижению, но без статистической достоверности (рис. 1).

Ремиссия или низкая активность РА в I триместре имели место у 13 (52%) больных, у 12 (48%) отмечалась умеренная или высокая активность (рис. 2). К III триместру число больных, имевших ремиссию или низкую активность, увеличилось до 20 (62,6%), а количество пациентов с умеренной или высокой активностью уменьшилось до 12 (37,4%). Через 1 мес после родов ремиссия или минимальная активность РА определялись в 14 (43,7%) случаях, а число больных с высокой и умеренной активностью заболевания было максимальным — $n=18$ (56,3%). Затем, к 12-му месяцу после родов, число больных с низкой активностью РА и ремиссией повышалось до 15 (57,7%), число пациенток с умеренной активностью снижалось до 11 (42,3%), а высокая активность не наблюдалась.

Как видно на рис. 3, снижение активности РА отмечалось преимущественно в период гестации: $n=9$ —10 (36—35,7%). В первый месяц после родов наблюдалось максимальное число обострений: 10 (31,3%) умеренных и 2 (6,3%) значительных. При дальнейшем наблюдении снижение и повышение активности РА отмечались примерно в одинаковых пропорциях.

Снижение DAS28-CPB от начала наблюдения (I/II триместр) до III триместра гестации отмечалось у 13 (46,4%) больных, из них у 7 (25%) — выраженное. Умеренное обострение заболевания за период гестации отмечено лишь в 3 (10,7%) случаях. После максимального обострения в течение 1-го месяца после родов ($n=12$, или 37,6%; см. рис. 3), затем от 1-го до 12-го месяца снижение активности заболевания наблюдалось у 12 (46,2%), а умеренное обострение — у 8 (30,8%) больных (табл. 4). При анализе послеродовой активности РА у каждой больной отдельно отмечено, что только у 8 (25%) больных не было эпизодов обострения за все 12 мес после родов, в то время как у 24 (75%) они отмечались хотя бы при одном послеродовом визите. Медиана периода от родов до момента появления первых клинических признаков обострения РА составила 1,5 [0,75; 2,5] мес.

Интересно, что у пациенток с серонегативным по РФ вариантом РА [из них 9 (81,8%) — с ЮРА] в I триместре DAS28-CPB был достоверно выше ($p=0,03$). При этом ЧБС, ЧПС и продолжительность утренней скованности в суставах у них были больше, чем у больных с серопозитивным РА, не только в I, но и в III триместре беременности ($p=0,006$ —0,02).

2. Влияние активности ревматоидного артрита в начале беременности на последующее течение заболевания

С целью оценки влияния активности заболевания в начале беременности на дальнейшее течение РА пациентки, наблюдавшиеся с I триместра ($n=25$), были раз-

делены на две группы. В первую вошли 13 (52%) больных с ремиссией ($n=10$) или низкой активностью ($n=3$) в I триместре; во вторую — 12 (48%) больных с умеренной ($n=8$) и высокой ($n=4$) активностью заболевания. Выделенные группы были сопоставимы по возрасту и длительности РА.

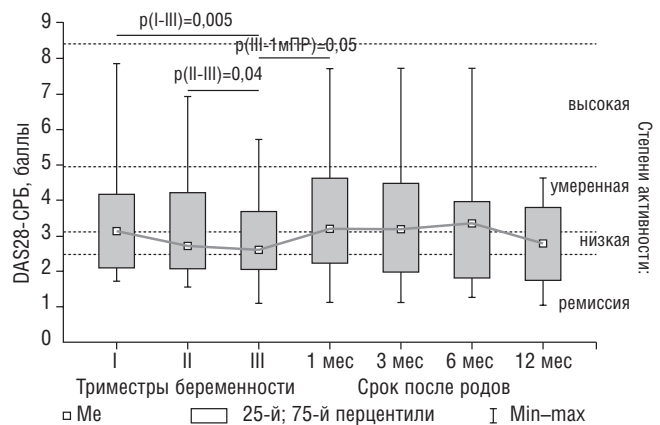


Рис. 1. Динамика DAS28-CPB

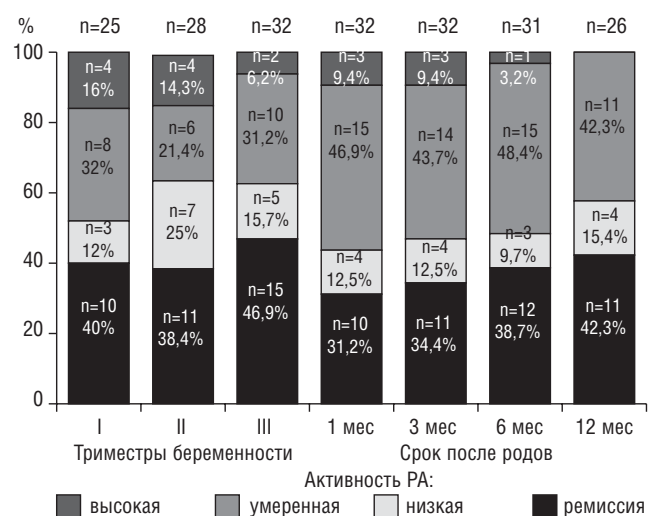


Рис. 2. Динамика уровня активности РА

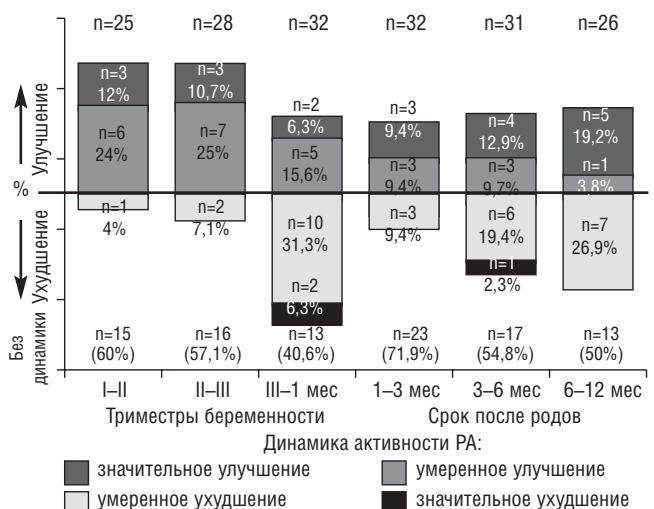


Рис. 3. Динамика изменений активности РА

На протяжении всего наблюдения активность РА во 2-й группе оставалась выше, чем в 1-й: до 1 мес после родов — значительно ($p=0,0008-0,04$), затем — без статистической достоверности (рис. 4).

В 1-й группе DAS28-CPБ во время беременности незначительно колебался с тенденцией к повышению во II триместре, а во 2-й группе он прогрессивно снижался в течение всего гестационного периода (см. рис. 4). Снижение активности заболевания во 2-й груп-

Таблица 4 Динамика активности РА, п (%)

Изменения активности РА	Начало наблюдения (I-II) → III триместр беременности (n=28)	1-й → 12-й месяц после родов (n=26)
Без динамики	12 (42,9)	6 (23)
Снижение:		
умеренное	6 (21,4)	4 (15,4)
значительное	7 (25)	8 (30,8)
Повышение:		
умеренное	3 (10,7)	8 (30,8)
значительное	—	—

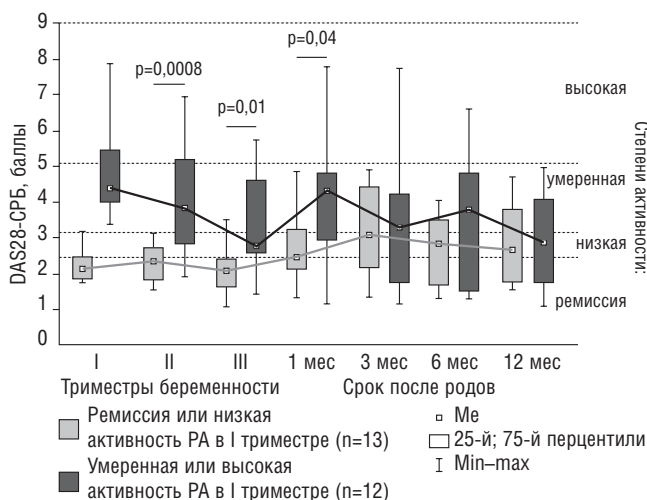


Рис. 4. Динамика DAS28-CPБ в исследуемых группах

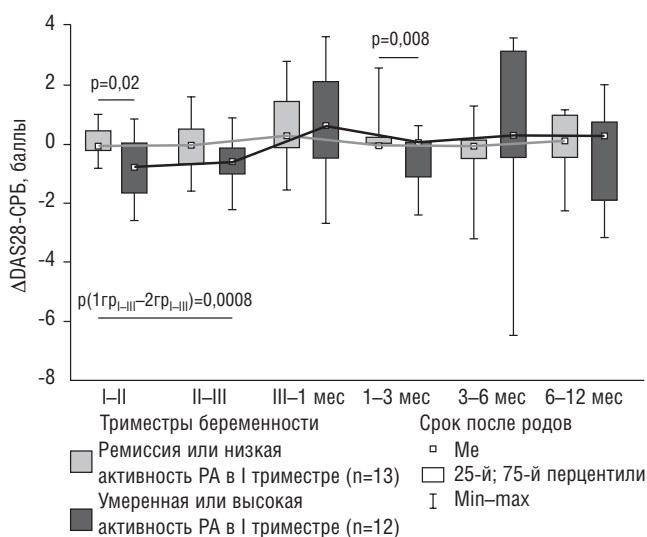


Рис. 5. Динамика ΔDAS28-CPБ в исследуемых группах

пе во время беременности было более выраженным ($p=0,0008$; рис. 5). В III триместре в 1-й группе ремиссия определялась в 10 (76,9%), а во 2-й — лишь в 3 (25%) случаях, низкая активность во 2-й группе — у 4 (33,3%) больных; умеренная активность в 1-й группе наблюдалась в 3 (23,1%) случаях, во 2-й — также в 3 (25%), а высокая наблюдалась только во 2-й группе — у 2 (16,7%) больных.

В течение 1-го месяца после родов DAS28-CPБ повышался в обеих группах (см. рис. 4). К этому моменту у большинства пациенток с обострением РА подавлялась лактация и возобновлялась активная противоревматическая терапия (см. ниже); таким образом, дальнейшая динамика активности заболевания была обусловлена в первую очередь проводимой терапией. Поэтому к 3-му месяцу после родов во 2-й группе активность снижалась, а в 1-й, где активная терапия начиналась позже, несколько повышалась ($p=0,008$; см. рис. 5). В дальнейшем динамика DAS28-CPБ в обеих группах была сходной, а к 12-му месяцу после родов значения индекса практически не различались (см. рис. 4).

Отсутствие артрита на момент зачатия по данным анамнеза наблюдалось в 15 (46,9%) случаях. Продолжительность периода отсутствия артрита до беременности определялась со слов больных, и ее медиана составила 12 [6; 12] мес (от 6 до 84 мес). У этих больных DAS28-CPБ в течение всей беременности и через 1 мес после родов был достоверно ниже, чем у пациенток с артритами на момент зачатия ($p=0,0007-0,04$). В то же время у пациенток, забеременевших на фоне наличия артритов, активность снижалась, а у больных с отсутствием артритов на момент зачатия активность РА нарастала. Это может быть обусловлено усиленным вниманием врача к пациенткам с артритами в начале беременности и назначением им адекватной терапии сразу после родов, в то время как обострение заболевания у больных без артритов в начале беременности было менее ожидаемым, и терапия после родов им назначалась позже.

3. Терапия в период наблюдения

Только у 6 (18,8%) пациенток зачатие наступило на фоне отсутствия лекарственной терапии, в 5 (15,6%) случаях необходимости в ее назначении не было в течение всей беременности и только в 1 (3,2%) — и в течение 12 мес после родов.

У 7 (28%) больных с низкой активностью РА или ремиссией (см. рис. 4) из 25, наблюдавшихся с I триместра гестации, терапия за период беременности не менялась, в то время как у всех 12 (48%) пациенток с умеренной и высокой активностью производилось усиление противовоспалительной терапии ($p=0,01$).

Основными препаратами для контроля активности РА в период беременности были НПВП ($n=20$; 62,5%) и ГК ($n=23$; 71,9%). При этом у 9 (28,1%) больных во время беременности доза ГК повышалась, а 4 (12,5%) они были назначены впервые. Кроме того, в период гестации 16 (50%) больным потребовалось внутрисуставное и 6 (18,8%) — внутривенное капельное введение ГК. Во время родов 20 (62,5%) больным с признаками активности РА дополнительно парентерально вводились ГК. После родов в связи с повышением активности заболевания потребность в ГК ($n=24$; 75%) и НПВП ($n=27$; 84,4%) повышалась. При необходимости возобновлялась терапия БПВП ($n=28$; 87,5%) и/или присоединялись ГИБП

($n=8$; 25%), в связи с чем внутрисуставное ($n=12$; 37,5%) и внутривенное ($n=3$; 9,4%) введение ГК требовалось реже, чем при беременности.

Для уточнения вклада лекарственной терапии в изменение активности РА во время и после беременности мы сравнили динамику DAS28-СРБ у больных, которым за период гестации схема лечения не менялась ($n=9$; 28,9%), с пациентками, у которых во время беременности противовоспалительная терапия усиливалась ($n=23$; 71,9%). В гестационном периоде во 2-й группе медиана DAS28-СРБ ожидаемо снижалась, в то время как в 1-й группе происходило некоторое ее нарастание. Таким образом, без медикаментозного вмешательства (1-я группа) активность РА во время беременности повышалась (рис. 6). После родов в обеих группах отмечалось нарастание активности заболевания, требующее присоединения соответствующей терапии, на фоне чего к моменту завершения наблюдения медианы DAS28-СРБ снижались.

Для оценки влияния предшествующей беременности терапии мы выделили 12 (37,5%) больных, у которых незапланированная беременность наступила на фоне приема БПВП ($n=8$; 25%) или ГИБП ($n=4$; 12,5%; см. табл. 2); у 5 (41,7%) из них на момент зачатия не было артритов. После отмены данных препаратов в связи с беременностью активность заболевания с I по III триместр у них была достоверно выше, чем в 20 (62,5%) случаях, когда БПВП и/или ГИБП не применялись или отменялись заблаговременно при планировании беременности ($p<0,04$). Кроме того, у этих больных за время беременности повышалась доза ГК, в результате чего к III триместру она была достоверно выше, чем у больных с планируемой беременностью ($p=0,04$). После родов в связи с обострением РА у большинства больных разница в активности заболевания между данными группами была минимальной (рис. 7).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования подтверждают известный факт снижения активности РА во время гестации и ее нарастания после родов. Ремиссия или низкая активность РА к III триместру в нашем исследовании отмечались в 20 (62,6%) случаях. Однако снижение активности РА во время беременности мы наблюдали реже (46,4%), чем в большинстве других исследований (60–91%) [9–12]. Это расхождение может быть обусловлено различиями исходной активности заболевания у наблюдавшихся больных.

Обращал на себя внимание весомый вклад противовоспалительной терапии, проводимой во время беременности, в снижение активности заболевания за этот период. В случаях, когда противовоспалительная терапия не проводилась или оставалась стабильной, активность РА имела тенденцию к повышению в течение гестационного периода.

Обострение РА развилось в течение 12 мес после родов (в среднем через 1,5 мес) в 75% случаев, причем в 1-й месяц — у 12 (37,6%) больных. Таким образом, до 6-го месяца преобладала высокая или умеренная активность РА, что соответствует данным литературы.

Анализируя 12 наиболее известных исследований влияния беременности на активность РА, J.M. Hazes и соавт. [2] пришли к заключению, что сообщения о вы-

сокой частоте ремиссии и клинического улучшения в период беременности следует оценивать с осторожностью. Авторы подчеркивают, что большинство данных о влиянии беременности на РА было получено из небольших ретроспективных исследований, в которых использовались различные методы оценки активности заболевания, часто основанные на воспоминаниях пациенток о сим-

Таблица 5 Изменение терапии за период наблюдения, n (%)

Изменение терапии	Беременность	В течение 12 мес после родов
НПВП*	20 (62,5)	27 (84,4)
ГК внутрь:		
всего	23 (71,9)	24 (75)
доза, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,5 [5; 10]	8,75 [5; 10]
назначены впервые	4 (12,5)	1 (3,1)
повышение дозы	9** (28,1)	1** (3,1)
повышение, затем снижение	1 (3,1)	4 (12,5)
снижение	— *	6** (18,8)
снижение до полной отмены	—	3 (9,4)
доза не менялась	9 (28,1)	8 (25)
ГК внутрисуставно	16 (50)	12 (37,5)
ГК внутривенно капельно	6 (18,8)	3 (9,4)
ГК внутривенно капельно во время родов		20 (62,5)
БПВП:		
всего	—	28 (87,5)
метотрексат	—	22 (68,8)
лефлуномид	—	5 (15,6)
хлорамбуцил	—	1 (3,1)
сульфасалазин	—	1 (3,1)
гидроксихлорохин	1 (3,1)	2 (6,3)
ГИБП:		
всего	—	8 (25)
адалимумаб	—	4 (12,5)
тоцилизумаб	—	2 (6,3)
инфликсимаб	—	2 (6,3)
Без терапии	5 (15,6)	1 (3,1)

Примечание. * — НПВП отменялись на 30–32-й неделе беременности; ** — $p<0,05$.

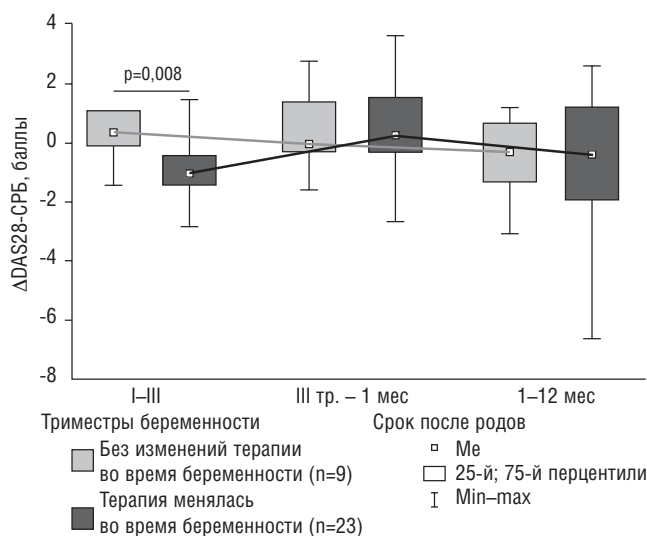


Рис. 6. Динамика DAS28-СРБ при наличии и отсутствии коррекции противовоспалительной терапии во время беременности

птомах [1, 3, 8–17]. Между тем сама беременность может влиять на общее самочувствие больной, затрудняя определение активности РА. Выбор адекватного метода оценки активности заболевания в период гестации имеет большое значение [13, 18, 19]. В нашем проспективном исследовании для оценки активности заболевания был использован индекс DAS28-СРБ. При отсутствии валидированных методов оценки активности РА при беременности этот выбор был сделан на основе сопоставления рекомендованных EULAR индексов оценки активности РА [6].

По данным нидерландского исследования [13], женщины, негативные по АЦЦП и РФ, чаще имели клиническое улучшение в течении беременности: симптомы болезни стихали у 75% негативных и у 39% позитивных по АЦЦП и РФ пациенток. Авторы считают, что последние по своему иммунологическому статусу были ближе к больным системной красной волчанкой, у которых наблюдается повышение Th2-иммунного ответа и чаще возникают обострения во время беременности. В нашем исследовании АЦЦП- и РФ-негативные больные чаще имели высокую активность заболевания, которая сохранялась на протяжении всей беременности. Однако в подавляющем большинстве это были больные с ЮРА; возможно, именно этот факт был определяющим в динамике активности болезни.

При оценке влияния активности заболевания в начале беременности на дальнейшее течение РА отмечено, что при умеренной или высокой активности заболевания в I триместре (или при наличии артритов на момент зачатия) при последующих визитах активность РА была выше вплоть до 1 мес после родов по сравнению с пациентками с ремиссией или низкой активностью РА в I триместре (или с отсутствием артритов при зачатии). При этом у последних после родов отмечалась тенденция к нарастанию активности РА, в то время как у пациенток с активным заболеванием с начала гестации DAS28-СРБ снижался. Это обусловлено ранним возобновлением у них активной противоревматической (в том числе БПВП и ГИБП) терапии после родов. Наличие тенденции к обострению РА после родов у больных ремиссией

или низкой активностью в начале беременности обуславливает необходимость внимательного динамического контроля их состояния врачом и раннего назначения адекватной терапии после родов.

Анализ влияния предшествующей беременности терапии на активность заболевания во время беременности показал, что при зачатии на фоне приема БПВП или ГИБП активность РА была достоверно выше уже с I триместра гестации вплоть до родов. Снижение активности отмечалось лишь после возобновления активной противоревматической терапии после родов. Таким образом, при планировании беременности больным РА стоит рекомендовать заблаговременно подбирать совместимую с беременностью терапию (отменять БПВП, при необходимости присоединяя ГК), чтобы избежать обострения заболевания, спровоцированного резкой отменой препаратов.

Выводы

1. За время беременности у 46% больных РА отмечается снижение активности заболевания. После родов у 75% больных наблюдается обострение РА, в среднем через 1,5 мес.

2. Противовоспалительная терапия во время беременности вносит значимый вклад в снижение активности РА за этот период. Без медикаментозного вмешательства активность РА может иметь тенденцию к нарастанию.

3. Ремиссия или низкая активность РА в начале беременности — предиктор низкой активности заболевания и минимизации лекарственной терапии вплоть до полного отказа от нее в течение всей беременности.

4. Послеродовое обострение РА отмечается в том числе и у пациентов, имевших ремиссию и низкую активность РА до родов. Такие больные также нуждаются в усиленном внимании врача для своевременного назначения адекватной терапии.

5. Резкая отмена БПВП или ГИБП в связи с наступлением незапланированной беременности способствует повышению активности РА уже с I триместра. Беременность следует планировать, заранее подбирая стабильную противовоспалительную терапию.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках научной темы №353 («Ревматические заболевания и беременность»), утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 21.02.2012 г. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Благодарности

Авторы благодарят сотрудников ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» к.м.н. Н.И. Клименченко, аспиранта Е.В. Федорову за помощь в курации и родоразрешении пациенток; сотрудника ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой С.И. Глухову за помощь в статистической обработке материала.

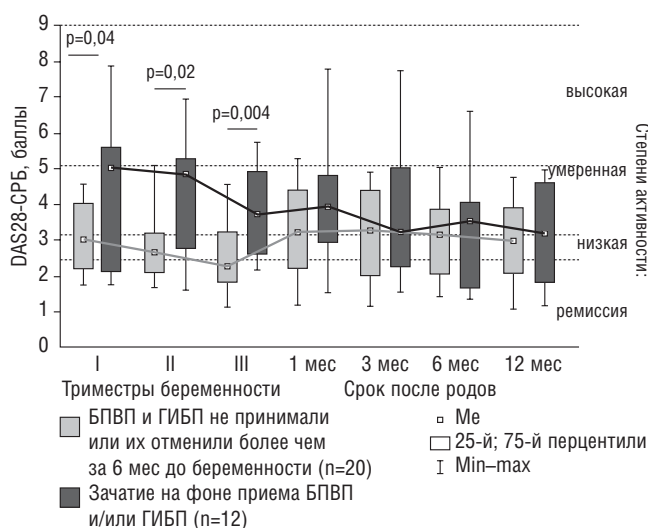


Рис. 7. Активность РА при беременности, наступившей на фоне терапии БПВП и/или ГИБП

ЛИТЕРАТУРА

1. Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis and intermittent hydrarthrosis. *Mayo Clin Proc.* 1935;13:161–7.
2. Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology.* 2011 Nov;50(11):1955–68. doi: 10.1093/rheumatology/ker302. Epub 2011 Sep 2.
3. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, et al. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1993;329:466–71. doi: 10.1056/NEJM199308123290704
4. Elliott AB, Chakravarty EF. Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases. *Women's Health.* 2010 May;6(3):431–40; quiz 441–2. doi: 10.2217/whe.10.24
5. Barbhuiya M, Bermas BL. Evaluation and management of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis during pregnancy. *Clin Immunol.* 2013 Nov;149(2):225–35. doi: 10.1016/j.clim.2013.05.006. Epub 2013 May 23.
6. Матьянова ЕВ, Кошелева НМ, Алекберова ЗС, Александрова ЕН. Оценка активности ревматоидного артрита во время беременности и после родов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):155–61 [Matyanova EV, Kosheleva NM, Alekberova ZS, Aleksandrova EN. Assessment of rheumatoid arthritis activity during pregnancy and postpartum. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(2):155–61 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-155-161
7. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Nov;63 Suppl 11:S14–36. doi: 10.1002/acr.20621
8. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1241–8. doi: 10.1002/art.24003
9. Ostensen M, Aune B, Husby G. Effect of pregnancy and hormonal changes on the activity of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1983;12:69–72. doi: 10.3109/03009748309102886
10. Klipple GL, Cecere FA. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989;15:213–39.
11. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1219–27. doi: 10.1002/1529-0131(199906)42:6<1219::AID-ANR19>3.0.CO;2-G
12. 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;63:1212–7. doi: 10.1136/ard.2003.016881
13. de Man YA, Bakker-Jonges LE, Goorbergh CM, et al. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb;69(2):420–3. doi: 10.1136/ard.2008.104331. Epub 2009 Mar 11.
14. Oka M. Effect of pregnancy on the onset and course of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1953;12:227–9. doi: 10.1136/ard.12.3.227
15. Hargreaves ER. A survey of rheumatoid arthritis in West Cornwall; a report to the Empire Rheumatism Council. *Ann Rheum Dis.* 1958;17:61–75. doi: 10.1136/ard.17.1.61
16. Fü rger F, Ostensen M, Schumacher A, Villiger PV. Impact of pregnancy on health related quality of life evaluated prospectively in pregnant women with rheumatic diseases by the SF-36 health survey. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1494–9. doi: 10.1136/ard.2004.033019
17. de Man YA, Hazes JM, van de Geijn FE, et al. Measuring disease activity and functionality during pregnancy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57:716–22. doi: 10.1002/art.22773
18. Fransen J, Stucki G, van Reil PLCM. Rheumatoid arthritis measures. *Arthritis Rheum.* 2003;49:214–24. doi: 10.1002/art.11407
19. de Man YA, Dolhain RJ, Hazes JM. Disease activity or remission of rheumatoid arthritis before, during and following pregnancy. *Curr Opin Rheumatol.* 2014 May;26(3):329–33. doi: 10.1097/BOR.0000000000000045