

# Применение ингибиторов фактора некроза опухоли $\alpha$ у женщин с анкилозирующим спондилитом во время беременности

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

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

**Цель исследования** — представить собственный опыт применения ингибиторов фактора некроза опухоли ( $\alpha$ ФНО $\alpha$ ) во время беременности у женщин с анкилозирующим спондилитом (АС), оценить активность АС и исходы гестации.

**Пациенты и методы.** Проведено проспективное наблюдение 55 беременных с АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. Прослежено 56 беременностей. Средний возраст пациенток составлял  $31,7 \pm 4,7$  года, продолжительность болезни —  $132,2 \pm 85,4$  мес. Медиана BASDAI по триместрам беременности — 2,4 [1,2; 4,4], 2,7 [1,4; 4,2] и 2,2 [1,5; 4,0] соответственно.  $\alpha$ ФНО $\alpha$  за 3 мес до наступления беременности получали 14 женщин.

**Результаты и обсуждение.** В I триместре  $\alpha$ ФНО $\alpha$  применяли 9 (16,1%) пациенток, во II — 9 (16,1%) и в III — 5 (9,3%); медиана BASDAI по триместрам составляла 2,3 [1,0; 3,7], 3,4 [1,2; 3,5], 3,0 [0,8; 3,4] соответственно. Все пациентки, отменившие  $\alpha$ ФНО $\alpha$  накануне или на ранних сроках беременности, имели показания к возобновлению терапии во второй половине гестации. Отмена  $\alpha$ ФНО $\alpha$  в конце II триместра не являлась фактором риска высокой активности в III триместре. Имел место 1 неблагоприятный исход беременности. В остальных случаях роды произошли на сроке  $38,9 \pm 1,4$  нед, масса тела новорожденных —  $3273,1 \pm 435,6$  г.

**Заключение.** Женщинам с АС, планиующим беременность, необходимо назначать препараты с максимально разрешенным сроком применения во время гестации. Отмена  $\alpha$ ФНО $\alpha$  перед беременностью и на ее ранних сроках — фактор риска высокой активности АС, при этом возобновление терапии  $\alpha$ ФНО $\alpha$  во время беременности не всегда эффективно.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит; ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ ; беременность.

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

**Для ссылки:** Кричевская ОА, Дубинина ТВ, Ильиных ЕВ и др. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  у женщин с анкилозирующим спондилитом во время беременности. Современная ревматология. 2021;15(5):44–50. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-44-50

## Use of inhibitors of tumor necrosis factor $\alpha$ in women with ankylosing spondylitis during pregnancy

Krichevskaya O.A., Dubinina T.V., Ilyinykh E.V., Demina A.B., Andrianova I.A.

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

**Objective:** to present our own experience of tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) inhibitors (iTNF $\alpha$ ) usage during pregnancy in women with ankylosing spondylitis (AS), to assess AS activity and outcomes of gestation.

**Patients and methods.** A prospective observation of 55 pregnant women with AS who met the modified New York criteria of 1984. Fifty-six pregnancies were followed. The average age of the patients was  $31.7 \pm 4.7$  years, the duration of the disease was  $132.2 \pm 85.4$  months. The median BASDAI for pregnancy trimesters was 2.4 [1.2; 4.4], 2.7 [1.4; 4.2] and 2.2 [1.5; 4.0], respectively. 14 women received iTNF $\alpha$  3 months before pregnancy.

**Results and discussion.** In the first trimester, TNF $\alpha$  was used in 9 (16.1%) patients, in the second — in 9 (16.1%) and in the third — in 5 (9.3%); the median BASDAI for trimesters was 2.3 [1.0; 3.7], 3.4 [1.2; 3.5], 3.0 [0.8; 3.4], respectively. All patients who discontinued iTNF $\alpha$  just before or in early pregnancy had indications for resuming therapy in the second half of gestation. Cancellation of iTNF $\alpha$  at the end of the second trimester was not a risk factor for high activity in the third trimester. There was 1 adverse pregnancy outcome. In other cases, childbirth occurred at  $38.9 \pm 1.4$  weeks, newborns' body weight was  $3273.1 \pm 435.6$  g.

**Conclusion.** Women with AS who plan a pregnancy should be prescribed drugs with the maximum allowed duration of use during gestation. Cancellation of iTNF $\alpha$  before and in early pregnancy is a risk factor for high AS activity, while renewal of iTNF $\alpha$  therapy during pregnancy is not always effective.

**Key words:** ankylosing spondylitis; tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors; pregnancy.

**Contact:** Olga Arkadievna Krichevskaya; o.krichevskaya@mail.ru

**For reference:** Krichevskaya OA, Dubinina TV, Ilyinykh EV, et al. Use of inhibitors of tumor necrosis factor  $\alpha$  in women with ankylosing spondylitis during pregnancy. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):44–50. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-44-50

В начале XXI в. достигнут значительный прогресс в лечении спондилоартритов (СпА) благодаря как новой стратегии терапии «Лечение до достижения цели», так и широкому внедрению в клиническую практику инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Улучшение качества жизни больных, сохранение их функционального статуса и социальной активности привели к изменению отношения к беременности ревматологов и пациенток и, как следствие, к росту числа родов у женщин со СпА [1]. Несмотря на увеличение количества ГИБП, зарегистрированных для лечения СпА, данные о безопасности этих препаратов при планировании и в ходе беременности значительно запаздывали. В консенсусном документе по применению противоревматических препаратов во время гестации, разработанном 29 экспертами из разных стран Западной Европы и опубликованном в 2006 г. [2], имелись указания лишь в отношении двух ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ): в связи с малочисленностью данных этанерцепт (ЭТЦ) и инфликсимаб (ИНФ) не рекомендовались к использованию во время беременности (уровень доказательности – IV), невзирая на отсутствие у них эмбриотоксичности и тератогенности в исследованиях на животных, а также повышенного риска врожденных аномалий у детей, матери которых по поводу болезни Крона или ревматоидного артрита (РА) получали эти препараты во время гестации. В 2008 г. в связи с увеличением числа пациенток репродуктивного возраста, использовавших иФНО $\alpha$ , были опубликованы обновленные данные о безопасности ГИБП во время беременности [3], однако эксперты разошлись во мнениях о возможности использования такой терапии при гестации.

Безусловно, изучение влияния лекарственных средств на течение и исход беременности, определение их эмбриотоксичности и отсроченного действия на здоровье ребенка – очень сложная задача. По этическим соображениям беременных не включают в предрегистрационные исследования, а в редких случаях наступления беременности прием изучаемого препарата немедленно прекращают, поэтому информация о его эмбриофетотоксичности и тератогенном действии ограничивается данными доклинических исследований на животных, которые могут быть использованы лишь для прогнозирования возможных рисков у человека. Кроме того, на фармакокинетику препарата могут влиять физиологические изменения, связанные с беременностью (колебание уровня стероидных гормонов, активности печеночных ферментов и др.), появление дополнительного фетоплацентарного круга кровообращения и собственно плаценты [4].

Тем не менее, несмотря на дефицит данных о безопасности ГИБП, в реальной клинической практике достаточное количество женщин получали иФНО $\alpha$  при гестации: поскольку планируется не более 50% беременностей, пациентки продолжали терапию, не зная о том, что ждут ребенка [5]. По мере накопления опыта использования различных лекарственных средств, в том числе ГИБП, во время гестации, создания регистров беременных и возрастающей потребности в определении возможности использования новых препаратов у беременных в 2014 г. американское Агентство по контролю и безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), учитывая ограниченную информативность традици-

онных категорий безопасности лекарств (А, В, С, D, X), ввело новые требования к содержанию инструкций по медицинскому применению препаратов, обязав производителей указывать обобщенную информацию о постмаркетинговых исследованиях, оценке риска/пользы и данных регистров беременностей. В 2015 г. были опубликованы рекомендации саммита ACR (American College of Rheumatology) по репродуктивному здоровью женщин с аутоиммунными и системными воспалительными заболеваниями, в которых иФНО $\alpha$  рассматривались как препараты с относительно низким риском появления пороков развития у плода и указывалась вероятная совместимость иФНО $\alpha$  с беременностью [5]. Большинство иФНО $\alpha$  рекомендовалось отменять на 30–32-й неделе беременности для предотвращения их проникновения через плаценту и потенциальной иммуносупрессии новорожденных, также отмечалась необходимость отсрочки на 5 мес использования живых вакцин у младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию иФНО $\alpha$ . Хотя авторы акцентировали внимание на безопасности цертолизумаба пэгола (ЦЗП) в связи с его минимальным переносом через плацентарный барьер и отсутствием роста инфекций в течение первого года жизни у младенцев, матери которых продолжали терапию препаратом в III триместре беременности, четких указаний на возможность использования этого препарата в ходе всей гестации представлено не было.

Знаковым для ревматологов Европы, включая Россию, стал 2016 г., когда были опубликованы рекомендации EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) по использованию антиревматических препаратов при планировании и во время беременности, а также при лактации [6]. Согласно этим рекомендациям, ряд иФНО $\alpha$ : ИНФ, адалимумаб (АДА), ЭТЦ, ЦЗП допускались к применению в эти периоды жизни женщин (уровень рекомендаций – В), причем ИНФ и АДА – только в первой половине гестации (до 20-й недели), а ЭТЦ и ЦЗП из-за низкого уровня их прохождения через плацентарный барьер – и во второй половине беременности (до 30–32-й недели и на протяжении всей гестации соответственно). В связи с малочисленностью исследований голимумаб (ГЛМ) не был рекомендован к использованию при планировании и во время беременности, несмотря на имеющиеся данные об отсутствии повышенного уровня врожденных пороков развития.

В российских клинических рекомендациях 2017 г. [7] среди ГИБП, применяемых при анкилозирующем спондилите (АС), иФНО $\alpha$  рассматриваются как препараты низкого риска у беременных и четыре из них допускаются к применению во время гестации: ИНФ – до 16-й недели, ЭТЦ и АДА – до конца II триместра, ЦЗП – в течение всей беременности (уровень доказательности – В для всех приведенных рекомендаций). Если в связи с активностью заболевания у матери лечение АДА и ЭТЦ было продолжено в III триместре, то вакцинация ребенка живыми вакцинами должна быть отложена до 7-месячного возраста (уровень доказательности – С). С учетом низкого уровня доказательности безопасности ГЛМ (в I триместре беременности уровень доказательности – D, во второй половине – нет данных) его не назначают при гестации.

В соответствии с рекомендациями ACR 2020 г. по ведению пациенток репродуктивного возраста с ревматическими и скелетно-мышечными заболеваниями [8] иФНО $\alpha$  так-

же считаются совместимыми с беременностью: ИНФ, ЭТЦ, АДА и ГЛМ условно рекомендованы до конца II триместра, ЦЗП – в течение всей гестации («настоятельно рекомендован» – «strongly recommend»).

Частота использования иФНОα во время беременности у женщин со СпА чрезвычайно различается в разных исследованиях. Так, по данным Норвежского национального регистра [9], в котором с 2006 по 2016 г. было прослежено 177 беременностей у 166 женщин со СпА, иФНОα по триместрам беременности получали 6, 4 и 1% пациенток соответственно, тогда как до беременности – 44% больных. В исследовании С. J. F. Smith и соавт. [10], основанном на изучении проспективной когорты беременных с АС (n=129) и псориатическим артритом (n=117) из США и Канады, частота применения иФНОα составила 81,4%. В работе E. Ewouke и соавт. [11] были использованы базы данных 16 страховых компаний США за период с 2004 по 2015 г., содержащие информацию о женщинах с различными воспалительными заболеваниями, в том числе о 2706 пациентках с АС, у которых беременность закончилась рождением живых детей. В контрольную группу вошли 2365 женщин с АС, не имевших гестаций за анализируемый период. Терапию иФНОα по триместрам беременности получали 26, 11 и 9% больных АС соответственно, при этом в отсутствие беременности женщины с АС находились на лечении иФНОα в 47% случаев. Интересно, что с 2004 по 2008 г. беременным чаще назначался ЭТЦ, с 2009 по 2014 г. отмечалась тенденция к увеличению использования ИНФ и АДА, а в 2015 г. наиболее часто применялся АДА. Необходимо указать, что исследование ограничено 2015 г., когда достоверной информации о возможности применения ЦЗП в течение всей гестации было недостаточно.

По данным собственного ретроспективного исследования (2016–2017 гг.), основанного на анкетировании женщин с АС, на момент зачатия иФНОα (АДА, ЭТЦ) получали 6,9%, в I и II триместрах – всего 2,3% респонденток [1]. Что касается безопасности иФНОα при гестации у женщин с иммуновоспалительными заболеваниями, то, по данным систематического обзора проспективных и ретроспективных исследований, выполненных в 2015–2019 гг. [12], на фоне терапии АДА, ЭТЦ, ЦЗП частота спонтанных аборт (0,4–17,4%), преждевременных родов (3,2–11,5%), врожденных пороков развития (1,9–6,2%) не отличались от общепопуляционной, что подтверждает полученные ранее сведения о профиле безопасности иФНО; серьезные инфекции были зафиксированы у 0–7,9% младенцев. У детей, матери которых получали ИНФ во время беременности, серьезные инфекции встречались в среднем в 18,2% случаев. При этом только в одном исследовании, включавшем женщин с воспалительными заболеваниями кишечника, была выявлена высокая частота острых респираторных инфекций у детей первого года жизни: у 37% – при лечении ИНФ в первой половине гестации и у 45,6% – на поздних сроках беременности (различия незначимы).

Нами не найдено обобщенных данных о частоте назначения иФНОα беременным с АС в России, активности заболевания в ходе гестации, исходах и осложнениях беременности на фоне терапии иФНОα.

**Цель** исследования – описать собственный опыт применения иФНОα у женщин с АС во время беременности, оценить активность заболевания и исходы гестации на фо-

не терапии иФНОα.

**Пациенты и методы.** С 2016 по 2021 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) проведено проспективное наблюдение 55 беременных с АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст женщин составил  $31,7 \pm 4,7$  года, продолжительность болезни –  $132,2 \pm 85,4$  мес.

Прослежено 56 беременностей, из которых 54 (96,4%) закончились рождением живых детей, медиана срока родоразрешения – 39 [38; 40] нед. Масса тела новорожденных – в среднем  $3410,8 \pm 418,2$  г, рост –  $51,8 \pm 2,1$  см. Неблагоприятные исходы беременности зарегистрированы в 2 (3,8%) случаях: неразвивающаяся беременность на сроке 18 нед у женщины с умеренной активностью АС и отягощенным акушерским анамнезом и оперативное родоразрешение на сроке 23 нед в связи с критическим состоянием плода у больной с высокой активностью АС за счет выраженности аксиальных, внеаксиальных и внескелетных проявлений.

Визиты к ревматологу проводились на 10–11-й, 20–21-й и 31–32-й неделях беременности. Для определения активности АС использовались рекомендованные ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с расчетом по уровню СРБ) [13]. Значение BASDAI увеличивалось в I триместре (2,4 [1,2; 4,4]) по сравнению с месяцем зачатия (1,4 [0,4; 3,0];  $p < 0,05$ ) и не изменялось во II и III триместрах: 2,7 [1,4; 4,2] и 2,2 [1,5; 4,0] соответственно. Во II триместре беременности имела тенденция к усилению активности АС по ASDAS-СРБ: 1,9 [1,6; 2,7], 2,3 [1,6; 2,8] и 2,1 [1,4; 2,0] соответственно в I–III триместрах, и увеличению уровня СРБ (6,7 [2,5; 14,7]) по сравнению с I триместром (4,3 [2,1; 8,9];  $p < 0,05$ ), медиана (Me) значения СРБ в III триместре составила 4,7 [2,3; 11,3].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) на момент зачатия, в I, II и III триместрах принимали 23 (41,1%), 20 (35,7%), 32 (57,1%) и 24 (42,9%) женщины соответственно. После включения в исследование препаратом выбора был ибупрофен, который отменяли у всех пациенток не позднее 32-й недели беременности. Для определения суммарной дозы НПВП рассчитывали индекс приема НПВП [14], который в I триместре (5,8 [2,9; 11,8]) был ниже, чем за 3 мес до беременности (28,6 [16,7; 50]) и во II (15,5 [4,7; 32,1]) и III (24,4 [8,9; 50,0]) триместрах ( $p < 0,05$ ).

Сульфасалазин (СФ) во время беременности принимали 7 (12,5%) пациенток в дозе  $1,25 \pm 0,25$  г/сут. Глюкокортикоиды (ГК) в I, II и III триместрах получали 4 (7,1%), 8 (14,3%) и 10 (17,9%) женщины соответственно. Назначение ГК при высокой активности АС, обусловленной выраженностью аксиальных и внеаксиальных проявлений, не приводило к снижению активности заболевания: BASDAI во II и III триместрах составлял  $5,5 \pm 0,6$  и  $5,8 \pm 1,3$  ( $p > 0,05$ ).

Лечение иФНОα за 3 мес до беременности проводилось 14 женщинам, из них АДА – 5, ГЛМ – 1, ИНФ – 4, ЦЗП – 3, ЭТЦ – 1. Ни у одной пациентки не было высокой активности АС: за 0–3 мес до зачатия BASDAI составлял 2,4 [0,8; 3,5].

Таблица 1. Применение иФНОα во время беременности, n  
Table 1. Use of iTNFA during pregnancy, n

Препарат	Триместр		
	I	II	III
АДА	3	3	–
ИНФ	1	–	–
ГЛМ	1	–	–
ЭТЦ	1	1	–
ЦЗП	3	5	5
Всего	9	9	5

При этом у пациенток, отменивших иФНОα накануне беременности, отмечено нарастание активности АС в течение всей гестации: индекс BASDAI по триместрам беременности – 5,2 [3,1; 6,0]; 5,7 [5,0; 6,1] и 6,7 [5,3; 7,3] соответственно ( $p < 0,05$  по сравнению с месяцем зачатия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 12 (Data Analysis Software System, 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. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения либо Me с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й перцентили]).

**Результаты.** В I триместре беременности иФНОα получили 9 (16,1%) пациенток, во II – 9 (16,1%) и в III – 5 (9,3%; табл. 1). За 3 мес до зачатия на терапии различными иФНОα находились 14 женщин, к I триместру беременности 5 из них отменили препараты самостоятельно или по рекомендации ревматологов, наблюдавших их до включения в исследование. Одна больная самостоятельно прекратила лечение ИНФ на ранних сроках беременности. В I триместре мы отменяли ГЛМ, поскольку он не рекомендован к применению во время гестации. В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями терапия АДА и ЭТЦ проводилась до конца II триместра, ЦЗП – до конца беременности [7].

В ходе гестации 12 (21,4%) женщин имели показания к инициации или возобновлению лечения иФНОα. Во II триместре у 2 пациенток была начата терапия ЦЗП в связи с рецидивами увеита и нарастанием выраженности воспалительной боли в спине и утренней скованности у одной из них. Высокая активность АС за счет аксиальных и внеаксиальных проявлений еще у 10 пациенток (во II триместре – у 7 и в III триместре – у 3) послужила показанием к назначению ЦЗП, однако по организационным причинам (недоступность препарата) лечение не было проведено; назначенные ГК недостаточно эффективно контролировали симптомы заболевания. Интересно, что 7 из 12 беременных, имевших показания к назначению иФНОα начиная со II триместра, отменили их накануне зачатия или на ранних сроках гестации.

Активность АС у беременных, получавших иФНОα, представлена в табл. 2. Из анализа активности заболевания во II триместре были исключены 2 пациентки, которым те-

Таблица 2. Активность АС у беременных, получавших иФНОα, Me [25-й; 75-й перцентили]  
Table 2. AS activity in pregnant women receiving iTNFA, Me [25; 75th percentile]

Показатель	Триместр		
	I (n=9)	II (n=7)	III (n=5)
BASDAI	2,3 [1,0; 3,7]	3,4 [1,2; 3,5]	3,0 [0,8; 3,4]
ASDAS-СРБ	1,8 [1,2; 1,9]	1,8 [1,3; 1,9]	1,6 [0,7; 2,6]
СРБ, мг/л	2,7 [1,3; 6,5]	4,0 [0,7; 4,5]	7,3 [2,2; 11,6]

рапия ЦЗП была инициирована на 16-й и 17-й неделях гестации, при этом их данные вошли в анализ активности АС в III триместре.

У одной больной, получавшей ЭТЦ, в I триместре имелись высокая активность АС по BASDAI (4,4) при нормальном уровне СРБ (4,0 мг/л) и умеренная активность по индексу ASDAS-СРБ (1,9); выявленное соотношение сохранялось и во II триместре. Необходимо отметить, что высокая активность по BASDAI определялась выраженностью общей слабости/утомляемости (7 по числовой рейтинговой шкале, ЧРШ), связанной с физиологически протекающей беременностью, что подтверждает необходимость модификации индексов активности АС для использования их во время гестации. У другой пациентки, леченной АДА, в I триместре отмечалась высокая активность АС по ASDAS-СРБ (2,8) при умеренном повышении уровня СРБ (8,9 мг/л) и BASDAI (3,8). У остальных женщин, продолжавших инициированную до беременности терапию иФНОα до сроков, определенных российскими клиническими рекомендациями [7], и не имевших высокой активности на момент зачатия, отрицательной динамики клинических проявлений АС, уровня СРБ, значений BASDAI и ASDAS-СРБ не выявлено.

У пациенток, отменивших иФНОα в конце II триместра, среднее значение BASDAI в III триместре ( $3,0 \pm 1,3$ ) не отличалось от такового во II триместре ( $3,5 \pm 1,4$ ;  $p > 0,05$ ). Таким образом, отмена иФНОα во II триместре не являлась фактором риска высокой активности АС в III триместре.

У 3 женщин, получавших ЦЗП в течение всей гестации, сохранялась низкая активность АС: BASDAI по триместрам беременности составил 1,2 [0,7; 1,2], 1,2 [0; 1,2] и 0,8 [0,8; 0,8].

В предыдущих работах нами было показано, что отмена иФНОα накануне зачатия или в I триместре беременности является предиктором высокой активности АС, начиная со II триместра [1, 15]. Данный вывод находит подтверждение и в других исследованиях [16, 17]. Однако сообщений об эффективности инициации терапии или повторного назначения иФНОα во время беременности в литературе крайне мало. Представляет интерес работа голландских авторов [16], которые оценили эффективность возобновления терапии иФНОα у женщин с аксиальным СпА и РА, отменивших препараты этой группы на малых сроках беременности. Было показано, что назначение иФНОα потребовалось в 41,7% случаев при СпА и в 66,6% – при РА. При РА на фоне возобновления терапии иФНОα

активность заболевания статистически значимо снижалась, что проявлялось уменьшением средних значений индекса DAS28 с 4,3 до 2,6 и концентрации СРБ с 26 до 8 мг/л, тогда как при СпА наблюдались лишь незначимая тенденция к уменьшению значений ASDAS-СРБ (с 4,0 до 3,7;  $p > 0,05$ ) и сохранение повышенного уровня СРБ, несмотря на его снижение по сравнению с исходным показателем (с 18,5 до 12 мг/л;  $p < 0,05$ ).

У одной беременной с АС, включенной в наше исследование, инициирована терапия ЦЗП во II триместре после отмены ИНФ на малых сроках гестации. Приводим это наблюдение.

**Пациентка В.**, 36 лет, первобеременная, обратилась в НИИР им. В.А. Насоновой на сроке 13–14 нед с жалобами на боль в грудном отделе позвоночника воспалительного ритма, утреннюю скованность в течение 1 ч, боль в правом глазу, «пелену» перед правым глазом.

Из анамнеза известно, что в 16 лет впервые возникли эпизоды боли в грудном отделе позвоночника воспалительного ритма, передний увеит левого глаза, наблюдалась у офтальмолога. До 23 лет чувствовала себя удовлетворительно, затем стала беспокоить боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника воспалительного ритма, диагноз не был установлен, принимала НПВП по требованию. В 28 лет (2014 г.) появились артриты височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС), которые купировались приемом НПВП, выполнена артропластика левого ВНЧС. В 30 лет – передний увеит с вовлечением обоих глаз. С этого же времени боль в грудном отделе позвоночника приобрела стойкий характер, отмечались артриты мелких суставов правой стопы; уровень СРБ – 9,2 мг/л, СОЭ – 10 мм/ч. Постоянно принимала НПВП.

В 31 год (февраль 2015 г., через 15 лет после начала заболевания) установлен диагноз АС. В апреле того же года после перенесенной сальмонеллезной инфекции усилились проявления суставного синдрома, возник дактилит. Назначены СФ 2,0 г/сут, эторикоксиб 90 мг/сут, однако эффект был недостаточным.

С октября 2015 г. по декабрь 2017 г. получала ИНФ 300 мг по стандартной схеме. Активность АС низкая, боль в спине, увеит не рецидивировали. НПВП – по требованию, СФ отменен.

В январе 2018 г. в связи с планируемой беременностью прекращена терапия ИНФ. С марта 2018 г. – боль воспалительного ритма во всех отделах позвоночника, утренняя скованность до второй половины дня, рецидивы увеита, коксит; уровень СРБ – 26 мг/л, СОЭ – 30 мм/ч. Ежедневный прием НПВП не давал эффекта. С июня по декабрь 2018 г. получала АДА 40 мг подкожно каждые 2 нед с недостаточным эффектом, наблюдались рецидивы увеита обоих глаз. С января 2019 г. по август 2020 г. – возобновление терапии ИНФ 300 мг с положительным эффектом: BASDAI – 2,0, прием НПВП по требованию. В связи с наступившей беременностью ИНФ отменен на сроке 4–5 нед.

При осмотре: болезненность при пальпации в области I, VII груднорёберных сочленений с двух сторон, мест прикрепления ахиллова сухожилия к пяточной кости справа; индекс MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) – 5. Периферических артритов нет. Экскурсия грудной клетки – 4 см, модифицированный тест Шобера – 3,5 см, боковые сгибания позвоночника – 18 см, максимальное расстояние между

Таблица 3. Течение АС у пациентки В. во время беременности  
Table 3. The course of AS in patient В. during pregnancy

Показатель	Срок беременности			
	До зачатия	13–14 нед (визит 1)	16 нед (визит 2)	20–21 нед (визит 3)
0–3 мес	–	–	–	–
ИНФ, ибупрофен 400 мг	–	–	–	–
1 раз в неделю	–	–	–	–
5–13 нед	7	7	5	5
не получала терапию	–	–	–	–
им. В.А. Насоновой	–	–	–	–
ЦЗП индукционная доза, затем 200 мг	–	–	–	–
20–21 нед (визит 3)	–	–	–	–
ЦЗП, ибупрофен 400–800 мг	–	–	–	–
33–34 нед (визит 4)	–	–	–	–
ЦЗП	–	–	–	–
Боль в спине по ЧРШ	3	7	5	5
Ночная боль по ЧРШ	2	6	5	4
Утренняя скованность, мин	10	70	20	20
Энтезит, MASES	–	5	2	4
Увеит	–	OD	OD	OD
BASDAI	2,0	5,2	3,1	3,0
ASDAS-СРБ	–	3,4	2,6	2,7
СРБ, мг/л	–	7,2	12,0	11,6
Нб, г/л	–	122	105	114

Примечание. OD – правый глаз.

медиальными лодыжками — 90 см, ротация в шейном отделе позвоночника — 75°, расстояние «затылок — стена» — 0 см.

В анализах крови: Hb — 122 г/л, л. — 10,4 • 10<sup>9</sup>/л, СРБ — 7,2 г/л. Биохимический анализ крови, общий анализ мочи в пределах нормы. Обзорная рентгенография таза (2019 г.): двусторонний сакроилит II стадии. Заключение офтальмолога: рецидивирующей передней увеит правого глаза, обострение; рецидивирующий передней увеит левого глаза; местная терапия ГК, НПВП, мидриатиками.

Установлен диагноз: АС (с ювенильным началом), HLA-B27-позитивный, развернутая стадия, активность высокая (BASDAI 5,2, ASDAS-СРБ 3,4), с внеаксиальными (энтезит, коксит, артриты в анамнезе) и внескелетными (увеит) проявлениями, Функциональный класс II. Беременность 13–14 нед.

Рекомендован прием ибупрофена 1200 мг/сут, на фоне терапии которым в течение 2 нед несколько уменьшилась боль в спине, однако боль в глазу, нечеткость зрения и «пелена» перед правым глазом сохранялись. С 16-й недели беременности инициирована терапия ЦЗП.

Течение АС во время беременности представлено в табл. 3.

В данной работе не применялись стандартные методы оценки эффективности лекарственного препарата, такие как ASAS20 и др., поскольку на динамику входящих в них параметров могут влиять изменения, связанные с беременностью.

Через 5 нед терапии ЦЗП было отмечено уменьшение утренней скованности до 20 мин, незначительное снижение интенсивности общей и ночной боли в спине (на 2 и 1 пункт по ЧРШ), уменьшение значений BASDAI на 40,4% и ASDAS-СРБ на 23,5%, при этом наблюдалось увеличение уровня СРБ и сохранение активности увеита. В III триместре продолжилось незначительное уменьшение выраженности ночной боли (на 2 пункта по сравнению с исходным уровнем), однако динамики других клинических и лабораторных параметров до конца беременности не выявлено; вследствие сохраняющейся активности увеита было выполнено 15 субконъюнктивальных инъекций ГК. На сроке 38 нед беременности проведено экстренное кесарево сечение (КС) в связи с преждевременным разрывом плодных оболочек. Родилась девочка (масса тела — 3340 г, рост — 53 см), период ранней неонатальной адаптации без осложнений.

**Обсуждение.** Приведенный клинический случай еще раз подтверждает ошибочность тактики отмены на ранних сроках гестации иФНОα, разрешенных к использованию во время беременности.

У 10 из 11 пациенток, получавших во время гестации иФНОα, беременность закончилась родами на сроке 38,9±1,4 нед, средняя масса тела новорожденных состави-

ла 3273,1±435,6 г, рост — 52,3±2,1 см. В одном случае зафиксирован неблагоприятный исход беременности: у пациентки с отягощенным акушерским анамнезом (множественные безрезультатные попытки ЭКО), находящейся на терапии АДА, на 18-й неделе выявлена неразвивающаяся беременность [18].

Среди осложнений беременностей, закончившихся родами, отмечались угрожающий ранний выкидыш у женщины, получавшей ЭТЦ, и одни поздние преждевременные роды на 36-й неделе гестации у пациентки с внескелетным проявлением АС (болезнью Крона), применявшей ЦЗП в течение всей гестации и не имевшей высокой активности заболевания.

КС было выполнено 5 женщинам, в том числе экстренное — 2. В первом случае у пациентки, самостоятельно отменившей АДА на 4-й неделе гестации, с персистированием высокой активности АС в течение всей беременности, показанием к экстренным оперативным родам на 39-й неделе возникли преждевременный разрыв плодных оболочек, слабость родовой деятельности, гипоксия плода. В другом случае, у описанной выше пациентки В., получавшей ЦЗП, на 38-й неделе беременности экстренное КС потребовалось в связи с преждевременным разрывом плодных оболочек.

У 3 новорожденных обнаружены малые аномалии развития сердца, все матери в I триместре гестации получали иФНОα (ЭТЦ, АДА, ЦЗП).

В настоящее время мнение исследователей о материнских и неонатальных исходах беременности при АС остается противоречивым. Хотя большинство авторов считают, что частота тяжелых осложнений беременности при АС не выше, чем в общей популяции, в ряде работ показан повышенный риск преждевременных родов и низкой массы тела новорожденных [18], при этом связи между терапией иФНОα и увеличением частоты преждевременных родов, а также пороками развития новорожденных не выявлено. Учитывая малочисленность нашей группы, сделать однозначные выводы о влиянии иФНОα на осложнения и исходы беременности не представляется возможным.

**Заключение.** Для уточнения эффективности и безопасности терапии иФНОα у беременных с АС необходимо проведение многоцентровых исследований. Женщинам, планирующим беременность, следует назначать препараты с максимально разрешенным сроком применения во время гестации. Отмена иФНОα перед беременностью и на ее ранних сроках — фактор риска высокой активности АС, при этом возобновление терапии иФНОα во время беременности не всегда эффективно.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гандалоева ЗМ, Кричевская ОА, Глухова СИ и др. Беременность при анкилозирующем спондилите: взгляд пациентки и врача. Современная ревматология. 2019;13(1):71-9.  
[Gandaloeva ZM, Krichevskaya OA, Glukhova SI, et al. Pregnancy in ankylosing spondylitis: the view of a female patient and a physician. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1): 71-9. (In Russ.)].

doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-71-79  
2. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):209. doi: 10.1186/ar1957. Epub 2006 May 11.  
3. Østensen M, Lockshin M, Doria A, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47 Suppl 3:iii28-31.

doi: 10.1093/rheumatology/ken168.  
4. Островская А, Шер С. Особенности фармакокинетики лекарственных препаратов при беременности. Педиатрическая фармакология. 2010;7(5):44-7. [Ostrovskaya A, Sher S. Features of pharmacokinetics of drugs during pregnancy. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2010;7(5): 44-7. (In Russ.)].  
5. Kavanaugh A, Cush JJ, Setal AM. Proceedings from the American College of

- Rheumatology Reproductive Health Summit: the management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Mar;67(3):313-25. doi: 10.1002/acr.22516.
6. Gotestam SC, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840. Epub 2016 Feb 17.
7. Кошелева НМ. Планирование беременности и наблюдение за беременными с ревматическими заболеваниями. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 380-9. [Kosheleva NM. Pregnancy planning and monitoring of pregnant women with rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 380-9].
8. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Apr;72(4):529-56. doi: 10.1002/art.41191
9. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll JF, et al. Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis: a prospective multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jun 1;57(6):1064-71. doi: 10.1093/rheumatology/key047
10. Smith CJF, Bandoli G, Kavanaugh A, et al. Birth Outcomes and Disease Activity During Pregnancy in a Prospective Cohort of Women With Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jul;72(7):1029-37. doi: 10.1002/acr.23924. Epub 2020 Jun 11.
11. Ewokure E, Panucci G, Goulding M, et al. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors during pregnancy among women who delivered live born infants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019 Mar;28(3):296-304. doi: 10.1002/pds.4695. Epub 2018 Nov 14.
12. Ghalandari N, Dolhain RJEM, Hazes JMW, et al. Intrauterine Exposure to Biologics in Inflammatory Autoimmune Diseases: A Systematic Review. *Drugs*. 2020 Nov;80(16):1699-722. doi: 10.1007/s40265-020-01376-y.
13. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
14. Dougados M. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Feb;70(2):249-51. doi: 10.1136/ard.2010.133488. Epub 2010 Sep 9.
15. Кричевская ОА, Гандалоева ЗМ, Глухова СИ и др. Оценка активности анкилозирующего спондилита во время беременности с использованием различных индексов. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):503-11. [Krichevskaya OA, Gandaloeva ZM, Glukhova SI, et al. Assessment of the activity of ankylosing spondylitis during pregnancy using various indices. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(5):503-11. (In Russ.)].
16. Van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, et al. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 20;19(1):64. doi: 10.1186/s13075-017-1269-1.
17. 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 Aug;45(8):1109-15. doi: 10.3899/jrheum.171152. Epub 2018 Jul 1.
18. Кричевская ОА, Гандалоева ЗМ, Клименченко НИ и др. Материнские и неонатальные исходы беременности при анкилозирующем спондилите. Научно-практическая ревматология. 2020;58(4):412-9. [Krichevskaya OA, Gandaloeva ZM, Klimenchenko NI, et al. Maternal and neonatal pregnancy outcomes in ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(4):412-9. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

18.07.2021/30.08.2021/5.09.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках научной темы № 398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» (AAAA-A19-119021190147-6).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №AAAA-A19-119021190147-6 «Pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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

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

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

Андреанова И.А. <https://orcid.org/0000-0003-0291-524X>