

# Лекарственная терапия анкилозирующего спондилита во время беременности

О.А. Кричевская, Т.В. Дубинина, Е.В. Ильиных, С.И. Глухова, А.Б. Дёмина

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

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

**Contacts:** Olga Krichevskaya, o.krichevskaya@mail.ru

**Поступила** 22.02.2021  
**Принята** 24.05.2021

**Цель исследования** — изучить частоту применения лекарственных препаратов у беременных с анкилозирующим спондилитом (АС), определить влияние отмены препаратов различных групп, а также используемой дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на активность АС в ходе гестации.

**Материал и методы.** Прослежено 50 беременностей у 49 пациенток, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984). Средний возраст больных — 31,7±4,9 года, продолжительность болезни — 134,4±85,8 мес. Визиты проводились на 10–11-й, 20–21-й и 31–32-й неделях беременности. Медиана индекса BASDAI в месяц зачатия, в I, II и III триместрах беременности составила 1,4 [0,6; 3,3], 2,3 [1,2; 4,4], 2,8 [1,4; 4,2] и 2,2 [1,6; 4,0] соответственно. Суммарная доза НПВП определялась по индексу приема НПВП (Dougados M., 2011).

**Результаты и обсуждение.** НПВП. После включения в исследование препаратом выбора был ибупрофен, который отменялся всем женщинам не позднее 32-й недели беременности. На момент зачатия, в I, II и III триместрах НПВП принимали 23 (46%), 20 (40%), 30 (60%) и 21 (43,8%) женщины соответственно. Индекс приема НПВП в I триместре (5,8 [2,9; 11,8]) был ниже, чем до беременности (28,6 [16,7; 50]), во II (15,5 [4,7; 30,9]) и III триместрах (24,4 [9,5; 50]) ( $p<0,05$ ). Не выявлена связь индекса приема НПВП и факта отмены НПВП с активностью АС на протяжении всей гестации.

*Сульфасалазин (СС)* в связи с артритом за 3 месяца до зачатия принимали 11 (22%) женщин, во время беременности — 6 (12%), в средней дозе 1,25±0,25 г. Отмена СС не ассоциировалась с рецидивированием артрита.

*Глюкокортикоиды (ГК)* в средней дозе 7,5±2,5 мг за 3 месяца до беременности, в I, II и III триместрах принимали соответственно 1 (2%), 4 (8%), 8 (16%) и 10 (20,8%) женщин; у 1 из них имелся артрит и у 1 — воспалительное заболевание кишечника. Остальные пациентки получали ГК в связи с высокой активностью АС, обусловленной аксиальными проявлениями и недоступностью ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ). На фоне приема ГК активность АС не снижалась: BASDAI во II и III триместрах в среднем составлял 5,5±0,6 и 5,8±1,3 соответственно ( $p>0,05$ ).

*иФНО- $\alpha$* : за 3 месяца до беременности, в I, II и III триместрах иФНО- $\alpha$  получали соответственно 11 (22%), 7 (14%), 6 (12%) и 2 (4,2%) больных. У отменивших терапию (как самостоятельно, так и по рекомендации ревматолога) накануне беременности отмечено увеличение активности АС. Медиана BASDAI в месяц зачатия, в I, II и III триместрах составила 2,7 [0,8; 3,5], 5,1 [3,1; 5,9], 5,5 [5; 6] и 6,7 [5,3; 7,3] соответственно ( $p<0,05$ ). Отмена иФНО- $\alpha$  в месяц зачатия являлась фактором риска высокой активности АС (BASDAI>4) во II (отношение шансов (ОШ) — 30,4; 95% доверительный интервал (ДИ); 1,5–612,3;  $p=0,03$ ) и в III триместрах (ОШ=32,7; 95% ДИ: 1,6–662,2;  $p=0,02$ ).

**Заключение.** Отмена иФНО- $\alpha$  накануне беременности является предиктором высокой активности АС на протяжении гестации. НПВП и ГК в низких дозах у таких пациентов не снижают активность АС.

Необходимо повышать знания ревматологов и больных о терапевтических возможностях во время беременности для предотвращения необоснованной отмены препаратов.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, беременность, лекарственная терапия, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы ФНО- $\alpha$

**Для цитирования:** Кричевская ОА, Дубинина ТВ, Ильиных ЕВ, Глухова СИ, Дёмина АБ. Лекарственная терапия анкилозирующего спондилита во время беременности. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):288–295.

## TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS DURING PREGNANCY

Olga A. Krichevskaya, Tatiana V. Dubinina, Ekaterina V. Ilinykh, Svetlana I. Glukhova, Anastasia B. Demina

**Aims** of the trial — to study the frequency of drug use in pregnant women with ankylosing spondylitis (AS), to determine the effect of discontinuation of drugs of various groups, as well as the dose of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) used, on AS activity during gestation.

**Material and methods.** 50 pregnancies in 49 patients with AS that met the modified New York criteria of 1984.

The average age of the patients was 31.7±4.9 years, the duration of the disease was 134.4±85.8 months. The visits were conducted at 10–11, 20–21 and 31–32 weeks of gestation. The BASDAI in the month of conception and in the I, II and III trimesters of pregnancy was: 1.4 [0.6; 3.3], 2.3 [1.2; 4.4], 2.8 [1.4; 4.2] and 2.2 [1.6; 4.0], respectively. The total dose of NSAIDs was determined by the NSAID intake index (Dougados M., 2011).

**Results and discussion.** NSAIDs. After inclusion in the study, the drug of choice was ibuprofen, which was canceled for all women not later than on 32 week of gestation. At the time of conception and in the first, second and third trim. NSAIDs were taken by 23 (46%), 20 (40%), 30 (60%) and 21 (43.8%) women, respectively. NSAIDs intake index in I trimester (5.8 [2.9; 11.8]) was lower than before pregnancy (28.6 [16.7; 50]) and in II (15.5 [4.7; 30.9]) and III trimesters (24.4 [9.5; 50]) ( $p<0.05$ ). No relationship between the index of ibuprofen intake, as well as the fact of withdrawal of NSAIDs and AS activity throughout gestation was found.

*Sulfasalazine (SS)* in correspondence with arthritis was taken 3 months before conception by 11 (22%) women, during pregnancy — by 6 (12%) women at a dose of 1.25±0.25 g. Withdrawal of SS was not associated with recurrence of arthritis.

*Glucocorticoids (GC)* at a dose of 7.5±2.5 mg 3 months before pregnancy and in the I, II and III trimesters of pregnancy were taken by 1 (2%), 4 (8%), 8 (16%) and 10 (20.8%) women, of whom 1 patient had arthritis and 1 had inflammatory

bowel disease. The rest of the patients received GC due to high AS activity due to axial manifestations and the unavailability of TNF $\alpha$  inhibitors. Against the background of taking GC, the AS activity did not decrease: BASDAI in the II and III trimesters was  $5.5 \pm 0.6$  and  $5.8 \pm 1.3$  ( $p > 0.05$ ).

**TNF $\alpha$  inhibitors:** 3 months before pregnancy and in the trim. of pregnancy were taken by 11 (22%), 7 (14%), 6 (12%) and 2 (4.2%) patients. In those who canceled therapy (both independently and on the recommendation of a rheumatologist) on the eve of pregnancy, an increase in AS activity was noted; BASDAI in the month of conception and in I, II, III trimesters was: 2.7 [0.8; 3.5], 5.1 [3.1; 5.9], 5.5 [5; 6] and 6.7 [5.3; 7.3] ( $p < 0.05$ ) compared to the month of conception. Cancellation of TNF- $\alpha$  in the month of conception was a risk factor for high AS activity (BASDAI > 4) in the II trimester (OR=30.4; 95% CI: 1.5–612.3;  $p=0.03$ ) and in the III trimester (OR=32.7; 95% CI: 1.6–662.2;  $p=0.02$ ).

**Conclusion.** NSAIDs and GC in low doses do not reduce the activity of AS. Withdrawal of TNF- $\alpha$  inhibitors on the eve of pregnancy is a predictor of high AS activity. It is necessary to increase the knowledge of rheumatologists and patients about the therapeutic possibilities during pregnancy to avoid unjustified drug withdrawal.

**Key words:** ankylosing spondylitis, pregnancy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, TNF- $\alpha$  inhibitors

**For citation:** Krichevskaya OA, Dubinina TV, Ilinykh EV, Glukhova SI, Demina AB. Treatment of ankylosing spondylitis during pregnancy.

*Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(3):288–295 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-288-295

Проведение медикаментозной терапии по поводу анкилозирующего спондилита (АС) во время беременности остаётся сложной задачей как для ревматологов, так и для пациенток. Отсутствие убедительных данных о безопасности ряда лекарственных препаратов (ЛП), с одной стороны и организационные проблемы и недостаточная доступность в части регионов ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) – с другой, а также дефицит знаний врачей о терапевтических возможностях во время гестации обуславливают трудность решения данного вопроса. Кроме того, традиционное представление о несовместимости ЛП и беременности, основанное на стандартной фразе в инструкции о том, что прием препарата возможен, если «польза для матери превышает риск для плода» [1], приводит к частой и необоснованной отмене терапии самими больными. По данным анкетирования [2] 302 российских женщин с АС (со средней продолжительностью заболевания  $10,2 \pm 7,4$  года) оказалось, что всего лишь четверть из них допускают продолжение терапии при подготовке к зачатию и во время гестации, при этом факт наблюдения у ревматолога во время беременности не влиял на мнение пациенток о возможностях использования ЛП. В реальной клинической практике [2] количество больных, получающих ЛП при планировании и во время беременности, несколько выше, чем по данным приведённого анкетирования. Тем не менее, при подготовке к беременности и в первом триместре нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) отменяют 41 и 60% женщин, сульфасалазин (СС) – 50 и 86%, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – 46 и 82% соответственно. Несмотря на появление в 2016 г. рекомендаций EULAR [3] и в 2017 г. – отечественных клинических рекомендаций [4] по применению ЛП, включая ГИБП, при планировании и наступлении беременности информированность российских ревматологов о терапевтических возможностях в эти периоды жизни пациенток остаётся низкой [2]. Треть из 214 опрошенных специалистов отменяют разрешённые ЛП на этапе планирования беременности, и до 50% врачей считают, что на время гестации следует отменять ЛП, приём которых обозначен в рекомендациях как возможный. Аналогичные проблемы имеют место и в других странах. По данным многоцентрового исследования [5], проведённого в ряде стран Западной Европы, США и Японии и включавшего опрос более 1000 пациенток с ревматическими заболеваниями (РЗ), в т. ч. большой группы больных спондилоартритами (СпА), 47% женщин при наступлении беременности прекратили лечение иФНО- $\alpha$  по совету врача и ещё 22% самостоятельно приняли решение о прекращении этой терапии. По данным Т. Нагоун и соавт.

[6], в США при беременности до 50% больных с суставным синдромом отменяют ЛП, в т. ч. 20% – иФНО- $\alpha$ , самостоятельно или по рекомендации врача, несмотря на то, что у части женщин сохраняется активность заболевания.

Другим фактором, приводящим к необоснованной отмене терапии, является низкая приверженность беременных лечению. Необходимо отметить, что больные АС демонстрируют самый низкий уровень приверженности лечению по сравнению с больными другими РЗ, в частности ревматоидным (РА) и псориатическим артритом (ПсА) [7, 8], что, возможно, объясняется недооценкой ими тяжести заболевания. Так, по данным J.S. Smolen и соавт. [7], высокая приверженность НПВП в виде монотерапии имеет место только у 28,2% страдающих АС, а приверженность терапии НПВП в комбинации с иФНО- $\alpha$  и/или синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) не превышает 30%. Большинство больных АС привержены терапии иФНО- $\alpha$ , и их доля в зависимости от схем лечения варьирует от 51,3 до 70,6%. Во время беременности, учитывая подчас противоречивые рекомендации различных специалистов, можно ожидать ещё меньшее желание пациенток выполнять назначения ревматолога; однако данных о приверженности терапии у беременных с АС в доступной литературе нами найдено не было.

Увеличение активности АС во время беременности на фоне отмены терапии было отмечено как в собственном ретроспективном исследовании [2], так и в ряде зарубежных работ, в которых речь шла главным образом о прекращении терапии ГИБП [9, 10]. Проспективное исследование с подробным анализом влияния на активность АС продолжения или отмены терапии препаратами различных групп в ходе беременности проводится в России впервые.

**Цель исследования** – изучить частоту применения ЛП у беременных с АС, определить влияние отмены препаратов различных групп, а также используемой дозы НПВП на активность АС в ходе гестации.

## Материал и методы

В проспективное наблюдение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2016 по 2020 гг. были включены 49 беременных, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984). Средний возраст пациенток составил  $31,7 \pm 4,9$  года, продолжительность болезни –  $134,4 \pm 85,8$  мес. Визиты к ревматологу проводились на 10–11-й, 20–21-й и 31–32-й неделях беременности. Все участницы исследования подписали информированное согласие.

В течение 3 мес. до наступления беременности, в т. ч. и в месяц зачатия, боль в спине испытывали 36 (72%) женщин, медиана ее интенсивности по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) составила 3 [2; 4,5]. В ходе гестации боль в спине беспокоила подавляющее большинство беременных: в I триместре – 84%, во II – 86%, в III – 97,7%; медиана интенсивности боли по ЧРШ составила 3 [2; 4], 4 [3; 5] и 3 [2; 5,5] соответственно. Частота ночной боли в ходе гестации не менялась и составляла в I, II и III триместрах 70%, 58% и 68,8%, а медиана её интенсивности по ЧРШ – 3 [1; 5], 5 [3; 6] и 4 [2; 5] соответственно.

В ходе гестации отмечалось увеличение количества больных АС с энтезитами: в I триместре они выявлялись у 17 (34%) беременных, во II – у 23 (46%), в III – у 25 (52%), при этом медиана индекса MASES [11] была низкой – 0 [0; 1], 1 [0; 2] и 2 [0; 2] соответственно. В начале беременности периферический моно-/олигоартрит имелся у 7 пациенток, у 4 из них артрит рецидивировал в течение гестации. У 1 беременной выявлен дактилит. Обострение увеита наблюдалось у 2 пациенток во II триместре, у 1 из них – в III триместре.

Для определения активности АС использовались рекомендованные ASAS индексы BASDAI и ASDAS-СРБ [11]. Значение индекса BASDAI увеличивалось в I триместре (2,3 [1,2; 4,4]) по сравнению с месяцем зачатия (1,4 [0,6; 3,0];  $p < 0,05$ ) и затем существенно не менялось до конца гестации – 2,8 [1,4; 4,2] и 2,2 [1,6; 4,0] во II и III триместрах соответственно. Имелась тенденция к увеличению активности АС по ASDAS-СРБ во второй половине беременности. Его медиана в I, II и III триместрах составляла 1,8 [1,6; 2,7], 2,3 [1,6; 2,9] и 2,1 [1,4; 2,6] соответственно. Уровень СРБ во II триместре (6,7 [2,4; 15,4] мг/л) был выше, чем в I (4,2 [2,1; 8,9] мг/л;  $p < 0,05$ ); медиана значения СРБ в III триместре составила 4,7 [2,3; 10,5] мг/л.

Прослежено 50 беременностей. В 2 (5,6%) случаях имели место неблагоприятные исходы гестации: неразвивающаяся беременность на сроке 18 нед. и оперативное родоразрешение на сроке 23 нед. в связи с критическим состоянием плода. Среди осложнений беременности ранний токсикоз имел место у 18% беременных, угрожающий ранний аборт – у 10%, угрожающий поздний аборт – у 4,1%, угрожающие ранние преждевременные роды – у 6,3%; преждевременные роды – у 6,3%, в среднем на 36,8±0,1 нед. беременности. Закончились рождением живых детей 48 беременностей, медиана срока родоразрешения – 39 [38; 40] нед. Вес новорожденных составлял в среднем 3397,3±433,1 г, рост – 51,6±2,1 см. Пороки развития имели 8 (16,3%) новорожденных, 7 из них – малые аномалии развития сердца, 1 – гидронефроз.

Планировали наблюдаемую беременность 37 (74%) женщин.

Для определения суммарной дозы НПВП в каждом триместре беременности вычислялся индекс приема НПВП [12] по формуле: (эквивалентная доза НПВП) × (дни

приема НПВП между двумя визитами) × (количество дней приема в неделю) / (общее количество дней между двумя визитами). За 100 по шкале эквивалентной дозы НПВП принята доза диклофенака 150 мг, ибупрофена – 2400 мг.

Приверженность терапии НПВП определялась по формуле S.J. Shalansky и соавт. как отношение реально принятой дозы к назначенной [13]; показатель менее 80% расценивался как отсутствие приверженности терапии. Под «фактической суточной дозой» ибупрофена понималась сумма принятых его доз, разделенная на количество реальных дней приема препарата. «Средняя суточная доза» определялась как сумма принятых доз ибупрофена, разделенная на количество дней в триместре.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) в среде Windows с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовался U-тест Манна – Уитни, для анализа взаимосвязи между двумя качественными показателями – критерий  $\chi^2$  Пирсона, для выявления связи между переменными – коэффициент корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде среднего ( $M$ ) и стандартного отклонения либо медианы ( $Me$ ), [25-й; 75-й перцентили].

## Результаты

**НПВП.** На момент зачатия, в I, II и III триместрах беременности НПВП принимали 23 (46%), 20 (40%), 30 (60%) и 21 (43,8%) женщины соответственно. После включения в исследование препаратом выбора был ибупрофен в максимальной суточной дозе 1200 мг; всем пациенткам ибупрофен был отменён не позднее 32-й недели беременности. Индекс приема НПВП, фактическая и средняя суточная доза ибупрофена представлены в таблице 1. В связи с тем, что в месяц зачатия женщины принимали НПВП различных групп (нимесулид – 6, мелоксикам – 2, эторикоксиб – 7, ацеклофенак – 3, диклофенак – 2, ибупрофен – 3), фактическая и средняя суточные дозы ибупрофена до беременности не рассчитывались.

Индекс приема НПВП в I триместре был ниже, чем до беременности и во второй половине гестации ( $p < 0,05$  по сравнению с месяцем зачатия, II и III триместрами). Средняя суточная доза ибупрофена в I триместре также была ниже, чем во II и III триместрах ( $p < 0,05$ ), при этом фактическая суточная доза во II триместре была выше, чем в I и III ( $p < 0,05$  во всех случаях).

Интересно, что у женщин с субъективной потребностью в приеме НПВП, принимавших и не принимавших ибупрофен в ходе гестации, значения BASDAI и ASDAS-СРБ, а также интенсивность боли в спине существенно не различались (табл. 2) ( $p > 0,05$  во всех случаях).

**Таблица 1.** Лечение НПВП в месяц зачатия и на фоне гестации,  $Me$  [25-й; 75-й перцентили]

	Месяц зачатия	I триместр	II триместр	III триместр
Фактическая суточная доза ибупрофена, мг	–	700 [425; 800]	800 [400; 1000]*	750 [400; 1200]
Средняя суточная доза ибупрофена, мг	–	158 [87,9; 307,7]**	355,1 [138,5; 685,7]	580 [320; 1200]
Индекс приема НПВП	28,6 [16,7; 50]	5,8 [2,9; 11,8]***	15,5 [4,7; 30,9]	24,4 [9,5; 50]

**Примечание:** \* – различия статистически значимы по сравнению с I и III триместрами ( $p < 0,05$ ); \*\* – различия статистически значимы по сравнению с II и III триместрами ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – различия статистически значимы по сравнению с месяцем зачатия, II и III триместрами ( $p < 0,05$ )

**Таблица 2.** Показатели активности АС в ходе беременности у женщин с субъективной потребностью в приёме НПВП, принимавших и не принимавших НПВП

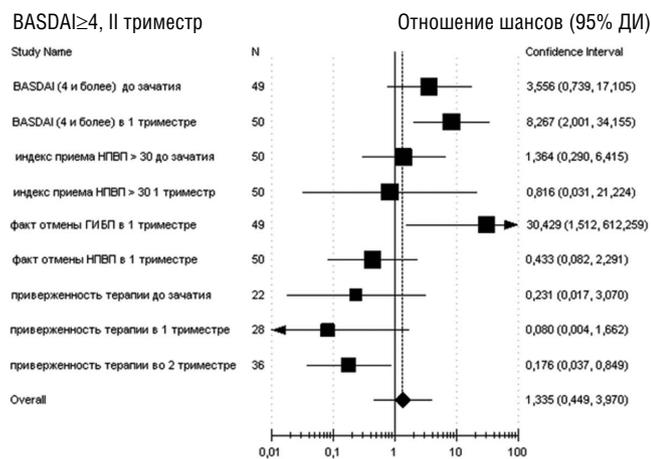
	I триместр		II триместр		III триместр	
	индекс приема НПВП>0	индекс приема НПВП=0	индекс приема НПВП>0	индекс приема НПВП=0	индекс приема НПВП>0	индекс приема НПВП=0
	n=18	n=13	n=30	n=10	n=21	n=12
BASDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,8 [1,3; 4,7]	3,7 [2,9; 4,8]	2,8 [2,2; 4,8]	3,8 [3; 4,5]	2,9 [2,1; 3,8]	2,9 [2,1; 3,8]
ASDAS-СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,4 [1,6; 2,9]	2,5 [1,9; 3,0]	2,4 [1,9; 2,9]	2,3 [1,9; 3,1]	2,6 [2,1; 3,3]	2,1 [1,7; 2,4]
Боль в спине, ЧРШ, M±δ	4,0±2,8	4,2±1,5	4,2±2,3	4,0±1,9	4,9±2,6	4,4±2,3

Также отсутствовала связь различных показателей активности АС (BASDAI, ASDAS-СРБ, интенсивность ночной боли) с индексом приема ибупрофена и фактом отмены НПВП на протяжении всей беременности (рис. 1, 2, 3).

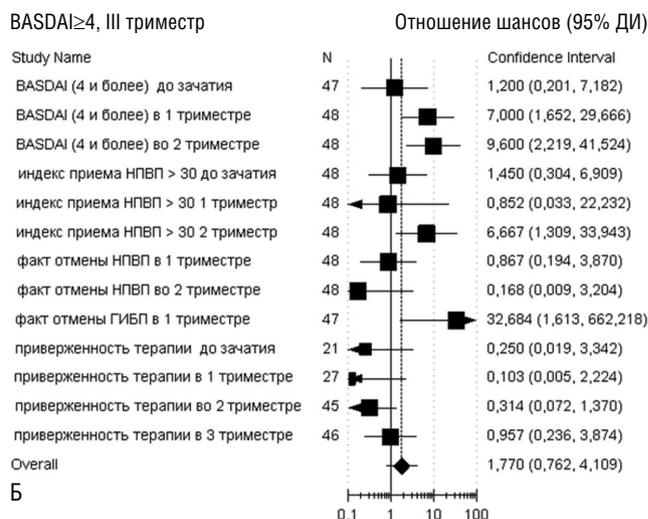
Во II триместре индекс приёма НПВП больше 30 выявлен у 8 беременных, у 3 (37,5%) из них индекс BASDAI был меньше 4, у 5 (62,5%) – больше или равен 4. В III триместре соотношение больных с высокой и низкой активностью заболевания в этой группе не изменилось, индекс BASDAI также существенно не менялся. Его медиана составляла 4,8 [3,3; 5,6] во II и 5,0 [2,6; 6,7] в III триместре ( $p>0,05$ ). При этом среди женщин с индексом приёма НПВП во II триместре меньше 30 ( $n=22$ ) число больных с высокой активностью увеличилось с 18,2% во II триместре до 33,3% – в III ( $p<0,05$ ). В то же время медиана

индекса BASDAI существенно не изменилась (2,5 [1,4; 3,0] и 2,2 [1,6; 4,6] во II и III триместрах соответственно;  $p>0,05$ ).

Медиана приверженности терапии НПВП в I, II и III триместрах беременности составила 85,4 [5,9; 100], 66,2 [28,6; 100] и 100 [24,9; 100] соответственно. Приверженными терапии НПВП в I триместре были 50% женщин, во II – 43,5%, в III – 67,4%. При отсутствии приверженности терапии НПВП индекс BASDAI был выше, чем у соблюдавших рекомендации ревматолога в течение всей беременности: в I триместре – 3,8 [3,4; 4,7] и 1,7 [0,8; 2,2]; во II триместре – 3 [2,3; 4,6] и 1,4 [0,8; 2,7]; в III триместре – 3,1 [2,1; 4,0] и 1,7 [1,1; 4,0] соответственно ( $p<0,05$  во всех случаях). Однако женщины с приверженностью >80% исходно имели меньшую активность АС, и НПВП им назначались в режиме «по требованию», что повышало их комплаентность. Нами не была

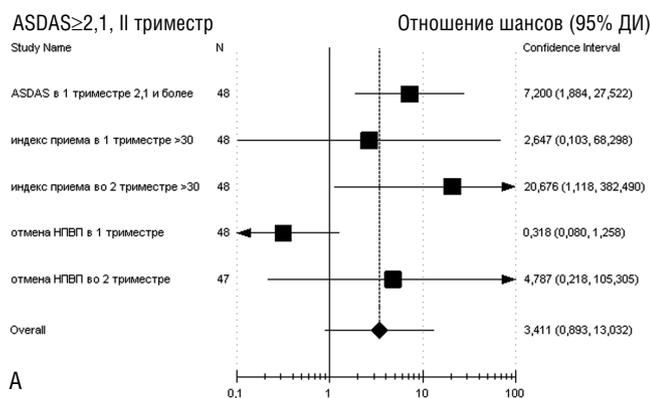


А

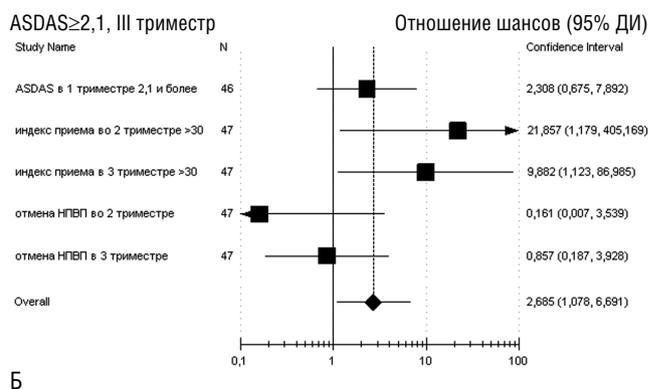


Б

**Рис. 1.** Предикторы активности АС (BASDAI) во второй половине беременности: А – II триместр; Б – III триместр



А



Б

**Рис. 2.** Влияние приёма НПВП на активность АС (ASDAS-СРБ) во второй половине беременности: А – II триместр; Б – III триместр

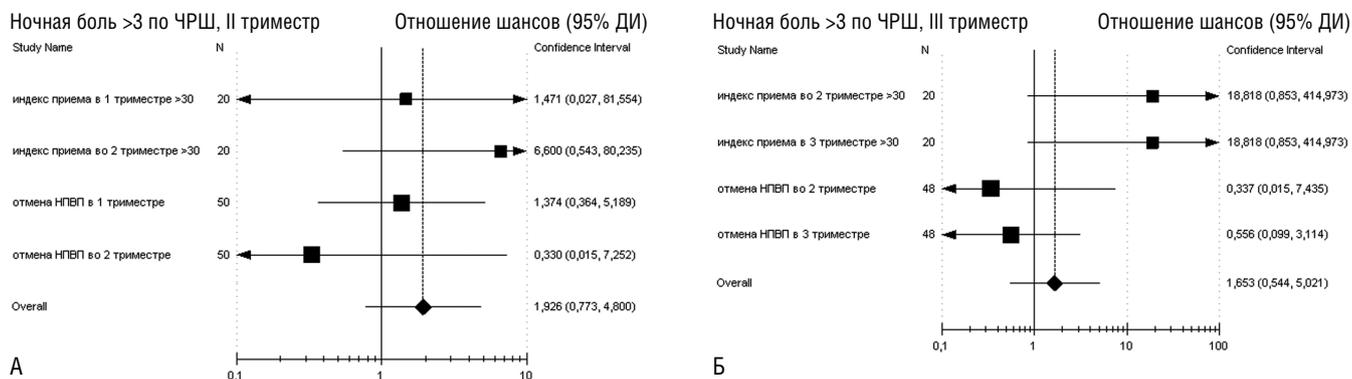


Рис. 3. Влияние приёма НПВП на выраженность ночной боли во второй половине беременности: А – II триместр; Б – III триместр

установлена связь индекса приёма НПВП с малыми аномалиями развития сердца у новорожденных и осложнениями беременности. Индекс приёма НПВП у матерей новорождённых с малыми аномалиями развития сердца и без них не различался в течение всей беременности. НПВП являются препаратами первой линии в терапии АС, и не менее трети женщин в месяц зачатия получают НПВП: от 37,2 до 92,3 % по данным разных авторов [2, 9, 14]. Частота приёма НПВП во время беременности также широко варьирует (табл. 3), при этом исследователи лишь в единичных случаях указывают число женщин с потребностью в приёме НПВП, но отменивших терапию из-за боязни неблагоприятного воздействия препаратов на плод. Результаты нашего исследования соответствуют данным работ, выполненных в Центре изучения беременности при ревматических заболеваниях отделения ревматологии Университетской клиники Берна [9, 17]: около половины больных принимают НПВП во время беременности. Интересно отметить, что группы наших пациентов были схожи и по активности АС в ходе гестации.

Проблема назначения НПВП остаётся одной из основных в курации беременных с АС. Ни в одной из доступных публикаций не представлены данные о дозах НПВП, режимах приёма, влиянии на активность заболевания отмены терапии и перехода с селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) на неселективные НПВП, использование которых разрешено до 32 недель гестации [3, 4]. По данным собственного ретроспективного анализа [2], отмена НПВП или переход на прием по требованию в I триместре беременности приводили к увеличению выраженности и частоты эпизодов боли в спине во второй половине гестации. Однако в настоящем исследовании нами не выявлена связь активности АС, определявшейся по индексам BASDAI и ASDAS-СРБ, с индексом приёма НПВП, а также с фактом отмены НПВП на протяжении всей беременности. Использование беременными низких доз ибупрофена (медиана индекса приёма НПВП не превышала

25) не снижает активность АС и не препятствует её дальнейшему увеличению. В работе S. van den Brandt и соавт. [9] также не была выявлена связь активности АС в ходе гестации с приёмом НПВП в первом триместре и накануне беременности. Несмотря на то, что приверженность терапии НПВП у беременных в нашем исследовании была даже выше, чем описывается у больных АС в целом (за счёт пациенток с низкой активностью, которым назначался приём НПВП «по требованию»), многие женщины старались минимизировать дозу ибупрофена из-за опасения негативного воздействия препарата на плод и исходы гестации. Неселективные НПВП отнесены американским Агентством по контролю и безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, Food and Drug Administration) к категории В («нет доказательств риска»), тем не менее продолжается дискуссия о влиянии НПВП на частоту спонтанных аборт, повышенном риске возникновения малых аномалий развития сердца и гастрошизиса у плода при приёме препаратов в I триместре и ухудшения функции почек у плода и кровотечения в родах при приёме после 20-й недели гестации [19]. В нашем исследовании не была установлена связь между индексом приёма НПВП и малыми аномалиями развития сердца у новорожденных и осложнениями беременности. В работе A. Zbinden и соавт. [17] также не выявлена связь между приёмом НПВП беременными с АС и осложнениями беременности, рождением новорожденных малых для гестационного возраста (МГВ). Однако требуются дальнейшие дополнительные исследования для выработки оптимальной схемы терапии НПВП во время беременности.

**Сульфасалазин (СС).** СС в связи с артритом за 3 месяца до беременности принимали 11 (22%) женщин, во время беременности – 6 (12%) в средней дозе 1,25±0,25 г/сут. (1,0–2,0 г/сут.) с обязательным дополнительным назначением фолиевой кислоты. Отмена СС не ассоциировалась с рецидивированием артрита. Подход к назначению СС во время беременности неоднозначен в разных странах.

Таблица 3. Частота приёма НПВП во время беременности

Источник	Число включённых в исследование	% женщин, принимавших НПВП
Ostensen M. и соавт., 1983 [14]	13	25% из имевших потребность в приёме; 15,4% – из всех
Timur H. и соавт., 2016 [15]	20	20%
van den Brandt S. и соавт., 2017 [9]	61	68,9%
Ursin K. и соавт., 2018 [16]	179	18%, 23%, 8% в I, II, III триместрах соответственно
Zbinden A. и соавт., 2018 [17]	78	46,2%
Гандалоева З.М. и соавт., 2019 [2]	86	26,5%, 34,8%, 9,3% в I, II, III триместрах соответственно
Smith C.J.F. и соавт., 2020 [18]	129	24%

R.J. Desai и соавт. [19], проанализировав тенденции в назначении ЛП больным РЗ в США за 3 месяца до зачатия и во время беременности за 12-летний период (с 2001 г.), показали, что количество назначений сБПВП снижается на фоне более частого использования ГИБП, при этом во время беременности СС отменяется у 65% пациентов. На этапе планирования беременности рекомендуют прекратить приём СС 22% российских ревматологов и до 40% специалистов из Великобритании [2]. По данным собственного ретроспективного исследования [2], из 14 больных СС на момент зачатия отменили 50% женщин, в I триместре – 85,7% (по сравнению с приёмом до беременности), при этом усиление выраженности артрита или вовлечение новых суставов отмечалось лишь в 1 случае. В настоящем исследовании число женщин, отказавшихся от терапии СС во время беременности, было меньше – 45,5%, при этом отрицательного влияния отмены СС на динамику суставного синдрома не было отмечено ни в одном случае.

Однако в ряде работ продемонстрировано, что доля женщин, получавших СС до беременности, главным образом в связи с периферическим артритом, не уменьшается во время гестации. По данным S. van den Brandt и соавт. [9], в группе из 61 беременной со СпА 8,2% пациенток принимали СС на момент зачатия, и все они продолжили прием препарата в ходе беременности. В исследовании K. Ursin и соавт. [16] из 179 женщин со СпА до беременности только 11% получали сБПВП, несмотря на то, что периферический артрит имел место у трети из них. В начале гестации доля женщин, принимавших сБПВП, несколько увеличилась, однако в III триместре не отличалась от исходной. В I, II и III триместрах она составляла соответственно 16, 13 и 10% (9 женщин принимали СС, 3 беременные с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) получали азатиоприн). В публикации A. Zbinden и соавт. [17], к сожалению, не указан процент больных, принимавших СС до беременности, но во время гестации их доля составляла 11,5–8,5%. Авторы не выявили связи между приёмом СС и осложнениями беременности, рождением новорождённых МГВ, что соответствует и нашим результатам.

**Глюкокортикоиды (ГК)** в средней дозе  $7,5 \pm 2,5$  мг/сут. (5–10 мг/сут.) за 3 мес. до беременности, в I, II и III триместрах принимали соответственно 1 (2%), 4 (8%), 8 (16%) и 10 (20,8%) женщин, при этом в одном случае ГК были назначены в связи с олигоартритом, а в другом – из-за наличия ВЗК. Остальные пациентки получали ГК в связи с высокой активностью АС, обусловленной аксиальными проявлениями, и недоступностью иФНО- $\alpha$ . На фоне приема ГК активность АС не снижалась: у беременных, которым впервые были назначены ГК во II триместре, значение BASDAI во II и III триместрах не изменялось и в среднем составляло  $5,5 \pm 0,6$  и  $5,8 \pm 1,3$  соответственно ( $p > 0,05$ ). У них также не изменялись значения ASDAS-СРБ и уровень СРБ, медианы которых составляли соответственно 3,7 [3,3; 4,1] и 14,7 [6,9; 29,4] мг/л во II триместре, 3,6 [3,3; 4,2] и 19,9 [9,7; 30,4] мг/л – в III триместре ( $p > 0,05$  во всех случаях).

У 1 пациентки, принимавшей ГК, имел место неблагоприятный исход беременности. На всем протяжении гестации АС протекал с высокой активностью как за счет аксиальных и внеаксиальных проявлений, так и за счет активности внескелетного проявления АС – язвенного колита; на 23-й неделе гестации в связи с критическим состоянием плода проведено оперативное родоразрешение.

У 2 женщин, принимавших ГК в III триместре беременности в связи с высокой активностью АС, имели место ранние угрожающие преждевременные роды. У 1 беременной, также принимавшей ГК в дозе 5 мг в пересчёте на преднизолон с 30-й недели беременности, имели место экстренные оперативные роды в связи со слабостью родовой деятельности и несвоевременным излитием околоплодных вод на сроке 36 недель и 5 дней беременности. Других случаев угрожающих ранних и поздних аборт, угрожающих поздних преждевременных родов у пациенток, принимавших ГК, не было. Наличие пороков развития у новорожденных не ассоциировалось с приёмом ГК. Системное применение ГК у больных АС ввиду их недостаточной эффективности при аксиальной форме рекомендовано лишь при наличии ряда внескелетных проявлений. Однако в реальной клинической практике во время беременности ГК используются достаточно часто в связи с имеющимися ограничениями в применении других видов терапии (отсутствие строгой доказательной базы безопасности приёма высоких доз НПВП, противопоказание к назначению селективных ЦОГ-2 ингибиторов и ряда ГИБП, недостаток опыта и организационные трудности в инициации терапии иФНО- $\alpha$  и др.). Частота назначения ГК больным АС во время беременности в разных исследованиях варьирует от 5 до 38% [16, 18], при этом большинство авторов указывают на максимальную частоту назначения ГК в III триместре на фоне отмены НПВП. Наши результаты сопоставимы с данными A. Zbinden и соавт. [17] (в I, II и III триместрах ГК использовали соответственно в 11,5, 18 и 18% случаев) и S. van den Brandt и соавт. [9] (4,9% – на момент зачатия, 24,6% – во время беременности). При сравнении с данными собственного ретроспективного анализа оказалось, что в реальной клинической практике в первой половине гестации ГК назначаются значительно чаще, чем при наблюдениях в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: в I триместре – 16,3% и 8%; во II – 20,9% и 16% соответственно, – что косвенно может свидетельствовать о дефиците знаний у ревматологов, касающихся терапевтических возможностей во время гестации. В конце беременности частота назначения ГК не различалась – 22,1% и 20,8% соответственно.

S. van den Brandt и соавт. [9] показали, что на фоне терапии ГК (в цитируемой работе ГК в связи с усилением активности АС были назначены 50% беременных, отменивших иФНО- $\alpha$  в начале гестации, и 8% женщинам, не получавшим ГИБП ранее) высокая активность АС сохранялась до конца беременности, медиана уровня СРБ составляла 12 мг/л, ASDAS-СРБ – 3,1. Эти результаты соответствуют и нашему выводу: низкие дозы ГК не уменьшают активность АС в ходе гестации.

Использование ГК в низких дозах не ассоциируется с развитием врожденных пороков плода и осложнениями беременности в отличие от средних доз ГК (более 10 мг/сут.), на фоне приёма которых повышен риск гестационного сахарного диабета, артериальной гипертензии, инфекционных осложнений, преждевременного излития околоплодных вод и др. По данным A. Zbinden и соавт. [17], терапия ГК в дозе до 10 мг/сут. не увеличивала риск преждевременных родов, осложнений беременности. В нашей работе у женщин, получавших ГК, имели место неблагоприятный исход беременности и угрожающие преждевременные роды. Учитывая малое количество наблюдений и тот факт, что все женщины имели высокую активность АС, в настоящее время делать выводы о повышенной

Таблица 4. Применение иФНО-α до и во время беременности, n

Препарат	0–3 месяца до зачатия	I триместр	II триместр	III триместр
Адалimumаб	5	3	3	–
Инфликсимаб	3	1	0	–
Голимумаб	1	1	–	–
Этанерцепт	1	1	1	–
Цертолизумаб пэгол	1	1	2	2

частоте осложнений беременности на фоне терапии низкими дозами ГК не представляется возможным.

иФНО-α за 3 месяца до гестации, в I, II и III триместрах беременности получали соответственно 11 (22%), 7 (14%), 6 (12%) и 2 (4,2%) больных (табл. 4). Одной из них во II триместре была впервые инициирована терапия цертолизумаба пэголом в связи с рецидивированием увеита. После включения в исследование, в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [4], до III триместра беременности нами был отменён лишь голимумаб как препарат с недостаточной доказательной базой безопасности при беременности. Отмена других иФНО-α до III триместра гестации выполнялась самостоятельно пациентками или по рекомендации других ревматологов, курировавших женщин до включения в данное исследование.

У отменивших терапию иФНО-α накануне беременности отмечено увеличение активности АС. Медиана BASDAI в месяц зачатия, в I, II и III триместрах составила соответственно 2,7 [0,8; 3,5], 5,1 [3,1; 5,9], 5,5 [5; 6] и 6,7 [5,3; 7;3] ( $p < 0,05$  по сравнению с месяцем зачатия). При этом необходимо отметить, что у всех женщин, включенных в исследование, с исходно низкой активностью АС существенной динамики значений индекса BASDAI в ходе гестации не выявлено. Его медиана до зачатия, в I, II и III триместрах составила соответственно 1,8 [0,4; 2,2], 2,2 [1,2; 3,7], 2,6 [1,4; 3,4] и 2,1 [1,6; 3,8] (рис. 4). Кроме того, отмена иФНО-α в месяц зачатия являлась фактором риска высокой активности АС (BASDAI > 4) во II (отношение шансов (ОШ) – 30,4; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,5–612,3;  $p = 0,03$ ) и III триместрах (ОШ=32,7; 95% ДИ: 1,6–662,2;  $p = 0,02$ ) (рис. 1).

Один из двух неблагоприятных исходов беременности в данном исследовании имел место у пациентки с отягощённым акушерским анамнезом, получавшей адалimumаб до 15-й недели гестации; активность АС была

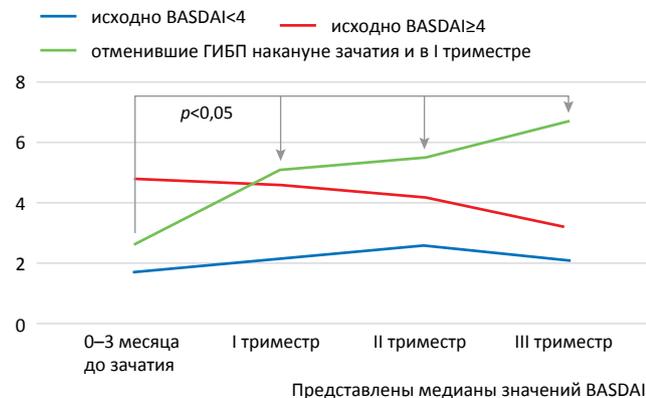


Рис. 4. Динамика BASDAI во время беременности у женщин с исходно низкой и высокой активностью АС

умеренной. На 18-й неделе беременности при выполнении планового ультразвукового исследования была выявлена неразвивающаяся маточная беременность. У других пациенток, которым проводилась терапия ГИБП, осложнений беременности не было. Матери троих новорождённых с малыми аномалиями развития сердца (открытое овальное окно) в I триместре гестации получали иФНО-α (этанерцепт, адалimumаб, цертолизумаба пэгол).

В настоящее время накоплен достаточно большой опыт применения иФНО-α в первой половине беременности у женщин, страдающих РА, СпА, включая ПсА, псориазом, ВЗК. Считается, что риск врождённых аномалий, неблагоприятных исходов беременности и серьёзных инфекционных осложнений не увеличивается на фоне терапии иФНО-α [19]. Однако в работе А. Zbinden и соавт. [17] было показано увеличение риска развития осложнений беременности у женщин, получавших иФНО-α (ОШ=3,4; 95% ДИ: 1,0–11,5). В данной группе больных терапия иФНО-α проводилась 31 (39,7%) из 78 включенных в исследование женщин. Среди осложнений беременности были отмечены гестационный сахарный диабет – у 1 беременной, преэклампсия – у 2, инфекции верхних дыхательных путей – у 2, вагинальные инфекции с преждевременным разрывом плодных оболочек – у 2 больных; причём авторы обращают внимание, что никто из женщин с инфекционными осложнениями не принимал ГК. Частота применения иФНО-α у беременных с АС чрезвычайно варьирует (от 6 до 81,4%) [16, 18], что обусловлено различными причинами, в т. ч. особенностями формирования групп беременных с учётом цели исследования. При этом на сегодняшний день не подвергается сомнению, что отмена иФНО-α накануне зачатия или в I триместре беременности является предиктором высокой активности АС, начиная со II триместра гестации [2, 9, 10]. По данным S. van den Brandt и соавт. [9], у 41,7% женщин, отменивших ГИБП, во второй половине гестации имела место высокая активность заболевания, причём возобновление терапии иФНО-α приводило к статистически значимому снижению, но не нормализации уровня СРБ, и не влияло на значение индекса активности ASDAS-СРБ, что соответствует и нашим результатам. По данным анкетирования российских пациенток с АС [2], до беременности ГИБП получали 12,8% женщин, на момент зачатия иФНО-α отменили 45,5% опрошенных, в I триместре – 81,8% (по сравнению с лечением до беременности). При отмене иФНО-α в период планирования беременности или сразу после установления факта беременности 81,8% респонденток отметили ухудшение самочувствия во время гестации. Оно проявлялось усилением боли в спине (у всех из указавших на ухудшение самочувствия), рецидивированием артрита (у 27,3%) и увеита (у 27,3%). Эти данные сопоставимы с результатами настоящего исследования: у всех отменивших иФНО-α накануне

или в начале беременности была отмечена высокая активность АС в ходе всей гестации.

Таким образом, в нашей работе было показано, что низкие дозы НПВП и ГК не снижают активность АС во время беременности. Отмена иФНО- $\alpha$  накануне беременности является предиктором высокой активности заболевания в течение всей гестации. В связи с продолжающейся дискуссией о влиянии НПВП на неонатальные исходы требуются дальнейшие исследования для выработки оптимальной схемы терапии во время беременности с возможным расширением показаний к назначению иФНО- $\alpha$ . Необходимо также повышать знания ревматологов и пациенток о терапевтических возможностях во время беременности для исключения необоснованной отмены препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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 the safety of the use of medicines during pregnancy and lactation. *Obstetrics and Gynecology*. 2011;(2):4-7 (In Russ.)].
2. Гандалоева ЗМ, Кричевская ОА, Глухова СИ, Дубинина ТВ, Лила АМ, и др. 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, et al. Pregnancy with ankylosing spondylitis: the view of the patient and the doctor. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):71-79 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-71-79
3. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840
4. Кошелева НМ. Планирование беременности и наблюдение за беременными с ревматическими заболеваниями. В кн.: Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017:380-389. [Kosheleva NM. Pregnancy planning and monitoring of pregnant women with rheumatic diseases. In: Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow:GEOTAR-Media;2017:380-389 (In Russ.)].
5. Tincani A, Taylor P, Fischer-Betz R, Ecoffet C, Chakravarty E. Fears and misconceptions of women with chronic rheumatic diseases on their journey to motherhood. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl):A866. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2063
6. Haroun T, Eudy AM, Jayasundara M, Nowell WB, Curtis JR, White CW, et al. Tough choices: Understanding the medication decision-making process for women with inflammatory arthritis during pregnancy and lactation. *ACR/ARHP Annual Meeting*. San Diego, CA;2017 Nov 3-8, 2017:Abstract 1298.
7. Smolen JS, Gladman D, McNeil HP, Mease PJ, Sieper J, Hojnik M, et al. Predicting adherence to therapy in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis: A large cross-sectional study. *RMD Open* 2019;5:e000585. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000585
8. Michetti P, Weinman J, Mrowietz U, Smolen J, Peyrin-Biroulet L, Louis E, et al. Impact of treatment-related beliefs on medication adherence in immune-mediated inflammatory diseases: Results of the global ALIGN study. *Adv Ther*. 2017;34(1):91-108. doi: 10.1007/s12325-016-0441-3
9. van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, Villiger PM, Østensen M, Förger F. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):64. doi: 10.1186/s13075-017-1269-1
10. Genest G, Spitzer KA, Laskin CA. Maternal and fetal outcomes in a cohort of patients exposed to tumor necrosis factor inhibitors throughout pregnancy. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1109-1115. doi: 10.3899/jrheum.171152
11. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):ii1-ii44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
12. Dougados M. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:249-251. doi: 10.1136/ard.2010.133488
13. Shalansky SJ, Levy AR, Ignaszewski AP. Self-reported Morisky score for identifying nonadherence with cardiovascular medications. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1363-1368.
14. Ostensen M, Husby G. A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1983;26(9):1155-1159.
15. Timur H, Tokmak A, Turkmen GG, Ali İnal H, Uygur D, Danışman N. Pregnancy outcome in patients with ankylosing spondylitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(15):2470-2474. doi: 10.3109/14767058.2015.1089432
16. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll JF, Wallenius M. Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis: A prospective multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):1064-1071. doi: 10.1093/rheumatology/key047
17. Zbinden A, van den Brandt S, Ostensen M, Villiger PM, Förger F. Risk for adverse pregnancy outcome in axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: Disease activity matters. *Rheumatology*. 2018;57:1235-1242. doi: 10.1093/rheumatology/key053
18. Smith CJF, Bandoli G, Kavanaugh A, Chambers CD. Birth outcomes and disease activity during pregnancy in a prospective cohort of women with psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):1029-1037. doi: 10.1002/acr.23924
19. Кричевская ОА, Гандалоева ЗМ, Дубинина ТВ. Анкилозирующий спондилит и беременность: Современный взгляд на проблему. *Современная ревматология*. 2018;12(3):19-28. [Krichevskaya OA, Gandaloeva ZM, Dubinina TV. Ankylosing spondylitis and pregnancy: A modern view of the problem. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):19-28 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-19-28

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

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

Ильиных Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6354-7244>

Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

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