

Материнские и неонатальные исходы беременности при анкилозирующем спондилите

Кричевская О.А.¹, Гандалоева З.М.¹, Клименченко Н.И.², Демина А.Б.¹, Дубинина Т.В.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А,
²117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4

¹VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia.

²National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, MoH, Moscow, Russia.

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522.

²4, Akademika Oparina str., Moscow 117997.

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

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

Поступила: 21.02.2020

Цель исследования — оценить материнские и неонатальные исходы беременности у пациенток с анкилозирующим спондилитом (АС).

Материал и методы. Для проспективного наблюдения включено 36 беременных, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984). Прослежено 36 беременностей. Средний возраст пациенток — $31,6 \pm 4,8$ лет, возраст на момент начала заболевания — $21,8 \pm 10,9$ лет, продолжительность болезни — $134,9 \pm 89,3$ мес. Сакроилеит II—III ст. определялся у 88,9% женщин, IV ст. — у 11,1%. Индекс BASDAI в I, II и III триместрах составлял в среднем $2,8 \pm 1,7$; $3,2 \pm 1,9$; $3,3 \pm 2,1$ соответственно.

Результаты. Закончились рождением живых детей 34 беременности, медиана срока родоразрешения составила 39 [38; 40] нед. В 2 случаях (5,6%) имели место неблагоприятные исходы беременности: на сроке 18 нед неразвивающаяся беременность у женщины с отягощенным акушерским анамнезом на фоне умеренной активности АС и на сроке 23 нед оперативное родоразрешение в связи с критическим состоянием плода при персистировании высокой активности АС за счет выраженности аксиальных, внеаксиальных и внескелетных проявлений. Наиболее частыми осложнениями беременности были угрожающий ранний выкидыш (11,1%), угрожающие преждевременные роды (11,8%), инфекционно-воспалительные осложнения (пиелонефрит беременных, острые респираторные вирусные инфекции — 36,1%), железодефицитная анемия (19,4%), гестационный гипотиреоз (11,1%). Преждевременные роды имели место у 5,9% пациенток. Связь между активностью, терапией и преждевременными родами не выявлена. Случаев преэклампсии не было. У 52,9% больных были вагинальные роды, у 47,1% — выполнено кесарево сечение (КС). В 87,5% КС было плановым. Показаниями к плановому КС были поражение тазобедренных суставов с нарушением их функции, наличие рубца на матке. Причинами экстренного КС были слабость родовой деятельности, несвоевременное излитие околоплодных вод. Вес новорожденных составлял в среднем $3384,4 \pm 382,0$ г, рост — $51,5 \pm 2,0$ см, оценка по шкале Апгар $8,0 \pm 0,4$; $8,9 \pm 0,4$. Осложнения раннего неонатального периода имели место у 14,3% детей. У 3 (8,6%) новорожденных имелись врожденные аномалии: щелевидный дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, односторонний гидронефроз.

Заключение. Исходы беременности и родов у женщин с АС, за исключением повышенной частоты планового КС, в целом благоприятные при условии контроля активности и тщательном мониторинге течения гестации и родов. АС не увеличивает частоту наиболее тяжелых осложнений беременности, преждевременных родов. Массо-ростовые показатели и состояние ребенка при рождении не отличаются от общепопуляционных. Не отмечено тяжелых неонатальных осложнений. Учитывая малочисленность группы, сделать вывод о встречаемости различных пороков развития у новорожденных матерей с АС на данном этапе работы невозможно. Необходима выработка междисциплинарного консенсуса с целью оптимизации ведения беременности и родов у женщин с АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, беременность, материнские исходы, неонатальные исходы.

Для ссылки: Кричевская О.А., Гандалоева З.М., Клименченко Н.И., Демина А.Б., Дубинина Т.В. Материнские и неонатальные исходы беременности при анкилозирующем спондилите. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4): 412–419.

MATERNAL AND NEONATAL PREGNANCY OUTCOMES IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

Krichevskaya O.A.¹, Gandaloeva Z.M.¹, Klimchenko N.I.², Dyomina A.B.¹, Dubinina T.V.¹

Objective: To evaluate maternal and neonatal pregnancy outcomes in ankylosing spondylitis (AS) patients.

Subjects and methods. The prospective study included 36 pregnant women with AS (modified New York AS criteria, 1984), all participants were followed. Mean patients' age was 31.6 ± 4.8 years, age at disease onset — 21.8 ± 10.9 years, duration of the disease — 134.9 ± 89.3 months. Stage II–III sacroiliitis was diagnosed in 88.9% of women, stage IV — in 11.1%. AS activity levels measured by mean BASDAI score in I, II and III trimesters were 2.8 ± 1.7 — 3.2 ± 1.9 — 3.3 ± 2.1 , respectively.

Results. 34 pregnancies resulted in live births at median 39 [38; 40] weeks of gestation. Adverse pregnancy outcomes were documented in 2 cases (5.6%): a missed miscarriage at 18 weeks of gestation in a woman with burdened maternal obstetric history and moderate AS activity; and medical abortion at 23d week of gestation because of fetal critical condition owing to persistent high AS activity with severe axial and extra-articular manifestations of the disease. Most common pregnancy complications included threatened early miscarriage (11.1%), threatened premature labor (11.8%), infectious and inflammatory conditions (pyelonephritis in pregnancy, acute respiratory viral infections — 36.1%), iron-deficiency anemia (19.4%), gestational hypothyroidism (11.1%). Preterm birth was documented in 5.9% patients. No association was found between disease activity, therapy, and preterm birth. There were no cases of preeclampsia. 52.9% of the patients had vaginal delivery, and 47.1% had a caesarean section (CS), which was elective in 87.5% of all CS cases. Indications for elective CS included severe hip joints involvement with altered function, and scar on the uterus. Emergency C-section was performed in cases of uterine inertia and preterm discharge of amniotic fluid. Average birthweight of newborns was 3384.4 ± 382.0 g, and length — 51.5 ± 2.0 cm, Apgar score was 8.0 ± 0.4 ; 8.9 ± 0.4 . Early neonatal complications were documented in 14.3% newborns, Congenital abnormalities were

registered in 3 (8.6%) newborns: a slit-like defect of the atrial septum, a defect of the interventricular septum, and unilateral hydronephrosis.

Conclusion. Pregnancy outcomes in AS patients practically do not differ from those in general population, except for higher rates of elective C-sections, being generally favorable given AS activity is adequately controlled and gestation & delivery are thoroughly monitored. AS is not associated with higher rates of severe pregnancy complications and preterm birth. AS seemed to have no negative impact on newborn anthropometric data and health condition in general. No severe neonatal complications occurred. Considering the small sample size, it is impossible to draw definite conclusions about occurrence of various malformations in newborn to mothers with AS at this particular stage of the research. Interdisciplinary consensus is necessary in place to optimize pregnancy and birth management in AS patients

Key words: ankylosing spondylitis, pregnancy, maternal outcomes, neonatal outcomes.

For reference: Krichevskaya O.A., Gandaloeva Z.M., Klimchenko N.I., Dyomina A.B., Dubinina T.V. Maternal and neonatal pregnancy outcomes in ankylosing spondylitis. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice.2020; 58(4): 412–419 (In Russ).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-412-419

В настоящее время, несмотря на недостаток исследований по изучению фертильности при анкилозирующем спондилите (АС), большинство авторов считают, что способность производить жизнеспособное потомство у больных АС сходна с таковой в общей популяции [1]. Тем не менее число беременностей у женщин после дебюта АС становится значительно меньше, чем в здоровый период жизни и в общей популяции. По данным собственного ретроспективного исследования, у женщин с АС, имевших беременности ($n = 214$), среднее число гестаций составляет 2,1, при этом после появления симптомов заболевания оно сокращается до 1,5 [2]. При пересчете на общее количество респонденток в исследуемой нами группе ($n=326$) среднее число беременностей у одной женщины составляет 1,6, а после дебюта АС – 0,7, что значительно меньше, чем в общей популяции – 2,6. Несмотря на то что за последние десятилетия отношение к беременности при ревматических заболеваниях (РЗ) изменилось в позитивную сторону со стороны как врачей, так и пациентов, данные нашей работы соответствуют результатам исследования, опубликованного еще в 1998 г. и основанного на изучении 939 анкет пациенток с АС из США, Канады и ряда европейских стран [3].

С чем же связано уменьшение числа беременностей у женщин с АС? По данным предыдущих собственных и зарубежных исследований, оказалось, что до 47% случаев отсутствия детей у больных АС обусловлено субъективной боязнью женщин беременности на фоне основного заболевания, в том числе из-за опасения неблагоприятных исходов гестации [2, 4]. Литературные сведения о влиянии АС на течение беременности, материнские и неонатальные исходы малочисленны, неоднородны и в ряде случаев недостаточно убедительны [1]. Исследования чаще являются ретроспективными, выборки пациенток гетерогенны по нозологиям, больные с АС составляют небольшую долю включенных в анализ, при этом результаты обобщаются. Незаслуженно низкий интерес к проблеме взаимовлияния АС и беременности наиболее вероятно объясняется тем, что долгое время АС считался «мужской» болезнью. Однако необходимо отметить, что в последние годы с пересмотром концепции спондилоартритов (SpA) и получением данных о практически равной встречаемости заболевания у лиц обоего пола [5] внимание исследователей к вопросу исходов беременности при АС увеличивается, и в 2019 г. было опубликовано несколько работ зарубежных авторов, основанных на данных больших когорт больных [6, 7]. Тем не менее информация о влиянии АС на течение и исходы беременности продолжает оставаться противоречивой. Хотя большинство авторов считает, что АС не оказывает отрицательного влияния на исходы беременности (за исключением повышения частоты кесарева сечения, КС) [3, 6, 8–11], в ряде работ показано

увеличение встречаемости преждевременных родов, преэклампсии, задержки развития плода, низкой массы тела новорожденных у женщин с АС по сравнению с популяционным контролем [7, 12, 13].

Цель исследования: оценить материнские и неонатальные исходы беременности у пациенток с АС.

Материал и методы

Для проспективного наблюдения в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР) в период с 2016 по 2019 г. было включено 36 беременных, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984). Наблюдение за пациентками осуществлялось совместно с ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Средний возраст пациенток составил $31,6 \pm 4,8$ лет, возраст на момент начала заболевания – $21,8 \pm 10,9$ лет, продолжительность болезни – $134,9 \pm 89,3$ мес. Преобладали HLAB27-позитивные пациентки ($n=28$; 77,8%). Клиническая стадия АС определялась по последним выполненным перед беременностью рентгенограммам: развернутая стадия имела место у 34 (94,5%) пациенток, поздняя – лишь у 2 (5,5%). Сакроилеит II–III ст. определялся у 32 (88,9%) женщин, IV ст. – у 4 (11,1%). Среднее значение BASDAI на момент зачатия составляло $2,3 \pm 1,9$, к концу I триместра – $2,8 \pm 1,7$, во II триместре – $3,2 \pm 1,9$, в III триместре – $3,3 \pm 2,1$. Среднее значение ASDAS-CPB в I, II и III триместрах беременности составляло $1,9 \pm 0,7$; $2,3 \pm 0,9$ и $2,3 \pm 0,8$ соответственно. Коксит имел место у 7 (20,6%) женщин. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в I триместре принимали 11 пациенток (30,6%), одна из них – нимесулид в суточной дозе 100 мг, две – эторикоксиб по 60 и 90 мг в сутки и девять – ибупрофен (в средней дозе $725,0 \pm 301,2$ мг/сут). После включения в исследование препаратом выбора был ибупрофен. Во II триместре ибупрофен принимали 23 (63,9%), в III триместре – 16 (44,4%) пациенток. Всем беременным этот препарат был отменен не позднее 32 нед гестации. Суточная доза ибупрофена и индекс приема НПВП в течение гестации представлены в табл. 1.

В связи с высокой активностью АС, не контролируемой приемом НПВП, ко II триместру 16 (17,1%) беременным (в том числе одной пациентке с обострением увеита) потребовалось пероральное назначение глюкокортикоидов (ГК) в низких дозах (в среднем $6,3 \pm 2,6$ мг в сутки в пересчете на преднизолон). В III триместре в связи с сохраняющейся активностью заболевания и отменой НПВП ГК принимали 8 (23,5%) пациенток ($7,5 \pm 2,3$ мг/сут). Сульфасалазин на протяжении всей гестации получали 3 (8,5%) пациентки (суточная доза 1,5 г). Во время беременности 2 женщины

Таблица 1. Терапия НПВП в течение беременности

	Триместр		
	I	II	III (до 32 нед)
Индекс приема НПВП, М±σ	12,7±4,9	22,5±12,6	8,5±7,1
Доза ибупрофена, мг/сут	800	800 [400;	1200 [800;
Ме [25; 75 перцентили]	[600;	1200]	1200]
	800]		

продолжили терапию адалимумабом (последнее введение препарата было проведено на 15 и 27 нед гестации); одна — голимумабом (с последним введением препарата на 5 нед гестации); одна — этанерцептом (последнее введение препарата было проведено на 16 нед гестации). Во II триместре беременности в одном случае инициирована терапия цертолизумабом пэголом, который пациентка получала до конца гестации. Не получали терапию по поводу АС на момент зачатия 15 (41,7%) больных, в течение гестации — 8 (22,2%), у 5 из них имелась потребность в приеме НПВП.

Первая беременность была 15 (41,7%) женщин, повторная беременность — у 21 (58,3%), у 9 из них беременности были как до дебюта АС, так и на фоне болезни, у 12 женщин все предыдущие беременности были после появления симптомов АС. Исходы предыдущих беременностей представлены в табл. 2. Первые роды ожидалась у 20 (55,5%) включенных в исследование.

У 1 пациентки на фоне низкой активности АС (длительность болезни 4 года) имела место антенатальная гибель плода на сроке 37 нед беременности (антенатальная асфиксия вследствие тромбоза сосудов пуповины; при гистологическом исследовании — тромбоз вены пуповины, врожденных пороков развития и признаков инфекции не выявлено, плацента зрелая; причиной изменений в пуповине, по-видимому, стало повышение давления в вене пуповины с нарушением целостности ее стенки в условиях тугого обвития пуповины вокруг шеи плода). Другие неблагоприятные исходы беременности после дебюта АС были связаны с внематочной беременностью в двух случаях и неразвивающейся беременностью на сроке 4 нед на фоне терапии метотрексатом у одной больной.

Планировали наблюдаемую беременность 25 (69,4%) женщин, из них только две консультировались с ревматологом по вопросам предстоящей беременности. Три беременности (8,3%) наступили в результате процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Визиты к ревматологу проводились на 10–11, 20–21 и 31–32 нед беременности, при необходимости чаще. Всем пациенткам выполнялось комплексное клинико-лабораторное обследование.

При оценке исходов беременности преждевременными родами считались роды, наступившие на сроке

от 22 до 37 нед (259 дней), начиная с первого дня последней менструации при нормальном цикле с массой тела плода от 500 до 2500 г. Преждевременные роды на сроке гестации 34–36 нед 6 дней рассматривались как поздние преждевременные роды. Самопроизвольное прерывание беременности на сроке до 22 нед и массе плода менее 500 г считалось самопроизвольным аборт (выкидышем), ранним — до 12 нед, поздним — от 13 до 22 нед гестации. Потерями беременности считались все случаи, не завершившиеся родами живым младенцем. Состояние новорожденного оценивалось по данным предоставленной медицинской документации. Учитывались вес и рост при рождении, а также состояние новорожденного по 10-балльной шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни. Новорожденные, родившиеся с массой тела ниже 2500 г, считались родившимися с низким весом.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программ STATISTICA 10 (Data analysis software system, StatSoft, Inc.) в среде WINDOWS с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам проводилось с помощью t-критерия Стьюдента либо U-теста Манна–Уитни.

Результаты

Среди 36 наблюдаемых беременностей одна была двуплодной, 35 — одноплодными. Закончились родами 34 беременности, медиана срока родоразрешения составила 39 [38; 40] нед. В двух случаях (5,6%) имели место неблагоприятные исходы беременности. У пациентки О., 36 лет, на 18 нед гестации была зарегистрирована неразвивающаяся беременность. На момент зачатия женщина страдала АС в течение 15 лет. У больной имели место бесплодие I степени, снижение овариального резерва, гипергомоцистеинемия. Данная беременность наступила путем ЭКО (6-я попытка). Пациентка наблюдалась в НИИР с I триместра беременности, активность заболевания была умеренной (BASDAI 3,8–3,6). В месяц зачатия получала адалимумаб по 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед. В течение гестации лечение адалимумабом было продолжено с введением последней дозы на 15 нед беременности, также пациентка принимала ибупрофен по 800 мг в сутки по требованию. На сроке 14 и 16 нед гестации она совершила два длительных авиаперелета. На 18 нед беременности при выполнении планового ультразвукового исследования (УЗИ) выявлена неразвивающаяся маточная беременность. По данным патогистологического исследования материала, полученного при выскабливании полости матки, обнаружены фрагменты плацентарной ткани, строение которой соответствовало II триместру

Таблица 2. Исходы предыдущих беременностей у 21 больной АС

Исходы беременностей	До дебюта АС (14 беременностей)		На фоне АС (26 беременностей)		p
	Количество	%	Количество	%	
Роды:	8	57,2	15	57,7	>0,05
– естественные	8	100	11	73,3	<0,05
– кесарево сечение	0	0	4	26,7	
Аборты по желанию женщины	4	28,6	6	23,1	>0,05
Неблагоприятные исходы беременности	2	14,3	4	15,4	>0,05

беременности, с признаками неразвивающейся беременности: дистрофия ворсин хориона, некроз эндотелия сосудов пуповины и некробиоз мышечных стенок. Во втором случае — на 23 нед гестации у пациентки Б., 32 лет, проведено оперативное родоразрешение в связи с критическим состоянием плода. Пациентка была включена в исследование на 14 нед первой, не планируемой совместно с ревматологом беременности. Длительность АС на момент зачатия 28 мес. На всем протяжении гестации заболевание протекало с высокой активностью (BASDAI — 6,1–4,2) как за счет аксиальных и внеаксиальных проявлений, так и за счет активности внескелетного проявления АС — язвенного колита. В месяц зачатия принимала метипред в суточной дозе 4 мг, во время гестации суточная доза была увеличена до 6 мг. Пациентка отказывалась от терапии другими препаратами, а также консультации гастроэнтеролога, имеющего опыт ведения беременности у больных с язвенным колитом. На 22 нед беременности больная отметила появление болей в области живота, которые связывала с клиническими проявлениями язвенного колита. Выделений из половых путей не было, плод шевелился. Через несколько дней самостоятельно обратилась в женскую консультацию. По данным доплерометрии выявлено абсолютное маловодие, синдром задержки роста плода, нарушение фетального кровотока 3 степени. Было произведено экстренное КС. Родился живой мальчик, весом 250 г, который умер в первые сутки в связи с крайней степенью недоношенности и незрелости, синдромом задержки роста плода, ателектазом легких.

Не было выявлено различий в частоте неблагоприятных исходов беременностей (с учетом данной) в здоровый период жизни и после появления симптомов АС (14,3 и 9,7% соответственно; $p > 0,05$).

Среди осложнений беременности, закончившихся родами, отмечались ранний токсикоз, угрожающий ранний выкидыш, угрожающие преждевременные роды.

В исследуемой группе ранний токсикоз встречался у 7 (19,4%) женщин, у большинства из них активность была умеренной или высокой (BASDAI — 3,1±1,6, ASDAS-CPB 1,5±1,0), однако только одна больная принимала НПВП (эторикоксиб по 60 мг по требованию), другие беременные терапию по поводу АС не получали. У всех женщин ранний токсикоз был легкой степени, потребности в госпитализации не было.

У 4 (11,1%) женщин угрожающий ранний выкидыш имел место на 5, 6, 9 и 11 нед беременности, при этом у всех больных с данным осложнением беременности активность АС в I триместре была низкой или умеренной (BASDAI 1,9±1,4, ASDAS-CPB 1,7±0,1), 1 пациентка принимала НПВП по требованию (ибупрофен по 200 мг в сутки 1 раз в 10 дней, индекс приема НПВП — 2,7), 1 больная продолжала введение этанерцепта по стандартной схеме.

Угрожающие преждевременные роды были диагностированы у 4 (11,8%) больных на 26, 28, 32 и 34 нед беременности. Следует отметить, что у 2 пациенток в течение всей гестации была низкая активность АС (одна из этих беременных принимала ибупрофен в минимальных дозах во II триместре, индекс приема НПВП 8,3), и у 2 — персистировала высокая активность с I триместра (BASDAI — 5,4±1,2, ASDAS-CPB — 2,8±0,4), что явилось показанием к назначению ибупрофена по 1200 мг/сут (индекс приема НПВП 59,8 и 49,9) и дополнительно в III триместре ГК по 5 мг в сутки перорально.

Поздние преждевременные роды в среднем на сроке 36,8±0,1 нед. гестации произошли у 2 (5,9%) больных АС; у обеих женщин во второй половине беременности активность АС была умеренной/низкой (BASDAI 3,3–0,8). Одной пациентке было выполнено плановое КС по совокупности ревматологических и акушерских показаний (эндопротезирование тазобедренного сустава, многоплодная беременность); у второй женщины были самопроизвольные роды (в течение беременности данная больная лекарственные препараты по поводу основного заболевания не принимала). Связь между активностью, терапией АС и преждевременными родами в нашем исследовании не выявлена.

Беременность у пациенток с АС сопровождалась относительно высокой частотой инфекционных осложнений (36,1%), среди которых инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит беременных, имели место у 6 (16,7%) женщин и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — у 7 (19,4%). Частота субклинического гипотиреоза ($n=4$; 11,1%), железодефицитной анемии ($n=7$; 19,4%) и гестационного сахарного диабета ($n=4$; 11,1%) не превышала распространенность данных осложнений беременности в общей популяции как в Российской Федерации (РФ), так и в странах Западной Европы и Северной Америки [14–16]. У всех беременных с гестационным сахарным диабетом в нашем исследовании целевые показатели гликемии были достигнуты с помощью диетотерапии; никто из них ГК не получал.

Подавляющее большинство беременностей завершились срочными родами ($n=32$) (94,1%). У 18 (52,9%) пациенток роды произошли через естественные родовые пути, остальным 16 (47,1%) было выполнено КС, при этом в 87,5% случаев оно проводилось в плановом порядке. Ревматическим показанием для планового КС являлось поражение тазобедренных суставов с нарушением их функции ($n=4$, 25%), в том числе наличие эндопротеза ($n=1$). Акушерскими показаниями были наличие рубца на матке после предыдущего КС и лапароскопической миомэктомии и неправильное положение плода. Причинами экстренных оперативных родов ($n=2$; 5,9% от всех родов) стали слабость родовой деятельности и несвоевременное излитие околоплодных вод. В одном случае имела место гипоксия плода у больной с персистированием высокой активности АС в течение всей беременности (BASDAI в I, II и III триместрах — 6,4–5,2–7,6 соответственно), получавшей ибупрофен в суточной дозе 1200 мг ежедневно до 32 нед беременности и дополнительно ГК (5 мг в сутки в пересчете на преднизолон) с 30 нед; от возобновления терапии ГИБП пациентка категорически отказывалась (самостоятельно отменила адалимумаб на 4 нед беременности). У другой женщины со слабостью родовой деятельности активность АС в течение гестации была низкой, во втором и начале III триместра она получала ибупрофен по требованию, индекс приема НПВП во II триместре составил 8,3, в III триместре — 2,7. Двоим беременным с АС (5,9%) КС было выполнено при отсутствии акушерских и ревматологических показаний.

Родилось 15 мальчиков и 20 девочек. Средний вес новорожденных составил 3384,9±382,0 г, рост — 51,5±2,0 см, что соответствует средним показателям, установленным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [18]. Оценка по шкале Апгар на 1 мин жизни составила в среднем 8,0±0,4, на 5 мин — 8,9±0,4. Отрицательное влияние

активности АС и проводимой терапии на момент зачатия и в течение беременности на антропометрические данные и состояние новорожденных не выявлено.

Течение раннего неонатального периода сопровождалось осложнениями у 5 (14,3%) детей: неонатальная желтуха — у 2 (5,7%), транзиторный лейкоцитоз — у 1 (2,9%), анемия — у 1 (2,9%), синдром аспирации мекония — у 1 (2,9%). В условиях своевременной коррекции данные осложнения не оказали существенного влияния на здоровье детей. У 3 (8,6%) новорожденных были диагностированы врожденные аномалии: сочетание щелевидного дефекта межпредсердной перегородки (2,9%) и функционирующего открытого овального окна; сочетание дефекта межжелудочковой перегородки (2,9%) и функционирующего открытого овального окна; односторонний гидронефроз (2,9%). Матери обоих новорожденных (5,7%) с врожденными пороками сердца и малыми аномалиями развития сердца получали ибупрофен с 10 нед гестации в суточной дозе 800 мг в I триместре и 1200 мг с 14 по 31 нед беременности включительно. Индекс приема НПВП у этих больных в I, II и III триместрах составлял в среднем соответственно 10,0–46,4–16,6 и во второй половине беременности был выше, чем в исследуемой когорте пациенток.

Обсуждение

Большинство исследований по изучению исходов беременности при АС имеет ряд ограничений, главным образом обусловленных отсутствием анализа активности АС и терапии в ходе гестации, оценки стадии скроилеита, недостатком данных о ряде осложнений беременности, таких как угрожающие самопроизвольные аборт и преждевременные роды, дородовое излитие околоплодных вод и др. Особенно заметен дефицит информации о встречаемости, сроках и возможных причинах потери плода.

Самопроизвольный аборт является самым распространенным осложнением гестации в общей популяции, частота его составляет 15–20% всех желанных беременностей, причем 80% из них происходит в I триместре [17]. По данным нашего предыдущего ретроспективного анализа, частота неблагоприятных материнских исходов, включавших самопроизвольные выкидыши и аборт по медицинским показаниям, на фоне АС составила 16% и не отличалась от таковой до дебюта АС и в общей популяции [18]. Это согласуется с результатами работы M. Ostensen и H. Ostensen [3], показавших, что у больных АС самопроизвольным выкидышем заканчивается 15% беременностей. В группе женщин, вошедших в данное проспективное исследование, также не были выявлены различия в частоте неблагоприятных исходов гестаций до и после появления симптомов АС (14,3 и 9,7% соответственно). В период наблюдения угрожающий ранний выкидыш диагностировался у 11,1% больных, частота неблагоприятных исходов беременности составила 5,6%. Оба случая потери беременности имели место во II триместре гестации. При этом у одной больной с отягощенным акушерским анамнезом неразвивающаяся беременность была зафиксирована на фоне умеренной активности АС, у другой — при персистировании высокой активности заболевания за счет выраженной аксиальных, внеаксиальных и внескелетных проявлений АС. Таким образом, учитывая результаты собственных исследований и минимальные литературные данные, мы можем предполагать, что частота

самопроизвольных абортов при АС не выше, чем в общей популяции, при этом высокая активность основного заболевания является фактором риска потери беременности.

В ходе проспективного наблюдения 34 беременностей и ретроспективного анализа исхода 86 беременностей у женщин с АС [2] мы не выявили различий в сроках родоразрешения (медиана 39 [38; 40] нед.) и частоте преждевременных родов при АС (5,9%) в сравнении с общепопуляционными показателями. Результаты наших исследований согласуются с данными M. Ostensen [3, 11], которая в 90-х гг. прошлого столетия обобщила результаты предыдущих работ, касавшихся взаимовлияния АС и гестации, и показала, что течение беременности у больных АС и здоровых женщин не различается, а роды проходят без осложнений. H. Timur и соавт. [10] провели ретроспективный анализ исходов беременностей у 20 пациенток с АС и подтвердили отсутствие неблагоприятных исходов и осложнений беременности. Особый интерес представляет работа E. N. Park и соавт. [6], которые впервые проанализировали исходы беременности в корейской популяции больных АС, используя информацию базы данных Корейской службы обзора и оценки медицинского страхования (the Korean health insurance review and assessment service). Авторами были изучены 1293 беременности у 996 больных АС, закончившиеся родами с 2007 по 2017 г.; группу контроля составили женщины, не страдающие АС, беременности которых закончились родами в исследуемый период (4238896 родов). Кроме этого, была проанализирована медицинская документация 21 больной АС, наблюдавшейся в течение беременности (27 беременностей) по сравнению с группой контроля (108 беременностей женщин без АС). Показано, что по частоте неблагоприятных материнских исходов беременности, таких как преждевременные роды (1,4 и 11,1% в разных группах больных), преэклампсия (1,3 и 0%), отслойка плаценты (0%) женщины с АС не отличаются от популяционного контроля (1,3% против 5,6%; 0,8% против 3,7%; $p < 0,05$ во всех случаях). Отсутствие повышения частоты преэклампсии у больных СпА было продемонстрировано и при анализе Датского национального регистра родов [7]. В нашей группе больных случаев преэклампсии не было.

Вопрос о вероятности преждевременных родов при АС продолжает оставаться открытым. По данным Исландского медицинского регистра родов [8], повышенный риск преждевременных родов у 412 женщин с воспалительными артритами, включая АС, не был выявлен. Это не соответствует результатам нашего ретроспективного исследования, где частота преждевременных родов среди опрошенных женщин с АС составила 15%, что выше, чем в общей популяции — 5,9–6,6% [18]. Аналогичная тенденция обнаружена и в шведском популяционном исследовании G. L. Jakobsson и соавт. [13], основанном на ретроспективном анализе исходов 338 беременностей у больных АС и 1082 — у здоровых женщин. Частота преждевременных родов при АС была значимо выше по сравнению с контролем (9% и 5% соответственно). C. Unal и соавт. [12] на основании анализа исходов беременности у 52 пациенток с АС рассматривают беременность при АС как беременность «высокого риска» из-за увеличения частоты преждевременных родов (17,3%) и преэклампсии (7,7%). Сходные данные получены S. Mork и соавт. [7], которые обнаружили, что у женщин со СпА чаще, чем в здоровом контроле, встречаются неблагоприятные исходы беременности,

такие как очень ранние преждевременные роды (отношение шансов (ОШ) 1,47) и ранние преждевременные роды (ОШ 1,56). В собственном проспективном исследовании угрожающие преждевременные роды были диагностированы у 4 (11,8%) больных на 26–34 нед беременности, что также выше, чем в популяции, однако произошли преждевременные роды только у 2 (5,9%) больных АС. В обоих случаях имели место поздние преждевременные роды, в среднем на $36,8 \pm 0,1$ нед гестации. Учитывая небольшое количество наблюдений, делать вывод о связи между активностью АС, проводимой терапией и преждевременными родами на данном этапе работы не представляется возможным. Вместе с тем в связи с меньшей встречаемостью преждевременных родов у женщин с АС в группе проспективного наблюдения по сравнению с ретроспективной группой можно предположить, что совместное регулярное наблюдения ревматологом и акушером-гинекологом беременных с АС является фактором благоприятного исхода беременности.

Однако оперативные роды (КС) как в собственном ретроспективном исследовании (44%) [21], так и в данном проспективном наблюдении (47,1%) проводились чаще, чем в российской популяции (28%). Частота КС на фоне АС была достоверно выше и по сравнению со здоровым периодом жизни (28% – в ретроспективном исследовании; 0% – в проспективном исследовании), однако у женщин данной группы до дебюта АС было только 8 родов. При этом плановое КС на фоне АС имело место в подавляющем большинстве случаев (87,5%). Наши данные согласуются с результатами цитируемого выше исследования корейских авторов [6]: женщины с АС имеют более высокий риск выполнения КС. В госпитальной когорте (стационар третьего уровня) КС было проведено 44,4% пациенткам с АС и 20,4% беременных контрольной группы без АС ($p=0,002$). При этом в популяционной когорте больных АС КС выполнялось в 50,8% случаев, а женщинам, не страдающим АС, – в 39,3% (ОШ 1,52, доверительный интервал (ДИ) – 95%). Более частое выполнение КС в корейской популяции, по сравнению с российскими данными, может быть связано с анатомическими особенностями строения таза у азиатских женщин (небольшие полости таза) и более высоким риском осложнений во время родов. Между тем частота экстренного КС, у больных АС и женщин в группе контроля была одинаковой (11 и 6%, $p>0,05$) [6]. В большинстве других исследований также отмечается увеличение частоты выполнения КС при АС от 29 до 58% [3, 8, 13]. При, при этом, по данным GL Jakobsson и соавт. [13], нарастание числа оперативных родов происходит за счет планового КС. У нас складывается впечатление, что для многих акушеров-гинекологов сам факт наличия диагноза АС и сакроилеита вне зависимости от его стадии и, самое главное, активности, до сих пор продолжает оставаться показанием к КС. Тем не менее следует отметить, что существует небольшое число работ [10, 19, 20], в которых показано, что частота КС при АС не отличается от общепопуляционных данных.

Мнение исследователей о неонатальных исходах беременности также неоднозначно. Ряд авторов считает, что при АС имеет место повышение риска задержки внутриутробного развития плода (ЗВРП) и низкой массы тела новорожденных, не соответствующей гестационному возрасту [12, 13]. В группе больных АС, описанной С Unal и соавт. [12], частота ЗВРП составила 13,4%, что больше, чем в общей популяции (5,2–12%). Кроме этого, имелась

тенденция к более высокой частоте госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии новорожденных, матери которых во время беременности продолжали медикаментозную терапию АС (31,5%). Однако, по оценке большинства исследователей, низкая масса тела новорожденных у матерей с АС встречается не чаще, чем в общей популяции [3, 6, 7, 9, 10, 18, 22]. По данным Исландского медицинского регистра родов [8], оценка по шкале Апгар новорожденных, матери которых страдают от воспалительных заболеваний суставов, включая АС, также не ниже, чем в группе здоровых женщин. В собственных исследованиях (как данном проспективном, так и предыдущем ретроспективном) [19] средний вес и рост новорожденных не отличался от популяционных данных и соответствовал нормам, разработанным ВОЗ [18]. Кроме того, по результатам ретроспективного анализа новорожденные, родившиеся у матерей до и после дебюта АС, были сопоставимы по массе тела ($3301,9 \pm 369$, и $3298,6 \pm 476,2$ г соответственно) и оценке по шкале Апгар на 1-й минуте жизни ($7,7 \pm 1,5$ и $7,7 \pm 0,9$ соответственно). Отрицательного влияния активности АС на антропометрические данные и состояние новорожденных нами не выявлено.

В нашем исследовании у 8,6% новорожденных были диагностированы врожденные аномалии, что несколько выше, чем в среднем в РФ: распространенность врожденных пороков колеблется от 3 до 7% [22]. Однако сравнить частоту отдельных пороков развития у младенцев исследуемой группы с популяционными данными, которые приводятся на 1000 живорожденных, не представляется возможным из-за малочисленности нашей выборки. Тем не менее, учитывая данные некоторых работ по изучению распространенности дефекта межпредсердной перегородки (выявляется у 2,5–11% детей до 3 лет) и дефекта межжелудочковой перегородки (от 0,35 до 5,3% детей в случае мелких гемодинамически незначимых дефектов, 90% которых самопроизвольно закрываются к 10 мес жизни) [23], можно сделать предварительное заключение, что врожденные пороки сердца у детей больных АС (2,9%) встречаются не чаще, чем в популяции. Известно, что врожденные пороки сердца связаны с нарушением органогенеза на 3–8 нед развития плода, а обе женщины, дети которых родились с дефектом межпредсердной и межжелудочковой перегородки, начали прием НПВП с 9–10 нед беременности, в связи с чем связь данных врожденных аномалий с ибупрофеном представляется сомнительной. Однако, учитывая, что НПВП являются препаратами первой линии в терапии АС, а мнения различных исследователей о повышении риска возникновения малых аномалий развития сердца и пороков сердца на фоне приема НПВП на ранних сроках беременности противоречивы, необходимо соблюдать осторожность при назначении НПВП в I триместре гестации и настраивать пациенток на планирование беременности при низкой активности АС, чтобы иметь возможность для минимизации дозы НПВП в период органогенеза.

Заключение

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что исходы беременности при АС, за исключением повышенной частоты планового КС, не отличаются от популяционных данных. Однако, в связи с тем, что угрожающие преждевременные роды встречались чаще, чем в популяции, проблема преждевременных родов при

АС требует дальнейшего изучения. Средний вес и рост новорожденных соответствовали нормам, разработанным ВОЗ. Отрицательного влияния активности АС на антропометрические данные и состояние новорожденных нами не выявлено. Учитывая малочисленность группы, сделать вывод о встречаемости различных пороков развития у новорожденных матерей с АС на данном этапе работы невозможно. Необходимо продолжение исследования для уточнения связи активности АС, проводимой терапии с самопроизвольными абортными, преждевременными родами и развитием врожденных аномалий. Целесообразно проведение образовательных мероприятий для ревматологов и акушеров-гинекологов с целью формирования у врачей представления о целесообразности совместного ведения беременных с АС как факторе благоприятного исхода беременности.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Giovannopoulou E, Gkasdaris G, Kapetanakis S, et al. Ankylosing spondylitis and pregnancy: a literature review. *Curr Rheumatol Rev.* 2017; 13(3):162-9 doi:10.2174/1573397113666170317114857
- Гандалоева ЗМ, Кричевская ОА, Глухова СИ, Дубинина ТВ, Лила АМ. Беременность при анкилозирующем спондилите: взгляд пациентки и врача. *Современная ревматология.* 2019;13(1):71-79 [Gandaloeva ZM, Krichevskaya OA, Glukhova SI, Dubinina TV, Lila AM. Pregnancy in ankylosing spondylitis: the view of a female patient and a physician. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(1):71-79. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-1-71-79>
- Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis – the female aspect. *J Rheumatol.* 1998; 25(1): 120-124
- Mills B, Dao KH, Tecson K, et al. Perceptions and Outcomes of Pregnancy and Lactation in Patients with Rheumatic Diseases [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/perceptions-and-outcomes-of-pregnancy-and-lactation-in-patients-with-rheumatic-diseases/>. Accessed March 2, 2019
- Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):543-51. doi: 10.1002/art.37803
- Park EH, Lee JS, Kim YJ, et al. Pregnancy outcomes in Korean women with ankylosing spondylitis. *Korean J Intern Med.* 2019 Sep 26. doi: 10.3904/kjim.2019.144
- Mork S, Voss A, Moller S, et al. Spondyloarthritis and outcomes in pregnancy and labor: a nationwide register-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019 Nov 23. doi: 10.1002/acr.24111
- Kristjansdottir SR, Steingrimsdottir T, Grondal G, et al. Pregnancy outcomes in Icelandic female patients with inflammatory arthritides. Nationwide results from the ICEBIO and the Icelandic medical birth register. *Laeknabladid.* 2019; 105(6):267-275. doi: 10.17992/lbl.2019.06.235
- Ostensen M, Husby G. Ankylosing spondylitis and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989;15(2):241-54
- 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
- Ostensen M. The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol.* 1992; 28(3-4): 235-7
- Unal C, Fadiloglu E, Tanacan A, et al. Retrospective evaluation of pregnancies with ankylosing spondylitis in a tertiary center in Turkey. *Int J Rheum Dis.* 2019 Nov 11. doi: 10.1111/1756-185X.13746
- Jakobsson GL, Stephansson O, Askling J, et al. Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1838-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207992
- Шестакова ТП. Особенности обследования и лечения заболеваний щитовидной железы во время беременности. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Русский Медицинский Журнал.* 2017;1:37-40. [Shestakova T.P. Features of examination and treatment of thyroid diseases during pregnancy. Current state of the problem (literature review). *Russkii Medicinskii Zhurnal = Russian Medical Journal* 2017;1:37-40. (in Russ)]
- Коновалова ЕН, Бурлев ВА. Железodefицитные состояния у беременных и родильниц. Акушерство и гинекология. 2012;1:137-142. [Konovalova EN, Burlev VA. Iron deficiency states in pregnant women and postpartum women. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology.* 2012;1:137-142. (in Russ)]
- Hod M, Kapur A, DA, et al. The International Federation of gynecology and obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131:S173-211 doi: 10.1016/S0020-7292(15)30007-2
- Агаджанова АА. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности. *Русский медицинский журнал.* 2003; 11(1):17-20. [Agadzhanova AA. Modern methods of therapy for patients with recurrent miscarriage. *Russkii Medicinskii Zhurnal = Russian Medical Journal* 2003; 11(1):17-20. (in Russ)]
- 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):208-214 [Gandaloeva Z.M., Krichevskaya O.A., Dubinina T.V., Kosheleva N.M., Erdes S.F. 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):208-214. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-208-214>
- Ostensen M, Romberg O, Husby G. Ankylosing spondylitis and motherhood. *Arthritis Rheum.* 1982;25(2):140-3. doi: 10.1002/art.1780250204
- 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(10):1212-7. doi: 10.1136/ard.2003.016881
- 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
- Полунина НВ, Разумовский АЮ, Саввина ВА и др. Частота врожденных аномалий как составляющая показателя здоро-

- вья детского населения региона. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014;5. [Polunina NV, Razumovskii AY, Savvina VA et al. The incidence of congenital anomalies as a component of the health indicator of the child population in the region. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii= Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics Journal. 2014;5. (in Russ)]
23. Калашникова ЕА, Никитина НА. Дефект межжелудочковой перегородки: особенности ранней неонатальной и постна-

тальной диагностики, клинической манифестации, лечения и прогноза на современном этапе. Здоровье ребенка. 2016; 4(72). p-ISSN2224-0551 e-ISSN 2307-1168. [Kalashnikova EA, Nikitina NA. Ventricular septal defect: features of early neonatal and postnatal diagnosis, clinical manifestation, treatment and prognosis at the present stage. Zdorov'ye rebenka = Child health. 2016; 4(72). p-ISSN2224-0551 e-ISSN 2307-1168. (in Russ)]

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

Гандалоева З.М. <https://orcid.org/0000-0001-7183-7308>

Клименченко Н.И. <https://orcid.org/0000-0002-9901-225X>

Демина А.Б. <https://orcid.org/0000-0002-3106-3296>

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