

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ РЕВМАТОЛОГИИ  
ИМЕНИ В.А. НАСОНОВОЙ»

*На правах рукописи*

**ГАНДАЛОЕВА**  
**Зулейхан Микаиловна**

**ТЕЧЕНИЕ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА  
НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

Специальность 14.01.22 — Ревматология

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
кандидат медицинских наук  
Дубинина Татьяна Васильевна

Москва — 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1.ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>15</b>
1.1. Иммунологические аспекты беременности.....	16
1.2. Анкилозирующий спондилит и фертильность.....	19
1.3. Течение и исходы беременности при анкилозирующем спондилите ...	20
1.4. Течение анкилозирующего спондилита на фоне беременности.....	23
1.5. Общие принципы назначения лекарственных препаратов при беременности.....	26
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>38</b>
2.1. Общая характеристика исследования.....	38
2.2. Материал и методы I части исследования.....	38
2.2.1. Первый фрагмент исследования.....	38
2.2.2. Второй фрагмент исследования.....	41
2.2.3. Третий фрагмент исследования.....	43
2.3. Материал и методы II части исследования.....	44
2.3.1. Общая характеристика основной группы.....	44
2.3.2. Общая характеристика контрольной группы.....	45
2.3.3. Клинические методы исследования.....	46
2.3.4. Оценка активности заболевания.....	48
2.3.5. Лабораторные методы исследования.....	48
2.3.6. Инструментальное исследование.....	49
2.3.7. Лекарственная терапия на фоне гестации.....	49
2.3.8. Акушерский и гинекологический анамнез обследованных больных.....	52
2.4. Статистическая обработка данных.....	53

<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>55</b>
3.1. I ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
3.1.1 Причины отсутствия беременности при анкилозирующем спондилите и лекарственная терапия анкилозирующего спондилита во время гестации в реальной клинической практике.....	55
3.1.2. Изменение планов на материнство после установления диагноза анкилозирующего спондилита, отношение к приему лекарственных препаратов при планировании беременности и гестации по результатам анкетирования женщин.....	66
3.1.3. Информированность врачей-ревматологов в вопросах планирования и ведения беременности у пациенток с анкилозирующим спондилитом по результатам анкетирования.....	70
3.2. II ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	75
3.2.1. Характеристика боли в спине и утренней скованности у беременных с анкилозирующим спондилитом и у беременных контрольной группы.....	75
3.2.2. Динамика энтезитов у беременных с анкилозирующим спондилитом и у беременных контрольной группы.....	83
3.2.3. Динамика внеаксиальных и внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита в течение беременности.....	85
3.2.4. Активность анкилозирующего спондилита в течение беременности.....	87
3.2.5. Динамика функционального статуса у беременных с анкилозирующим спондилитом и у беременных контрольной группы.....	99
3.2.6. Терапия анкилозирующего спондилита в течение беременности.....	104
3.2.7. Исходы беременности у больных анкилозирующим спондилитом.....	110

<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>113</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>135</b>
Выводы.....	135
Практические рекомендации .....	137
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>138</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>140</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>	<b>155</b>
<i>Приложение 1. Анкета «Течение АС и исходы беременности».....</i>	<i>155</i>
<i>Приложение 2. Анкета «Планирование беременности и ведение больных АС на фоне гестации: мнение пациенток с АС».....</i>	<i>160</i>
<i>Приложение 3. Анкета «Планирование беременности и ведение больных АС на фоне гестации: мнение врачей-ревматологов».....</i>	<i>162</i>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы диссертационного исследования

Период конца XX — начала XXI века ознаменовался значительным прогрессом в диагностике и лечении спондилоартритов (СпА). С одной стороны, разработанная новая концепция СпА разделила данные заболевания в зависимости от клинических проявлений на две формы: преимущественно аксиальные и преимущественно периферические [35]. В свою очередь, аксиальные СпА (аксСпА) были подразделены на нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) и анкилозирующий спондилит (АС). Выделение нр-аксСпА инициировало серию сравнительных исследований, которые не только доказали схожесть клинических проявлений нр-аксСпА и АС, но и способствовали выведению аксСпА из разряда преимущественно «мужских» болезней [34, 35]: соотношение мужчин и женщин, страдающих АС, все больше приближается к 1:1. Увеличение числа женщин среди страдающих аксСпА закономерно привело к всплеску интереса к изучению половых различий, касающихся как течения заболевания, так и ответа на терапию. Было показано, что аксСпА у женщин характеризуется более тяжелым течением, что проявляется не только высокими показателями клинической и лабораторной активности [22], но и худшим ответом на лечение [61, 115]. Учитывая тот факт, что средний возраст дебюта АС совпадает со средним возрастом вступления в брак и рождения первого ребенка в Российской Федерации становится очевидным, что при лечении пациенток детородного возраста необходимо принимать во внимание вопросы планирования семьи, которые не могут быть решены без четкого понимания взаимовлияния заболевания и беременности.

С другой стороны, измененные подходы к терапии, современная стратегия «лечения до достижения цели» [33] направленная на максимальное улучшение качества жизни больных посредством контроля симптомов воспаления, предупреждения прогрессирования структурных повреждений, сохранения функциональной и социальной активности, стали объективными предпосылками для рационального планирования беременности и благоприятных ее исходов у пациенток с АС. Следует отметить, что, несмотря на актуальность вопросов планирования беременности при АС и взаимовлияния АС и гестации, данные темы являются наименее изученными, научные публикации малочисленны и противоречивы.

### **Степень разработанности темы**

Большинство имеющихся сегодня данных в основном касаются ретроспективного анализа исходов беременности, без объективной оценки активности АС и клинических проявлений заболевания, без учета терапии во время гестации и до зачатия. В более ранних работах отмечалось, что при АС возможен благоприятный исход беременности, которая существенно не влияет на активность данного заболевания [93, 107]. В то же время существует и обратное мнение — о негативном взаимовлиянии АС и беременности. Так, в ряде исследований было показано, что активность АС при беременности персистирует с тенденцией к увеличению во II и III триместрах, а риск неблагоприятных исходов и осложнений беременности при АС выше, чем в общей популяции [65, 71, 90, 91, 113].

Несмотря на отсутствие единого мнения по поводу влияния беременности на активность АС и динамику симптомов заболевания на протяжении гестации, все исследователи солидарны в необходимости и сложности определения генеза боли в спине в третьем триместре беременности, когда высока вероятность присоединения боли механического

типа, связанной с самой беременностью. Хорошо известно, что в общей популяции боль в спине во время беременности встречается у большинства женщин, причем ее частота также увеличивается со сроком гестации, что связывают с рядом факторов, в том числе с повышением уровня релаксина, изменением осанки и смещением центра тяжести [90]. Следует отметить, что боль в спине на фоне гестации у здоровых женщин локализуется между задним гребнем подвздошной кости и ягодичной складкой, включая область крестцово-подвздошных суставов, и/или в симфизе [124], что является типичной локализацией боли (в позвоночнике и энтезисах) при АС, при этом клинические проявления ее очень разнообразны, что обуславливает сложность дифференциальной диагностики [18, 118].

В настоящее время не уточнено, могут ли элементы боли в спине воспалительного ритма встречаться у здоровых беременных, тем самым теряя своё значение, как маркёры активности АС на фоне гестации. В связи с этим представляется актуальным определение характера боли в спине на фоне гестации для правильной оценки активности АС и выбора тактики наблюдения за беременными.

Открытым остается вопрос об использовании предложенных Международным обществом по изучению спондилоартритов (The Assessment of SpondyloArthritis international Society — ASAS) инструментов оценки активности болезни и функционального состояния больных АС на фоне беременности. Так, в одном из исследований, основанном на анализе 10 беременностей, была выявлена высокая и умеренная корреляция Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) с клиническими проявлениями АС, что позволило авторам рекомендовать его для оценки активности АС у таких больных во время беременности [90]. Схожие результаты получены и в других работах, в которых была выявлена четкая тенденция к повышению активности АС по BASDAI во II триместре по сравнению с I триместром беременности [113, 114].

В то же время использование для оценки активности АС интегрального индекса активности Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), который считается наиболее объективным, показало противоположные результаты: у 70% из 20 беременных активность АС в течение гестации уменьшалась и у 30% оставалась неизменной [109]. С увеличением срока гестации отмечается ухудшение функционального статуса больных АС по Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) [113]. Однако если учесть, что данный опросник оценивает в основном способность пациента выполнять повседневные задачи, нельзя исключить, что существенное влияние на его результаты может оказывать сама беременность.

Отношение к беременности при ревматических заболеваниях (РЗ), в том числе при АС, меняется в позитивную сторону, что подтверждается увеличением количества родов более чем в четыре раза у данной категории больных. Тем не менее в семьях больных АС по-прежнему меньше детей, чем в общей популяции [92]. По данным опроса женщин с АС, проведенного в США, после установления диагноза АС 11% из них категорически отказались от беременности, а 46% пересмотрели свое отношение к беременности в негативную сторону [81].

В России подобные исследования не проводились, тогда как уточнение планов на материнство у пациенток с АС может способствовать разработке рациональных подходов к планированию беременности при этом заболевании. Не менее важными в этой связи являются данные, позволяющие уточнить готовность врачей в реальной клинической практике обсуждать вопросы планирования беременности и проводить динамическое наблюдение за беременными с АС.

Таким образом, в настоящее время остаются нерешенными вопросы влияния активности АС на исходы беременности, течения АС при гестации, не уточнены предикторы обострения заболевания и особенности коррекции медикаментозной терапии на этапе планирования и в течение беременности. Также не выяснена готовность врачей и пациенток в клинической практике



обсуждать вопросы планирования беременности. Учитывая вышеизложенное, проведение настоящего исследования представляет несомненный интерес и является актуальным.

### **Цель исследования**

Изучить особенности течения заболевания на фоне беременности у больных АС.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать течение АС и исходы беременности при ретроспективном исследовании.

2. Уточнить, как влияет факт установления диагноза АС на планирование материнства.

3. Определить, насколько врачи-ревматологи информированы в вопросах планирования беременности и ведения больных АС на фоне гестации.

4. Проанализировать динамику активности АС и функционального статуса больных на фоне беременности по данным проспективного исследования.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в России в результате ретро- и проспективного исследования изучено течение АС на фоне гестации и определены исходы беременности.

Впервые выявлены признаки, которые наиболее точно отражают воспалительную активность АС на фоне беременности.

Впервые в отечественной практике выявлены факты, оказывающие негативное влияние на планирование беременности при АС.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты доказывают важность планирования беременности у больных АС и необходимость их курирования ревматологом на фоне гестации.

Выявлено, что широко используемые в клинической практике индексы активности BASDAI и функциональной активности BASFI некорректно отражают течение АС на фоне гестации и требуют модификации.

Выявлен дефицит информации о планировании и течении беременности при АС, риске обострения основного заболевания и безопасности лекарственной терапии в период гестации как среди пациенток, так и врачей-ревматологов.

Обоснована необходимость повышения уровня информированности пациенток по вопросам планирования беременности путем создания школ для больных и их родственников, а также повышения уровня компетенции врачей-ревматологов в вопросах планирования, ведения беременности, терапевтических возможностей при гестации у больных АС.

### **Методология и методы исследования**

В диссертационное исследование было включено 878 человек. На выборке из 326 пациенток методом одномоментного анкетирования были изучены исходы беременности при АС, особенности течения заболевания и

назначения лекарственной терапии на фоне гестации в реальной практике. 302 пациентки с АС были одномоментно опрошены с целью уточнения их отношения к материнству после установления диагноза и применению ЛП при планировании беременности и на фоне гестации. Проведен опрос 214 врачей-ревматологов для уточнения степени их информированности в вопросах планирования беременности и ведения больных АС на фоне гестации. Динамика активности АС и функционального статуса на фоне беременности были проанализированы в ходе проспективного наблюдения за 36 женщинами. Проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования. Методы статистической обработки данных включали описательные статистики, сравнительный и корреляционный анализ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Клиническая активность АС увеличивается ко II триместру беременности и остается умеренной и высокой до конца гестации.
2. Активность АС на момент зачатия может определять его активность в течение всей беременности.
3. В III триместре половина женщин с АС испытывает боль в спине механического ритма.
4. Функциональные нарушения увеличиваются со сроком беременности, причем в III триместре это связано как с активностью АС, так и с самой беременностью.
5. Ночная боль в спине, утренняя скованность и энтезиты отражают воспалительную активность АС на фоне беременности.
6. Индексы активности и функциональной недостаточности требуют адаптации для применения их во время беременности у пациенток с АС.

7. Дефицит информации, касающейся планирования и течения беременности при АС, риска обострения заболевания и безопасности терапии при гестации, отмечается как у больных АС, так и у ревматологов.

### **Конкретное участие автора в получении научных результатов**

В соответствии с поставленной целью работы автор изучила и проанализировала отечественную и зарубежную литературу. На основании проведенного анализа были определены и сформулированы задачи, выбраны методы исследования, обоснован объем материала, разработаны анкеты для опроса пациенток с АС и врачей-ревматологов, тематическая карта для проспективной части исследования, электронная база данных. Для выполнения работы автор освоила методику анкетирования, сбора акушерско-гинекологического анамнеза и применила их во время проведения исследования. Диссертант самостоятельно осуществляла клиническое обследование беременных пациенток с АС с использованием международных рекомендаций по оценке активности и функционального статуса больных АС с заполнением первичной медицинской документации и индивидуальных тематических карт. Результаты анкетирования и полученные данные в проспективной части исследования были внесены в электронную базу, обобщены и проанализированы автором. При проведении статистического анализа изучены методы параметрической и непараметрической статистики. Под руководством старшего научного сотрудника лаборатории медико-социальных проблем ревматологии ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой кандидатом физико-математических наук С. И. Глуховой произведена тщательная и корректная статистическая обработка данных с применением программ Statistica 6.0 и 8 SPSS Statistica. По результатам анализа сформулированы выводы, практические рекомендации.

Результаты диссертационного исследования сопоставлены с данными других авторов и представлены в виде обсуждения.

### **Внедрение в практику**

Основные результаты работы, проведенной в рамках научной темы «Эволюция спондилоартритов» (фундаментальная научная тема № 368, регистрационный номер АААА - А - 16 - 11612260101 – 7 УДК 616.72-007.274), внедрены в практику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (директор – профессор, доктор медицинских наук А.М. Ли́ла), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук Г.Т. Су́хих) и ГБУЗ Московской области «Видновский перинатальный центр» (главный врач – кандидат медицинских наук Т.Н. Белоусова). Материалы диссертации используются при чтении лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе пять статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных исследований, и шесть тезисов в материалах российских и международных научных конференций, конгрессов.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Основные положения диссертации были доложены на Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017), VI научно-практической конференции «Нестеровские чтения» (Москва, 2018), конференции молодых ученых, посвященной 60-летию Института ревматологии (Москва, 2018), научно-практической конференции с международным участием «Современная ревматология – эволюция взглядов: pro et contra» (Москва, 2019), XVIII Всероссийской Школе ревматологов им. академика В.А. Насоновой «Секреты ревматологии в практике терапевта» (Москва, 2019), ежегодном Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Амстердам, 2018, Мадрид, 2019),

Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 15.10.2019.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 36 отечественных и 88 зарубежных источника. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами, 21 рисунком и двумя клиническими примерами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

АС — хроническое воспалительное заболевание из группы СпА, характеризующееся поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [34]. Господствовавшее с середины 1950-х годов мнение о том, что АС является мужской болезнью, в настоящее время пересмотрено: к началу XXI в. соотношение мужчин и женщин, страдающих АС, составляло уже два-три к одному, а через 15 лет, по мере совершенствования знаний о СпА и выделения нерентгенологической стадии болезни, этот показатель достигает почти один к одному [34]. АС чаще развивается в 30–40 лет, средний возраст дебюта —  $27,6 \pm 10,6$  года, что совпадает со средним возрастом вступления в брак и рождения первого ребенка в Российской Федерации (27,6 и 26,1 года соответственно) [3,4].

В настоящее время в связи с внедрением в практику новых методов лечения РЗ, улучшением прогноза и качества жизни больных все больше женщин с РЗ задумываются о создании семьи и материнстве [16]. Так, по данным Норвежского медицинского регистра родов (The Medical Birth Registry of Norway), в первом десятилетии XXI в. по сравнению с 70-ми годами XX в. увеличилось количество родов у женщин с воспалительными заболеваниями суставов: 274 и 63 родов в год соответственно, или 0,5 и 0,08% общего числа родов в эти временные интервалы [120]. Из 2736 женщин, родивших в период с 2000 по 2009 г. и страдавших такими воспалительными заболеваниями суставов, как ревматоидный артрит (РА), АС, псориатический артрит (ПсА), ювенильный артрит, 32% составляли пациентки с АС.

Несмотря на очевидную актуальность вопросов взаимовлияния АС и беременности, исходов беременности при АС, особенностей терапии на фоне

гестации, данные литературы, посвященной этим проблемам, крайне скудны и противоречивы. Большинство исследований носят ретроспективный характер, основываются на небольшом числе наблюдений, не включают объективные методы оценки активности АС и функциональных нарушений. Практически во всех работах проанализировано течение беременности у женщин с развернутой стадией АС, при этом исследования выполнены до широкого внедрения в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

### **1.1. Иммунологические аспекты беременности**

По современной классификации иммуноопосредованных болезней, АС относится к группе смешанных аутовоспалительно-аутоиммунных РЗ, ассоциированных с антигенами HLA класса I, в основе патогенеза которых лежит сложное сочетание генетически детерминированных дефектов и дефектов активации врожденного и приобретенного иммунного ответа [19,79]. Ключевыми патогенетическими маркерами и терапевтическими мишенями при АС являются провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкины (ИЛ) 23 и 17 [1]. Нарушение сбалансированного взаимодействия Т-эффекторных клеток (Th1, Th2, Th17) с повышением их активности и Т-регуляторных клеток (T<sub>рег</sub>-клетки), определяющих иммунную толерантность к ауто- и аллоантигенам, проявляется снижением числа и активности последних. Активация созревания недифференцированных Th-клеток до форм Th1 и Th17 происходит под воздействием патологически вырабатываемых ИЛ-12 и ИЛ-23, причем ИЛ-23 стабилизирует фенотип Th17-клеток и индуцирует синтез провоспалительных агентов, включая ИЛ-17, что вызывает разнообразные клинические проявления АС [20].



Существенную роль в функционировании Th17-клеток могут играть и T<sub>рег</sub>-клетки, которые под влиянием провоспалительных цитокинов способны сами трансформироваться в Th17-клетки. Поляризация иммунного ответа в направлении образования субпопуляции Th17-клеток (тип III иммунного ответа) играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе АС. У здоровых женщин при физиологически протекающей беременности T<sub>рег</sub>-клетки преобладают над Th17-клетками. В недавнем исследовании A.S. Figueiredo и A. Schumacher было показано, что смещение иммунного ответа в сторону Th17 коррелирует с преждевременными родами, преэклампсией и другими необъяснимыми причинами привычных потерь беременности [54].

Эволюция взглядов на иммунологические механизмы при беременности прошла путь от иммуносупрессии до иммунотолерантности [29]. И хотя не вызывает сомнений теория, согласно которой иммунная система матери при нормальной беременности сдвигается от потенциально повреждающего Th1-воспалительного ответа в сторону Th2-типа иммунного ответа, появились данные, указывающие на необходимость провоспалительного микроокружения для реализации нормального процесса имплантации и инвазии трофобласта. В случае недостаточной продукции Th1-цитокинов может происходить избыточная инвазия трофобласта, ассоциирующаяся с пузырьным заносом, приращением плаценты и хориокарциномой. При преобладании противовоспалительных Th2-цитокинов наблюдаются тенденции к ранним потерям беременности, недостаточному внедрению трофобласта в материнские сосуды, ассоциации с преэклампсией и задержкой внутриутробного развития плода. Отсутствие оптимального соотношения Th1- и Th2-цитокинов в фетоплацентарной области на ранних сроках гестации приводит и к поздним осложнениям беременности. Сотрудники Йельского университета G. Mor и соавторы выделили варианты иммунного статуса в зависимости от сроков беременности: I триместр — активация Th1-иммунного ответа; II триместр — середина III триместра — Th2-иммунный ответ; конец III триместра и роды — активация Th1-иммунного ответа [82].

Одним из важнейших условий нормального развития беременности является индукция толерантности материнской иммунной системы к плоду. На сегодняшний день накоплено большое количество данных, свидетельствующих о ключевой роли  $T_{\text{рег}}$ -клеток с поверхностным генотипом  $CD4^+CD25^+$  и экспрессией транскрипционного фактора FoxP3, ответственного за их регуляторную активность, в развитии и поддержании иммунной толерантности [28]. Механизм супрессии  $CD4^+CD25^+$ FoxP3  $T_{\text{рег}}$ -клеток обеспечивается предотвращением миграции эффекторных иммунных клеток в орган-мишень и ингибированием их взаимодействия с антигенпрезентирующими клетками. Показано, что при беременности увеличивается количество  $T_{\text{рег}}$ -клеток в периферической крови до 8% и децидуальной ткани до 20% от всех  $CD4^+$  Т-лимфоцитов [29]. У женщин с бесплодием или повторяющимися потерями беременности выявляется пониженное число  $T_{\text{рег}}$ -клеток по сравнению с фертильными беременными и небеременными женщинами.

Количественные и функциональные изменения  $CD4^+CD25^+$   $T_{\text{рег}}$ -клеток были изучены F. Forger и соавторами у 10 пациенток с АС в III триместре беременности и через 8 недель после родов [55]. В исследование было включено 10 беременных с АС (медиана BASDAI в III триместре — 2,2, через 8 недель после родов — 5,5), пять небеременных женщин с АС (медиана BASDAI — 5,1). В группу контроля вошли 14 беременных и четыре небеременных здоровых женщин. У беременных женщин — как больных АС, так и здоровых, относительное число  $CD4^+CD25^+$   $T_{\text{рег}}$ -клеток (медиана — 4,4%, 4,6% соответственно) оказалось выше, чем у небеременных женщин. Однако функциональная активность  $CD4^+CD25^+$   $T_{\text{рег}}$ -клеток при АС была снижена по сравнению со здоровым контролем. У женщин с АС, по сравнению со здоровыми, как в III триместре, так и после родов достоверно ниже была экспрессия транскрипционного фактора FoxP3 и  $CD4^+CD25^+$   $T_{\text{рег}}$ -клетки обладали меньшей способностью подавлять пролиферацию Т-эффекторных клеток и выработку ими ФНО- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$ , что частично может

объяснять персистирование активности заболевания при гестации. Кроме того, T<sub>per</sub>-клетки у беременных с АС секретировали достоверно меньшее количество ИЛ-10 по сравнению со здоровыми беременными.

М. Ostensen и соавторы исследовали цитокиновый профиль у беременных с АС в сравнении с небеременными женщинами с АС и здоровой контрольной группой [88]. Было прослежено 10 беременностей у пациенток с АС, в двух случаях на протяжении всей беременности сохранялась низкая активность заболевания, в восьми — регистрировалась высокая активность АС, причем в четырех случаях было отмечено уменьшение активности АС в III триместре. После родов усиление активности было выявлено у восьми женщин. Уровень растворимых рецепторов ФНО (sTNFR-75) был выше у беременных с АС по сравнению с небеременными пациентками и не отличался от значений у здоровых беременных. В течение беременности концентрация sTNFR-75 у пациенток с АС не изменялась, однако она достоверно снижалась через 6 недель после родов. При этом корреляции между уровнем sTNFR-75 и активностью АС по BASDAI выявлено не было. Концентрация антагониста рецептора ИЛ-1 (IL1Ra) у беременных с АС не отличалась от уровня IL1Ra у небеременных с АС и была ниже, чем у здоровой контрольной группы. Уровень IL1Ra достоверно повышался к III триместру беременности и оставался на этих же значениях до конца наблюдения (24 недели после родов). Связь концентрации IL1Ra с клиническими симптомами и активностью АС по BASDAI не была выявлена. Авторы сделали вывод, что улучшение течения АС в III триместре или послеродовое обострение заболевания нельзя объяснять только динамикой уровня изученных цитокинов.

## **1.2. Анкилозирующий спондилит и фертильность**

Несмотря на дефицит исследований по изучению фертильности при АС, считается, что способность производить жизнеспособное потомство у

этих пациентов сходно с общей популяцией [91]. В 1998 г. было опубликовано ретроспективное исследование, основанное на изучении 939 анкет пациентов с АС из США, Канады и ряда европейских стран [92]. По данным исследования, среднее число беременностей на одну женщину с АС, имевшую хотя бы одну беременность, составило 2,4, что соответствует популяционным данным, причем после дебюта заболевания этот показатель снизился до 1,4. Факторами, снижающими фертильность при АС, помимо высокой активности самого заболевания, может быть и проводимая лекарственная терапия, в которой главное место занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП обратимо влияют на фертильность, подавляя нормальную овуляцию вследствие ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ) и образования простагландинов, вызывая синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула [100,108].

S. Salman и соавторы проанализировали наступление овуляции у 39 женщин, получавших различные НПВП по поводу болей в спине (диклофенак 100 мг, напроксен 1000 мг, эторикоксиб 90 мг) в течение 10 дней с первого дня менструального цикла [100]. У женщин, принимавших НПВП, по сравнению с контрольной группой достоверно чаще выявлялось отсутствие овуляции (причем при приеме диклофенака чаще, чем при приеме других НПВП), а уровень прогестерона к концу терапии был ниже. Кроме того, НПВП могут нарушать функцию ресничек фаллопиевых труб и имплантацию оплодотворенной яйцеклетки. Женщинам с проблемами фертильности рекомендуется перед зачатием временно отменить НПВП, что для пациенток с АС не всегда возможно [16].

### **1.3. Течение и исходы беременности при анкилозирующем спондилите**

Данные литературы о влиянии АС на течение беременности, материнские и неонатальные исходы малочисленны, неоднородны и в ряде

случаев недостаточно убедительны [57]. В части работ выводы делались на основании данных гетерогенной группы больных с различными РЗ, СПА, недифференцированным артритом, а результаты обобщались. Так, в Норвегии была выполнена серия исследований, в которых оценивали исходы беременности при РЗ. J.F. Skomsvoll и соавторы, проанализировав данные норвежского регистра родов с 1967 по 1995 г., пришли к заключению, что у женщин с РЗ ( $n=3403$ ) по сравнению с общей популяцией чаще встречается преэклампсия и выполняется кесарево сечение (КС) [105]. Через 2 года эти же авторы в новой работе подтвердили повышенный риск рецидивов преэклампсии, преждевременных родов, низкой массы тела новорожденных и КС при повторных беременностях у женщин с РЗ при наличии этих осложнений во время первой беременности [104].

В 2011 г. M. Wallenius и соавторы также на основании норвежского регистра родов показали, что первенцы матерей с хроническими артритами чаще при родах в срок имеют меньшую массу тела по сравнению с первенцами здоровых матерей [121]. Кроме того, при РЗ повышен риск преждевременных родов, перинатальной смертности и КС, причем при первых родах до развития заболевания частота этих осложнений беременности такая же, как в общей популяции. В 2016 г. при анализе данных норвежского регистра родов с 1967 по 2009 г. исследователи пришли к выводу, что в настоящее время масса тела новорожденных у матерей с воспалительными заболеваниями суставов не отличается от таковой в общей популяции, однако риск преждевременных родов у этих женщин сохраняется (отношение шансов (ОШ) — 1,3) [120]. Необходимо иметь в виду, что во всех приведенных исследованиях, основанных на данных норвежского регистра родов, группы больных были очень разнородны по диагнозам, а женщины с АС составляли незначительную долю этой выборки.

В единичных работах, посвященных анализу исходов беременности у пациенток с АС, превалирует мнение, что АС не оказывает отрицательного влияния на исходы беременности [91, 92, 95, 109].

В обзоре М. Ostensen впервые были суммированы результаты предыдущих исследований, касавшихся АС и беременности, и указано, что течение беременности у больных АС и здоровых женщин не различается, а роды проходят без осложнений [95]. По данным Н. Timur и соавторов, беременности у 20 пациенток с АС также протекали без осложнений [109].

Самопроизвольный выкидыш — самое частое осложнение гестации в общей популяции, которое встречается в 10–15% всех клинически диагностированных беременностей [29]. По данным М. Ostensen и Н. Ostensen, не более 15% беременностей у больных АС заканчиваются самопроизвольными выкидышами [92].

Частота преждевременных родов (от 22 до 37 полных недель гестации) в общей популяции составляет 5,9–6,6% [25]. В исследовании G.L. Jakobsson и соавторов, основанном на ретроспективном анализе исходов 338 беременностей больных АС и 1082 беременностей здоровых женщин по данным шведских национальных регистров, частота преждевременных родов при АС была достоверно выше по сравнению с группой контроля (9 и 4,9% соответственно, ОШ — 1,9) [65].

В литературе приводятся неоднозначные показатели выполнения КС беременным с АС. В одних исследованиях установлено увеличение частоты КС с 29% [65] до 58% [92], в других отмечено, что КС проводится больным с АС не чаще, чем в общей популяции [90, 93, 95].

Результаты исследования G.L. Jakobsson и соавторов свидетельствуют о том, что экстренное (16,5%) и плановое (9,8%) КС выполнялось женщинам с АС значительно чаще, чем в популяционном контроле (в 6,5 и 6,9% случаев, ОШ — 3 и 1,7 соответственно) [65]. Для части акушеров-гинекологов лишь сам факт наличия у пациентки с АС сакроилиита (СИ) — вне зависимости от его стадии и, самое главное, активности — является причиной для проведения оперативных родов. Между тем основными показаниями к КС, связанными с АС, считаются неконтролируемая активность АС с поражением внутренних органов, нарушение

функции тазобедренных суставов (ТБС) (при активном коксите, асептическом некрозе).

Вопрос влияния АС на неонатальные исходы изучен недостаточно. Сведения о взаимосвязи активности АС, терапии во время беременности и неонатальных исходах противоречивы. В большинстве работ показано, что дети у матерей с АС рождаются с нормальной массой тела (в среднем от 3130 до 3551 г) на сроке беременности от 38 недель [91, 92, 93, 95].

Единичные работы свидетельствуют о том, что новорожденные от матерей с АС чаще имеют более низкую массу тела для своего гестационного возраста (3,1%) по сравнению с популяционным контролем (1,5%, ОШ — 2,1), на что может влиять как активность заболевания, так и интенсивность проводимой во время беременности терапии [65].

#### **1.4. Течение анкилозирующего спондилита на фоне беременности**

Данные литературы о влиянии беременности на течение АС противоречивы. Исследования чаще содержат ретроспективный анализ, проспективные работы включают небольшое число пациенток, не учитывают стадию и длительность АС, в единичных исследованиях используются объективные методы оценки активности и функциональных нарушений, оценивается связь клинических проявлений с лабораторной активностью и терапией. В настоящее время преобладает мнение, что активность АС, главным образом за счет боли в спине, персистирует или увеличивается во II триместре, также усиливаются функциональные нарушения [59, 76, 90, 91, 95].

Однако, учитывая возможное присоединение во второй половине беременности боли в нижней части спины, связанной как с гормональным влиянием (повышение уровня релаксина способствует слабости связочного аппарата), так и с изменением осанки и смещением центра тяжести,

необходимо четко дифференцировать характер боли для правильного определения активности АС, что особенно важно в III триместре, когда терапевтические возможности ограничены [90].

Одна из первых работ, посвященных беременности при АС, вышла в 1982 г. и содержала данные о 87 беременностях у 50 больных АС [93]. Ремиссия АС отмечалась в 21% случаев, усиление симптомов — в 24%, а отсутствие динамики состояния — в 55%. Авторы сделали заключение, что беременность чаще не влияет на течение АС. Через 10 лет, обобщив результаты предыдущих ретроспективных и проспективных исследований, М. Ostensen [95] пришла к выводу, что беременность в основном ухудшает или не изменяет активность АС: у 80% женщин выраженность симптомов усиливалась или оставалась без изменений. У 20% пациенток с улучшением состояния на фоне беременности имелись периферический артрит или псориаз, что подтвердило полученные ранее данные об уменьшении активности АС у беременных с этими внеаксиальными и внескелетными проявлениями [91]. В следующем крупном ретроспективном исследовании эти же авторы показали, что доля женщин с усилением, уменьшением или отсутствием изменения активности АС при беременности практически не различалась (34, 32 и 34% соответственно), а уменьшение активности АС коррелировало с наличием артрита [92]. К сожалению, в этой работе не представлена динамика отдельных симптомов АС.

Несмотря на небольшое число пациенток (9 женщин, 10 беременностей), представляет интерес проспективное исследование, выполненное в университете Берна [90]. Для оценки активности АС использовались индекс BASDAI, шкалы оценки уровня ночной боли и общей оценки состояния здоровья пациента. Лабораторная активность определялась по уровню С-реактивного белка (СРБ). Средний возраст пациенток составил 31 год, продолжительность болезни — 9 лет. В одном наблюдении на сроке 24 недели родился мертвый ребенок (причина не установлена), 10 беременностей закончились родами в среднем на 39-й неделе (средняя



масса тела новорожденных — 3130 г). У двух женщин на протяжении всей беременности сохранялась низкая активность АС, у восьми она увеличилась во II триместре и уменьшилась в III триместре. Уровни боли в спине и утренней скованности (2-й и 5-й вопросы BASDAI), общая оценка состояния здоровья пациентом были достоверно выше во II триместре. Средний уровень утренней скованности в III триместре был равен нулю. Ночная боль на протяжении беременности присутствовала эпизодически. Повышенный уровень СРБ был выявлен лишь у трех беременных с высокой активностью АС. Авторы делают вывод о волнообразном течении АС при гестации с усилением активности во II триместре, активность болезни в I триместре рассматривается как предиктор персистирования активности в течение всей беременности. Поскольку BASDAI показал высокую и умеренную корреляцию с клиническими проявлениями АС, он был рекомендован для оценки активности у таких больных во время беременности. Кроме того, авторы обращают внимание на трудность проведения дифференциальной диагностики характера боли в спине в III триместре беременности, когда такие маркеры воспаления, как СРБ и утренняя скованность, отсутствуют.

Похожие результаты были получены К. Ursin и соавторами, проанализировавшими течение 181 беременности у женщин с аксСпА с 2006 по 2016 г. (данные норвежского национального регистра RevNatus) [112, 113].

Наблюдалась четкая тенденция к повышению активности по BASDAI во II триместре по сравнению с I триместром и через 6 недель после родов (4, 3,4 и 3,5, соответственно,  $p=0,005$ ). Функциональный статус ухудшался к III триместру, BASFI в III триместре был выше, чем после родов (3,6 и 2,6 соответственно,  $p<0,001$ ).

Другие тенденции в активности АС на фоне гестации выявлены N.L. Lui и соавторами: 18 (51%) из 35 пациенток отмечали усиление боли в спине, причем преимущественно в I триместре [71]. Наряду с этим боль усиливалась значительно сильнее, чем скованность. В III триместре как

здоровые женщины контрольной группы, так и пациентки с АС указали на повышение интенсивности боли, имевшей, наиболее вероятно, механический генез. При использовании интегрального индекса ASDAS, считающегося в настоящее время наиболее объективным, у 70% из 20 беременных активность АС уменьшалась в течение гестации и у 30% оставалась неизменной [109]. Безусловно, такие противоречивые данные требуют дальнейших проспективных наблюдений для уточнения влияния беременности на симптомы АС и определения предикторов различных вариантов течения заболевания во время гестации.

Вопрос наличия послеродового обострения также остается спорным. Данные литературы по частоте и срокам послеродового обострения АС разнятся: от 30 до 90% пациенток отмечают ухудшение самочувствия, связанного с АС в течение первых 3–6 месяцев после родоразрешения [92, 93, 95, 109].

На сегодняшний день отсутствует теоретическое обоснование послеродового обострения при АС, также неясны его предикторы и связь с лактацией. Лишь в одной работе 1998 г. показана связь обострения АС после родов и активности заболевания на момент зачатия [92]. Авторы других работ не выявили послеродового усиления симптомов АС, активность заболевания и интенсивность боли в течение года после родов вернулись к уровням до зачатия [71, 112].

### **1.5. Общие принципы назначения лекарственных препаратов при беременности**

Терапия АС при беременности по-прежнему является одной из основных проблем для ревматологов. Влияние лекарственных препаратов (ЛП) на течение и исход беременности недостаточно изучено, а данные об эмбриофетотоксичности, функциональном тератогенном эффекте и

отсроченном действии на здоровье ребенка ряда ЛП противоречивы. Это обусловлено несколькими причинами [31]. В частности, информация о безопасности ЛП в период беременности ограничивается данными предрегистрационных доклинических исследований, которые могут использоваться лишь для прогнозирования возможного риска у человека и при этом давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. Беременных по этическим соображениям не включают в программу предрегистрационных исследований. Кроме того, изменения при беременности уровня стероидных гормонов, влияющих на активность печеночных ферментов, появление плацентарного круга кровообращения могут оказывать влияние на фармакокинетику ЛП, приводя к ослаблению или усилению их эффекта. В настоящее время изучение безопасности ЛП при беременности является одним из приоритетных направлений как клинической фармакологии, так и фармаконадзора.

Отсутствие убедительных доказательств безопасности ряда ЛП при планировании беременности и на разных ее сроках, недостаточная информированность врачей, а также традиционное представление о несовместимости ЛП и гестации, подчас основанное на стандартной фразе в инструкции о том, что прием препарата возможен, если «польза для матери превышает риск для плода» [31], приводят к необоснованным отменам лекарственной терапии у беременных и делают ее назначение сложным решением как для врачей, так и для пациенток. Т. Haroun и соавторы в результате анкетирования 250 женщин с суставным синдромом установили, что около 50% из них отменили прием ЛП при беременности самостоятельно или по рекомендации врача, при этом некоторые беременные продолжали страдать от активности заболевания [60]. По данным S. Panchal и соавторов, в Великобритании менее 2/3 ревматологов рекомендуют женщинам с различными РЗ во время беременности продолжать прием ЛП, в том числе сульфасалазина (СУЛЬФ), терапию которым не отменяют лишь 59% врачей [97].

Наиболее интересным представляется исследование R.J. Desai и соавторов, проанализировавших тенденции в назначении ЛП за 3 месяца до зачатия и в течение беременности пациенткам с различными РЗ в США за 12-летний период, начиная с 2001 г. [48]. Больные с АС и ПсА были объединены в одну группу и составили 14% общей когорты пациенток ( $n=363$ ). Наиболее часто за 3 месяца до зачатия им назначали глюкокортикоиды (ГК) — 73% и этанерцепт (ЭТЦ) — 16%. На протяжении беременности число женщин, продолжавших терапию, значительно уменьшилось. ГК использовали в I триместре 11,6% пациенток, во II — 8,8%, в III — 2,2%, ЭТЦ — 5,2, 5,5 и 1,9% соответственно. СУЛЬФ принимали лишь 1,7% женщин до беременности и 0,6% в III триместре. Адалimumаб (АДА) также назначали в единичных случаях. Метотрексат (МТ), азатиоприн, инфликсимаб (ИНФ) не использовались. 61% женщин с АС или ПсА, включенных в исследование, не продолжили терапию основного заболевания при наступлении беременности. В общей группе женщин с различными РЗ с 2001 по 2012 г. отмечалась тенденция к снижению назначений ГК при беременности с 54 до 42%, базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) — с 15 до 8% и увеличению назначений ГИБП с 5,1 до 17%. К сожалению, данные об НПВП в исследовании отсутствуют.

Традиционно (с 1979 г.) риск использования ЛП при беременности определяли в соответствии с классификацией, разработанной американским Агентством по контролю и безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA). Классификация предусматривает пять категорий риска, основанных на данных исследований на животных и у человека [15, 111].

На практике обычно используют упрощенную трактовку классификации FDA: А — риск отсутствует, В — нет доказательств риска, С — риск не исключен, D — риск доказан, Х — противопоказано при беременности [31]. Однако в декабре 2014 г. FDA, учитывая слишком

схематичный характер пятибуквенной системы, опубликовало новые требования к содержанию разделов 8.1 (беременность), 8.2 (лактация) и 8.3 (репродуктивное здоровье) инструкции по медицинскому применению ЛП [111]. С 30 июня 2015 г. производитель обязан указывать в инструкции обобщение всей имеющейся информации о клинических исследованиях, оценках риска и данных регистров беременностей [111].

Принципы назначения ЛП беременным с РЗ, влияние ЛП на фертильность, исходы беременности, потенциальные мутагенные и тератогенные эффекты ЛП подробно описаны Н.М. Кошелевой [15,16]. Следует уточнить, что нам удалось найти результаты только одного исследования, в котором анализировалась терапия конкретно у беременных с аксСпА [114], однако приведенные ниже данные общей популяции или когорты больных с различными РЗ без конкретизации диагноза могут быть экстраполированы и на пациенток с АС.

НПВП являются препаратами первой линии при лечении АС, их длительный прием патогенетически обоснован и не имеет альтернативы, за исключением терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) и ингибиторами ИЛ-17 (иИЛ-17) [36]. Безусловно, не все беременные или женщины, планирующие беременность, находятся в состоянии ремиссии или низкой активности АС и могут перейти на прием НПВП в режиме «по требованию». Часть больных во время гестации продолжают нуждаться в регулярном приеме НПВП. В работе S. van den Brandt и соавторов, основанной на проспективном наблюдении 61 пациентки с аксСпА, показано, что на момент зачатия НПВП принимали 55,7% женщин, а во время беременности — 68,9% (увеличение потребности в НПВП, вероятно, связано с отменой в ряде случаев терапии ГИБП и повышением активности заболевания на фоне гестации) [114].

Наиболее безопасными НПВП в первых двух триместрах беременности считаются ибупрофен и диклофенак, которые по классификации FDA в этих триместрах беременности относятся к категории В [30]. Однако с 30-й недели

гестации данные препараты, как и все НПВП, следует отменить из-за риска преждевременного закрытия артериального протока, возникновения олигогидрамниона у плода и нарушения функции почек у новорожденного [11]. Возникновение нежелательных реакций связано с подавлением синтеза простагландинов. В артериальном протоке это приводит к сокращению гладкой мускулатуры и прекращению его функции, что, в свою очередь, может вызвать легочную гипертензию у плода или новорожденного.

Учитывая роль простагландинов в имплантации плодного яйца и поддержании перфузии плаценты, дискуссионной остается способность НПВП приводить к прерыванию беременности. В двух когортных популяционных исследованиях 2001 и 2003 гг. была показана связь между приемом НПВП за 30 дней до зачатия и в течение всей беременности со спонтанными выкидышами (анализировались все случаи приема НПВП независимо от диагноза, в одном из этих исследований — в дозе, эквивалентной 400–600 мг ибупрофена), причем связь с неблагоприятным исходом беременности была выше при приеме НПВП в месяц зачатия и длительности лечения более 7 дней [70, 87]. Дозонезависимое влияние различных НПВП на частоту спонтанных абортс было выявлено и в более поздней работе Н.Р. Nakhai-Pour и соавторов: риск спонтанных абортс увеличивался при приеме всех НПВП, в частности при терапии диклофенаком ОШ составило 3,1, ибупрофеном — 2,2, целекоксибом — 2,2 [84].

Обсуждается вопрос о повышенном риске возникновения малых аномалий развития сердца на фоне приема ибупрофена на ранних сроках беременности. В обзоре литературы 2012 г., посвященном безопасности терапии у беременных с различными РЗ, включая АС, указывается, что в двух исследованиях подтвержден риск развития пороков сердца у новорожденных при приеме их матерями в I триместре беременности НПВП. Связь с каким-либо конкретным препаратом из этой группы не выявлена [37]. Также противоречивы данные о риске возникновения гастрошизиса при

приеме ибупрофена на ранних сроках беременности: в одной работе показано четырехкратное повышение риска этой врожденной аномалии [110], в других исследованиях эта связь не подтвердилась [122, 123]. В недавно проведенных в Норвегии когортных исследованиях выявлено, что прием ибупрофена в I триместре беременности ассоциируется с небольшим снижением массы тела новорожденных, а терапия ибупрофеном и диклофенаком во II и III триместрах — с повышенным риском кровотечения в родах и развития астмы у детей в возрасте до 18 месяцев, при этом связь с пороками развития, в том числе сердца, не обнаружена [85, 86].

Тем не менее в обновленных рекомендациях EULAR по применению ЛП при планировании и наступлении беременности и в российских клинических рекомендациях указано, что прием неселективных НПВП при необходимости контролировать активность РЗ возможен при планировании и в I–III триместрах беременности с обязательной их отменой не позднее 32-й недели гестации [16,58].

При приеме этих ЛП в I триместре необходимо соблюдать осторожность. В связи с отсутствием данных о фармакологической безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2 их прием в период планирования беременности и гестации не разрешен. A. Verard и соавторы показали, что на фоне терапии целекоксибом в III триместре беременности риск преждевременных родов повышается более чем в три раза [39].

Таким образом, в настоящее время проблема терапии НПВП у беременных с АС до конца не решена. В частности, требует изучения влияние различных режимов приема (постоянный, по требованию или минимизированный, к которому стремятся многие беременные из-за опасения негативного воздействия препарата на плод) и дозы ЛП как на течение АС при беременности, так и на ее исходы. Кроме того, большая часть пациенток с АС до беременности принимают селективные ЦОГ-2 НПВП, которые еще на этапе планирования беременности необходимо заменить неселективными НПВП. А при проблемах с фертильностью,

учитывая способность НПВП подавлять овуляцию, возможно, потребуется временная отмена любых НПВП перед зачатием [16]. Все это, особенно если до момента зачатия пройдет несколько месяцев, может привести к повышению активности АС еще до наступления беременности.

У больных АС с 32-й недели беременности после отмены НПВП в качестве симптоматической терапии допускается использование парацетамола. Парацетамол как слабый ингибитор ЦОГ не приводит к нежелательным эффектам, характерным для НПВП, включая преждевременное закрытие артериального протока у плода, в связи с чем разрешен к применению на поздних сроках беременности. По классификации FDA во всех триместрах парацетамол относится к категории В, однако при длительном лечении, в том числе в III триместре, отмечено небольшое повышение риска развития астмы у детей (ОШ — 1,13, по данным систематического обзора и метаанализа) [53].

Системное применение ГК у больных АС ввиду их недостаточной эффективности при аксиальной форме рекомендовано лишь при наличии периферического артрита и внескелетных проявлений в виде локальных инъекций [36]. Однако на практике при беременности в связи с ограничением другой терапии (противопоказание к назначению НПВП в эффективных дозах, недостаточный опыт применения ГИБП) ГК включают в схему лечения. ГК короткого действия в низких дозах могут применяться в течение всей беременности, стрессовые дозы ГК при родах рекомендованы пациенткам, длительно получавшим терапию ГК [16,58]. S. van den Brandt и соавторы показали, что на момент зачатия ГК принимали 5 (4,9%) пациенток с аксСпА, а в течение беременности — 15 (24,6%) [114]. ГК были рекомендованы в связи с высокой активностью АС, причем четырем пациенткам ГК были назначены в I триместре беременности, семи — во II триместре, еще четырем — в III триместре. Несмотря на терапию ГК, высокая активность СпА по ASDAS (Me — 3,1) с повышением уровня СРБ сохранялась до конца беременности.



Пациенткам с внеаксиальными проявлениями АС (главным образом периферическим артритом) возможно назначение СУЛЬФ. Препарат является конкурентным ингибитором дигидрофолатредуктазы, а использование во время беременности антагонистов фолиевой кислоты увеличивает риск формирования пороков нервной трубки, сердечно-сосудистых аномалий, орофациальных расщелин и дефектов конечностей [24]. Однако популяционные контролируемые исследования не продемонстрировали значимого увеличения врожденных пороков у детей, матери которых принимали СУЛЬФ во время беременности [15]. При беременности разрешен прием СУЛЬФ во всех триместрах в дозе  $\leq 2$  г в сутки (для предупреждения нейтропении у новорожденного) в сочетании с фолиевой кислотой 5 мг в сутки [16,58].

По данным S. van den Brandt и соавторов, в группе из 61 беременной со СпА 8,2% пациенток принимали СУЛЬФ на момент зачатия, все они продолжили прием препарата в течение беременности [114].

При стойкой высокой активности АС и резистентности к терапии НПВП, СУЛЬФ и внутрисуставным инъекциям ГК показано назначение иФНО- $\alpha$ , которые делят на три структурные категории: 1) моноклональные антитела, состоящие из Fab- и Fc-фрагментов IgG1 —ИНФ, АДА, голимумаб (ГЛМ); 2) пегилированный Fab-фрагмент моноклональных антител — цертолизумаба пэгол (ЦЗП); 3) модифицированный ФНО-рецептор типа II, соединенный с Fc-фрагментом IgG1 — ЭТЦ. Активный трансплацентарный перенос IgG обеспечивается Fc-рецепторами (FcRn) на трофобластах. FcRn начинают экспрессироваться на трофобластах с 14-й недели беременности, в связи с чем в I триместре моноклональные антитела практически не проходят через плацентарный барьер [64]. Лечение ИНФ может быть продолжено до 16-й недели беременности в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [16] и до 20-й недели по рекомендациям EULAR [58], АДА — до 27-й и 20-й недели гестации соответственно, однако в

инструкциях к этим препаратам беременность рассматривается как противопоказание к использованию.

По данным U. Mahadevan и соавторов, изучавших концентрацию различных иФНО- $\alpha$  у 31 беременной с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и их детей, концентрация ИНФ в пупочной вене новорожденного составила 160% таковой в крови матери и продолжала определяться в крови ребенка в течение 2–7 месяцев после рождения, концентрация АДА — 153% и сохранялась на протяжении 11 недель [73]. ЭТЦ в силу своего строения имеет меньшую по сравнению с моноклональными антителами способность к трансплацентарному переносу, его концентрация в пуповинной крови составляет 4–7% таковой в материнской крови [89]. Терапия ЭТЦ возможна до 27-й недели беременности по российским рекомендациям и до 30–32-й недели беременности по рекомендациям EULAR (в инструкции по применению ЭТЦ от 23.12.19г беременность была исключена из противопоказаний к применению).

Если по каким-либо причинам терапия ИНФ, АДА и ЭТЦ продолжается позднее указанных сроков, то вакцинация детей живыми вакцинами должна быть отсрочена до 7-месячного возраста [16, 58]. ЦЗП в связи с отсутствием Fc-фрагмента практически не транспортируется через плацентарный барьер, концентрация в пупочной вене составляет лишь 3,9% его уровня в крови матери. ЦЗП можно применять в течение всей беременности, по классификации FDA препарат относится к категории В [16, 58]. Как указано в инструкции к препарату, его не следует назначать во время беременности, за исключением случаев явной необходимости.

ГЛМ в связи с недостаточностью данных в настоящее время не рекомендован во время беременности [58].

Предполагается, что терапия иФНО- $\alpha$  не влияет на материнские и неонатальные исходы беременности. По данным систематического обзора и метаанализа, проведенного в 2017 г. F. Komaki и соавторами, частота

преждевременных родов, спонтанных аборт и рождения детей с низкой массой тела у женщин, получавших терапию иФНО- $\alpha$  в течение беременности по поводу различных заболеваний, выше, чем в общей популяции, но не отличается от таковой в группе женщин с теми же нозологиями, не использовавших иФНО- $\alpha$  при гестации [68]. Риск врожденных аномалий не был повышен ни в одной из групп.

G. Broms и соавторы на основании датского (2004–2012) и шведского (2006–2012) регистров здравоохранения оценивали риск врожденных аномалий развития у детей, матери которых, страдающие хроническими воспалительными заболеваниями (ВЗК, РА, АС, ПсА, псориаз), в первой половине беременности получали различные иФНО- $\alpha$  [43]. В исследование вошли сведения о 1 272 424 новорожденных, среди них было 21 549 детей от матерей с хроническими воспалительными заболеваниями, не получавших иФНО- $\alpha$  во время гестации, и 683 ребенка, матери которых использовали эту терапию. Имелась тенденция к увеличению частоты врожденных аномалий у младенцев, чьи матери страдали хроническими воспалительными заболеваниями, независимо от терапии иФНО- $\alpha$  (4,8%), по сравнению с общей популяцией (4,2%), и у детей, матери которых использовали иФНО- $\alpha$  (6,3%), по сравнению с детьми, матери которых не получали эти препараты (4,7%), однако различия были статистически недостоверны. Примечательно, что применение иФНО- $\alpha$  на ранних сроках беременности не увеличивает неблагоприятные исходы беременности, что можно было бы предположить, учитывая иммунные изменения при гестации.

Как показала оценка исходов 339 беременностей у пациенток с болезнью Крона и РЗ, включая АС, получавших терапию ЦЗП, риск врожденных аномалий развития (3,5%, без четкого профиля врожденных дефектов) и невынашивания беременности (9,3–15%) был сравним с таковым в общей популяции (3–5 и 6–20% соответственно) [46].

Также не выявлен повышенный риск серьезных инфекционных осложнений у беременных с РА, ПсА, АС, ВЗК (всего 4961 пациентка) на

фоне терапии иФНО- $\alpha$  ( $n=776$ ) по сравнению с женщинами, получавшими терапию ГК ( $n=2598$ ) и БПВП ( $n=1587$ ) [47].

В последнее время в литературе широко обсуждается клинический опыт использования у беременных различных иФНО- $\alpha$  при ПсА, ВЗК, РА с описанием эффективности такой терапии и ее схем. Однако данные литературы, касающиеся пациенток с АС, очень скудные. В цитируемое выше исследование S. van den Brandt и соавторов, которые выявляли факторы риска обострения заболевания при беременности и оценивали эффективность терапии при обострении на фоне гестации, были включены пациентки с аксСпА ( $n=61$ ), 24 из которых в течение 5 месяцев до зачатия получали терапию иФНО- $\alpha$  и отменили эти препараты, как только узнали о беременности («ФНО-позитивные») — 1-я группа [114]. Во 2-ю группу вошли больные, не использовавшие иФНО- $\alpha$  («ФНО-негативные»,  $n=37$ ). На момент зачатия активность АС по ASDAS-СРБ в группах не различались, однако уровень СРБ был выше у «ФНО-позитивных» беременных, у 24,6% всех женщин была высокая активность заболевания (ASDAS-СРБ $>2,1$ ). На фоне беременности обострение заболевания, рассматриваемое как повышение значения ASDAS-СРБ более чем на 0,6 пункта с обязательным увеличением уровня СРБ, было выявлено у 41,7% «ФНО-позитивных» пациенток и чаще наблюдалось во второй половине беременности (в I триместре — у одной, во II триместре — у пяти и в III триместре — у четырех женщин) с максимальным повышением уровня СРБ во II триместре (в среднем через 17 недель после отмены иФНО- $\alpha$ ). Медиана ASDAS-СРБ в 1-й группе в течение беременности варьировала от 2,4 до 2,8. Во 2-й группе обострение АС было отмечено у 13,5% больных, медиана ASDAS-СРБ составляла 2,2–2,7, однако уровень СРБ на протяжении всей беременности был достоверно ниже, чем в 1-й группе (медиана значений СРБ не выходила за пределы нормы). Возобновление или инициация терапии во время гестации потребовалась 15 (62,5%) «ФНО-позитивным» пациенткам: 10 (41,7%) из них назначены иФНО- $\alpha$  (ЦЗП или ЭТЦ), в том числе семи в

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

G. Genest и соавторы проследили 13 беременностей у женщин с РА, ювенильным РА, АС, ПсА, ВЗК, прекративших терапию иФНО- $\alpha$  во время гестации, и 29 беременностей у пациенток с теми же нозологиями, которые получали иФНО- $\alpha$  в течение всей гестации [56]. В 1-й группе обострение заболевания во время беременности или после родов было выявлено в 77% случаев, во 2-й — в 13,7%. Врожденных пороков развития и инфекционных осложнений у детей в обеих группах не зафиксировано. Развитие двух случаев HELLP-синдрома на фоне высокой активности основного заболевания у пациенток 2-й группы, потребовавшее проведения КС, авторы не связывают с продолжающейся терапией.

В заключение необходимо еще раз отметить, что в настоящее время остаются нерешенными некоторые важные вопросы, в ответах на которые остро нуждается практическое здравоохранение:

- уточнение материнских и неонатальных исходов беременности при различных вариантах течения АС и схемах терапии;
- определение маркеров обострения АС на фоне беременности и после родов;
- оптимизация взаимодействия ревматологов, акушеров-гинекологов и неонатологов при ведении беременных с АС.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Общая характеристика исследования**

Работа выполнялась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2016 по 2019 г. в рамках научной темы № 389 «Анкилозирующий спондилит и беременность». Тема утверждена на ученом совете ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 14 февраля 2017 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (председатель — д-р мед. наук Б.С. Белов).

Работа осуществлялась совместно с ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России и ГБУЗ Московской области «Видновский перинатальный центр» в рамках договора о научном сотрудничестве.

Для решения поставленных задач исследование было разделено на две части: одномоментное анкетирование респонденток с АС и практикующих врачей и проспективное наблюдение за пациентками с АС и здоровыми женщинами на фоне гестации.

### **2.2. Материалы и методы I части исследования**

#### **2.2.1. Первый фрагмент исследования**

Для определения исходов беременности при АС, особенностей течения заболевания и назначения лекарственной терапии на фоне гестации в реальной практике было проведено анкетирование пациенток с АС с ноября 2016 г. по сентябрь 2017 г. Из 326 включенных в исследование пациенток 220 (67,5%) заполняли анкету в присутствии врача-исследователя во время

консультативного приема в консультативно-диагностическом центре (заведующая отделением С.Ю. Шкиреева) или во время стационарного лечения в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой. Остальные 106 (32,5%) отвечали на вопросы анкеты самостоятельно на сайте межрегиональной общественной благотворительной организации инвалидов «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева» ([www.bbehtereva.ru](http://www.bbehtereva.ru)).

Исходно разработанная для данной части исследования анкета состояла из 22 вопросов, касающихся возраста респондентки, анамнеза АС, наличия беременностей и их исходов, причин отсутствия беременностей, лекарственной терапии и субъективной оценки самочувствия на фоне последней беременности. Участницы исследования могли выбрать ответ из представленного списка, либо вписать свой вариант ответа. Для определения и устранения неточностей формулировок, улучшения понимания вопросов анкеты пациентками и предотвращения потенциальных ошибок при заполнении анкеты с сентября по ноябрь 2016 г. было проведено тестирование исходного варианта опросника на небольшой выборке женщин с АС ( $n=30$ ), находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При первичном анализе было выявлено, что у пациенток вызвали сложности вопросы со свободным ответом (у большинства (73%) отмечались пропуски), тогда как вопросы с предлагаемыми вариантами ответов не приводили к затруднениям. После исправления и повторного анкетирования 25 женщин с АС анкета была сокращена до 19 вопросов и подготовлена к широкому ее использованию в рамках исследования (Приложение 1).

Критерии включения в исследование:

- диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г., подтвержденный ревматологом;
- возраст на момент анкетирования старше 18 и не более 45 лет;
- добровольное согласие на участие в опросе.

Критерий невключения — отказ пациентки от участия в анкетировании.

**Общая характеристика больных первого фрагмента I части исследования.** Был проведен сравнительный анализ с целью определения сопоставимости по основным характеристикам (возраст, длительность заболевания, срок установления диагноза) респонденток, включенных в исследование в зависимости от способа анкетирования. Результаты анализа не обнаружили статистически значимых различий между группами женщин, которые анкетировались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и на сайте пациентской организации «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева», что позволило объединить их в одну группу для дальнейшего анализа (таблица 1).

**Таблица 1.** Сравнительная оценка двух групп респонденток с АС, принявших участие в анкетировании

Место заполнения анкеты	Возраст в годах, $M \pm \sigma$ (min–max)	Продолжительность АС в месяцах, $M \pm \sigma$ (min–max)	Длительность АС до постановки диагноза в месяцах, $Me$ [25-й; 75-й перцентили]	$p$
НИИР, $n=220$	$32,5 \pm 6$ (18–45)	$120,6 \pm 90,4$ (4–480)	36 [10; 83]	$>0,05$
Сайт, $n=106$	$31,2 \pm 5,4$ (20–44)	$105,1 \pm 63,6$ (3–264)	38 [10; 84]	$>0,05$

Средний возраст 326 женщин, принявших участие в исследовании, составил  $32,1 \pm 5,8$  года, средняя продолжительность болезни с момента появления первых симптомов —  $115,6 \pm 82,8$  месяца, на момент дебюта заболевания средний возраст составлял  $22,5 \pm 6,9$  года. Медиана длительности постановки диагноза АС от момента появления первых симптомов заболевания равнялась 36 месяцам [89, 41]. При этом в 94,5% случаев



диагноз АС впервые установил ревматолог, а в 5,5% — врач другой специальности, с последующим подтверждением диагноза ревматологом.

За ухудшение течения АС при беременности принималось усиление боли в спине, появление и/или рецидивирование артрита, увеита, увеличение степени неприятных ощущений при дотрагивании до каких-либо болезненных областей или давлении на них. За улучшение течения АС — уменьшение этих симптомов.

Под неблагоприятными исходами беременностей понимались случаи неразвивающихся беременностей, самопроизвольных выкидышей без уточнения причин и сроков беременности с целью упрощения ответа на этот вопрос респондентками. Также не конкретизировались причины и сроки выполнения аборта по другим медицинским показаниям.

Преждевременными считались роды, наступившие на сроке от 22 до 37 полных недель гестации при массе плода более 500 г.

### **2.2.2. Второй фрагмент исследования**

С целью уточнения отношения пациенток с АС к материнству после установления диагноза и применению ЛП при планировании беременности и на фоне гестации было проведено одномоментное анкетирование с мая по ноябрь 2018 г.

Опросный лист включал 18 пунктов, касающихся анкетных данных (возраст, образование, семейное положение), длительности АС, паритета беременности и родов, готовности к беременности на фоне заболевания, опыта взаимодействия с ревматологом при планировании беременности и гестации, отношения анкетированной к продолжению терапии АС в эти периоды (Приложение 2). Респондентка могла выбрать ответ из представленных вариантов либо вписать свой вариант ответа.

Из 302 включенных в исследование пациенток 89 (29,5%) заполняли анкету в присутствии врача-исследователя во время консультативного приема в консультативно-диагностическом центре (заведующая С.Ю. Шкиреева) или во время стационарного лечения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Остальные 213 (70,5%) отвечали на вопросы анкеты самостоятельно на сайте межрегиональной общественной благотворительной организации инвалидов «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева». Как и в первом фрагменте I части исследования был проведен сравнительный анализ респонденток, включенных в исследование в зависимости от способа анкетирования. Результаты анализа не выявили статистически значимых различий между женщинами, что позволило объединить данные их анкетирования для последующего общего анализа.

Критерии включения:

- диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г., подтвержденный ревматологом;
- возраст на момент анкетирования старше 18 и не более 45 лет;
- добровольное согласие на участие в опросе.

Критерии невключения — отказ пациентки от участия в анкетировании.

**Общая характеристика больных второго фрагмента I части исследования.** В анкетировании приняли участие 302 женщины, средний возраст составил  $32,4 \pm 6$  года, средняя продолжительность АС с момента появления первых симптомов —  $122,4 \pm 88,8$  месяца. По уровню образования респондентки распределились следующим образом: 224 (74,2%) имели высшее, 68 (22,5%) — среднее специальное и 10 (3,3%) — среднее образование. На момент анкетирования состояли в официальном браке 215 (71,2%) женщин, в гражданском браке — 25 (8,3%), были разведены — 21 (6,9%), никогда не состояли в браке — 41 (13,6%) женщина.

У 214 (70,9%) опрошенных пациенток было всего 492 беременности, из них до дебюта АС — 278 и на фоне болезни — 214. У 78 женщин все

беременности протекали в здоровый период жизни, у 71 — только на фоне АС, у 65 — беременности были как до, так и после развития заболевания. Среднее число беременностей на одну женщину, имевшую беременности в анамнезе, составило  $2,3 \pm 1,4$ , при этом  $1,9 \pm 1,3$  беременностей наступили в здоровый период жизни, а  $1,5 \pm 0,9$  — после дебюта АС. При пересчете на общее количество респонденток, среднее число беременностей у одной женщины составило  $1,6 \pm 1,6$ ; до АС —  $0,9 \pm 1,3$ ; на фоне АС —  $0,7 \pm 0,9$ .

До дебюта АС 258 (92%) беременностей завершились родами, после дебюта АС — 158 (73%). Другие исходы беременности (аборт по желанию женщины или по медицинским показаниям, неблагоприятные исходы беременности) в данном фрагменте исследования не уточнялись.

### 2.2.3. Третий фрагмент исследования

Данный фрагмент работы был основан на анализе данных анкетирования врачей-ревматологов. В анонимном опросе, проводившемся с мая по декабрь 2018 г. во время образовательных мероприятий в разных регионах России, приняло участие 214 врачей-ревматологов, добровольно согласившихся на участие в анкетировании. Анкета включала 20 вопросов, касающихся понимания врачами проблемы взаимовлияния АС и беременности, особенностей ведения родов при АС и показаний к КС, знаний принципов использования лекарственной терапии до и во время беременности, личного опыта наблюдения беременных с АС (Приложение 3).

В анкете были представлены как открытые (собственное мнение респондентов), так и закрытые (с возможностью выбора) варианты ответов, также имелись вопросы, в которых ответы необходимо было распределить в зависимости от их уровня значимости по мнению врача или дать оценку в соответствии с семибалльной шкалой, в которой «1» означало «очень большая значимость», а «7» — «минимальная значимость».

### **Общая характеристика врачей, принявших участие в опросе.**

Средний стаж работы врачей-ревматологов, принявших участие в анкетировании, составил  $13,3 \pm 9,3$  года. В поликлиниках и диагностических центрах на момент анкетирования работали 115 (53,7%) врачей, в стационарах — 93 (43,5%), в учебных и научно-исследовательских учреждениях — 6 (2,8%), при этом 18 (8,4%) специалистов совмещали работу в различных организациях.

## **2.3. Материалы и методы II части исследования**

### **2.3.1. Общая характеристика основной группы**

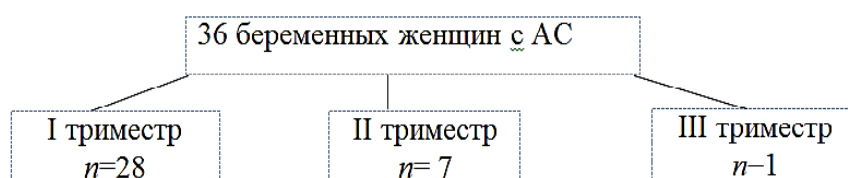
В проспективную часть работы было последовательно включено 36 беременных женщин с диагнозом АС (рисунок 1), установленным в соответствии с модифицированными Нью-йоркскими критериями 1984 г. [116], которые добровольно подписали согласие на наблюдение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой во время беременности и в течение года после родоразрешения. В исследование не включались женщины на сроке гестации более 30 недель.

Средний возраст пациенток составил  $31,6 \pm 4,8$  года, возраст на момент начала заболевания —  $21,8 \pm 10,9$  года, продолжительность болезни —  $134,9 \pm 89,3$  месяца. Диагноз АС устанавливался в среднем через  $71,7 \pm 69,7$  месяца от момента появления первых симптомов. Наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой до включения в исследование в течение  $53,7 \pm 47,1$  месяца.

Набор клинического материала был осуществлен в 2016–2018 гг., завершение исследования — после визита последней пациентки в апреле 2019 г. Больные обследовались стационарно и/или амбулаторно в каждом триместре беременности (на 10–12-й, 20–22-й и 30–32-й неделях гестации соответственно). При необходимости проводились внеплановые визиты.

При каждом визите проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России [8,23,102], при необходимости корректировалась терапия.

Большая часть пациенток ( $n=28$ , 77,8%) была включена в исследование с I триместра гестации.



**Рисунок 1.** Включение в исследование женщин с АС в зависимости от срока гестации

За период наблюдения в 2 (5,6%) случаях гестационный этап наблюдения завершился во II триместре, так как беременности прервались в начале и середине II триместра.

### 2.3.2. Общая характеристика контрольной группы

В исследование для проспективного наблюдения было включено 30 здоровых беременных женщин с отсутствием боли в спине, артритов и каких-либо РЗ в анамнезе (средний возраст —  $28,2 \pm 4,5$  года), которые добровольно подписали согласие на наблюдение в ГБУЗ Московской области «Видновский перинатальный центр» во время беременности. В исследование включались женщины с 10-й недели гестации.

Набор клинического материала был осуществлен в 2018–2019 гг.; завершение исследования — в феврале 2019 г. Больные обследовались амбулаторно в каждом триместре беременности (на 10–12-й, 20–22-й и 30–32-й неделях гестации соответственно). При каждом визите проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование.

### 2.3.3. Клинические методы исследования

Для определения клинической стадии АС, стадии СИ по Келгрону, анализировались последние выполненные перед беременностью рентгенограммы костей таза в прямой проекции (в среднем за  $22,2 \pm 17,9$  месяца), а также (при наличии) рентгенограммы вышележащих отделов позвоночника [67].

Двусторонний СИ II стадии определялся у восьми женщин (22,2%), II–III стадии — у 24 (66,7%), IV стадии — у четырех (11,1%), синдесмофиты в поясничном отделе позвоночника имелись у двух пациенток. Таким образом, у большинства больных имелась развернутая стадия заболевания — у 34 (94,5%), у двух пациенток (5,5%) — поздняя.

Преобладали HLA-B27 позитивные пациентки ( $n=28$ , 77,8%).

В анамнезе боль в спине воспалительного ритма присутствовала у всех включенных в исследование женщин (100%), периферические артриты имелись у 27 (75%), коксит — у 16 (44,4%), энтезиты — у 18 (50%), дактилиты — у пяти (13,8%), псориаз — у одной (2,8%), ВЗК — у одной (2,8%), увеит — у 10 (27,8%). Одна из женщин перенесла тотальное эндопротезирование левого ТБС.

Сопутствующая патология имелась у 25 (69,4%) беременных. Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки — у двух (5,6%), хронический пиелонефрит — у восьми (22,2%), хронический вирусный гепатит С — у одной (2,8%), хронический холецистит — у двух (5,6%), узловой зоб без нарушения функции щитовидной железы — у одной (5,3%), хронический аутоиммунный тиреоидит с медикаментозной компенсацией — у четырех (11,1%), бронхиальная астма — у одной (2,8%), миопия средней степени — у пяти (13,9%), глаукома — у одной (2,8%), пролапс митрального клапана — у двух (5,6%), операции в анамнезе (тонзиллэктомия, лапароскопия

( $n=2$ ), эндопротезирование суставов) — у четырех (11,1%). Одна пациентка имела множественную патологию сердечно-сосудистой системы: врожденный порок сердца (дефект межпредсердной перегородки, операцию ушивания дефекта перенесла в 2001 г.), инфекционный эндокардит в 2002 г., острое нарушение мозгового кровообращения в 2000 г., множественную мутацию в генах факторов свертывания крови. Следует отметить, что при наступлении беременности ни у одной из включенных в исследование женщин значимых клинических проявлений сопутствующих заболеваний выявлено не было.

Клиническое исследование включало сбор жалоб, демографических данных (возраст, пол, семейное положение, дата и возраст начала заболевания, дата установления диагноза АС ревматологом, данные о муже — возраст, сопутствующие заболевания, курение), анамнеза заболевания (длительность воспалительной боли в спине, наличие внескелетных проявлений заболевания, таких как увеит, псориаз и ВЗК, наличие семейного анамнеза АС), акушерско-гинекологического анамнеза, клинических проявлений болезни на момент осмотра и результатов лабораторного обследования. Данные клинического обследования заносятся в специально разработанную тематическую карту.

При оценке исходов беременности к преждевременным родам относились роды, наступившие на сроке от 22 до 37 недель (259 дней), начиная с первого дня последней менструации при нормальном цикле с массой тела плода от 500 до 2500 г [21]. Потерями беременности считались все случаи гестации, 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 [14].

### 2.3.4. Оценка активности заболевания

Для определения активности заболевания в исследовании использовались индексы BASDAI [5,8], ASDAS — скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и ASDAS-СРБ [72]. Расчет данных индексов проводился согласно рекомендациям ASAS [102], интенсивность боли в спине в течение дня и ночная боль в спине оценивались по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), число пораженных периферических суставов подсчитывалось с количеством припухших и болезненных суставов из 44 возможных [102]. Индекс BASDAI на момент зачатия заполнялся ретроспективно при исходном визите.

Для оценки энтезитов использовался счет MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [62]. Дополнительно оценивалась болезненность в месте прикрепления подошвенного апоневроза к пяточному бугру и области большого вертела бедренной кости.

Функциональный статус оценивался с помощью индекса BASFI [44]. Оценка подвижности позвоночника и ТБС проводилась с использованием метрологического индекса BASMI (Bath AS Metrology Index) [66].

Отдельно измерялась экскурсия грудной клетки.

### 2.3.5. Лабораторные методы исследования

Во время каждого визита анализировались результаты общего анализа крови, биохимического анализа крови (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, глюкоза, креатинин, мочевины, общий белок, билирубин и его фракции, липидный профиль), иммунологический анализ крови включал определение уровня высокочувствительного СРБ (мг/л), также оценивали содержание тиреотропного гормона, свободного тироксина



и свободного трийодтиронина в сыворотке крови. Уровень СОЭ определялся методом Вестергрена (мм/ч). Все исследования выполнялись в лабораториях по месту жительства.

### **2.3.6. Инструментальное обследование**

Всем беременным в III триместре проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) ТБС в лаборатории инструментальной диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (заведующий — канд. мед. наук А.В. Волков). Коксит диагностировался при увеличении шеечно-капсулярного расстояния (ШКР) более 7 мм или асимметрии ШКР более 1,5 мм. В I и II триместрах УЗИ ТБС проводилось только при наличии жалоб на боли в области ТБС.

### **2.3.7. Лекарственная терапия на фоне гестации**

При назначении лечения на фоне гестации руководствовались основными принципами, обозначенными в российских клинических рекомендациях по применению лекарственных препаратов у беременных:

1. Спектр применяемых препаратов и их дозировки должны быть необходимыми и достаточными для подавления активности заболевания и обеспечения успешного протекания беременности, родов и послеродового периода.

2. При выборе лекарственного средства учитывалось потенциальное его воздействие на эмбрион, плод и последующее развитие ребенка [16, 58].

**НПВП.** Мониторинг безопасности терапии НПВП проводился согласно российским клиническим рекомендациям «рационального применения НПВП в клинической практике» [12].

Для подсчета суммарной дозы НПВП на каждом визите рассчитывался индекс приема НПВП [50]. Формула расчета индекса НПВП: (эквивалентная доза НПВП) × (дни приема НПВП между двумя визитами) × (количество дней приема в неделю) / (общее количество дней между двумя визитами).

Например: пациентка пришла на второй визит через 3 месяца, принимала 90 мг эторикоксиба в течение 2 месяцев 3–5 дней в неделю. Расчет:  $100 (90 \text{ мг эторикоксиба}) \times 60 (2 \text{ месяца}) \times 4 / 7 (3\text{--}5 \text{ дней в неделю}) / 90 (3 \text{ месяца}) = 38,1$ . Расчет частоты приема НПВП в неделю: каждый день в неделю — 7/7; >5 дней в неделю — 6/7; 3–5 дней в неделю — 4/7; 1–3 дня в неделю — 2/7; <1 дня в неделю — 0,5; не принимал — 0. Расчет эквивалентных доз НПВП, используемых в исследованиях, представлен в таблице 2.

**Таблица 2.** Расчет эквивалентной дозы НПВП

НПВП	Доза, эквивалентная 150 мг диклофенака (100 по шкале эквивалентной дозы НПВП)
Диклофенак	150 мг
Напроксен	1000 мг
Ацеклофенак	200 мг
Целекоксиб	400 мг
Этодолак	600 мг
Эторикоксиб	90 мг
Ибупрофен	2400 мг
Индометацин	150 мг
Кетопрофен	200 мг
Мелоксикам	15 мг
Нимесулид	200 мг
Пироксикам	20 мг
Теноксикам	20 мг

За полгода до беременности НПВП принимали 26 (72,3%) женщин из 36, из них 11 (42,3%) — эторикоксиб 60 и 90 мг в сутки, также 11 (42,3%) — нимесулид в суточной дозе 100 и 200 мг. Две пациентки (7,7%) принимали

мелоксикам в дозе 7,5 и 15 мг в сутки и две женщины (7,7%) — ибупрофен в дозе 400 и 800 мг в сутки. Продолжили прием НПВП в момент зачатия — пять пациенток (19,2%) (из них три пациентки — эторикокиб 90 мг в сутки, одна — диклофенак 200 мг в сутки, одна — нимесулид в суточной дозе 100 мг), при этом 21 (80,7%) женщина с АС отменила их за  $2,3 \pm 1,7$  месяца до наступления беременности, две из которых по рекомендации врача, остальные — самостоятельно в связи с планируемой беременностью. Индекс приема НПВП до беременности представлен в таблице 3.

**Таблица 3.** Терапия НПВП до наступления беременности

Период приема препаратов	Индекс приема НПВП
За 6 месяцев до беременности	$53,4 \pm 29,1$
За 3 месяца до беременности	$49,1 \pm 27,9$
Месяц зачатия	$30,2 \pm 20$

**БПВП.** За полгода до беременности девять пациенток (25%), у которых в анамнезе были артриты, принимали СУЛЬФ в дозе 2 г в сутки, за 3 месяца и в месяц зачатия — восемь (22,2%) и три пациентки (8,3%) соответственно. Отменили СУЛЬФ шесть больных (66,7%), в среднем за  $1,7 \pm 1,5$  месяца до зачатия, из них одна пациентка по причине неэффективности препарата, одна — по рекомендации врача, две — в связи с планируемой беременностью и три — самостоятельно в связи с улучшением состояния.

До беременности принимали МТ две женщины с АС (5,6%), с отменой лечения за 3 месяца до наступления беременности в связи с планированием беременности.

**ГИБП.** До беременности ГИБП получали 11 (30,6%) женщин с АС: ИНФ — три пациентки (8,3%), АДА — пять (13,9%), ЭТЦ — одна (2,8%), ГЛМ — одна женщина (2,8%). В связи с планируемой беременностью три пациентки (12,5%) самостоятельно отменили ГИБП в среднем за  $3 \pm 1,7$  месяца. В месяц зачатия продолжали лечение иФНО- $\alpha$  восемь женщин

(22,2%), из них АДА принимали три пациентки, ИНФ — три, ГЛМ — одна, ЭТЦ — одна. При этом четыре женщины (11,1%) самостоятельно отменили ГИБП сразу на первом месяце беременности, остальные четыре (11,1%) продолжили введение препаратов в течение беременности.

### 2.3.8. Акушерский и гинекологический анамнез обследованных больных

Первобеременными были 15 (41,6%) женщин с АС, повторнобеременными — 21 (58,3%) (таблица 4). Первые роды ожидалось у 20 (55,5%) включенных в исследование, вторые и третьи роды — у 16 (44,4%). Планировали данную беременность 25 (69,4%) женщин, из них только две консультировались с ревматологом по вопросам предстоящей беременности.

В анализируемой группе у четырех опрошенных было выполнено девять попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (все на фоне АС): пять нерезультативных (у одной респондентки) и четыре (три из которых данная беременность) — с формированием плода.

**Таблица 4.** Исходы беременностей у 36 респонденток с 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
- КС	0	0	4	26,7	>0,05
Аборты:					
- по желанию женщины	4	28,6	6	23,1	>0,05
- по медицинским показаниям	2	14,3	4	15,4	>0,05
Неблагоприятные исходы беременности	0	0	1	3,8	<0,05

Средний возраст заключения брака составил  $23,9 \pm 6,7$  года, возраст начала половой жизни —  $18,2 \pm 2,2$  года. Большинство женщин (86,2%) состояли в первом браке, остальные 13,8% — во втором.

Гинекологический анамнез не имел особенностей. Более чем у 30% больных в анамнезе гинекологом была диагностирована эрозия шейки матки ( $n=13$ , 36,1%). Наблюдались три беременности, наступившие в результате процедуры ЭКО, такому же числу женщин ранее производилась гормональная стимуляция гиперовуляции, но без последующей подсадки эмбриона.

#### 2.4. Статистическая обработка данных

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. При сравнении средних значений количественного нормально распределенного признака в группах, число которых больше двух, использовался параметрический однофакторный анализ вариаций (ANOVA). В том случае, когда распределение признака было отлично от нормального, использовался непараметрический анализ по Краскелу — Уоллесу.

Выявление зависимостей между переменными проводилось путем вычисления значимых коэффициентов корреляции. Анализ связи между несколькими независимыми переменными и зависимой переменной проводился с помощью пошаговой множественной регрессии. Анализ взаимосвязи между двумя качественными показателями проводился с

помощью  $\chi$ -квадрата Пирсона, коэффициента корреляции по Спирмену. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Данные представлены в виде среднего (M) стандартного отклонения либо медианы (Me) [25; 75 перцентилей]. На графиках форест-плот представлены данные, выраженные ОШ с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Отношение шансов рассчитывалось по сравнению с I триместром беременности. Если ДИ включал единицу, данные статистически значимо не различались.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. I часть исследования

#### 3.1.1. Причины отсутствия беременности при анкилозирующем спондилите и лекарственная терапия анкилозирующего спондилита во время гестации в реальной клинической практике

Среди 326 опрошенных женщин у 132 (40,5%) беременностей не было. Причины отсутствия беременностей распределились следующим образом:

1. Неготовность к беременности на фоне АС у 58 женщин (43,94%), обусловленная:

- боязнью возможного тератогенного эффекта принимаемых лекарственных препаратов — 18%,
- опасением, что ребенок унаследует АС — 3,04%,
- предостережением лечащего врача — 8%,
- комбинациями вышеназванных причин — 14,9%.

2. Немедицинские (социально-бытовые и семейные причины, в том числе нежелание супругов иметь детей) у 63 женщин (47,73%).

3. Бесплодие у 11 (8,33%) — женское в семи случаях (5,3%) и мужское в четырех (3,03%).

194 (59,5%) опрошенные женщины (средний возраст  $34,1 \pm 5,4$  года) имели от одной до восьми беременностей (всего 396 беременностей), из них до дебюта АС — 185 и на фоне болезни — 211. У 62 женщин все беременности были в здоровый период жизни, т.е. до развития АС, у 92 — на фоне АС, а у 40 — часть беременностей была до АС и часть — после дебюта АС. У 14 респонденток было выполнено 30 попыток ЭКО на фоне АС: 24 нерезультативных (из них пять — у одной респондентки, по четыре — у

двух, три — у одной, у остальных беременных по одной) и шесть — с формированием плода по одной беременности.

Исходы беременностей до и после дебюта АС представлены в таблицах 5, 6, из которых следует, что на фоне болезни по сравнению со здоровым периодом жизни достоверно реже беременность прерывалась по желанию женщины и, как следствие, большее количество беременностей завершились родами. Естественное родоразрешение было чаще у женщин до развития болезни (76%), тогда как на фоне АС достоверно выше частота КС ( $p < 0,05$ ). Частота неблагоприятных исходов беременностей и неонатальные исходы не отличались до дебюта АС и на фоне заболевания.

**Таблица 5.** Исходы беременностей у 194 респонденток с АС

Исходы беременности	Количество беременностей ( $n = 396$ )				$p$
	до дебюта АС, $n=185$		на фоне АС, $n=211$		
	$n$	%	$n$	%	
Роды:	100	54	143	67,8	0,004
- естественные	76	76 (от родов)	78	54,5 (от родов)	0,0005
- КС	24	24 (от родов)	65	45,5 (от родов)	0,0008
Аборт по желанию женщины	61	33	30	14,2	0,0000
Неблагоприятные материнские исходы беременности	24	13	38	18	0,17

**Таблица 6.** Параметры новорожденных у 194 респонденток с АС

Параметры новорожденного	Количество беременностей ( $n = 396$ )		$p$
	до дебюта АС, $n=185$	на фоне АС, $n=211$	
Масса, г [Me±IQR]	3240 [3050; 3600]	3260 [2950; 3600]	0,3
Рост, см [Me±IQR]	52 [51; 53]	51 [50; 52]	0,02
Оценка по шкале Апгар на 1 мин [Me ±IQR]	8 [7; 8]	8 [7; 8]	0,8

Отдельно были проанализированы исходы беременностей у 40 женщин, которые были беременны до начала и на фоне АС (таблица 7). У



них сохранились все тенденции, присущие полной группе респонденток, однако преобладание родоразрешения путем КС на фоне АС не достигло статистической значимости.

**Таблица 7.** Исходы беременностей до дебюта и на фоне АС ( $n=40$ )

Исходы беременностей	Общее количество беременностей, $n=136$				$p$
	до дебюта АС, $n=75$		на фоне АС, $n=61$		
	$n$	%	$n$	%	
Роды:	32	42,6	38	62,3	0,02
- естественные	21	65,6 (от общего количества родов)	16	42 (от общего количества родов)	
- КС	11	34,4 (от общего количества родов)	22	58 (от общего количества родов)	
Аборты по желанию женщины	33	44	13	21,3	0,004
Неблагоприятные исходы	10	13,3	10	16,4	0,7

Новорожденные, родившиеся у матерей с АС, не отличались по массе тела ( $3228,3 \pm 566$  г) и оценке по шкале Апгар на 1-й минуте жизни ( $7,68 \pm 0,9$  баллов) от детей, родившихся у матерей до дебюта АС ( $3315,6 \pm 443,9$  г,  $7,62 \pm 1,4$  баллов соответственно,  $p < 0,05$ ). Из общего числа беременностей ( $n=136$ ) патология плода или новорожденного была у шести родившихся детей: задержка внутриутробного развития — у двух, хроническая гипоксия плода — у одного, внутриутробная пневмония — у одного, поликистоз почек и расщелина неба — у одного, дисплазия ТБС — у одного. Один новорожденный в группе матерей до дебюта АС родился с асфиксией, оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни — 0 баллов, тромбозом сосудов пуповины. Из других важных патологий плода и новорожденного в группе респонденток до дебюта АС отмечены: гидроцефалия, хроническая гипоксия плода, ядерная желтуха новорожденного — по одному случаю.

Течение АС при беременности было проанализировано на фоне последней гестации у женщин, которые имели беременности, закончившиеся

родами не ранее 2015 г. В анализ вошли 86 беременностей, все беременности были одноплодными. Одна из беременностей наступила путем ЭКО. Из 86 женщин 35 были первобеременными, 51 — повторобеременными. У 14 женщин в анамнезе были неблагоприятные исходы беременности (в том числе на фоне АС у девяти женщин). Медиана срока родоразрешения составила 39 недель [38; 40]. Преждевременные роды были у 13 (15,1%) пациенток (двое на сроке 32 недели, 11 — на сроке 36–37 недель). Средний вес новорожденных —  $3241,1 \pm 484,6$  г, средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни —  $7,6 \pm 1,1$  балла, значимая патология плода и новорожденного включала в себя задержку внутриутробного развития в двух случаях, хроническую гипоксию плода, внутриутробную пневмонию и дисплазию ТБС — по одному случаю.

На протяжении всей беременности по сравнению с предшествующими 3 месяцами до ее наступления ухудшение самочувствия отмечалось у трех женщин (3,5%), у 13 опрошенных (15,1%) оно оставалось без изменений, а улучшение состояния сохранялось у девяти беременных (10,4%).

У 61 (71%) респондентки было выявлено волнообразное изменение активности АС. Оценка течения АС в различные периоды гестации представлена в таблице 8.

**Таблица 8.** Течение АС во время беременности

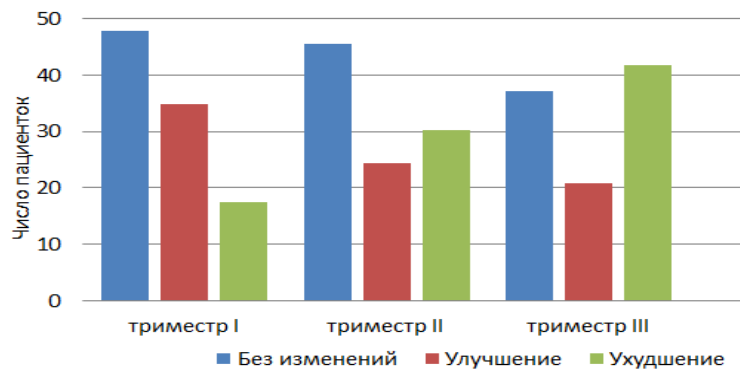
Триместр	Улучшение, $n=42$ (48,8%)	Ухудшение, $n=58$ (67,4%)	$p$
I	30 (34,8%)	15 (17,4%)	$>0,05$
II	21 (24,4%)	26 (30,2%)	$>0,05$
III	18 (20,9%)	36 (41,8%)	$<0,05$

Ухудшение самочувствия хотя бы в одном из триместров отметили 58 женщин (67,4%), при этом имелась тенденция к увеличению числа беременных с усилением симптомов АС в III триместре.

Ухудшение самочувствия в I триместре выразилось в усилении боли в спине у 10 респонденток (66,7%), усилением или рецидивом артритов у

четырёх (26,7%) и увеитов — у одной (6,7%). Во II триместре у 26 женщин, указавших на ухудшение состояния, усиление болей в спине отмечалось у 22 (84,6%), артриты — у пяти (19,2%), увеит — у четырёх (15,4%). Из 36 человек, у которых было ухудшение в III триместре, усиление болей в спине отмечалось у 26 (72,2%), артриты — у 11 (30,6%) и увеит — у шести (16,7%).

Улучшение самочувствия чаще наблюдалось в I триместре беременности по сравнению с другими периодами гестации. Динамика течения АС по триместрам беременности представлена на рисунке 2.



**Рисунок 2.** Динамика оценки пациентками своего самочувствия по триместрам беременности

Нами не выявлено различий в оценке состояния новорожденных по шкале Апгар и их массе тела между женщинами с ухудшением самочувствия во время беременности и без него ( $3218,3 \pm 510,3$  г и  $3360,6 \pm 413,9$  г,  $7,8 \pm 0,3$  балла и  $7,7 \pm 0,3$  балла соответственно,  $p > 0,05$ ).

У двух женщин впервые симптомы АС появились в III триместре беременности:

1. Респондентка И., в анамнезе две беременности, завершившиеся родами. В III триместре второй беременности впервые развились энтезиты, олигоартрит, затем присоединилась боль в нижней части спины (диагноз АС установлен через 17 месяцев от дебюта), во время беременности ЛП не принимала. Родоразрешение — на 38-й неделе (КС), вес ребенка — 2820 г,

рост — 46 см, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни — 8/9 баллов, лактация продолжалась в течение 4 месяцев.

2. Респондентка В., в анамнезе семь беременностей, завершившихся родами в четырех случаях и абортами по желанию женщины — в трех. В III триместре седьмой беременности впервые развились олигоартрит и боль в нижней части спины (диагноз АС установлен через 4 месяца от дебюта), во время беременности ЛП не принимала. Родоразрешение — на 38-й неделе (КС), вес ребенка — 3850 г, рост — 54 см, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни — 8/9 баллов, лактация — в течение 1,5 месяца.

Грудное вскармливание от 0,5 до 32 месяцев (медиана длительности лактации — 6 месяцев) поддерживали 77 (89,53%) из 86 респонденток.

Усиление симптомов АС в течение года после родов (через 0,5–48 недель) отметили 57 (66,3%) женщин (медиана — 4 недели). Клинические признаки обострения АС включали усиление боли в спине у 43 (50%), артриты у 19 (22,1%), увеит у 3 (3,5%), другие проявления — у 17 (19,7%) опрошенных. У 45 (52,3%) респонденток обострение АС наблюдалось на фоне лактации, из них большинству ( $n=29$ , 64,4%) пришлось прекратить грудное вскармливание.

Данные о лекарственной терапии на фоне беременности представлены в таблице 9.

**НПВП.** В зависимости от режима приема НПВП больные были разделены на две группы (таблица 10): прием по требованию (группа 1) и постоянный прием (группа 2). Частота приема НПВП в I и II триместрах беременности не менялась. В III триместре (до 32-й недели гестации) постоянно принимали НПВП две женщины (25%), по требованию — шесть женщин (75%). III триместр не анализировали из-за отмены НПВП в связи с противопоказанием к их приему после 32-й недели гестации.

**Таблица 9.** Лекарственная терапия до беременности, во время гестации и после родов

Препарат	3 месяца до зачатия, <i>n</i> (%)	На момент зачатия, <i>n</i> (%)	Триместр, <i>n</i> (%)			После родов, <i>n</i> (%)	<i>p</i>
			I	II	III		
НПВП	55 (63,9)	32 (37,2)	22 (25,58)	30 (34,8)	8 (9,3)	50 (58,1)	<0,05 <sup>1</sup>
- постоянный прием	23 (41,8)	12 (37,5)	11 (50)	12 (40)	2 (25)	32 (64)	
- по требованию	32 (58,2)	20 (62,5)	11 (50)	18 (60)	6 (75)	18 (36)	
ГК [доза]	6 (6,97) [5 (5; 15)]	8 (9,3) [5 (5; 30)]	14 (16,27) [5 (5; 15)]	18 (20,9) [5 (5; 15)]	19 (22,09) [5 (1,5; 5)]	16 (18,6) [5 (5; 20)]	нр
СУЛЬФ	14 (16,2)	7 (8,13)	2 (2,3)	3 (3,48)	3 (3,48)	13 (15,1)	
МТ	2 (2,3)	1 (1,16)	1 (1,16)	1 (1,16)	0	2 (2,3)	
ГИБТ	11 (12,79)	6 (6,97)	2 (2,3)	2 (2,3%)	0	11 (12,8)	
ИНФ	2 (2,3)	1 (1,16)	0	0	0	2 (2,3)	
АДА	5 (5,8)	4 (4,65)	2 (2,3)	0	0	5 (5,8)	
ЭТЦ	5 (5,8)	1 (1,16)	0	1 (1,16)	0	2 (2,3)	
ГЛМ	0	0	0	0	0	2 (2,3)	
ЦЗП	0	0	0	0	0	2 (2,3)	

Примечание: <sup>1</sup> — до зачатия, до I, II и III триместра; нр — нет различий.

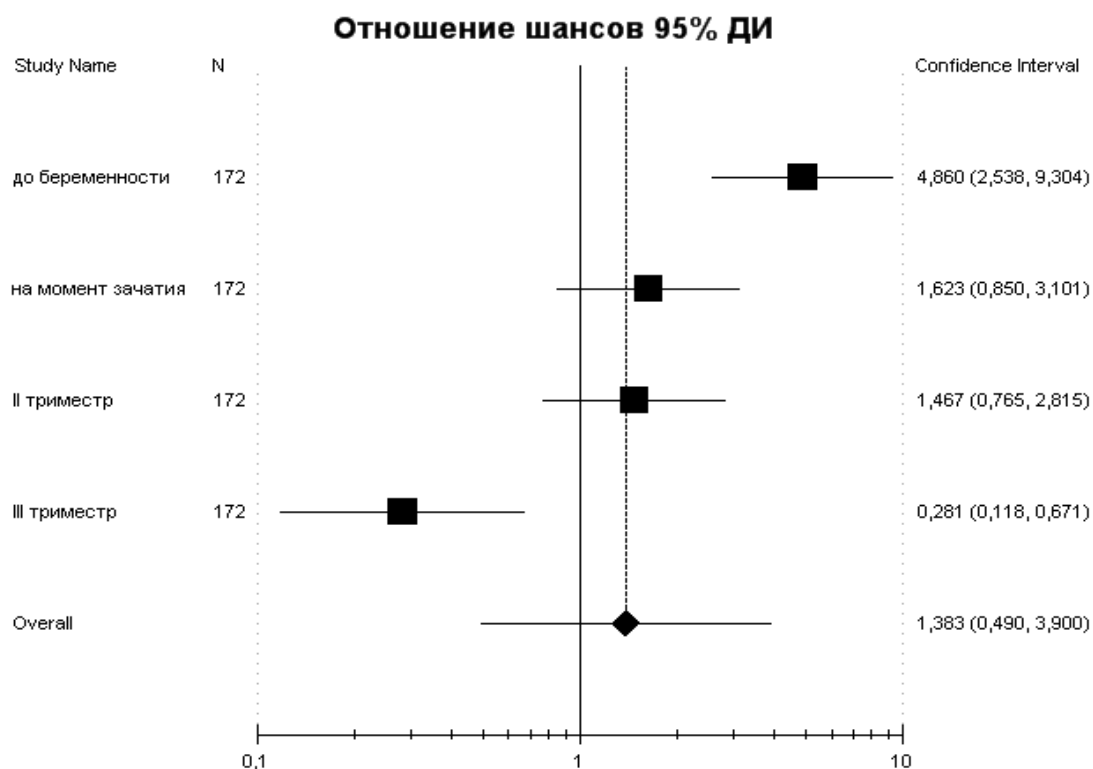
**Таблица 10.** Режимы приема НПВП до и во время беременности

Группа	3 месяца до беременности, <i>n</i>	Месяц зачатия, <i>n</i> (%)	I триместр, <i>n</i> (%)	II триместр, <i>n</i> (%)
1	23 (41,8)	12 (37,5)	11 (50)	12 (40)
2	32 (58,2)	20 (62,5)	11 (50)	18 (60)

Имелась тенденция к более частому усилению боли в спине во время беременности у женщин, которые в месяц зачатия отменили НПВП или перешли на прием по требованию (65%), по сравнению с принимавшими

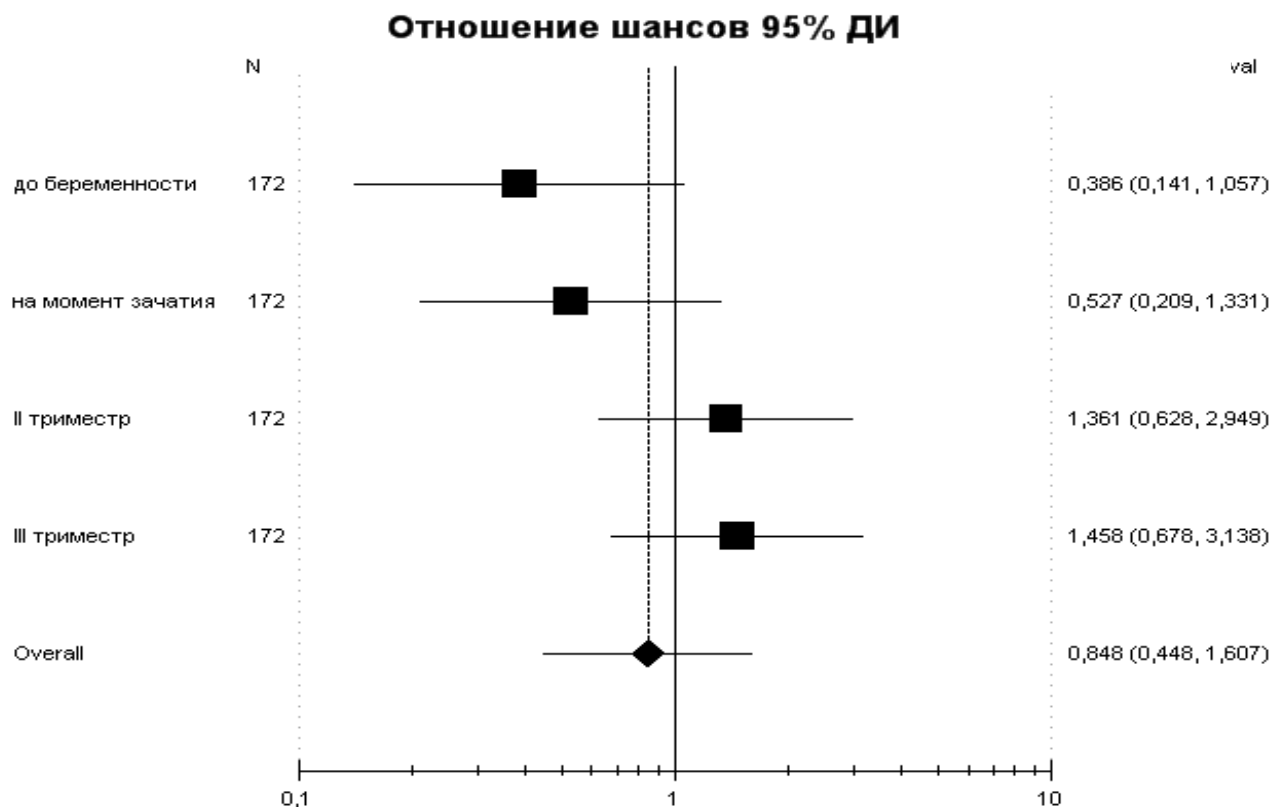
НПВП ежедневно (50%). Больные, принимавшие НПВП по требованию в I триместре, чаще отмечали ухудшение самочувствия во II триместре (34,6%) по сравнению с постоянно принимавшими НПВП (18,2%,  $p < 0,05$ ). Кроме того, больные 1-й группы, как и женщины, не принимавшие НПВП в I триместре, чаще жаловались на боль в спине (54,6 и 53,1% соответственно) во время гестации по сравнению с пациентами 2-й группы (36,4%,  $p < 0,05$ ). Принимавшие НПВП по требованию во II триместре отмечали усиление боли в спине в 83,3%, при постоянном приеме — в 58,3% ( $p < 0,01$ ).

Представленные выше данные отражены на рисунке 3 в виде ОШ по сравнению с I триместром беременности. На графике видно, что НПВП до беременности применялись чаще. После родов частота приема НПВП вернулась к исходному уровню (58,1%) и постоянный прием НПВП встречался в два раза чаще, чем до беременности, что объясняется послеродовым увеличением активности заболевания.



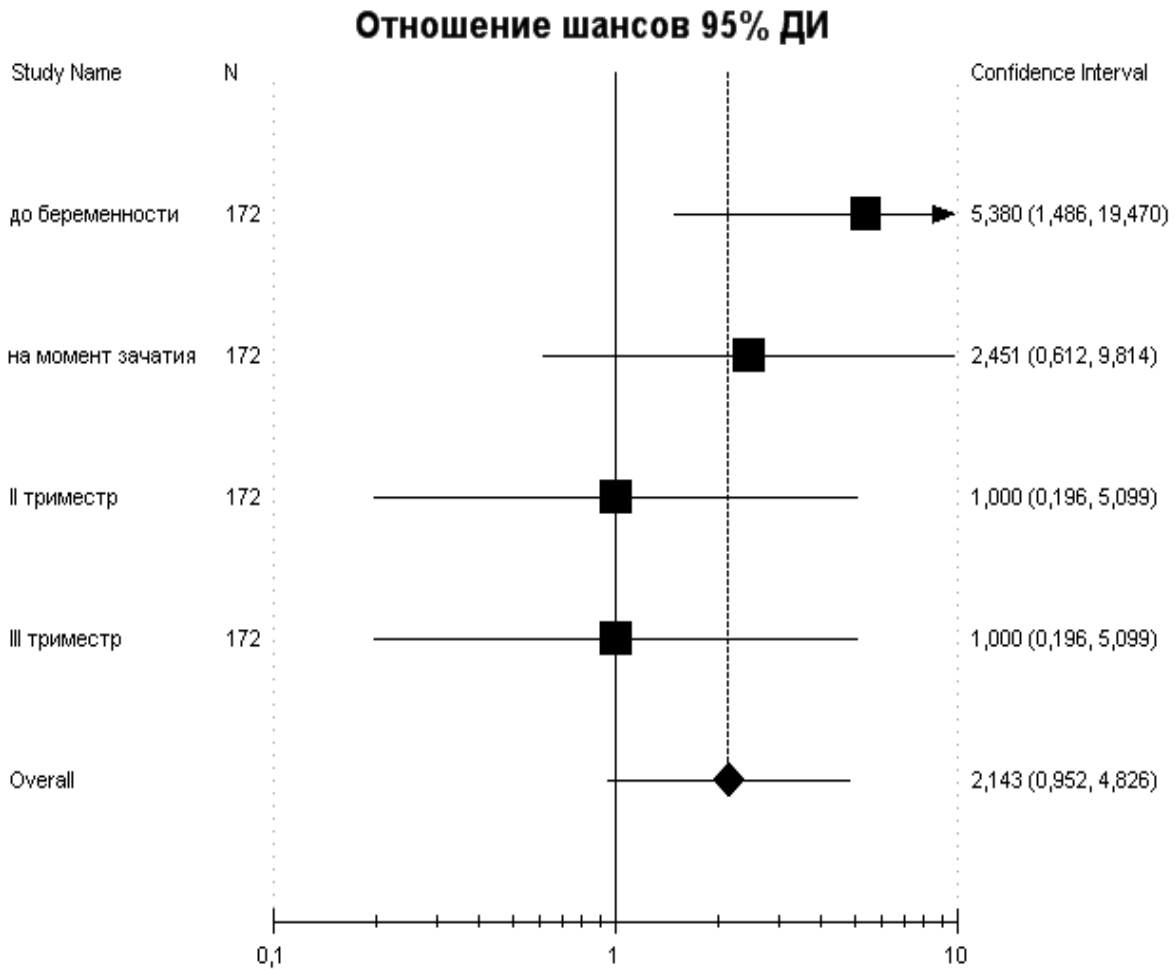
**Рисунок 3.** Частота приема НПВП до беременности

**ГК** назначались чаще во время беременности (16,3, 20,9 и 22,1% — в I, II и III триместре соответственно), чем до нее (7%) и при зачатии (9,3%) ( $p < 0,01$  в обоих случаях (рисунок 4)).



**Рисунок 4.** Частота приема ГК до беременности, на момент зачатия и во время гестации по сравнению с I триместром

**БПВП. СУЛЬФ** до беременности принимали 14 женщин (16%), при зачатии — семь (8%), во время беременности — три (3,5%) ( $p < 0,01$ ). На момент зачатия его отменили 50% опрошенных, в I триместре — 85,7% (по сравнению с приемом до беременности) (рисунок 5). Среди отменивших препарат только одна женщина (9%) отметила усиление выраженности или появление новых артритов во время гестации.



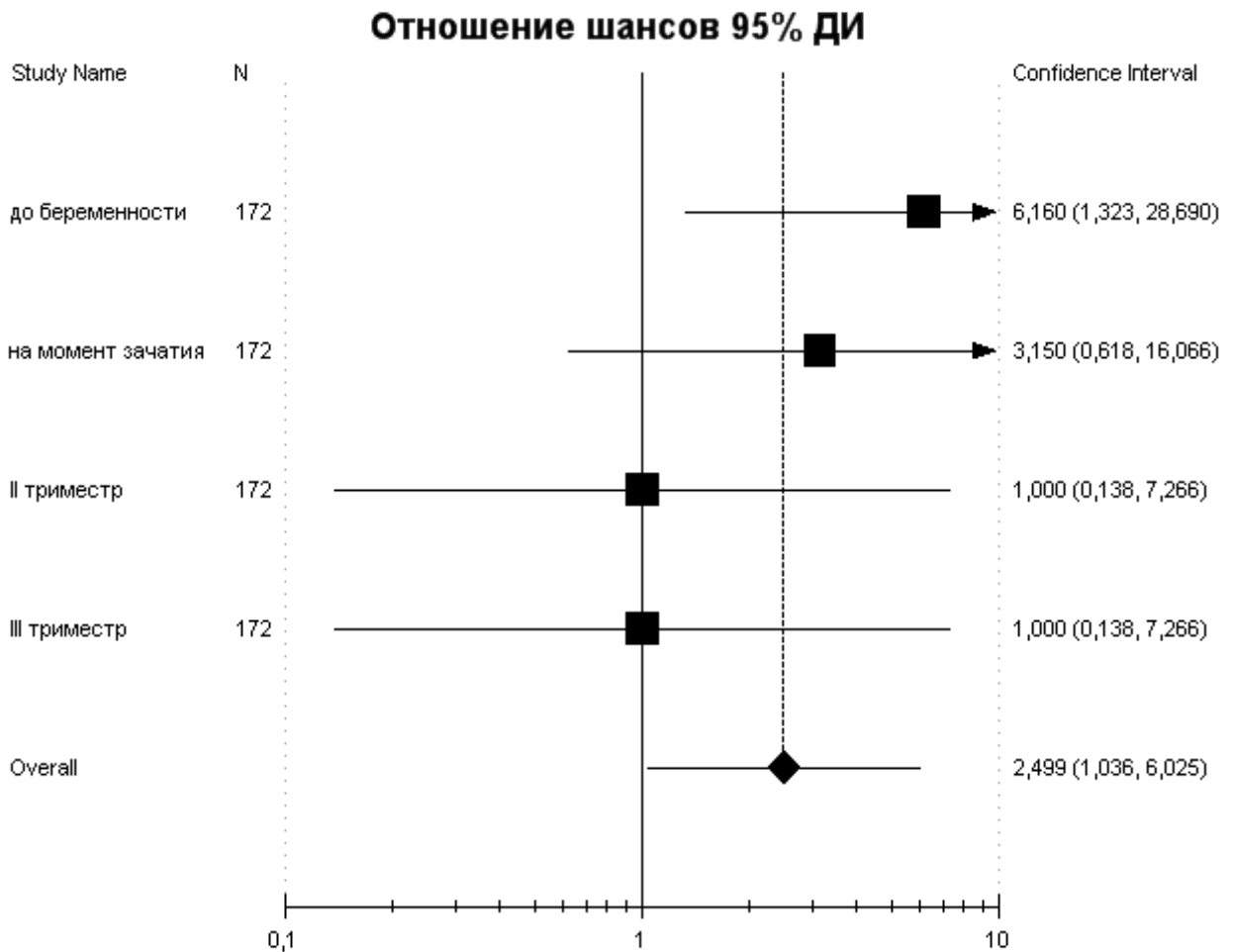
**Рисунок 5.** Частота приема СУЛЬФ до беременности по сравнению с периодом гестации

МТ до беременности получали две респондентки, одна из которых отменила препарат до зачатия и возобновила прием после родов. Другая респондентка отменила МТ лишь на 24-й неделе беременности, у новорожденного пороки развития не выявлены, рост 48 см, масса тела 2950 г, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. При сравнении со старшими детьми, рожденных этими женщинами (47 см, 2450 г, 7–8 баллов по шкале Апгар, 50 см, 3000 г, 8–9 баллов по шкале Апгар) различий также не выявлено.

**ГИБП.** До беременности ГИБП получали 11 женщин (12,8%): на момент зачатия АДА или ЭТЦ принимали шесть женщин (6,9%), в I и



II триместрах — по две (2,3%) ( $p < 0,01$  между месяцем зачатия и I, II триместрами). На момент зачатия ГИБП отменили 45,5% опрошенных, в I триместре — 81,8% (по сравнению с лечением до беременности, рисунок 6). При отмене иФНО- $\alpha$  при планировании беременности или сразу после установления факта беременности 81,8% респонденток отметили ухудшение самочувствия во время гестации, при этом в I триместре 100% прекративших терапию, во II — 63,6%, в III — 54,5%. Выраженность симптомов АС проявлялась в усилении боли в спине (у всех из указавших на ухудшение самочувствия), рецидивах артритов (у 27,3%) и увеитов (у 27,3%).



**Рисунок 6.** Частота применения ГИБП до беременности

Лечебной физкультурой во время беременности занималась лишь 21 женщина (24,4%).

### **3.1.2. Изменение планов на материнство после установления диагноза анкилозирующего спондилита, отношение к приему лекарственных препаратов при планировании беременности и гестации по результатам анкетирования женщин**

После постановки диагноза АС отношение к возможной беременности изменилось у большинства респонденток. Ответы 206 женщин (68,2%), сообщивших о пересмотре своих планов на материнство из-за АС, распределились следующим образом:

- 12 больных (5,8%) настроены на прерывание незапланированной беременности;
- 21 женщина (10,2%) откажется от беременности, так как уже имеет детей, рожденных до постановки диагноза АС;
- 9 женщин (4,4%) откажутся от беременности, несмотря на отсутствие детей;
- 164 женщины (79,6%), возможно, решатся на беременность, однако постоянно будут испытывать эмоциональный дискомфорт и страх за свое здоровье и здоровье будущего ребенка.

Нерожавшие женщины (143 (75,26%)) чаще меняли свое отношение к беременности в отрицательную сторону после постановки диагноза АС по сравнению с женщинами, имевшими в анамнезе физиологические роды (42 (58,33%)) и КС на фоне АС (21 (52,5%)) ( $p=0,02$ ).

Таким образом, из общего числа респонденток ( $n=302$ ) 42 (13,9%) женщины категорично не настроены на беременность в связи с развитием у них АС.

Была выявлена слабая обратная корреляция между длительностью АС и изменением отношения больных к беременности ( $R= -0,14$ ,  $p<0,05$ ). Связь

между возрастом опрошенных, уровнем образования, семейным положением и готовностью к беременности при АС не обнаружена.

Вопрос планирования беременности обсуждали с ревматологом 150 респонденток (49,7%). При этом женщины с высшим образованием чаще консультировались с ревматологом по поводу предстоящей беременности по сравнению с больными со средним специальным и средним образованием (55,5, 35,3 и 40% соответственно; критерий  $\chi^2$  Пирсона —  $p=0,02$ ). Кроме того, женщины, состоявшие в официальном или гражданском браке, чаще планировали беременность с ревматологом по сравнению с разведенными и никогда не состоявшими в браке (54, 56, 28,6 и 34,2% соответственно, критерий  $\chi^2$  Пирсона —  $p=0,02$ ). Из 150 больных АС, посетивших ревматолога на этапе подготовки к гестации, только 97 женщин (64%) были удовлетворены рекомендациями врача, а 53 пациентки (36%) не получили, по их мнению, полного ответа на вопросы, связанные с взаимовлиянием АС и беременности, возможностью наследования ребенком АС, безопасностью приема ЛП при зачатии и беременности. Более того, четырем женщинам было рекомендовано отказаться от беременности в связи с наличием АС.

При ответе на вопрос о продолжении приема ЛП для лечения АС при планировании беременности и зачатии 107 респонденток (35,4%) указали на необходимость отмены всех препаратов, 75 (24,8%) — допустили их применение, 120 (39,8%) — затруднились ответить. О возможности приема тех или иных ЛП больные АС ответили следующим образом: НПВП — 46 ответов (15,2% всех опрошенных и 61% допускающих применение ЛП), ГК — 20 ответов (6,6 и 26% соответственно), СУЛЬФ — 20 ответов (6,6 и 26% соответственно), ГИБП — 21 ответ (7 и 28% соответственно), МТ — один ответ.

Среди тех, кто согласен с возможностью применения ЛП при зачатии, 46 женщин (61,3%) консультировались с ревматологом по вопросам планирования беременности. Респондентки с высшим образованием несколько чаще допускали использование ЛП при зачатии (29%) по

сравнению с женщинами со средним специальным образованием (11,8%), при этом последние в 45,6% указывали на необходимость отмены всех медикаментов, в отличие от 32,6% женщин с высшим образованием (различия не значимы в обоих случаях). Участницы опроса со средним образованием чаще затруднялись при ответе на данный вопрос по сравнению с женщинами с высшим образованием (50 и 38,4% соответственно,  $p < 0,05$ ). Возраст, длительность АС, семейное положение не влияли на мнение больных о возможности продолжения терапии при планировании беременности и зачатии.

Из 137 женщин, имевших беременности на фоне АС, лишь 91 больная (66,4%) наблюдалась у ревматолога во время гестации. Среднее количество посещений ревматолога в течение беременности составило  $3,1 \pm 2,3$ , что соответствовало числу визитов, которое рекомендовал им ревматолог —  $3,1 \pm 2,5$ . Мнение ревматологов по поводу терапии АС в ходе гестации совпало с позицией акушеров-гинекологов только у 56 женщин (61,5%). «Ревматологические» показания к оперативным родам обсуждали с ревматологом 68 беременных (74,7%), рекомендации ревматолога совпали с выбором акушера-гинеколога только у 24 респонденток (35,3%). Среди всех опрошенных 229 женщин (75,8%) считают, что больные АС могут рожать через естественные родовые пути. Из них 139 нерожавших (73,16%), 59 (81,9%) — имеющих в анамнезе физиологические роды на фоне АС и 31 (77,5%) — родоразрешившихся путем КС на фоне АС.

Относительно возможности продолжения терапии АС в ходе гестации ответы 302 респонденток распределились следующим образом: 112 опрошенных (37,1%) указали на необходимость отмены всех ЛС, 69 (22,8%) — допустили их применение, 121 (40,1%) — затруднились ответить. Похожее распределение ответов было и при выделении группы наблюдавшихся у ревматолога во время беременности (91 больная): 38 (41,7%), 26 (28,6%) и 27 (29,7%) женщин соответственно. О возможности применения ЛП при гестации респондентки ответили следующим образом:

НПВП — 41 ответ (13,6% всех опрошенных и 59,4% допускающих применение ЛП), ГК — 23 ответа (7,6 и 33,3% соответственно), СУЛЬФ — 15 ответов (5 и 21,7% соответственно), ГИБП — 13 ответов (4,3 и 18,8% соответственно), МТ — один ответ (0,3 и 1,4% соответственно).

Больные с высшим образованием чаще считали допустимым продолжение терапии АС во время беременности по сравнению с женщинами со средним специальным образованием (27,2 и 8,8% соответственно,  $p=0,02$ ). Связь возраста, длительности АС, семейного положения и мнения опрошенных о возможности приема ЛП при гестации не выявлена.

Комментарии, касающиеся трудностей при планировании и в течение беременности, оставили 198 респонденток. Эти проблемы можно разделить на четыре основные группы.

1. Сложность получения достоверной информации о вероятности наследования ребенком АС, влиянии активности АС на плод и исход беременности, безопасности для плода и будущего ребенка ЛП, применяемых для лечения АС, особенностях течения АС на фоне беременности. Данная проблема связана, с одной стороны, с труднодоступностью специализированной ревматологической помощи в небольших населенных пунктах и отдаленных регионах, нехваткой времени у врачей для обстоятельной беседы с пациентками. С другой стороны (что, по мнению больных, является более важным), причиной может являться низкая компетентность самих ревматологов в вопросах планирования беременности у больных с АС, их наблюдения и терапевтических возможностей при гестации.

2. Отсутствие взаимодействия между ревматологами и акушерами-гинекологами и слабая осведомленность акушеров-гинекологов по поводу АС.

3. Дефицит сочувствия, милосердия, внимания и уважения к пациенткам со стороны врачей, а также поддержки в семье.

4. Отсутствие профессиональной психологической помощи.

### **3.1.3. Информированность врачей-ревматологов в вопросах планирования и ведения беременности у пациенток с анкилозирующим спондилитом по результатам анкетирования**

Опыт ведения беременных с АС был у 76 ревматологов (35,5%). На вопрос о возможности благоприятного исхода гестации у больной с АС практически все врачи ответили утвердительно — 209 (97,7%). Факторы, влияющие на благоприятный исход беременности, с учетом степени их важности, респонденты распределили следующим образом:

- 1) низкая активность АС при зачатии (средневзвешенное значение — 4,9);
- 2) контроль активности АС во время беременности (3,6);
- 3) регулярное наблюдение у ревматолога (3);
- 4) отсутствие коморбидной патологии (2,9);
- 5) отказ от приема НПВП, БПВП, ГИБП (2,2) и отсутствие выраженных структурных изменений в крестцово-подвздошных суставах и позвоночнике (2,2).

Самыми частыми неблагоприятными материнскими и неонатальными исходами беременности в соответствии с ответами врачей являются самопроизвольные выкидыши (27 ответов, 12,6%), преждевременные роды (7 ответов, 3,3%) и пороки развития плода (22 ответа, 10,3%).

Усиление активности АС в течение беременности ожидают 18,2% ревматологов.

По мнению опрошенных врачей, за время гестации беременная с АС должна посетить ревматолога в среднем  $5,2 \pm 3,1$  раза. В реальной практике, по данным 76 врачей, имеющих опыт ведения беременных с АС, эти больные консультируются с ревматологом  $2,9 \pm 4,2$  (медиана 3 [1; 3]) раза. Имели опыт

сотрудничества с акушером-гинекологом по вопросам курирования беременных с АС 50 респондентов (65,8%). Большинство опрошенных (63,1%) считают, что их пациентам недоступна помощь акушеров-гинекологов, информированных в вопросах течения беременности при АС.

При обсуждении темы родоразрешения большая часть респондентов (82,7%) допускает возможность естественных родов у женщин с АС. По мнению проанкетированных врачей, «ревматологическими» показаниями к оперативным родам являются:

- 1) СИ (по данным рентгенографии) — 153 (71,5%) опрошенных;
- 2) активный СИ (по данным магнитно-резонансной томографии) — 69 (32,2%);
- 3) коксит — 51 (23,8%);
- 4) внескелетные проявления АС, в том числе увеит — 15 (7%);
- 5) симфизит — 12 (5,6%);
- 6) эндопротезирование, асептический некроз ТБС — 9 (3,3%);
- 7) высокая активность АС — 4 (1,9%).

Относительно стадий СИ, рассматривающихся как противопоказание к естественному родоразрешению, ответы ревматологов распределились следующим образом: любая стадия — 26,1% врачей, III–IV стадии — 59,5%, только IV стадия — 14,4%.

**Терапия при планировании беременности.** Большинство ревматологов считают, что нет необходимости в отмене ЛП, за исключением МТ, на этапе подготовки к беременности (45–63% врачей — по различным группам медикаментов), от 15 до 23% врачей затрудняются ответить на вопросы о возможности приема ЛП при планировании беременности. Тем не менее считают необходимым отменить ЦОГ-2 неселективные НПВП 42 опрошенных (19,6%) (в среднем за  $8,4 \pm 9,5$  недели до зачатия), ЦОГ-2 селективные НПВП — 70 (32,7%) (за  $5,9 \pm 6,6$  недели), СУЛЬФ — 48 (22,4%) (за  $14,9 \pm 8,8$  недели), ГИБП — 69 (32,2%) (за  $15,9 \pm 9,7$  недели). Допускают

прием МТ до момента зачатия 36 врачей (16,8%), 45 (21%) — затрудняются ответить.

При сравнении ответов ревматологов в зависимости от стажа работы оказалось, что врачи, работающие более 5 лет, чаще настроены на необоснованную отмену терапии при планировании беременности по сравнению с ревматологами со стажем работы по специальности до 5 лет ( $p < 0,05$  по всем группам препаратов; таблица 11). Кроме того, врачи с бóльшим стажем работы реже затрудняются ответить на вопросы о лекарственной терапии до беременности по сравнению с молодыми специалистами ( $p < 0,05$ ). Различий во времени отмены медикаментов до зачатия между этими группами врачей не выявлено.

**Таблица 11.** Мнение врачей-ревматологов о возможности приема ЛП при планировании беременности в зависимости от стажа работы

Препарат	Стаж работы до 5 лет ( $n=66$ )			Стаж работы 5 лет и более ( $n=148$ )		
	отмена, $n$ (%)	продол- жение, $n$ (%)	затруднение с ответом, $n$ (%)	отмена, $n$ (%)	продол- жение, $n$ (%)	затруднение с ответом, $n$ (%)
ЦОГ-2 неселек- тивные НПВП	6 (9,2)	43 (66,2)	16 (24)	34 (24,1)	87 (61,7)	20 (14,2)
ЦОГ-2 селектив- ные НПВП	13 (20)	36 (55,4)	16 (24,6)	55 (39)	63 (44,7)	23 (16,3)
СУЛЬФ	8 (12,3)	45 (9,2)	12 (18,5)	38 (27)	89 (63,1)	14 (9,9)
МТ	29 (44,6)	17 (6,2)	19 (29,2)	102 (72,3)	18 (12,8)	21 (4,9)
ГИБП	11 (16,9)	36 (55,4)	18 (27,7)	56 (39,7)	59 (41,8)	26 (18,4)

Среди 76 врачей, имеющих опыт планирования гестации и наблюдения за беременными с АС, считают необходимым до зачатия отменять ЦОГ-2 неселективные НПВП 25% ревматологов, ЦОГ-2 селективные НПВП — 42,1%, СУЛЬФ — 26,3%, МТ — 77,6%, ГИБП — 42,1% врачей.



**Терапия во время беременности.** Мнение врачей по поводу терапевтических возможностей во время беременности представлено в таблице 12.

**Таблица 12.** Возможность приема ЛП во время беременности по мнению врачей

Препарат	Возможен прием		Обязательная отмена	Затруднение с ответом
	количество врачей (%)	до какого срока беременности, недели		
ЦОГ-2 неселективные НПВП	84 (39,4)	26,8±8,6	99 (44,4)	35 (16,3)
ЦОГ-2 селективные НПВП	28 (13,1)	25,9±9,9	153 (71,5)	33 (15,4)
ГК	106 (49,5)	38±4,8	36 (16,8)	72 (33,7)
СУЛЬФ	61 (28,5)	38,1±4	98 (45,8)	55 (25,7)
МТ	4 (1,9)	25,5±13,4	187 (87,4)	23 (10,7)
ИНФ	27 (12,6)	21,4±8,3	159 (74,3)	28 (13,1)
ЭТЦ	29 (13,5)	25±7,7	151 (70,6)	34 (15,9)
АДА	21 (9,8)	22,9±10	164 (76,7)	29 (13,5)
ЦЗП	54 (25,2)	37,8±5,9	118 (55,2)	42 (19,6)
ГЛМ	8 (3,7)	27,5±13	177 (82,7)	29 (13,6)
Секукинумаб	1 (0,5)	40	184 (86)	29 (13,6)
Парацетамол	41 (19,2)	36,7±7,5	133 (62,1)	40 (18,7)

Не смогли дать ответ на вопросы о допустимости применения различных ЛП в среднем 17,7% ревматологов, максимальное затруднение вызвали вопросы, касающиеся ГК (33,7% врачей) и СУЛЬФ (25,7% врачей).

При анализе ответов о возможной длительности назначения рекомендованных во время беременности лекарственных средств было выявлено, что неселективные ЦОГ-2 НПВП дольше разрешенного срока беременности готовы назначить девять врачей (10,7% допускающих прием), ИНФ — семь (25,9%), ЭТЦ — три (10,3%), АДА — семь (33,3%).

Необходимость в обязательном прерывании беременности, наступившей на фоне терапии МТ, видят 65 врачей-ревматологов (30,4%).

Стаж работы влияет на представления о необходимости отмены или допустимости приема медикаментов: врачи, работающие по специальности до 5 лет, считают возможным продолжить терапию ИНФ и АДА и в III триместре беременности (отмена на  $33,3 \pm 5,8$  и  $34 \pm 6,9$  недели беременности соответственно) в отличие от врачей со стажем работы более 5 лет (отмена на  $20,3 \pm 7,6$  и  $19,3 \pm 6,5$  недели беременности соответственно  $p < 0,05$ ).

Отдельно были проанализированы ответы 76 ревматологов, имеющих собственный опыт ведения беременных с АС. Они указали на возможность использования при гестации следующих препаратов:

- ЦОГ-2 неселективных НПВП — 47,4% врачей (до  $27,1 \pm 7,7$  недели);
- ЦОГ-2 селективных НПВП — 17,1% (до  $28,1 \pm 8,9$  недели);
- ГК — 63,2% (на протяжении всей беременности);
- СУЛЬФ — 40,8% (на протяжении всей беременности);
- МТ — 2,6%;
- ИНФ — 17,1% (до  $20,5 \pm 8,2$  недели);
- ЭТЦ — 17,1% (до  $21,4 \pm 6$  недели);
- АДА — 11,8% (до  $21,3 \pm 8,7$  недели);
- ЦЗП — 33,9% (на протяжении всей беременности);
- ГЛМ — 6,6%;
- парацетамола — 9,2% (на протяжении всей беременности).

На вопрос о выборе конкретных НПВП ревматологи указали на возможность применения ибупрофена (средняя суточная доза  $678,7 \pm 311,8$  мг) — 42 ответа, диклофенака (75 мг) — восемь ответов, мелоксикама (7,5 мг) — три ответа, ацеклофенака (100 мг) и нимесулида (200 мг) — по два ответа, эторикоксиба (60 мг) — один ответ.

В среднем по различным медикаментам 8,5% врачей с опытом наблюдения беременных с АС затруднились ответить на вопросы о применении ЛП во время гестации (таблица 12).

Все участвовавшие в анкетировании ревматологи отметили важность и необходимость получения дополнительной информации по вопросам планирования беременности и ведения беременных женщин с АС. Наиболее значимыми темами для обсуждения на образовательных мероприятиях для

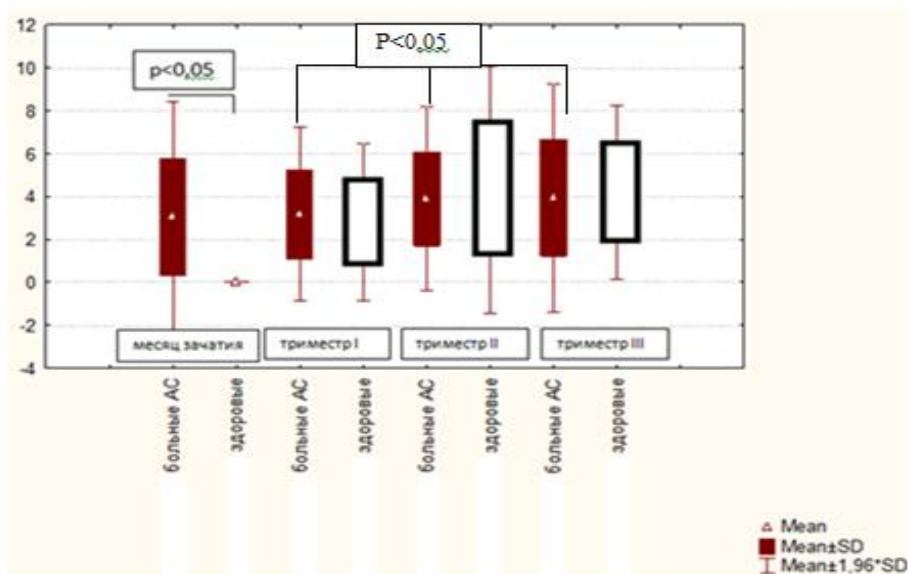
врачей являются (в порядке уменьшения интереса отвечавших): лекарственная терапия при гестации, определение и контроль активности АС, лекарственная терапия при планировании беременности и лактации, показания к оперативному родоразрешению, вопросы, связанные с наследственной предрасположенностью к Спа.

### **3.2. II часть исследования**

#### **3.2.1. Характеристика боли в спине и утренней скованности у беременных с анкилозирующим спондилитом и у беременных контрольной группы**

**Интенсивность боли.** На момент зачатия большинство включенных в исследование женщин с АС (30 (83,3%)) испытывали боль в спине, однако интенсивность боли была слабой или умеренной ( $3 \pm 2,7$  по ЧРШ), и лишь у шести пациенток ее выраженность превысила 4 балла по ЧРШ. В течение гестации боль в спине беспокоила практически всех беременных (94,4% во всех триместрах), причем ее выраженность увеличивалась во второй половине беременности ( $3,8 \pm 2,2$  во II триместре,  $4 \pm 2,7$  в III триместре) по сравнению с I триместром ( $3,2 \pm 2,1$ ) (рисунок 7).

На 10–11-й неделе гестации боль по ЧРШ не ниже 5 баллов оценивали семь больных (20,6%), во II триместре их количество увеличилось до 12 (36,4%) и в III триместре оно составило 13 (40,1%).

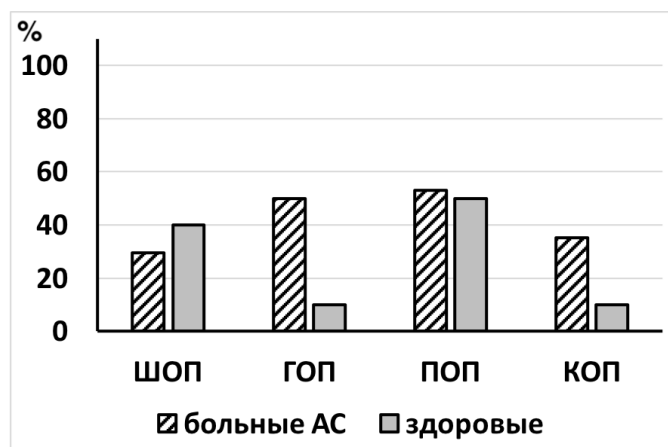


**Рисунок 7.** Выраженность боли в спине во время беременности у больных АС и здоровых женщин с болью в спине

Схожая тенденция по динамике боли в спине отмечалась и в контрольной группе. Так, в I триместре одна треть здоровых беременных ( $n=10$ , 33,3%) жаловалась на боль в спине, интенсивность которой в среднем составляла  $2,5 \pm 1,8$  по ЧРШ. Лишь одна женщина испытывала сильную боль (7 по ЧРШ) в поясничном отделе позвоночника в I триместре, во II и III триместрах количество женщин с болью в спине увеличилось до 6 (20%) и 15 (50%) соответственно. Достоверно увеличилась и интенсивность боли —  $4,3 \pm 2,9$  и  $4,2 \pm 2,1$  по ЧРШ соответственно во II и III триместрах беременности ( $p < 0,05$  между I и II, III триместрами). На 30–31-й неделях гестации количество беременных с умеренной и сильной болью увеличилось до семи (46,7% от имеющих боль). Боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника  $\geq 7$  по ЧРШ в течение всей гестации отмечала лишь одна женщина, которая через месяц после родов сообщила, что боль в спине купировалась на следующий день после естественного родоразрешения.

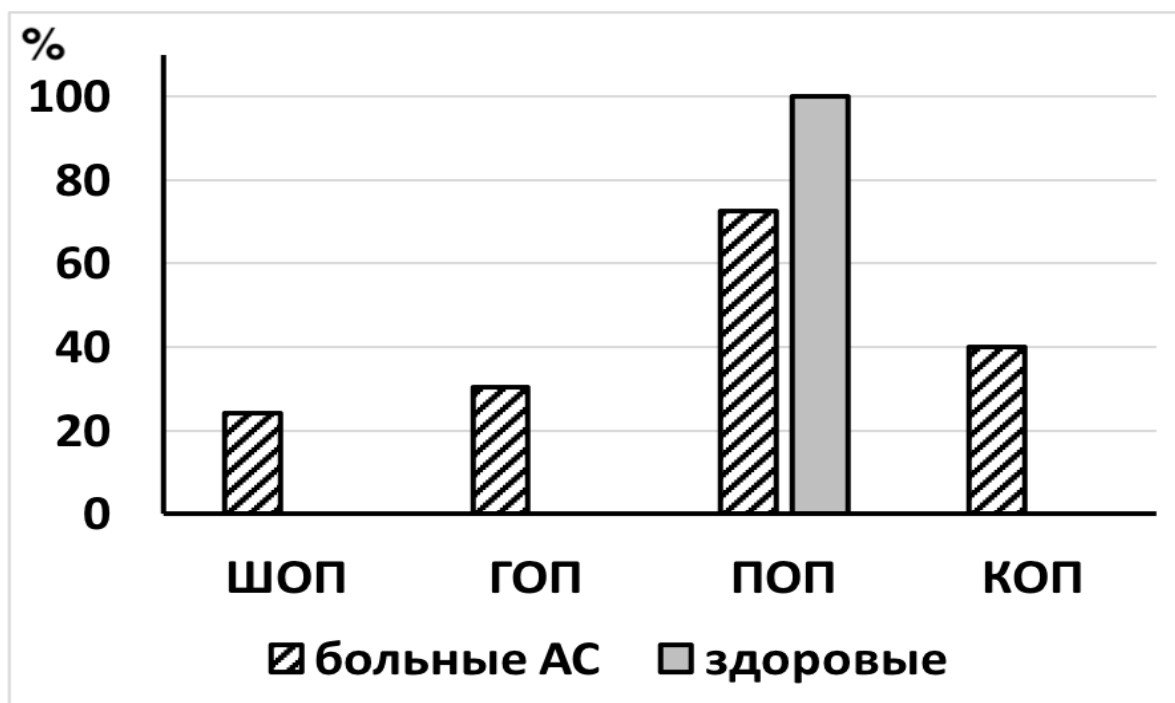
Пациентки с АС и женщины из контрольной группы, испытывавшие боль в спине, оценивали интенсивность боли одинаково в течение всей беременности ( $p > 0,05$ , рисунок 7).

**Локализация боли в спине.** В месяц зачатия у женщин из основной группы боль одинаково часто встречалась в грудном (50%) и поясничном (43,3%) отделах позвоночника, несколько реже — в крестцовом (30,6%) и шейном (26,7%) отделах. В I триместре беременности локализация боли в позвоночнике существенно не менялась. Во II триместре число больных АС с жалобами на боли в поясничном отделе позвоночника увеличилось до 72,7% и оставалось на этом же уровне в III триместре (рисунки 8–10). Увеличилась доля пациенток с жалобами на боль в поясничном отделе позвоночника во II и III триместрах беременности по сравнению с месяцем зачатия ( $p < 0,05$ ). Боли в области поясничного отдела позвоночника участились как из-за увеличения доли пациенток с изолированным поражением поясничного отдела позвоночника (20,6% в I триместре и 31,2% в конце беременности), так и из-за сочетания с болью других локализаций (32,4 и 43,8% в I и III триместрах соответственно). Частота изолированной боли в грудном отделе позвоночника уменьшалась с 20,6% на 10-й неделе беременности до 9,3% в III триместре. Боль во всех отделах позвоночника отмечали три женщины (8,8%) с АС в I триместре и две (6%) — во II и III триместрах.

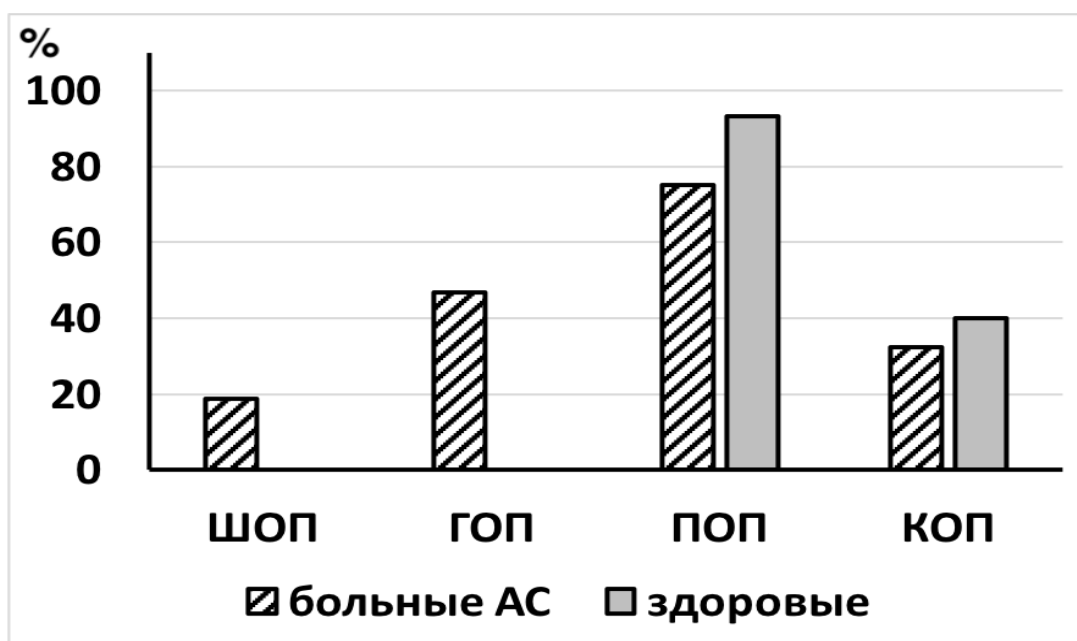


**Рисунок 8.** Локализация боли в спине в I триместре беременности у больных АС и здоровых женщин: ШОП — шейный отдел позвоночника; ГОП — грудной отдел позвоночника; ПОП — поясничный отдел позвоночника; КОП — крестцовый отдел позвоночника

В I триместре беременности из 10 женщин контрольной группы, имевших боль в спине, у трех (30%) боль локализовалась в шейном отделе позвоночника, у четырех (40%) — в поясничном отделе, по одному случаю — одновременно в поясничном и шейном отделах позвоночника, а также в крестцовом и грудном отделах позвоночника. Однако с 21-й недели гестации все женщины без АС с болью в позвоночнике отмечали ее только в нижней части спины (рисунки 8–10). Так, в III триместре девять беременных (60%) жаловались на изолированную боль в поясничном отделе, одна (6,6%) — в крестцовом, пять (33,3%) — в крестцовом и поясничном отделах позвоночника.



**Рисунок 9.** Локализация боли в спине во II триместре беременности у больных АС и здоровых женщин: ШОП — шейный отдел позвоночника; ГОП — грудной отдел позвоночника; ПОП — поясничный отдел позвоночника; КОП — крестцовый отдел позвоночника



**10.** Локализация боли в спине в III триместре беременности у больных АС и здоровых женщин: ШОП — шейный отдел позвоночника; ГОП — грудной отдел позвоночника; ПОП — поясничный отдел позвоночника; КОП — крестцовый отдел позвоночника

**Вид боли.** В связи с тем, что данные о самочувствии больных на момент зачатия в большинстве случаев были получены ретроспективно и достоверность ответов пациенток не могла быть проконтролирована, мы исключили из анализа подробную характеристику боли в спине в этом периоде. Таким образом, характер боли изучался только по триместрам беременности.

В I триместре боль в течение дня (средняя интенсивность по ЧРШ — 2 [1; 4]) беспокоила всех женщин с АС, во II — 31 пациентку (93,9%) (3 [2; 4,5]), в III — 27 (84,4%) больных с интенсивностью 2 [1; 5] по ЧРШ. Среди здоровых женщин, испытывавших боль, подавляющее большинство жаловались только на дневную боль (в I триместре — 90%, во II — 83,3%, в III — 93,3%). Интенсивность дневной боли в контрольной группе на всем протяжении беременности не отличалась от интенсивности дневной боли у больных АС (в I триместре — 2,5 [1; 4], во II — 3 [2; 7], в III — 4 [2,6],  $p < 0,05$  во всех случаях).

При анализе параметров боли, отражающих ее воспалительный характер, у женщин с АС было выявлено увеличение интенсивности ночной боли во II (3 [0; 5]) и III (3 [1; 6]) триместрах по сравнению с I (2 [1; 4],  $p < 0,05$  в обоих случаях) и усиление длительности утренней скованности к III триместру беременности по сравнению с I триместром ( $p < 0,05$ ), (I триместр — 24 [12; 36] минуты, II — 36 [12; 48] минут, III — 24 [12; 60] минуты). Ночную боль в позвоночнике в течение беременности испытывали 70–88% больных, утреннюю скованность — 81–86%, различия по триместрам были не значимы. Вместе с тем число беременных, отмечавших уменьшение боли в спине после физических упражнений (63–85%) и отсутствие улучшения в покое (56–88%), во II и III триместрах было меньше, чем в начале гестации ( $p < 0,05$  во всех случаях), таблица 13.

**Таблица 13.** Показатели воспалительной боли в спине у больных АС и здоровых женщин во время беременности

Характеристики боли	Триместр I, n (%)		Триместр II, n (%)		Триместр III, n (%)	
	больные АС (n=36)	здоровые (n=30)	больные АС (n=35)	здоровые (n=30)	больные АС (n=34)	здоровые (n=30)
Боль в спине	34 (94,5%) <sup>3</sup>	10 (33,3%)	33 (94,3%) <sup>3</sup>	6 (20%)	32 (94,1%)	15 (50%)
Ночная боль	28 (82,3%) <sup>1,2,3</sup>	1 (10%) <sup>1</sup>	23 (69,7%)	3 (50%)	28 (87,5%) <sup>3</sup>	2 (13,3%)
Утренняя скованность	29 (80,6%) <sup>3</sup>	1 (3,3%)	30 (85,7%) <sup>3</sup>	1 (3,3%)	28 (82,4%) <sup>3</sup>	1 (3,3%)
Отсутствие улучшения в покое	30 (88,2%) <sup>1,2,3</sup>	1 (10%)	22 (66,7%) <sup>3</sup>	0	18 (56,3%) <sup>3</sup>	0
Уменьшение боли после физических упражнений	29 (85,3%) <sup>1,2,3</sup>	2 (20%) <sup>2</sup>	23 (69,7%)	3 (50%)	20 (62,5%)	10 (66,7%)

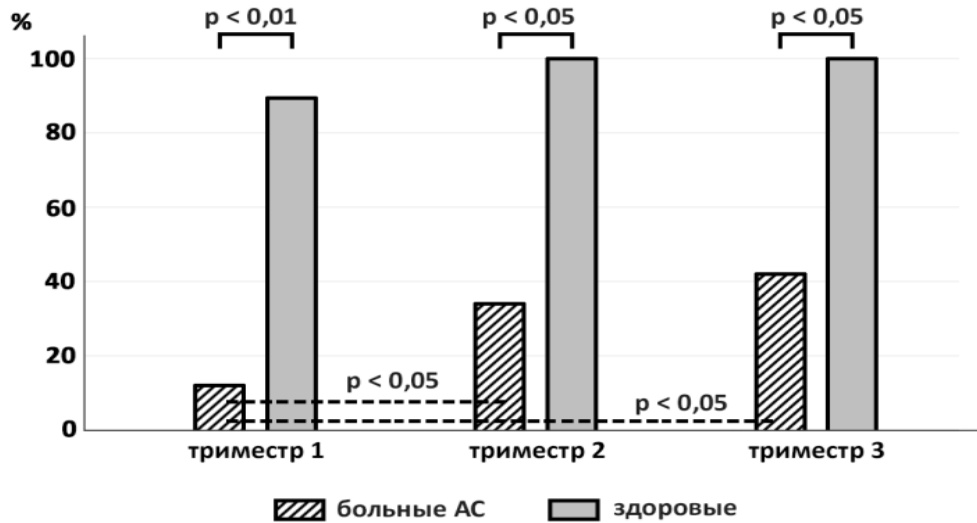
*Примечание:* проценты указаны от числа женщин, имеющих боль, за исключением строк «боль в спине» и «утренняя скованность», где проценты указаны от общего количества женщин в группе; <sup>1</sup> $p < 0,05$  при сравнении со II триместром; <sup>2</sup> $p < 0,05$  при сравнении с III триместром; <sup>3</sup> $p < 0,001$  при сравнении со здоровыми беременными.

Что касается здоровых беременных, то только одна женщина отмечала утреннюю скованность в течение всей беременности с максимальной

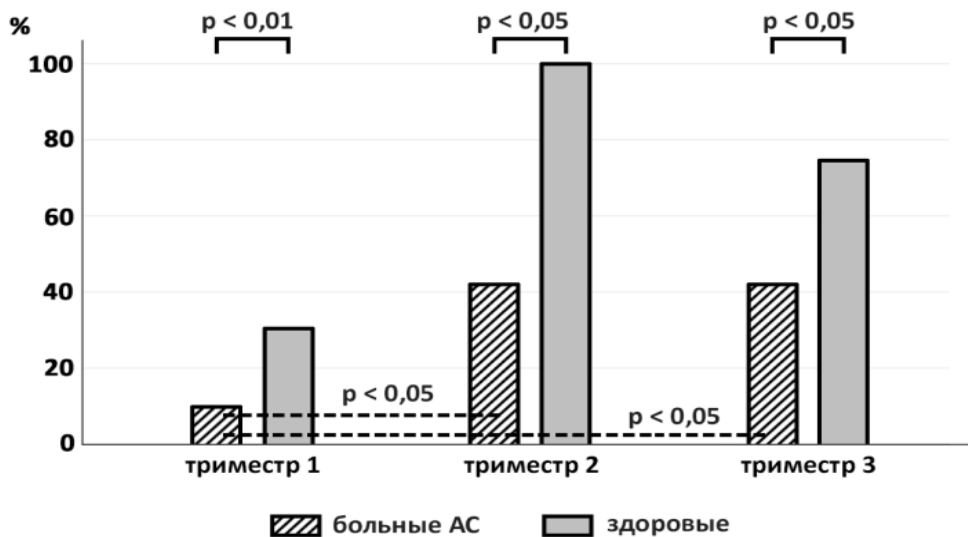


продолжительностью 10 минут в III триместре. Ночная боль в контрольной группе встречалась реже, чем у беременных с АС ( $p < 0,01$  во всех триместрах): в I триместре — у одной (3,3% от общего числа женщин и 10% от имеющих боль), во II — у трех (10 и 50% соответственно), в III — у двух (6,7 и 13,3% соответственно). Интенсивность боли также была меньше по сравнению с больными АС ( $p < 0,01$  во всех триместрах): в I триместре — 0 [0; 2], во II — 0 [0; 0], максимум — 5, в III триместре — 0 [0; 0], максимум — 5. Интересно, что на уменьшение боли в спине после физических упражнений здоровые беременные чаще указывали в III триместре ( $n=10$ ; 33,3 и 66,7% соответственно),  $p < 0,05$  по сравнению с I триместром ( $n=2$ , 6,7 и 20% соответственно). При этом на отсутствие улучшения в покое жаловалась лишь одна беременная в I триместре, во второй половине беременности данный симптом не наблюдался у женщин контрольной группы (таблица 13).

В то же время доля женщин, отмечавших боли механического характера в спине, с течением беременности возрастала в обеих группах ( $p < 0,05$  между I и II, I и III триместрами, рисунки 11, 12). При этом беременные контрольной группы в I и III триместрах чаще сообщали как об уменьшении боли в покое, так и об усилении боли к вечеру и/или после физических упражнений по сравнению с женщинами с АС ( $p < 0,05$  в обоих случаях). На уменьшение боли в покое больные АС в I триместре указывали в 11,7% ( $n=4$ ), а в III триместре — в 43,7% ( $n=14$ ), здоровые беременные — в 90% ( $n=9$ ) и 100% ( $n=15$ ) соответственно. Усиление боли при физической нагрузке в I триместре отмечали три больных АС (8,8%) и три здоровых беременных (30%), в III триместре — 14 (42,4%) и 11 (73,3%) соответственно.



**Рисунок 11.** Встречаемость элементов механической боли во время беременности у больных АС и здоровых женщин с жалобами на боль в спине. Улучшение во время отдыха



**Рисунок 12.** Встречаемость элементов механической боли во время беременности у больных АС и здоровых женщин с жалобами на боль в спине. Усиление боли при физической нагрузке

Мы уточнили, страдали ли пациентки с АС от боли в спине в предыдущие беременности (до дебюта АС). Оказалось, что все женщины с болями механического характера в течение настоящей гестации испытывали боли в спине во второй половине беременностей, которые были у них до появления симптомов АС. Различия в частоте боли механического ритма у больных АС с ранним и нормальным появлением менархе не выявлены ( $p>0,05$ ).

### **3.2.2. Динамика энтезитов у беременных с анкилозирующим спондилитом и у беременных контрольной группы**

Количество больных АС с энтезитами увеличивалось в ходе гестации: в I триместре энтезиты встречались у 13 (36,1%) беременных, во II — у 20 (57,1%), в III — у 21 (61,8%). Во второй половине беременности возросла частота энтезитов в области I и VII грудино-реберных сочленений, гребней и задних верхних остей подвздошных костей, а также в области большого вертела бедренных костей ( $p<0,05$  по сравнению с I триместром во всех случаях). Кроме этого, имелась тенденция к увеличению частоты воспаления энтезисов в области остистого отростка V поясничного позвонка (таблица 14).

Количество воспаленных энтезисов у беременных с АС в I триместре было низким, индекс MASES составил 0 [0; 1], максимум — 7, однако его счет увеличился во второй половине беременности: на 21-й неделе гестации составил 1 [0; 3], максимум — 5 и на 31-й неделе — 2 [0; 3], максимум — 9 ( $p<0,01$  между I и II, I и III триместрами) (рисунок 13). Во II триместре гестации выявлена корреляция между индексом MASES и выраженностью ночной боли в спине ( $r_s=0,5$ ).

**Таблица 14.** Частота боли в области энтезисов у больных АС и здоровых женщин по триместрам беременности

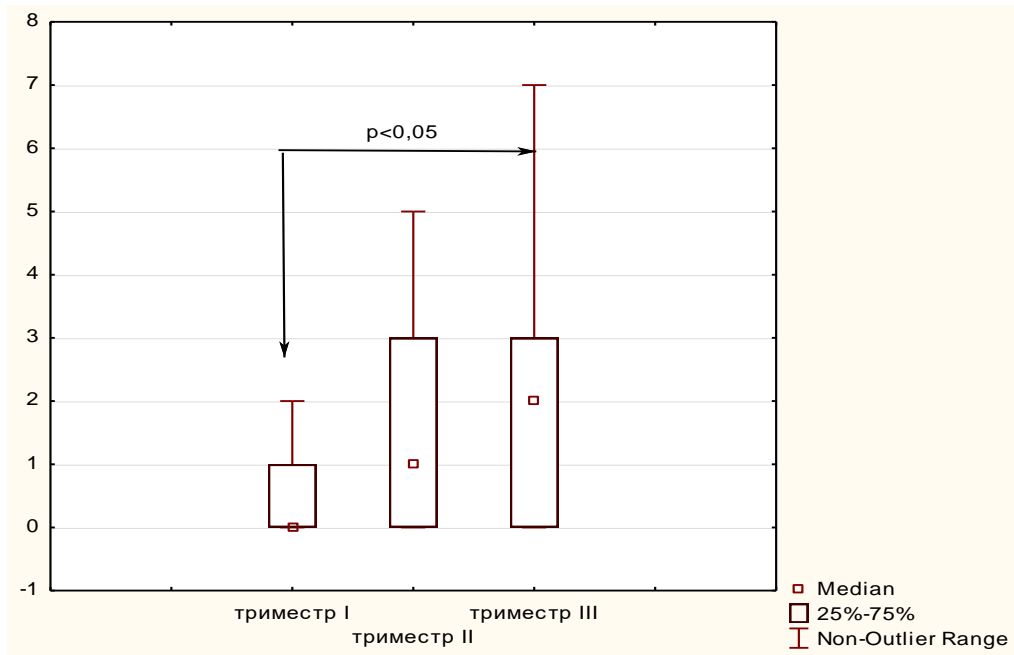
Энтезисы	I триместр, n (%)		II триместр, n (%)		III триместр, n (%)	
	больные (n=36)	здоровые (n=30)	больные (n=35)	здоровые (n=30)	больные (n=34)	здоровые (n=30)
I грудино-реберное сочленение	2 (5,6%) <sup>1,2</sup>	0	7 (20%)	1 (3,3%) <sup>2</sup>	8 (23,5%)	4 (13,3%)
VII грудино-реберное сочленение	5 (13,9%) <sup>1,2</sup>	0	12 (34,3%)	0	10 (29,4%)	2 (6,6%)
Гребни подвздошных костей	2 (5,5%) <sup>2</sup>	0	2 (5,7%) <sup>2</sup>	1 (3,3%)	3 (8,8%)	1 (3,3%)
Задние верхние ости подвздошных костей	3 (8,3%) <sup>1,2</sup>	0	10 (28,6%)	0	10 (29,4%)	0
Передние верхние ости подвздошных костей	0	0	0	0	0	0
Остистый отросток V поясничного позвонка	5 (13,9%)	0	8 (22,9%)	1 (3,3%)	9 (26,5%)	2 (6,7%)
Прикрепление ахиллова сухожилия к пяточной кости	3 (8,3%)	0	3 (8,3%)	0	3 (8,6%)	0
Прикрепление подошвенного апоневроза к пяточной	1 (2,8%)	0	2 (5,7%)	0	2 (5,9%)	0
Большой вертел бедренной кости	1 (2,8%) <sup>1,2</sup>	0	4 (11,4%)	0	19 (55,9%)	0

Примечание: <sup>1</sup> $p < 0,05$  при сравнении со II триместром, <sup>2</sup> $p < 0,05$  — с III триместром.

Беременные из контрольной группы отмечали болезненность при пальпации в области энтезисов реже, чем пациентки с АС ( $p < 0,05$ ), и только во второй половине гестации: во II триместре — три женщины (10%), в III триместре — шесть женщин (20%). Здоровые беременные в единичных случаях указывали на неприятные ощущения в области I и VII грудино-реберных сочленений, гребней подвздошных костей и остистого отростка V поясничного позвонка с увеличением частоты встречаемости данных симптомов в III триместре. Интересно, что беременные из контрольной группы с болезненностью в области остистого отростка V поясничного

позвонок не жаловались на боль в поясничном отделе позвоночника, а женщины с болезненностью в области грудино-реберных сочленений не отмечали боль в грудном отделе.

Индекс MASES у здоровых беременных на всем протяжении гестации (0 [0; 0], максимум — 2 во II и 4 в III триместрах) был ниже, чем в основной группе ( $p < 0,01$ ). Корреляции MASES с показателями, характеризующими воспаление, выявлено не было. Выраженность боли в области энтезисов в контрольной группе также была меньше, чем у больных АС ( $p < 0,0001$  во всех триместрах): во II триместре — 0 [0; 0] по ЧРШ у здоровых беременных и 2 [0; 4] по ЧРШ у пациенток с АС; в III триместре — 0 [0; 0] и 2 [0; 6] по ЧРШ соответственно.



**Рисунок 13.** Динамика индекса MASES у больных АС по триместрам

### 3.2.3. Динамика внеаксиальных и внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита в течение беременности

Боль в области ТБС в течение беременности испытывали от девяти женщин с АС (25%) в I триместре до 12 (35,3%) пациенток в конце гестации.

Наблюдалась тенденция к увеличению интенсивности боли в ходе беременности, однако различия были не значимы ( $2,4 \pm 1,9$ ,  $3,3 \pm 2,4$ ,  $4,3 \pm 3$  по ЧРШ по триместрам,  $p > 0,05$ ). Интересно, что максимальное расстояние между медиальными лодыжками у пациенток с болью в паху ( $94,9 \pm 14,5$  см) и без нее ( $97,2 \pm 14,4$  см) не различались ( $p > 0,05$ ).

Боль в паховых областях беспокоила здоровых женщин только в III триместре ( $n=7$ , 23,3%), при этом у всех беременных она сочеталась с болями в нижней части спины. Интенсивность боли была слабой —  $1,4 \pm 0,5$  по ЧРШ и ниже, чем у больных АС ( $p < 0,05$ ). Максимальное расстояние между медиальными лодыжками в этой подгруппе здоровых беременных составило  $90,4 \pm 4,4$  см и было меньше, чем у женщин контрольной группы без боли в паху ( $101,1 \pm 4,7$  см;  $p < 0,01$ ), и не отличалось от беременных с АС.

УЗИ ТБС проводилось только женщинам с АС, в III триместре всем беременным, в I и II триместре — при жалобах на боли в паховых областях  $>4$  по ЧРШ.

В I триместре из пяти пациенток, которым было выполнено УЗИ, у двух был диагностирован коксит (среднее ШКР —  $11,1 \pm 0,8$  мм), во II триместре в связи с жалобами на боли в области ТБС было выполнено УЗИ 11 беременным, из которых у семи (20%) выявлен коксит, однако выраженность его была незначительной. Среднее ШКР составило  $7,8 \pm 0,8$  мм.

В III триместре у семи больных были выявлены кокситы по данным УЗИ (ШКР —  $8,4 \pm 1,9$  мм). При этом у всех пациенток с кокситами в анамнезе было поражение ТБС. Связь между выраженностью ингвинальной боли и наличием коксита не обнаружена. Так, у беременных с кокситами выраженность боли в паху (1 [0; 4]) и максимальное расстояние между медиальными лодыжками ( $104,7 \pm 3,5$  см) не отличались от таковых у больных без коксита (0 [0; 1] и  $94,3 \pm 15,3$  см соответственно;  $p > 0,05$ ).

Кроме того, только у 5 из 12 беременных с болями в паховых областях в III триместре были выявлены кокситы, среднее ШКР составило  $8,7 \pm 2,2$  мм (максимально 12,6 мм), при этом интенсивность ингвинальной боли ( $2,8 \pm 2,2$  по ЧРШ) и максимальное расстояние между медиальными лодыжками

(103,6±3,1 см) не отличались от данных параметров у женщин с болями в паху, но без коксита (5,4±3,3 по ЧРШ и 87,3±14,7 см соответственно;  $p>0,05$ ).

Также не выявлены различия интенсивности боли в паховых областях у женщин с наличием ( $n=18$ , 60%, 0 [0; 4] по ЧРШ) и отсутствием признаков энтезопатии больших вертелов бедренных костей по УЗИ (0 [0; 0], максимум 6 по ЧРШ,  $p>0,05$ ). Что касается энтезитов в области костей таза, определяемых пальпаторно, то в нашей группе беременных с АС не было пациенток с энтезитами в области передних верхних остей подвздошных костей, которые могли бы проявляться болями в паху.

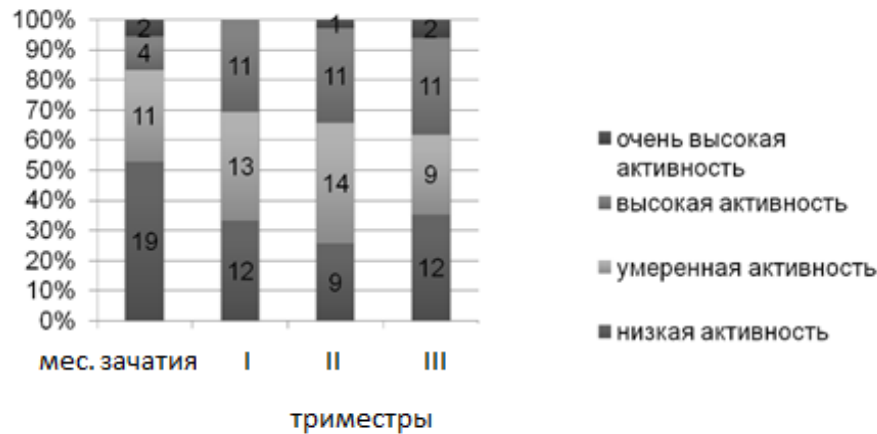
Деструктивный коксит в анамнезе имелся у семи беременных (19,4%) с АС. Из них в течение гестации две пациентки отмечали боль в паху выраженностью 2 и 4 по ЧРШ.

При наблюдении данной группы беременных у трех женщин рецидивировали периферические артриты, у одной — дактилиты.

Обострение рецидивирующего увеита наблюдалось у двух пациенток во II триместре и у одной из них в III триместре, что потребовало назначения ГК перорально и интрабульбарно. В ходе гестации впервые выявленных увеитов не было.

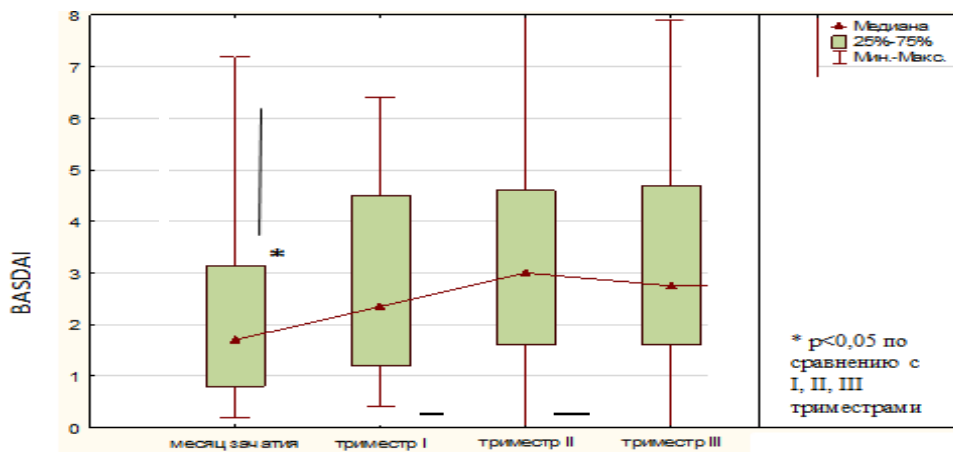
### 3.2.4. Активность анкилозирующего спондилита в течение беременности

**Индекс BASDAI.** На момент зачатия низкая активность АС по BASDAI наблюдалась у половины женщин (19 (52,8%)), умеренная — у 11 (30,5%), высокая — у четырех (11,1%) и очень высокая — у двух (5,6%). К 10-й неделе беременности число пациенток с низкой активностью АС уменьшилось до 12 (33,3%) за счет увеличения беременных с высокой активностью — 11 (30,6%). Во II триместре беременности низкая активность АС сохранилась лишь у четверти пациенток (9 (25,7%)), умеренная активность определялась у 14 (40%), высокая — у 11 (31,4%), а в одном случае (2,8%) была выявлена очень высокая активность АС. В III триместре распределение больных по уровням активности было схоже со II триместром (рисунок 14).



**Рисунок 14.** Уровни активности по BASDAI в течение беременности

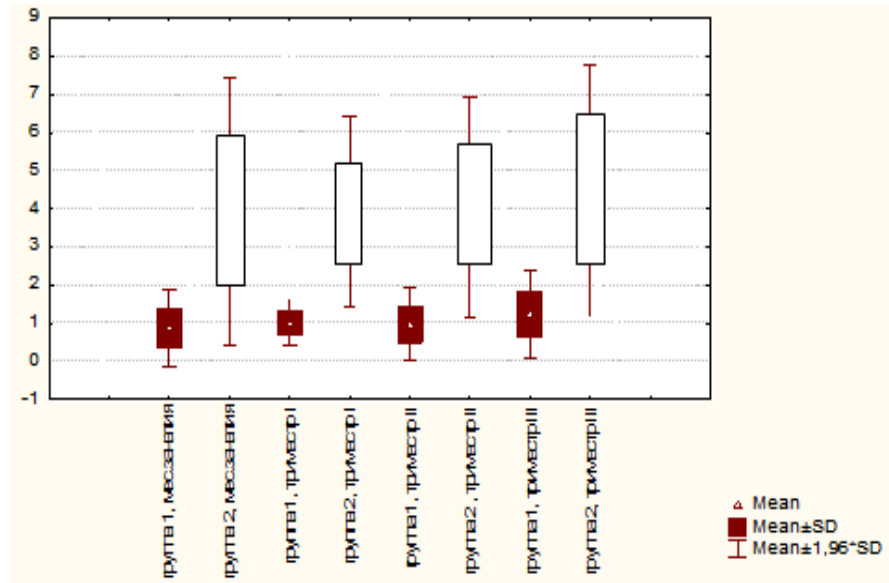
Среднее значение BASDAI увеличивалось от момента зачатия ( $2,3 \pm 1,9$ ) к концу I триместра беременности ( $2,8 \pm 1,7$ ,  $p < 0,05$ ). Несмотря на то что статистические различия уровней BASDAI выявлены только между этими точками наблюдения, имелась четкая тенденция к усилению активности по BASDAI на протяжении всей первой половины гестации ( $3,2 \pm 1,9$ ) (рисунок 15). В III триместре активность сохранялась на том же уровне (на 30-й неделе беременности  $3,3 \pm 2,1$ ,  $p > 0,05$  между II и III триместрами).



**Рисунок 15.** Динамика индекса BASDAI по триместрам у больных АС

При разделении пациенток на две группы в зависимости от активности АС на месяц зачатия (группа 1 — низкая активность,  $n=19$  ( $0,9 \pm 0,5$ ), группа 2 — умеренная и высокая активность,  $n=17$  ( $3,9 \pm 1,8$ ) значимого изменения значений BASDAI в каждой группе на протяжении гестации не выявлено (рисунок 16).





**Рисунок 16.** Сравнительный анализ динамики активности (BASDAI) у пациенток с низкой и умеренной или высокой активностью в месяц зачатия

Динамика отдельных компонентов BASDAI в течение гестации представлена в таблице 15. Интенсивность общей слабости увеличивалась от момента зачатия к 10–11-й неделе беременности ( $p < 0,05$ ), различия сохранялись и во II, III триместрах. Имелась тенденция к нарастанию боли в спине и энтезисах во II триместре по сравнению с месяцем зачатия. При сравнении интегрального компонента BASDAI «утренняя скованность» различия в течение беременности не выявлены, хотя наблюдалась тенденция к увеличению значений в III триместре. Однако при анализе отдельных составляющих утренней скованности было показано усиление выраженности и длительности утренней скованности в III триместре по сравнению с месяцем зачатия ( $p < 0,05$ ).

Выявлена статистически значимая слабая корреляция между выраженностью слабости ( $r_s = 0,28$ ), болью в спине ( $r_s = 0,17$ ), утренней скованностью ( $r_s = 0,19$ ) и сроком беременности ( $p < 0,01$  во всех случаях).

**Таблица 15.** Динамика компонентов BASDAI в течение беременности

Компоненты BASDAI	Месяц зачатия	I триместр	II триместр	III триместр
Слабость	2 [1; 3,5] <sup>1</sup>	5 [3; 7]	5 [3; 6]	5 [3; 6]
Боль в спине	2,5 [1; 4]	3 [2; 4]	4 [3; 5]	3 [2; 6]
Боль в суставах	0,5 [0; 2]	0 [0; 2]	0 [0; 3]	0 [0; 2]
Боль в энтезисах	1 [0; 2]	1 [0; 4]	2 [0; 4]	2[0; 6]
Утренняя скованность	2 [0; 4]	2,25 [1; 4]	3 [1; 5]	3 [1; 5]
Выраженность утренней скованности	1,5 [0; 4] <sup>2</sup>	2,5 [1; 5]	3 [1; 6]	3,5 [1; 7]
Длительность утренней скованности	2 [0; 3] <sup>2</sup>	2 [1; 3]	3 [1; 4]	2,5 [1; 5]

*Примечание:* данные представлены медианой [25; 75 перцентильями]; <sup>1</sup> $p < 0,05$  по сравнению с I, II, III триместрами; <sup>2</sup> $p < 0,05$  по сравнению с III триместром.

С целью выявления компонентов BASDAI, главным образом определяющих значение индекса в каждом триместре, был проведен корреляционный анализ между значением индекса BASDAI и его отдельными компонентами (таблица 16). Оказалось, что у больных АС имела высокая ( $r_s \geq 0,7$ ) корреляция всех компонентов BASDAI с самим индексом в каждом триместре беременности, за исключением боли в суставах в месяц зачатия в I и III триместрах и длительности утренней скованности в месяц зачатия и во II и III триместрах (средняя корреляция ( $r_s = 0,49 - 0,69$ )).

**Таблица 16.** Корреляционный анализ BASDAI с компонентами активности

Компоненты BASDAI	Месяц зачатия	I триместр	II триместр	III триместр
Слабость	0,87	0,76	0,66	0,76
Боль в спине	0,88	0,79	0,74	0,87
Боль в суставах	0,49	0,58	0,78	0,60
Боль в энтезисах	0,83	0,77	0,76	0,83
Выраженность утренней скованности	0,78	0,84	0,78	0,81
Длительность утренней скованности	0,67	0,71	0,69	0,67

Прирост значений BASDAI к концу I триместра по сравнению с месяцем зачатия был обеспечен в основном за счет увеличения уровня общей слабости в среднем на 1,5, что составило 50% роста BASDAI, при этом отмечалось снижение боли в суставах на 16,7% (таблица 17). Динамика BASDAI во II триместре по сравнению с I триместром обеспечивалась усилением боли в спине в среднем на 1, что составило 33,3% роста BASDAI. Уровень общей слабости почти не вырос, при этом выраженность неприятных ощущений от прикосновений к участкам тела с повышенной чувствительностью снизилась на 10%. Изменение значений BASDAI в III триместре обеспечивалось главным образом за счет увеличения выраженности утренней скованности в среднем на 0,5, что составило 29,2% роста BASDAI, при этом отмечалось уменьшение боли в суставах на 41,7% и снижение выраженности неприятных ощущений от прикосновений к участкам тела с повышенной чувствительностью на 33,3%.

**Таблица 17.** Вклад отдельных компонентов в изменение BASDAI

Компоненты BASDAI	Месяц зачатия — триместр I (Ме, %)	Триместры I–II (Ме, %)	Триместры II– III (Ме, %)
Слабость	50	0	0
Боль в спине	0	33,3	0
Боль в суставах	-16,7	0	-41,7
Боль в энтезисах	0	-10	-33,3
Выраженность утренней скованности	0	0	29,2
Длительность утренней скованности	0	0	0

Анализ с использованием множественной регрессии показал, что на всем протяжении беременности значение индекса BASDAI детерминировалось совокупностью факторов при их одновременном учете ( $p < 0,01$  во всех случаях), за исключением степени выраженности утренней скованности во II триместре — вклад этого показателя в общий счет по сравнению с другими статистически незначителен ( $p = 0,09$ ) (таблица 18).

**Таблица 18.** Модель множественной пошаговой регрессии показателей активности с BASDAI

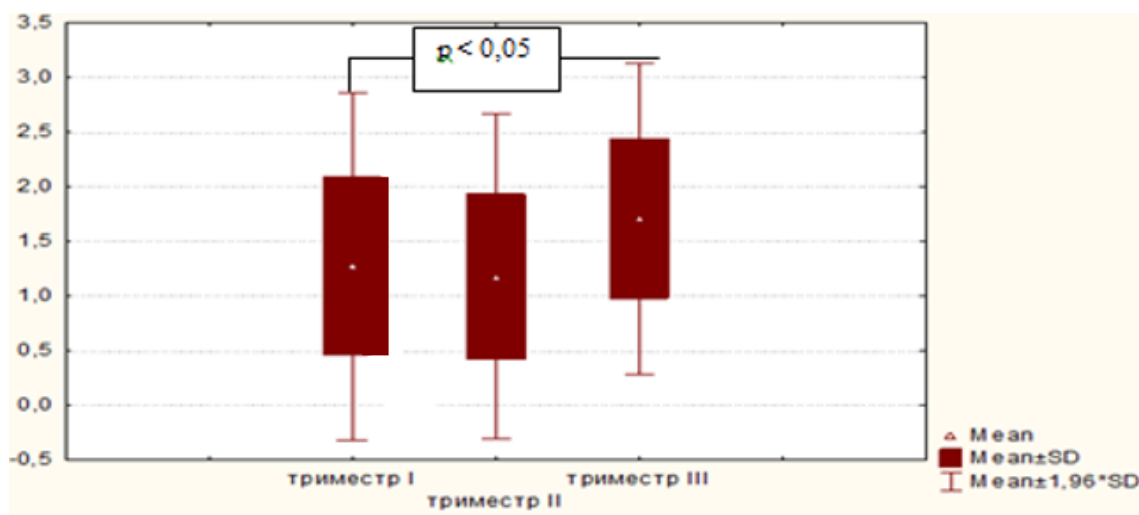
Компоненты BASDAI	Месяц зачатия	I триместр	II триместр	III триместр
	B-коэффициент (95% ДИ)			
Слабость	0,27 (0,21–0,33)	0,26 (0,25–0,28)	0,28 (0,21–0,37)	0,23 (0,22–0,25)
Боль в спине	0,27 (0,20–0,33)	0,24 (0,21–0,26)	0,23 (0,14–0,31)	0,25 (0,22–0,28)
Боль в суставах	0,16 (0,12–0,20)	0,27 (0,25–0,28)	0,41 (0,32–0,49)	0,19 (0,18–0,21)
Боль в энтезисах	0,26 (0,19–0,33)	0,30 (0,28–0,32)	0,25 (0,17–0,34)	0,32 (0,30–0,35)
Выраженность утренней скованности	0,15 (0,06–0,24)	0,16 (0,13–0,19)	0,07 (–0,01–0,15)	0,15 (0,12–0,17)
Длительность утренней скованности	0,08 (0,02–0,13)	0,14 (0,11–0,16)	0,19 (0,12–0,26)	0,10 (0,09–0,13)

Предварительный поиск предикторов активности АС по BASDAI в течение беременности включал в себя уровни BASDAI, интенсивность общей боли в спине и ночной боли, выраженность утренней скованности в месяц зачатия и в I триместре, прием НПВП и ГИБТ за 3 месяца до беременности, на момент зачатия и в I триместре, факт отмены НПВП и ГИБТ в период за 3 месяца до беременности и в I триместре, планирование беременности вместе с ревматологом, раннее начало наблюдения у ревматолога во время беременности, занятия лечебной физкультурой во время беременности, стаж курения.

Были вычислены следующие статистически значимые коэффициенты корреляции с уровнем активности в I триместре: уровень BASDAI в месяц зачатия ( $r_s=0,75$ ), боль в спине на момент зачатия ( $r_s=0,69$ ), стаж курения ( $r_s=0,40$ ), планирование беременности с ревматологом ( $r_s=-0,34$ ). Во II триместре можно говорить о влиянии на активность уровня BASDAI в I триместре ( $r_s=0,34$ ) и факта планирования беременности ( $r_s=-0,67$ ). В III триместре на активность уровня BASDAI влияют раннее начало наблюдения у ревматолога ( $r_s=-0,33$ ), планирование беременности ( $r_s=-0,54$ ), занятия лечебной физкультурой в III триместре ( $r_s=-0,36$ ).

Анализ с помощью пошаговой множественной регрессии для оценки совместного влияния выбранных факторов на значение BASDAI позволил выделить основные предикторы: в I триместре — уровни BASDAI на момент зачатия ( $R^2=0,48$ ), боли в спине на момент зачатия ( $R^2=0,42$ ) и планирование беременности ( $R^2=0,42$ ); во II триместре — уровни BASDAI в I триместре ( $R^2=0,25$ ), утренняя скованность на момент зачатия ( $R^2=0,28$ ), планирование беременности ( $R^2=0,54$ ), отмена ГИБТ в I триместре ( $R^2=0,28$ ); в III триместре — уровни BASDAI в I триместре ( $R^2=0,27$ ), боли в спине в I триместре ( $R^2=0,34$ ), отмена ГИБТ ( $R^2=0,34$ ), планирование беременности ( $R^2=0,42$ ), регулярность занятий лечебной физкультурой ( $R^2=0,25$ ), раннее начало наблюдения у ревматолога ( $R^2=0,27$ ).

**Индекс BASDAI в контрольной группе.** Среднее значение BASDAI у здоровых женщин увеличилось от I триместра ( $1,3\pm 0,8$ ) к III триместру беременности ( $1,7\pm 0,7$ ,  $p<0,05$ ) (рисунок 17). На всем протяжении беременности уровень BASDAI в контрольной группе был ниже, чем у больных АС ( $p<0,01$ ).



**Рисунок 17.** Динамика индекса BASDAI в контрольной группе по триместрам беременности

Отдельные компоненты индекса BASDAI, оцененного у здоровых беременных, представлены в таблице 19. Интенсивность общей слабости и боли в спине нарастала к III триместру ( $p < 0,01$  при сравнении III и I триместров).

**Таблица 19.** Динамика компонентов BASDAI в течение беременности у здоровых женщин

Компоненты BASDAI	I триместр	II триместр	III триместр	$p$ по сравнению с больными АС
Слабость	5 [3; 8] <sup>1</sup>	5 [4; 6]	6 [4; 8]	I, II триместр $p > 0,05$ , III триместр $p = 0,01$
Боль в спине	0 [0; 1] <sup>1</sup>	0 [0; 0]	1 [0; 4]	$< 0,05$
Боль в суставах	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	$< 0,01$
Боль в энтезисах	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	$< 0,01$
Выраженность утренней скованности	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	$< 0,01$
Длительность утренней скованности	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	$< 0,01$

*Примечание:* данные представлены медианой [25; 75 перцентиллями]; <sup>1</sup> $p < 0,05$  по сравнению с III триместром.

Все показатели BASDAI, за исключением общей слабости, встречались в группе больных АС. Уровень общей слабости в I и во II триместрах не различался между здоровыми беременными и беременными с АС, тогда как в III триместре в группе контроля данный показатель был даже выше, чем у больных с АС ( $p = 0,01$ ).

При сравнении значений BASDAI больных АС и здоровых женщин, имевших боль в спине в течение беременности, различия выявлены не были. Интенсивность боли в двух группах беременных не отличалась на всем протяжении беременности (таблица 20).

**Таблица 20.** BASDAI и боль в спине в течение беременности у здоровых с болью в спине и больных АС

Группы беременных	Боль в спине, Ме [25-й; 75-й перцентили]			BASDAI, М ±δ		
	триместр			Триместр		
	I	II	III	I	II	III
Здоровые с болью	2,5 [1; 4]	3 [2; 7]	4 [2; 6]	1,9±0,9	2,1±1,1	2,1±0,8
Больные АС	3 [2; 4]	4 [3; 5]	3 [2; 6]	2,8±1,7	3,2±1,9	3,3±2,1

Корреляционный анализ показал, что у здоровых беременных наблюдалась высокая ( $r_s > 0,7$ ) корреляция выраженности общей слабости с самим индексом BASDAI в I и II триместрах беременности. На всем протяжении беременности зафиксирована средняя корреляция между болью в спине и BASDAI. Между уровнем слабости и BASDAI в III триместре также была средняя корреляция ( $r_s = 0,49 - 0,69$ ) (таблица 21).

**Таблица 21.** Корреляционный анализ BASDAI с компонентами активности

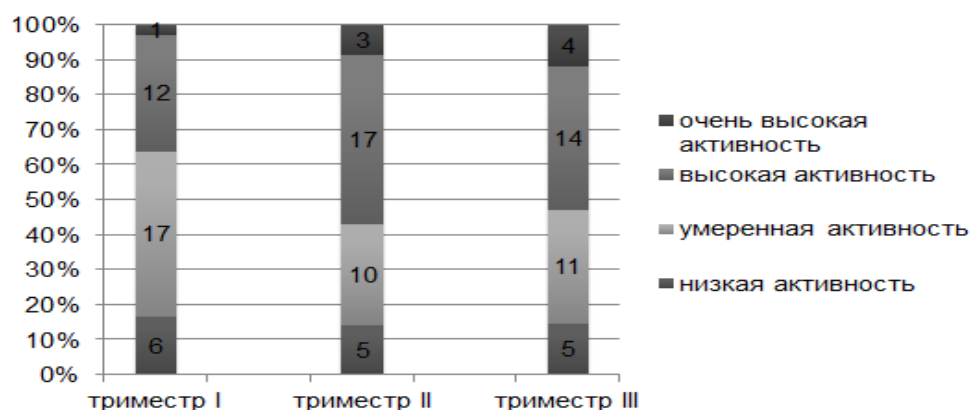
Компоненты BASDAI	I триместр	II триместр	III триместр
Слабость	0,89	0,86	0,53
Боль в спине	0,53	0,54	0,69
Боль в суставах	0,26	–	–
Боль в энтезисах	0,08	0,31	0,23
Выраженность утренней скованности	0,38	0,31	0,31
Длительность утренней скованности	0,39	0,44	0,31

Прирост значений BASDAI ко II триместру по сравнению с I триместром обеспечивался в основном за счет увеличения уровня общей слабости в среднем на 1, что составило 6,25% роста BASDAI (таблица 22). Динамика BASDAI в III триместре по сравнению со II триместром обеспечивалась за счет увеличения уровня общей слабости в среднем на 1, что составило 25% роста BASDAI и роста боли в спине на 7,1% у шести человек.

**Таблица 22.** Вклад отдельных компонентов в изменение BASDAI

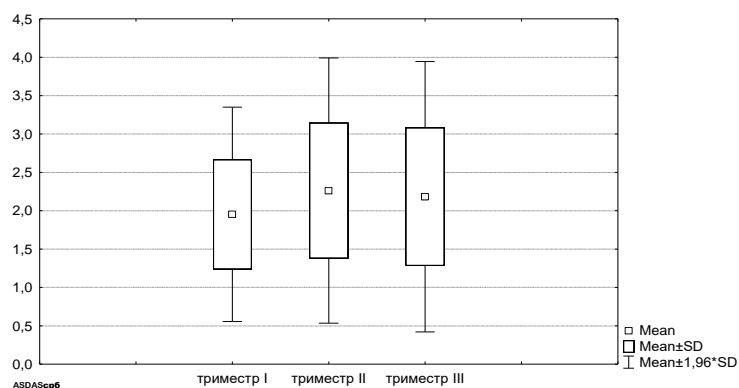
Компоненты BASDAI	Триместры I–II, Me, %	Триместры II–III, Me, %
Слабость	6,25	25
Боль в спине	–	7,1 (n=6)
Боль в суставах	–	–
Боль в энтезисах	–	–
Выраженность утренней скованности	–	–
Длительность утренней скованности	–	–

**ASDAS-СРБ и лабораторные показатели активности.** При определении активности АС по ASDAS-СРБ количество пациенток с низкой активностью в I триместре составило шесть человек (16,7%) и было меньше, чем при подсчете по BASDAI (бóльшая доля больных со средним и высоким уровнем активности по ASDAS-СРБ по сравнению с BASDAI сохранялась до конца беременности). Ко II триместру количество пациенток с активным АС увеличилось как за счет беременных с высокой (17 (48,6%)), так и очень высокой (3 (8,6%)) активностью заболевания. В III триместре распределение больных по уровням активности АС не отличалось от середины гестации (рисунок 18).

**Рисунок 18.** Уровни активности АС по ASDAS-СРБ в течение беременности

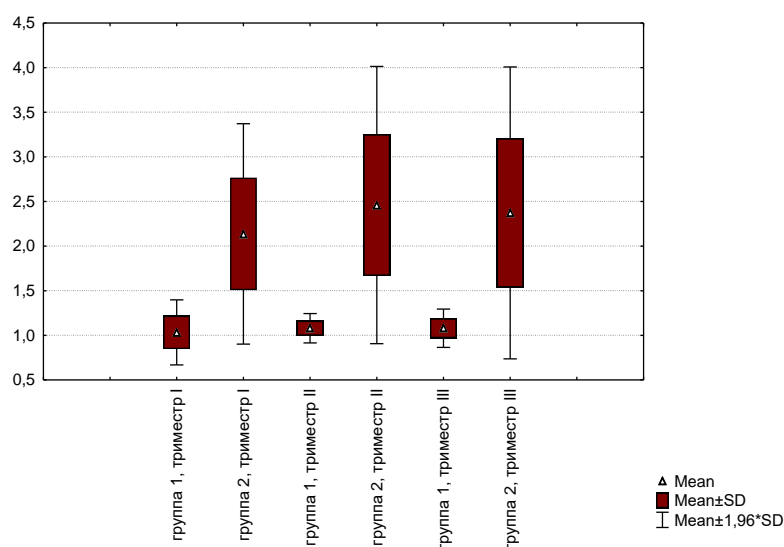
Значимой динамики индекса ASDAS-СРБ на протяжении беременности выявлено не было, однако наблюдалась тенденция к увеличению средних значений ASDAS-СРБ в конце II триместра ( $2,3 \pm 0,9$ ) по сравнению с 10–11-й неделями беременности ( $1,9 \pm 0,7$ ), рисунок 19. Корреляции значений ASDAS-СРБ со сроком гестации также не выявлено.





**Рисунок 19.** Индекс ASDAS-CPB в течение беременности

В зависимости от уровня ASDAS-CPB в I триместре пациенток разделили на две группы (группа 1 — низкая активность,  $n=6$  ( $1\pm 0,2$ ), группа 2 — умеренная и высокая активность,  $n=30$  ( $2,1\pm 0,6$ )); достоверное изменение активности AC в ходе беременности в каждой группе не наблюдалось (рисунок 20).



**Рисунок 20.** Активность AC по индексу ASDAS-CPB в группе больных с низкой и умеренной или высокой активностью AC

С целью выявления компонентов индекса ASDAS-CPB, определяющих значение индекса в каждом триместре, был проведен корреляционный анализ между значением индекса ASDAS-CPB и его отдельными компонентами (таблица 23). Во II и III триместрах беременности с индексом ASDAS-CPB высоко коррелировали ( $r_s > 0,7$ ) такие его компоненты, как утренняя

скованность и оценка общего самочувствия пациентом. С остальными компонентами индекса отмечалась средняя корреляция, за исключением боли в суставах в I триместре — вклад этого показателя в общий счет по сравнению с другими статистически незначим (таблица 23).

**Таблица 23.** Корреляционный анализ ASDAS-СРБ с компонентами активности

Компоненты ASDAS-СРБ	I триместр	II триместр	III триместр
Боль в спине	0,66	0,63	0,63
Боль в суставах	–	0,59	0,59
Утренняя скованность	0,66	0,72	0,72
Оценка самочувствия	0,68	0,78	0,78
СРБ	0,39	0,49	0,49

При проведении регрессионного анализа было показано, что показатели боли в спине, общей оценки самочувствия и СРБ детерминируют ASDAS-СРБ в I триместре ( $R^2=0,7$ ), боли в суставах, утренняя скованность и общая оценка активности — во II триместре ( $R^2=0,9$ ), боль в спине, общая оценка самочувствия и СРБ — в III триместре ( $R^2=0,9$ ) (таблица 24).

**Таблица 24.** Модель множественной пошаговой регрессии показателей активности с ASDAS-СРБ

Компоненты ASDAS-СРБ	I триместр	II триместр	III триместр	<i>p</i>
	β-коэффициент (95% ДИ)			
Боль в спине	0,32 (0,08–0,57)	–	0,44 (0,27–0,60)	<0,01
Боль в суставах	–	0,17 (0,05–0,31)		<0,01
Утренняя скованность	–	0,43 (0,31–0,54)	0,15 (0,02–0,28)	<0,01
Общая оценка самочувствия	0,49 (0,25–0,74)	0,28 (0,14–0,42)	0,33 (0,16–0,49)	<0,01
СРБ	0,46 (0,27–0,65)	0,48 (0,38–0,59)	0,42 (0,31–0,53)	<0,01

На протяжении гестации наблюдалась тенденция к нарастанию уровня СРБ во II триместре (8 [2,1; 9,6] мг/л) по сравнению с I триместром (5,7 [1,6; 6,2] мг/л), однако различия были недостоверны ( $p>0,05$ ). В III триместре

уровень СРБ составил 7,9 [2; 9,2] мг/л и также не отличался от концентрации в предыдущих точках исследования.

Уровень СОЭ повышался в течение беременности (в I триместре — 15,5 [10; 26,5]; во II — 28 [20; 40]; в III — 30 [22; 47] мм/час по методу Вестергрена;  $p < 0,05$  между I и II, III триместрами), однако, учитывая рост этого показателя при физиологически протекающей беременности, он не рассматривался как маркер активности АС.

### 3.2.5. Динамика функционального статуса у беременных с анкилозирующим спондилитом и у беременных контрольной группы

**BASMI.** У большинства беременных с АС в начале исследования нарушения подвижности позвоночника отсутствовали или были умеренно выраженными (таблица 25). В первой половине беременности нарастало ограничение функции осевого скелета, которое сохранялось до конца гестации (средние значения индекса BASMI во II и III триместре беременности нарастали по сравнению с I триместром) ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 25.** Показатели функции осевого скелета у беременных

Измерение	Данные больных АС			Данные здоровых женщин		
	Триместр			триместр		
	I	II	III	I	II	III
Расстояние «козелок — стена», см, $M \pm \delta$	9,3 $\pm$ 0,7	9,3 $\pm$ 0,7	9,2 $\pm$ 0,5	9,6 $\pm$ 0,5	9,6 $\pm$ 0,5	9,4 $\pm$ 0,2
Ротация шейного отдела позвоночника, градусы, $M \pm \delta$	74,4 $\pm$ 15,5 <sup>2</sup>	73,3 $\pm$ 14 <sup>2</sup>	71,8 $\pm$ 12 <sup>2</sup>	88 $\pm$ 1,2	88,1 $\pm$ 1,1	85,6 $\pm$ 1,6
Дыхательная экскурсия, см, $M \pm \delta$	4,3 $\pm$ 1,3 <sup>2</sup>	4,1 $\pm$ 0,1 <sup>2</sup>	4,1 $\pm$ 2,2	5 $\pm$ 0,8	4,8 $\pm$ 1,1	4,6 $\pm$ 1,6
Модифицированный тест Шобера, см, $M \pm \delta$	3,9 $\pm$ 0,7 <sup>2</sup>	3,6 $\pm$ 0,9 <sup>2</sup>	3,5 $\pm$ 0,8 <sup>2</sup>	4,7 $\pm$ 0,6	4,5 $\pm$ 0,4	4,2 $\pm$ 0,8

## Окончание таблицы 25

Боковые наклоны в поясничном отделе позвоночника, см, М±δ	19,6±3,4	18,9±3,7	19,2±2,8	20±3,1	19,9±3,3	19,8±1,7
Расстояние между лодыжками, см, М±δ	103,9±12,2 <sup>1</sup>	98,8±13,5	71,8±12	105,4±8,6 <sup>1</sup>	100,3±6,6	83,6±12,4
BASMI, М±δ, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,3±0,9 <sup>2,1</sup> 1 [1; 2]	1,7±1 <sup>2</sup> 2 [1; 2]	2±1,2 <sup>2</sup> 2 [1; 3]	0±0 <sup>1</sup> 0 [0; 0]	0,3±0,5 0 [0; 1]	0,8±0,7 0 [0; 1]

*Примечание:* <sup>1</sup> $p < 0,05$  при сравнении со II и III триместрами; <sup>2</sup> $p < 0,001$  при сравнении со здоровыми беременными.

Значения BASMI на всем протяжении беременности у женщин контрольной группы были меньше, чем у больных АС. При этом у здоровых беременных также было выявлено повышение значения индекса BASMI в ходе гестации ( $p < 0,05$  между I и II, III триместрами и между II и III триместрами), однако все показатели функции осевого скелета оставались в пределах нормы.

В обеих группах у беременных уменьшалось расстояние между медиальными лодыжками, имелась тенденция к уменьшению ротации в шейном отделе позвоночника, экскурсии грудной клетки, что во многих случаях было обусловлено излишней осторожностью пациенток при выполнении измерений.

**BASFI.** Функциональные нарушения по BASFI у больных АС нарастали со сроком беременности: значения индекса по триместрам составляли 1,9±2,1 (1,2 [0,2; 3,1]); 2,3±2,1 (1,6 [0,4; 3,9] и 3,5±2,8 (2,4; [1; 5,6]) ( $p < 0,01$  между I и III, II и III триместрами). У здоровых беременных также усилились ограничения функциональных способностей в ходе гестации: 0,8±1,1 (0,5 [0,2; 1]); 1,1±1 (1 [0,5; 1,4] и 1,7±1,2 (1,6; [1; 1,8]) ( $p < 0,05$  между I и II, I и III, II и III триместрами).

Только в III триместре значение функционального индекса BASFI было достоверно выше у больных АС по сравнению с женщинами из контрольной

группы ( $p < 0,05$ ). Однако отдельные компоненты индекса имели достоверные отличия в каждом триместре, за исключением вопросов 9 и 10 (способность заниматься физически активными видами деятельности и сохранять активность в течение дня) на протяжении всей гестации, вопроса 7 (способность подниматься на 12–15 ступенек без вспомогательных средств) во II и III триместрах и вопроса 4 (способность вставать со стула без помощи рук) в I триместре. Таким образом, можно усомниться в том, что пункты 9, 10 и, возможно, 7, способны отражать снижение функциональной способности, связанной с АС, а не с физиологически протекающей беременностью.

Для ответа на вопрос, какие компоненты BASFI определяют значение индекса в каждом триместре, был проведен корреляционный анализ между значением индекса BASFI и его отдельными компонентами в обеих группах беременных (таблица 26). Оказалось, что у больных АС наблюдалась высокая ( $r_s > 0,7$ ) и очень высокая ( $r_s > 0,9$ ) корреляция всех компонентов BASFI с самим индексом в каждом триместре беременности. У здоровых женщин была выявлена высокая корреляция значения индекса BASFI с вопросами, оценивающими способность в целом справляться с повседневными нагрузками (вопросы 9 и 10) в первых двух триместрах, а также возможностью стоять без дополнительной опоры в течение 10 минут (вопрос 6) во II триместре и подняться без опоры вверх по лестнице на 12–15 ступенек (вопрос 7) в III триместре.

**Таблица 26.** Значимые корреляции между значениями индекса BASFI и его составляющими у больных АС и здоровых беременных

№	Способность	I триместр		II триместр		III триместр	
		больные (n=36)	здоровые (n=30)	больные (n=35)	здоровые (n=30)	больные (n=34)	здоровые (n=30)
1	Надевать носки или колготки без посторонней помощи	0,87	–	0,76	–	0,91	–

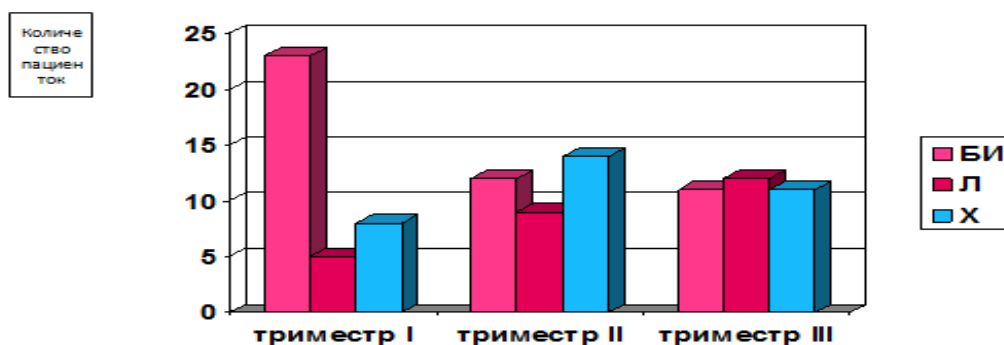
2	Нагнуться вперед, чтобы поднять предмет с пола	0,81	–	0,77	–	0,92	0,69
3	Дотянуться рукой до высоко расположенной полки	0,88	0,40	0,81	0,43	0,87	–
4	Встать со стула без помощи рук	0,83	–	0,83	0,40	0,91	0,53
5	Встать с пола из положения лежа на спине	0,82	–	0,90	0,68	0,86	0,52
6	Стоять без дополнительной опоры в течение 10 минут	0,89	0,42	0,87	0,77	0,84	0,61
7	Подняться вверх на 12–15 ступенек без	0,87	0,47	0,85	0,63	0,85	0,77
8	Повернуть голову и посмотреть за спину	0,74	0,45	0,71	0,41	0,87	0,52
9	Заниматься физически активными видами деятельности	0,88	0,87	0,84	0,76	0,88	0,68
10	Поддерживать активность в течение дня	0,86	0,84	0,78	0,84	0,84	0,59

Увеличение индекса BASFI во II триместре беременности по сравнению с I триместром в группе больных АС значимо коррелировало со снижением способностей вставать с пола из положения лежа (вопрос 5,  $r_s=0,41$ ), подниматься по лестнице без опоры (вопрос 7,  $r_s=0,38$ ), заниматься физически активными видами деятельности (вопрос 9,  $r_s=0,55$ ) и сохранять активность в течение дня (вопрос 10,  $r_s=0,45$ ). Увеличение BASFI во II триместре у здоровых женщин коррелировало с увеличением трудности при стоянии без опоры (вопрос 6,  $r_s=0,39$ ) и сохранении активности в течение дня (вопрос 10,  $r_s=0,38$ ). Увеличение значения BASFI в III триместре по сравнению со II триместром в основной группе коррелировало со всеми компонентами индекса ( $r_s=0,46–0,66$ ), а в контрольной группе — только со

способностью подниматься по лестнице без опоры (вопрос 7,  $r_s=0,40$ ), заниматься активными видами деятельности (вопрос 9,  $r_s=0,50$ ) и сохранять активность в течение дня (вопрос 10,  $r_s=0,37$ ).

**Субъективная оценка самочувствия больными АС на протяжении беременности.** Во время беременности 23 женщины (63,9%) отметили улучшение самочувствия, сопровождающееся уменьшением симптомов АС хотя бы в одном из триместров беременности: в I триместре — пять женщин (13,5% всех беременных), во II — девять (24,3% всех беременных), в III — 12 (32,4% всех беременных).

Усиление выраженности симптомов АС хотя бы в одном из триместров беременности отметили 24 женщины (66,7%): в I триместре — восемь (21,6% всех беременных), во II — 14 (37,8% всех беременных), в III — 11 (29,7% всех беременных). В I триместре беременности обострение заболевания происходило на  $6,7 \pm 3,3$  неделе гестации, сопровождалось усилением болей в спине у всех пациенток. Во II триместре — на  $19,8 \pm 3,1$  неделе с усилением болей в спине (64,3%), обострением увеита у 2 (14,3%), другими симптомами — у трех больных (21,4%). В III триместре — на  $29,8 \pm 2,3$  неделе, сопровождалось усилением болей в спине и увеитом в одном случае (9,09%). Не отметили изменений в клинической картине АС на протяжении всей беременности семь опрошенных (19,4%). Динамика течения АС по триместрам беременности представлена на рисунке 21.



**Рисунок 21.** Динамика самочувствия женщин с АС по триместрам беременности: БИ — без изменений, Л — улучшение, Х — ухудшение

### 3.2.6. Терапия анкилозирующего спондилита в течение беременности

Терапия в месяц зачатия представлена в главе 2 нашего исследования. В I триместре беременности до включения в исследование 12 (33,3%) женщин принимали НПВП, из них одна пациентка — нимесулид в суточной дозе 100 мг, две — эторикоксиб 60 и 90 мг в сутки и девять женщин — ибупрофен (в средней дозе  $725 \pm 301,2$  мг в сутки). После включения в исследование препаратом выбора был ибупрофен. Во II триместре ибупрофен принимали 23 больных (65,7%), в III триместре — 16 пациенток (47,1%). Всем беременным ибупрофен отменили не позднее 32-й недели гестации. Суточная доза ибупрофена и индекс приема НПВП в течение гестации представлены в таблице 27. Значимых различий между этими величинами по триместрам беременности не выявлено, однако индекс приема НПВП в каждом из триместров был ниже, чем за 3 месяца до беременности ( $p < 0,05$  во всех случаях), что объясняется лимитированием максимальной суточной дозы ибупрофена во время гестации — 1200 мг. В III триместре пять пациенток нерегулярно принимали парацетамол в средней суточной дозе  $962,5 \pm 320,2$  мг.

**Таблица 27.** Терапия НПВП в течение беременности

Терапия НПВП	I триместр	II триместр	III триместр (до 32-й недели)
Индекс приема НПВП	$12,7 \pm 4,9$	$22,5 \pm 12,6$	$8,5 \pm 7,1$
Доза ибупрофена, мг/сутки	800 [600; 800]	800 [400; 1200]	1200 [800; 1200]

В связи с высокой активностью АС, не контролируемой приемом ибупрофена, ко II триместру 16 беременным (17,1%) (в том числе одной пациентке с обострением увеита) потребовалось пероральное назначение ГК в низких дозах ( $6,3 \pm 2,6$  мг в сутки в пересчете на преднизолон). В



III триместре в связи с сохраняющейся активностью заболевания и отменой НПВП ГК принимали восемь пациенток (23,5%) ( $7,5 \pm 2,3$  мг в сутки), еще три беременные отказались от терапии ГК, несмотря на назначение врача.

СУЛЬФ на протяжении всей гестации получали три пациентки (8,5%) (суточная доза 1,5 г).

Во время беременности продолжили терапию АДА две пациентки, последний раз препарат был введен на 15-й и 27-й неделе гестации, ГЛМ получала одна пациентка (с последним введением на 5-й неделе гестации), лечение ЭТЦ получала одна женщина (последнее введение — на 16-й неделе). Также во II триместре беременности в одном случае инициирована терапия ЦЗП, который пациентка получала до конца гестации.

У трех пациенток, самостоятельно отменивших ГИБП перед наступлением беременности в среднем за  $3 \pm 1,7$  месяца, и четырех женщин, отменивших ГИБП в 1-й месяц беременности, были выявлены различия по значению индекса BASDAI во II ( $4,5 \pm 1,8$ ) и III ( $4,9 \pm 2,4$ ) триместрах по сравнению с месяцем зачатия ( $2,1 \pm 1,4$ ) ( $p < 0,05$ ), а также между I ( $2,9 \pm 2,4$ ) и III ( $4,9 \pm 2,4$ ) триместрами ( $p < 0,05$ ).

**Клинический пример № 1.** Пациентка А., 1991 года рождения, с диагнозом «Анкилозирующий спондилит, развернутая стадия, с внеаксиальными проявлениями (артрит, энтезит в анамнезе), активность низкая, функциональный класс I».

Из анамнеза известно, что в сентябре 2014 г. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции на фоне беременности (8–9 недель гестации) отметила резкую боль и припухлость правого голеностопного сустава, а затем и правого локтевого сустава с повышением температуры тела до 37–39 °С. Была госпитализирована в ревматологическое отделение ГКБ г. Москвы, где был установлен диагноз реактивного артрита (при этом по данным обследования — реакции пассивной гемагглютинации с *Y. enterocolitica*, *Salmonella*, *Ureaplasma*, *Chlamydia*, *S. flexneri* — выявлено не было). В клиническом анализе крови от 08.10.2014: гемоглобин — 119 г/л,

эритроциты —  $3,99 \times 10^{12}/\text{л}$ , лейкоциты —  $7,4 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ — 31 мм/ч; антистрептолизин О — 243 МЕ, ревматоидный фактор — 6,2 МЕ/мл. В клиническом анализе мочи от 07.10.2014: в поле зрения лейкоциты — 38,7, эритроциты — 18,9, бактерии — 735,6, цилиндры — 2,7, белок — 0,2. Проводилась терапия: азитромицин 500 мг в сутки, амоксициллина клавуланат 2000 мг в сутки 10 дней, диклофенак 3 мл внутримышечно 10 дней, диклофенак-гель местно с положительным, но недостаточным эффектом.

29 октября 2014 г. проведена консультация в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (беременность — 13 недель) с жалобами на боль, припухлость правого голеностопного и коленного суставов, резкое ограничение подвижности в них. После проведенной антибактериальной терапии наблюдалась тошнота, рвота, диарея до 25 октября 2014 г. Похудела на 5 кг с 1 октября 2014 г. Передвигалась только на костылях. Вероятный диагноз: реактивный артрит, назначена терапия ибупрофеном 800 мг в сутки.

12 ноября 2014 г. проведена повторная консультация в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, жалобы прежние. В анализах от 29.10.2014: антитела к кардиолипину (IgG, IgM, aKIIgM, IgJ) — 0,1 Ед/мл, антинейтрофильные цитоплазматические антитела — 0,3 Ед/мл, антинуклеарный фактор — abs, ревматоидный фактор —  $<9,5$  МЕ/мл, СРБ — 71,5 мг/л.

Внутрисуставно введен дипроспан 2 мл в правый коленный сустав. Амбулаторно выставлен диагноз вероятного анкилозирующего спондилита. Продолжала прием ибупрофена 600–1200 мг в сутки с положительным эффектом.

6 апреля 2015 г. (беременность 35–36 недель): жалобы на боль в голеностопных суставах при ходьбе и припухлость в них, ноющие боли в крестце. Ухудшение состояния около 2 недель. Принимала ибупрофен 800–1000 мг в сутки. Консультирована дерматологом: ониходистрофия кистей и стоп (данных о грибковом поражении нет). В анализах крови от 04.02.2015:

гемоглобин — 123 г/л, СОЭ — 7 мм/ч, СРБ — отрицательный, ревматоидный фактор — отрицательный. Рекомендована мазь «ибупрофен» местно.

9 мая 2015 г. — срочные роды, мальчик, 3840 г, 53 см, 8–9 баллов по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте. Выписана на третьи сутки. Лактация 3 месяца.

Через 4 месяца после родов плановая госпитализация в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с целью уточнения диагноза и подбора терапии. Жаловалась на боль в крестцовом отделе позвоночника воспалительного ритма, на утреннюю скованность в течение 2 часов, общую слабость, утомляемость. Объективно: припухлость левого лучезапястного и правого коленного суставов. Боль при пальпации III плюснефаланговых суставов стоп, остистых отростков поясничного отдела позвоночника, в области крестцово-подвздошных суставов. Боль в области ТБС при отведении бедра с двух сторон, тест Шобера — 4 см, экскурсия грудной клетки — 5 см. В анализах: СОЭ — 4 мм/ч, СРБ — 0,8 мг/л. Rg кистей и стоп — норма. Rg костей таза: двусторонний СИ II стадии по Келлгрэну. УЗИ ТБС: ШКР справа — 7,2 мм, слева — 6,1 мм. Консультирована дерматологом: дерматит себорейный (?), себорея волосистой части головы. Рекомендовано продолжить прием НПВП, назначен СУЛЬФ 2 гр в сутки.

На фоне приема СУЛЬФ с НПВП по требованию была достигнута низкая активность заболевания (артриты не рецидивировали в течение 2 лет), на фоне которой наступила вторая беременность.

28 февраля 2017 г. (беременность 12–13 недель): жалобы на повышенную утомляемость, утреннюю скованность в течение 5–10 минут, слабую боль в крестце, больше слева (смешанного характера, с выраженным механическим компонентом). Продолжала принимать СУЛЬФ. В анализах: СОЭ — 7 мм/ч, СРБ — 6,3 мг/л. Рекомендовано снизить дозу до 1,5 гр в сутки с возможным понижением до 1 гр в сутки, добавлен прием фолиевой кислоты 5 мг в сутки. НПВП — отмена за 3 месяца до гестации в связи с низкой активностью заболевания.

3 мая 2017 г. (беременность 21–22 недели): жалобы прежние, терапия — СУЛЬФ 1,5 гр в сутки, фолиевая кислота 5 мг в сутки. В анализах: СРБ — 3,3 мг/л, СОЭ — 10 мм/ч.

21 июня 2017 г. (беременность 29–30 недель) — жалобы на усиление болей в нижней части спины больше механического характера. В анализах: СОЭ — 17 мм/ч, СРБ — 4,2 мг/л. УЗИ ТБС: признаков коксита нет. Рекомендовано снизить дозу СУЛЬФ до 1 гр в сутки, продолжить прием фолиевой кислоты.

Роды своевременные физиологические 1 сентября 2017 г., девочка — вес 3460 г, рост 52 см, 8–9 баллов по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте.

Вывод: данный клинический случай демонстрирует дебют АС на фоне беременности и течение заболевания в разные сроки гестации двух беременностей. Наступление беременности на фоне низкой активности АС и регулярное наблюдение ревматолога являются одним из факторов низкой активности заболевания в течение всей гестации.

**Клинический пример № 2.** Пациентка О, 1995 года рождения, считает себя больной с 7-летнего возраста, когда заболевание дебютировало с увеита правого глаза с обострениями два раза в год, проводилось местное лечение. В июне 2017 г. консультирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, выставлен диагноз: «Анкилозирующий спондилит, стадия развернутая (двусторонний СИ II стадии), активность высокая (BASDAI — 5,1, ASDAS-СРБ — 2,3), с внеаксиальными (энтезиты) и внескелетными проявлениями (увеит правого глаза), HLA-B27 (+), функциональный класс II».

С 2017 г. в связи с усилением болей в спине начала регулярный прием НПВП (целекоксиб) в течение 3 месяцев с положительным эффектом, самостоятельно отменила, затем принимала курсами. У ревматолога не наблюдалась.

В 2018 г. — незапланированная первая беременность. На сроке 12–13 недель гестации появились жалобы на боли в животе, диарею до девяти раз в сутки — проведено стационарное лечение в ГКБ № 7 с

диагнозом «Вирусная кишечная инфекция неуточненная, среднетяжелая форма». Через неделю состоялся первый визит в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой на фоне беременности: жалобы на утреннюю скованность в течение 10 минут, боли в грудном отделе позвоночника смешанного характера, боль и покраснение правого глаза (обострение увеита два раза в месяц). В анализах крови: гемоглобин — 120 г/л, СОЭ — 10 мм/ч, СРБ — 66,2 мг/л. BASDAI — 4,8, ASDAS-СОЭ — 2,2. Учитывая хроническое течение увеита и неэффективность предыдущей терапии, пациентке показана терапия иФНО- $\alpha$ . Препаратом выбора явился ЦЗП в дозе 400 мг 1 раз в месяц подкожно. Через месяц после начала терапии был купирован увеит.

Второй визит состоялся на сроке 23 недели. Жалобы на утреннюю скованность в течение 15 минут, боли в грудном, шейном отделах позвоночника смешанного характера, боль, покраснение правого глаза. В анализах крови: гемоглобин — 110 г/л, СОЭ — 10 мм/ч, СРБ — отрицательный. BASDAI — 3, ASDAS-СРБ — 1,5. Проведено три введения ЦЗП, регулярно ежедневно получала ибупрофен в дозе 800 мг в сутки. На фоне терапии отмечала улучшение самочувствия: интенсивность боли в спине стала меньше, увеит не рецидивировал.

На сроке 32 недели наблюдалась боль в шейном и грудном отделах позвоночника смешанного характера, увеит не рецидивировал. В анализах: гемоглобин — 116 г/л, СОЭ — 23 мм/ч, СРБ — отрицательный. BASDAI — 4,7, ASDAS-СРБ — 2. УЗИ ТБС: признаков коксита нет. Продолжалось плановое введение ЦЗП. Последнее введение 10 декабря 2018 г. — за 10 дней до родов. 20 декабря 2018 г. путем КС родилась живая девочка весом 2490 г, рост — 49 см, 8–9 баллов по шкале Апгар.

Вывод: данный клинический случай демонстрирует иницирование терапии ГИБП на фоне беременности и течение заболевания в разные сроки гестации.

### 3.2.7. Исходы беременности у больных анкилозирующим спондилитом

Из 36 женщин с АС у троих беременность наступила путем ЭКО. Закончились родами 34 беременности, медиана срока родоразрешения составила 39 [38; 40] недель. В 32 случаях (94,1%) роды произошли в срок, в двух (5,9%) — преждевременно (одни естественные роды, одно КС) в среднем на  $36,8 \pm 0,1$  неделе гестации. У 18 пациенток (52,9%) 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 ( $n=2$ , 12,5%) стали: слабость родовой деятельности ( $n=1$ ) и несвоевременное излитие околоплодных вод ( $n=1$ ). Двум женщинам с АС КС было выполнено при отсутствии акушерских и ревматологических показаний.

Среди осложнений беременности отмечались: ранний токсикоз — у семи (19,4%), угрожающий ранний выкидыш — у четырех (11,1%), угрожающие преждевременные роды — у четырех пациенток (11,1%).

Одна беременность была двуплодной, остальные — одноплодными. Родилось 15 мальчиков и 20 девочек. Средний вес новорожденных составил  $3384,9 \pm 382$  г, рост —  $51,52 \pm 2$  см, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте —  $7,97 \pm 0,38$ , на 5-й минуте —  $8,94 \pm 0,42$ . У одного новорожденного имелись малые аномалии развития сердца (открытое овальное окно диаметром 3 мм со сбросом крови слева направо и щелевидный дефект межпредсердной перегородки менее 1 мм).

У другого ребенка врожденный порок сердца — дефект межжелудочковой перегородки; функционирующие фетальные коммуникации: открытое овальное окно. Недостаточность кровообращения

0–1 степени. Матери данных детей во время беременности получали ибупрофен постоянно в дозе 800 мг в I триместре, 1200 мг во II триместре до 31-й недели гестации включительно. Еще в одном случае зарегистрирована неонатальная аспирация мекониальными водами с развитием аспирационной пневмонии.

В двух случаях наблюдались неблагоприятные исходы беременности. В первом случае у пациентки О. 36 лет на 18-й неделе гестации была зарегистрирована неразвивающаяся беременность, которая наступила путем ЭКО с шестой попытки. Длительность АС на момент зачатия — 180 месяцев. К факторам, которые могли оказать влияние на неблагоприятный исход беременности у данной больной, можно отнести: наличие сопутствующих заболеваний (бесплодие 1-й степени, снижение овариального резерва, поздний репродуктивный возраст, гипергомоцистеинемия, хроническая железодефицитная анемия), курение, общий стаж которого составлял 15 лет, длительный авиаперелет на сроке 17 недель гестации.

Больная наблюдалась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с I триместра беременности, активность заболевания была умеренной (BASDAI — 3,8, ASDAS-СРБ — 2,8). В месяц зачатия получала терапию: АДА 40 мг подкожно один раз в 2 недели, эторикокиб в средней суточной дозе 90 мг. В течение гестации в связи с сохраняющейся активностью АС лечение АДА было продолжено с введением последней дозы на 15-й неделе беременности, также пациентка принимала ибупрофен 800 мг в сутки. По данным патогистологического исследования материала, полученного при выскабливании полости матки, обнаружены фрагменты плацентарной ткани, строение которой соответствовало II триместру беременности, с признаками неразвивающейся беременности.

Во втором случае — на 23-й неделе гестации у пациентки Б. 32 лет состоялся оперативный выкидыш в связи с критическим состоянием плода. Пациентка была включена в исследование на 14-й неделе первой беременности. Длительность АС на момент зачатия — 28 месяцев.

К факторам, которые могли оказать влияние на неблагоприятный исход беременности, можно отнести: отсутствие планирования беременности,

высокую активность заболевания на момент зачатия и на протяжении всего срока гестации, наличие внескелетного проявления — язвенный колит. В месяц зачатия принимала метилпреднизолон в суточной дозе 4 мг, во время гестации суточная доза была увеличена до 6 мг. Пациентка отказывалась наблюдаться у гастроэнтерологов, специализирующихся на ведении беременности при язвенном колите, и отказывалась принимать другие ЛП.

На 22-й неделе беременности больная отметила появление болей в области живота, которые связывала с клиническими проявлениями язвенного колита. Выделений из половых путей не было, ребенок шевелился. Через несколько дней самостоятельно обратилась в женскую консультацию. По данным доплерометрии выявлено абсолютное маловодие, синдром задержки роста плода, нарушение фетоплацентарного кровотока 3-й степени. Принимая во внимание вышеперечисленное, в экстренном порядке госпитализирована в акушерско-гинекологическое отделение, где была проведена операция КС. Родился живой плод весом 250 г, который был передан неонатологам, но умер в первые сутки в связи с ателектазом легких.



## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

**Изменение планов на материнство после установления диагноза АС.** За последние десятилетия отношение к беременности при РЗ изменилось как со стороны врачей, так и пациентов. Если в начале 1990-х годов до 30% женщин с РЗ, в том числе с СпА, отговаривали от беременности медицинские работники или другие пациенты, то сейчас лишь единицы больных АС отказываются от беременности в связи с предостережением ревматолога, связанного с проявлениями и/или осложнениями АС [94, 120]. По данным Норвежского медицинского регистра родов [120], в начале XXI века, по сравнению с 1970-ми годами, количество родов у страдающих РЗ, в том числе СпА, увеличилось более чем в четыре раза.

Несмотря на то что способность производить жизнеспособное потомство у больных АС не отличается от фертильности здоровых женщин, число беременностей у женщин после дебюта АС становится значительно меньше, чем в здоровый период жизни и в общей популяции [92, 94].

В 1998 г. было проведено одно из самых крупных ретроспективных исследований по данной теме, основанное на изучении 939 анкет больных АС из США, Канады и 11 европейских стран. Результаты этой работы показали, что на одну женщину, имевшую беременности, число гестаций составило в среднем 2,4, при этом в среднем 1,4 беременности наступали после дебюта АС, что соответствует и нашим результатам, полученным при ретроспективном анкетировании: 2,1 и 1,5 соответственно. При пересчете на общее количество респонденток в исследуемой нами группе среднее число беременностей составило во всей группе 1,6 на одну женщину, а после дебюта АС — 0,7 на одну женщину, что значительно меньше, чем в общей популяции — 2,6.

В работе М. Ostensen и соавторов, посвященной сексуальному и репродуктивному здоровью больных РЗ, обсуждается вопрос снижения числа

детей в их семьях по сравнению со здоровой популяцией [93]. К причинам, приводящим к уменьшению размера семьи, автор относит нарушение сексуальной и детородной функции, неблагоприятные исходы беременностей, обратимое и необратимое влияние на фертильность ЛП, а также личный выбор пациентов, во многом определенный психологическим настроением больного, страдающего хроническим воспалительным заболеванием.

В настоящем исследовании мы уточнили, как изменяются планы на материнство после постановки диагноза АС (необходимо иметь в виду, что часть женщин готова к беременности на фоне появления симптомов болезни, но до уточнения диагноза и не получая регулярную терапию). О пересмотре взглядов на планирование семьи сообщили 70% опрошенных, из них большинство (80%), возможно, решатся на беременность, однако постоянно будут испытывать эмоциональный дискомфорт и чувство страха за свое здоровье и здоровье будущего ребенка. Не настроены на беременность в связи с развитием у них АС 13,9–20% больных АС (по данным двух опросов) вне зависимости от отсутствия или наличия детей, рожденных в здоровый период жизни.

Более того, нами было показано, что практически в 50% случаев отсутствие беременностей у женщин с АС связано с боязнью негативного влияния болезни и терапии на здоровье будущего ребенка и лишь в единичных случаях определяется предостережением лечащего врача, связанным с тяжестью основного заболевания. Похожие результаты были получены В. Mills и соавторами при опросе 154 женщин с АС в США: 11% респонденток после установления диагноза АС категорически отказались от беременности, а 46% пересмотрели свое отношение к беременности в негативную сторону, главным образом из-за страха неблагоприятного воздействия принимаемых препаратов на плод [81]. Авторы подчеркивают, что в настоящее время не удовлетворена потребность пациенток в знаниях о течении беременности при РЗ и совместимости лекарственной терапии и

беременности. В России в реальной клинической практике часто также не учитывается психологический настрой больных, и ревматологи из-за недостатка времени не разъясняют возможность благоприятного исхода беременности, особенности терапевтических подходов при гестации, что и усиливает сомнения пациенток.

**Материнские и неонатальные исходы беременности при АС.** Нами выявлена достаточно высокая частота прерывания беременности по желанию женщин в здоровый период жизни (35–47% в разных подгруппах опрошенных), что, однако, соответствует распространенности аборт в российской популяции. Согласно исследованию, проведенному в 2007 г., только 51% беременностей заканчивается рождением ребенка [6]. По официальной статистике, количество аборт, выполняемое в Российской Федерации, меньше — 35% [7, 26], тем не менее искусственное прерывание беременности без медицинских показаний до сих пор является фактором, контролирующим рождаемость. Примечательно, что на фоне АС количество аборт по желанию женщины достоверно снизилось по сравнению со здоровым периодом жизни и, как следствие, большее количество беременностей завершилось родами. На наш взгляд, это связано с увеличением ответственности при планировании и/или наступлении беременности у женщин старшего возраста и более осознанным подходом к планированию семьи на фоне хронического заболевания, а значит, меньшим количеством нежелательных беременностей.

Данные медицинской литературы о влиянии АС на материнские и неонатальные исходы беременностей также малочисленны, неоднородны и в ряде случаев недостаточно убедительны. Кроме того, в некоторые исследования включались больные не только АС, но и другими СПА, недифференцированным артритом, а выводы обобщались [104,105]. Тем не менее большинство авторов считают, что АС не оказывает отрицательного влияния на исходы беременности [91,92,95,109].

По данным собственного ретроспективного и проспективного исследования срок родоразрешения составил 39 [38; 40] недель соответственно.

Самопроизвольный выкидыш является самым частым осложнением гестации в общей популяции, частота его составляет от 10 до 15% всех клинически диагностированных беременностей [29]. По данным нашего ретроспективного анализа, частота неблагоприятных материнских исходов, включающих неразвивающиеся беременности, самопроизвольные выкидыши и аборт по медицинским показаниям, на фоне АС составила 16% и не отличалась от таковой до дебюта АС и в общей популяции. По данным исследования, проведенного в Норвегии, также 15% беременностей у больных АС закончились самопроизвольными выкидышами [92]. В группе женщин, вошедших в собственный проспективный анализ, частота неблагоприятных исходов беременности была меньше, и составила 5,6%.

Частота преждевременных родов среди опрошенных женщин с АС составила 15%, что выше, чем в общей популяции — 5,9–6,6% [25]. Аналогичная тенденция показана и в исследовании G.L. Jakobsson и соавторов, опубликованном в 2016 г., и основанном на ретроспективном анализе исходов 338 беременностей у больных АС и 1082 — у здоровых женщин: частота преждевременных родов при АС была достоверно выше по сравнению с контрольной группой (9 и 5% соответственно) [65]. Однако в нашем проспективном исследовании частота преждевременных родов соответствовала популяционным данным (5,9%). Учитывая меньшую встречаемость преждевременных родов у женщин с АС в группе проспективного наблюдения, можно предположить, что совместное регулярное курение ревматологом и акушером-гинекологом беременных с АС является фактором благоприятного исхода беременности.

Однако оперативные роды (КС) как в ретроспективной (44%), так и проспективной группе (47,1%) беременных с АС проводились чаще, чем в российской популяции (26%) [13]. По данным ретроспективного

анкетирования, частота КС на фоне АС была достоверно выше по сравнению со здоровым периодом жизни (44 и 28%). В других исследованиях также показано увеличение частоты выполнения оперативного родоразрешения у больных АС: от 29% [65] до 58% [92], однако в ряде работ КС у женщин с АС проводилось не чаще, чем в общей популяции [90, 93, 95].

Учитывая собственный клинический опыт, создается впечатление, что для многих акушеров-гинекологов лишь сам факт наличия СИ вне зависимости от его стадии и, самое главное, активности является показанием к оперативным родам, что требует, безусловно, пересмотра и серьезного обсуждения этого вопроса акушерами и ревматологами.

В ранней работе М. Ostensen было выявлено большое число осложнений при естественных родах у больных АС, однако в дальнейших исследованиях этот факт не нашел подтверждения [95].

Вопрос влияния АС на неонатальные исходы также изучен недостаточно. В единичных работах показано, что новорожденные матерей с АС имеют повышенный риск низкой массы тела, не соответствующей гестационному возрасту [65]. Однако большинство авторов считают, что дети у женщин с АС рождаются с нормальной массой тела (3130–3551 г) и на сроке беременности от 37 недель [91, 92, 95], что соответствует и результатам нашего ретроспективного и проспективного исследования. Можно предположить, что такие важные факторы риска перинатальной смертности и заболеваемости в перинатальном и раннем детском возрасте, как недоношенность и низкая масса тела при рождении [14, 41] при АС встречаются не чаще, чем в общей популяции.

**Дефицит взаимодействия врачей и пациенток в вопросах беременности при АС: причины и результаты.** Исходы беременности и течение РЗ на фоне гестации в значительной степени определяются активностью болезни и проводимой терапией, в связи с чем беременность при РЗ должна быть планируемой [16]. Однако по нашим данным, только 50% женщин обсуждают вопросы планирования беременности с

ревматологом, при этом треть из них не получает ответа на свои вопросы в ожидаемом объеме. Причины недостаточного взаимодействия с ревматологом, на наш взгляд, могут быть связаны как с низкой культурой планирования семьи в России (планируют беременность не более 60% женщин [63]), так и с недостаточной доступностью специализированной ревматологической помощи и частой неготовностью врачей консультировать по вопросам беременности. Все это, безусловно, усиливает сомнения пациенток и их неудовлетворенную потребность в знаниях о течении беременности при АС и совместимости лекарственной терапии и беременности. Женщины стараются найти информацию в иных источниках (интернет, мнения других пациентов, врачей, не специализирующихся на данной проблеме и др.), в результате чего некоторые из них принимают решение отказаться от материнства, а бóльшая часть самостоятельно планирует беременность, часто отменяя все препараты.

По данным настоящего анкетирования, лишь четверть больных допускает продолжение терапии АС при подготовке к зачатию и во время гестации. Интересно, что среди согласных с возможностью применения ЛП при зачатии более 60% консультировались с ревматологом по вопросам планирования беременности, при этом факт наблюдения у ревматолога во время беременности не влиял на представление пациенток о терапевтических возможностях в этот период. Всего 66% респонденток посещали ревматолога во время беременности, из них 42% женщин указали на необходимость отмены всех ЛП, что не отличалось от мнения всех опрошенных (37%). Отсутствие большей осведомленности в вопросах применения ЛП у больных, наблюдавшихся у ревматолога при гестации, косвенно может свидетельствовать о недоверии пациенток ревматологам или низком качестве консультаций. Высшее образование являлось фактором, повышающим приверженность женщин к терапии до зачатия и при беременности, кроме того, более образованные респондентки чаще обсуждали вопросы подготовки к беременности с ревматологом.

В клинической практике количество больных, получающих ЛП при планировании и во время гестации, несколько выше, чем предполагалось по данным первого анкетирования. Тем не менее при подготовке к беременности НПВП отменили 41% женщин, в I триместре — 60% (по сравнению с приемом НПВП за 3 месяца до зачатия), СУЛЬФ — 50 и 86%, ГИБП — 46 и 82% женщин. По мнению опрошенных, отмена НПВП или переход на прием по требованию в I триместре и при зачатии ассоциировалась с усилением частоты боли в спине во время беременности, отмена ГИБП — с усилением боли в спине, рецидивом артритов и увеитов. Полученные результаты ретроспективной части работы подтверждаются и данными проспективного наблюдения: у женщин, отменивших ГИБП за 3 месяца до беременности или в первый месяц гестации, активность по BASDAI во II и III триместрах беременности была выше, чем в месяц зачатия. Наши результаты подтверждаются и зарубежными авторами: G. Genest и соавторами [56], van den Brand и соавторами [114], которые рассматривают прекращение терапии иФНО- $\alpha$  в начале беременности как фактор риска усиления активности СпА.

Однако назначение лекарственной терапии при гестации все еще является сложным решением как для врачей, так и для пациентов. По данным Т. Haroun и соавторов, в США до 50% больных с суставным синдромом отменяют ЛП при беременности самостоятельно или по рекомендации врача, несмотря на то, что у части женщин сохраняется активность заболевания [60].

Одной из главных проблем, с которой сталкиваются беременные с АС, приводящей к уменьшению приверженности к терапии, является отсутствие взаимодействия между ревматологами и акушерами-гинекологами и, как следствие, их несогласованные рекомендации. Мнение ревматолога по поводу лечения АС в ходе гестации совпало с позицией акушера-гинеколога только у 62% респонденток. Отсутствие единого подхода у ревматологов и акушеров-гинекологов к медикаментозной терапии до и во время

беременности наблюдается и в других странах. Так, по данным 2013 г., в Великобритании при подготовке к гестации готовы были продолжать терапию СУЛЬФ только 59% ревматологов и 70% акушеров-гинекологов, иФНО- $\alpha$  — 7 и 15%, МТ — 0 и 3% соответственно [97].

Проблема низкой приверженности к терапии — степени соответствия поведения больного (в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни) рекомендациям, полученным от врача, — является актуальной для многих хронических заболеваний, включая РЗ [32, 96].

Приверженность предполагает сотрудничество и партнерство врача и пациента, основанные на осведомленности последнего о своем состоянии и пользе терапии. Приверженность лекарственной терапии измеряется соотношением между принятыми и назначенными дозами препарата; 80% обычно рассматривается в качестве приемлемой границы. Существует более 250 параметров, влияющих на приверженность лечению, которые можно разделить на пять основных групп, связанных со следующими параметрами:

- пациентом (возраст, образование, социальный статус, отношение в семье, личностные особенности и др.);
- врачом (квалификация, способность установить доверительные отношения с пациентом, разъяснить особенности заболевания и необходимость и безопасность лекарственной терапии);
- организацией здравоохранения (доступность медицинской помощи и лекарственного обеспечения);
- заболеванием (тяжесть, сопутствующая патология, психологическая реакция на болезнь);
- проводимой терапией (сложные схемы приема, побочные эффекты, большое количество препаратов) [17].

По данным Е. Vangelì и соавторов, основными параметрами, определяющими приверженность к лечению при РЗ, являются психосоциальные факторы, включающие в себя доверительные отношения



между врачом и пациентом, веру в необходимость приема ЛП, психоэмоциональное состояние, доступность лечения [117]. По мнению Р. Arturi и соавторов, на снижение приверженности при АС и РА не влияют возраст, уровень образования, длительность и активность заболевания, при этом приверженность лечению у больных АС была ниже, чем при РА [38]. Похожие данные были получены Р. Michetti и соавторами: при АС выявлен самый низкий уровень приверженности к терапии по сравнению с рядом других РЗ [80]. Так, приверженность терапии НПВП и с БПВП при АС составляет 28,7% (при РА — 53%, при ПсА — 49%), иФНО- $\alpha$  — 65% (при АС и ПсА — не менее 70%), что в некоторой степени объясняется недооценкой тяжести своего заболевания пациентами с АС. Во время беременности, учитывая отсутствие у больной АС уверенности в безопасности ЛС для плода, можно ожидать еще меньшую готовность следовать рекомендациям ревматолога. Примечательно, что основные трудности в период беременности, которые были указаны участвующими в данном анкетировании, соответствовали факторам, снижающим приверженность лечению: сложность получения достоверной информации о взаимовлиянии АС и беременности и терапевтических возможностях при гестации, недостаточная доступность специализированной ревматологической помощи, отсутствие доверительных отношений с врачом, низкая квалификация ревматолога. Выявленный дефицит доверия врачам послужил одним из поводов проведения анкетирования ревматологов с целью уточнить их информированность в вопросах планирования и ведения беременности при АС.

По нашим данным, российские ревматологи имеют достаточный уровень знаний в вопросах исходов беременности при АС, и в частности факторов, влияющих на благоприятный исход гестации, компетентны они и в основах диспансерного наблюдения за беременными. В настоящее время считается, что активность АС персистирует или увеличивается во II триместре, однако только 18% респондентов ожидают усиления

активности АС при гестации. К сожалению, более 2/3 опрошенных врачей до сих пор остаются приверженцами не нашедшей подтверждения точки зрения о рентгенологически выявленном СИ как показании к оперативным родам. Учитывая, что частота КС у женщин на фоне АС выше, чем в здоровый период жизни, необходимо серьезное обсуждение вопроса «ревматологических» показаний к оперативным родам акушерами-гинекологами и ревматологами.

Несмотря на рекомендации EULAR 2016 г. [58] и Российские клинические рекомендации 2017 г. [16], вопросы медикаментозной терапии при планировании беременности и гестации вызывают затруднения у врачей-ревматологов. При подготовке к беременности до 30% респондентов готовы отменить ЛП, разрешенные к применению до гестации, причем врачи со стажем работы более 5 лет чаще настроены на необоснованную отмену ЛП. Так, считают необходимым прекратить терапию СУЛЬФ в среднем за 20 недель до зачатия 22% ревматологов, ГИБП — за 16 недель до зачатия 32% опрошенных. Интересно, что, по данным 2013 г., в Великобритании при планировании беременности терапию этими препаратами отменяли 41 и 54% ревматологов соответственно [97].

При анализе данных настоящего анкетирования вызвала удивление низкая компетентность врачей в использовании МТ при подготовке к гестации: почти пятая часть врачей не видит необходимости в отмене препарата до зачатия. По данным S. Panchal и соавторов, 100% английских ревматологов отменяют МТ в этот период [97].

О терапевтических возможностях во время гестации информировано не более половины опрошенных ревматологов, при этом только 18% врачей указали на затруднения при ответе на поставленные вопросы, остальные ревматологи были уверены в своих знаниях. Привлекает внимание, что врачи были ограниченно информированы как в отношении новых препаратов, так и ЛП, применяющихся в ревматологии в течение десятилетий, с достаточной доказательной базой их использования при беременности. На необходимость

отмены во время гестации различных иФНО- $\alpha$  указали 55–74% респондентов, допустили применение препаратов данной группы лишь 10–25%. Низкая информированность врачей по поводу ГИБП, вероятно, связана и с тем, что до сих пор в инструкциях к этим препаратам, за исключением ЦЗП, в противоположность клиническим рекомендациям [16, 58] беременность рассматривается как противопоказание к использованию. Необходимо отметить, что при гестации только 40% опрошенных готовы назначать ЦОГ-2 неселективные НПВП, 45% врачей настроены на их отмену, тем самым оставляя беременных с АС без медикаментозной терапии.

Интересно отношение респондентов к СУЛЬФ, прием которого определен как относительно безопасный при беременности: менее трети врачей допускают его использование, почти половина — указывают на обязательную отмену. Подход к назначению СУЛЬФ в реальной практике не однозначен в различных странах. R.J. Desai и соавторы, проанализировав тенденции в назначении ЛП больным РЗ в США за 3 месяца до зачатия и в период беременности за 12-летний период с 2001 г., показали, что количество назначений с БПВП снижается на фоне увеличения терапии ГИБП, при этом во время беременности СУЛЬФ отменяется у 65% пациентов [48]. В то же время, по данным S. Vanden Brandt и соавторов, изучавших факторы риска обострения СпА, все включенные в исследование больные, принимавшие СУЛЬФ при зачатии, продолжили прием препарата при гестации [114].

Таким образом, в результате проведенного исследования становится очевидным, что дефицит информации, касающейся планирования и течения беременности при АС, риска обострения основного заболевания и безопасности лекарственной терапии при гестации, испытывают как больные АС, так и ревматологи. Для повышения качества медицинской помощи, предотвращения необоснованной отмены ЛП врачами и пациентами, улучшения эмоционального настроения женщин детородного возраста по отношению к беременности, увеличения доли планируемых совместно с ревматологами беременностей необходимо:

- на всех этапах подготовки ревматологов уделять больше внимания вопросам планирования, ведения беременности, терапевтическим возможностям при гестации у больных АС;

- разработать листовки-памятки для врачей;

- повышать информированность пациенток путем создания школ для больных и их родственников, оформления брошюр по исследуемой теме;

- улучшать доступность специализированной ревматологической помощи;

- создавать доверительные отношения «врач — пациентка» посредством проведения грамотных, информативных и достаточных по времени консультаций [17];

- уделять больше времени образованию пациенток в отношении течения АС при гестации, показаний для назначения ЛП и их безопасности для женщины и плода;

- оптимизировать междисциплинарное взаимодействие ревматологов, акушеров-гинекологов, врачей других специальностей.

**Течение АС на фоне беременности.** При анализе, основанном на субъективной оценке больными своего самочувствия, было показано, что у части женщин активность АС на фоне беременности изменяется. Так, половина респонденток, участвующих в ретроспективном исследовании, и 64% женщин, включенных в проспективную часть работы, сообщили об улучшении самочувствия в каком-либо триместре гестации. Однако почти 70% как опрошенных, так и наблюдаемых нами в течение гестации, отметили усиление выраженности симптомов АС, причем частота обострения заболевания увеличивалась со сроком беременности.

Переходя к обсуждению динамики отдельных симптомов АС на фоне беременности, следует отметить, что проспективное исследование с детальным анализом всех клинических проявлений заболевания и функционального статуса пациенток, использованием различных индексов оценки активности АС, изучением проводимой терапии как накануне

беременности, так и на ее протяжении выполнено в России впервые. В зарубежной литературе имеются единичные сообщения по данной теме, при этом вопросы корректного определения активности заболевания и прогнозирования течения АС во время гестации, а также ведения беременных с АС в настоящее время не решены.

Боль в спине воспалительного ритма является одним из основных клинических проявлений АС, определяющих активность заболевания. По данным литературы, во время беременности у большинства женщин с АС интенсивность боли усиливается во II триместре [59,76,90,91,95].

Что касается течения АС в III триместре гестации, то мнения авторов, занимающихся проблемой АС и беременности, достаточно противоречивы. Однако все исследователи солидарны в необходимости проведения дифференциального диагноза характера болевого синдрома во второй половине гестации, когда высока вероятность присоединения боли механического типа, связанной с самой беременностью. При этом не уточнено, могут ли элементы боли воспалительного ритма встречаться у здоровых беременных, тем самым теряя свое значение как маркеров активности АС. Особую диагностическую трудность представляют часто наблюдаемые случаи нарастания во второй половине беременности смешанной боли в спине при отсутствии других признаков воспаления, таких как утренняя скованность и повышенный уровень СРБ. Актуальность необходимости уточнения генеза болевого синдрома определяется и ограничением терапевтических возможностей в III триместре беременности в связи с противопоказанием к назначению НПВП.

Боль в спине во время беременности встречается у 20–90% женщин в общей популяции, причем частота боли увеличивается со сроком гестации [45]. Разброс данных обусловлен главным образом терминологическими, классификационными и диагностическими вопросами. Отдельно выделяют связанную с беременностью боль в области тазового пояса (pelvic girdle pain, PGP), локализирующуюся между задним гребнем подвздошной кости и

ягодичной складкой, включая область крестцово-подвздошных суставов, и/или в симфизе [124], что является и типичной локализацией боли при АС. Боль в области тазового пояса, связанная с беременностью, может иррадиировать в паховую область, внутреннюю и наружную поверхность бедер, сочетаться со щелчками или скрежетом в области таза. Часть авторов рассматривает боль в области тазового пояса как особый вариант боли в нижней части спины [124], вместе с тем большинство исследователей сходится во мнении, что данный синдром не следует отождествлять с люмбагией [40,119], и для дифференциальной диагностики предложены различные функциональные тесты и опросники [118]. Однако ни один из этих тестов не был апробирован у беременных с АС, в связи с чем не может использоваться для уточнения генеза боли при данной патологии.

Клинические проявления боли в области тазового пояса, связанной с беременностью, очень разнообразны, что обуславливает сложность дифференциальной диагностики. С одной стороны, боль чаще носит непостоянный характер, уменьшается во время отдыха, усиливается при определенных движениях, с другой стороны, может возникать при длительном сидении, лежании, уменьшаться после разминки [75], имитируя воспалительный ритм. S. Mogino и соавторы выделили 16 видов движений в повседневной деятельности, которые могут усилить или вызвать боль в нижней части спины у здоровых женщин [83]. Затруднение при выполнении части этих движений (вставание со стула или кровати, повороты туловища, ходьба по лестнице и др.) оценивается индексом BASFI у больных АС, что, безусловно, ставит вопрос о корректности его использования для определения функционального статуса беременных с АС.

Изолированную боль в области тазового пояса в течение беременности испытывает не менее 20% здоровых женщин и более половины в сочетании с болью в спине другой локализации [74, 123]. По данным G. Dunn и соавторов, из 288 проанкетированных беременных 42% имели боль в верхней

части спины, 77% — в нижней и 74% — в тазовом поясе в различных комбинациях [51].

Этиология боли в области тазового пояса во время беременности до конца не ясна. Рассматривается сочетание нескольких причинных факторов, среди которых основное значение имеют гормональные и биомеханические [118]. Превалирующая ранее теория о влиянии релаксина и прогестерона на расслабление связочного аппарата таза как главного механизма боли подвергается некоторой критике в связи с тем, что минимум у 7% женщин симптомы сохраняются и через 3 месяца после родов, когда гормональный статус возвращается к норме. В настоящее время обсуждается вопрос роли гормональных факторов до беременности, в частности выявлена связь между ранним началом менархе и боли в области тазового пояса при гестации. Предполагается, что боль в I триместре беременности, наиболее вероятно, обусловлена именно гормональным влиянием. Со II триместра сочетаются гормональные и биомеханические факторы. Мышечный дисбаланс (снижение силы мышц брюшного пресса, поясничного отдела позвоночника, тазового дна, спазм ягодичных мышц), а также изменение осанки и смещение центра тяжести приводят к дисфункции и боли в области крестцово-подвздошных суставов. Обсуждаются также метаболические (гипокальциемия, гиперглюкоземия), генетические (связанные с активностью релаксина) и паритет-зависимые (паритет равный или выше трех) причины. Кроме того, факторами риска боли при гестации являются травма таза в анамнезе, боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника в предыдущие беременности, наличие аналогичных болей у матери или сестры, нагрузка на рабочем месте [75]. Можно предположить, что все вышеуказанные факторы оказывают влияние и на беременных с АС при присоединении боли, связанной с беременностью, поэтому подробный сбор акушерского, гинекологического и семейного анамнеза может помочь в уточнении генеза боли.

По данным нашего проспективного наблюдения, более 90% женщин с АС во время беременности испытывали боль в спине с тенденцией к

нарастанию интенсивности боли во второй половине гестации. Беременные без сопутствующей ревматической патологии отмечали боль в спине в 33–20% случаев в I и II триместрах с увеличением частоты встречаемости боли до 50% в III триместре, также имелась тенденция к увеличению выраженности боли в спине у здоровых женщин к 31–32-й неделям гестации. При этом интенсивность боли у беременных с АС и контрольной группы не различалась. Признаки, характеризующие воспаление (ночная боль, утренняя скованность), у беременных контрольной группы встречались лишь в единичных случаях, выраженность ночной боли во всех триместрах была меньше, чем у больных АС. Однако в III триместре 67% женщин без АС отметили уменьшение боли после выполнения физических упражнений — одного из критериев воспалительной боли в спине. Выявленный факт требует дальнейшего изучения с целью уточнения корректности использования данного симптома как показателя воспалительного ритма боли у больных АС в конце беременности.

Начиная с 20-й недели беременности характер болевого синдрома почти у 50% женщин с АС изменился в связи с присоединением компонентов боли механического характера. При этом у 90% здоровых женщин, жаловавшихся на боль в спине во время гестации, боль носила механический характер в течение всей беременности, начиная с I триместра, и наиболее часто локализовалась в поясничном и крестцовом отделах позвоночника. Изолированное уменьшение у здоровых беременных боли в спине после разминки при отсутствии других критериев воспалительной боли, в частности ухудшения в покое, не дает оснований рассматривать ритм этого болевого синдрома как воспалительный.

При АС ингвинальная боль (в паховых областях) наряду с ограничением объема движений в ТБС является характерным клиническим признаком коксита. Кроме этого, энтезиты в местах прикрепления сухожилий к костям таза и большому и малому вертелам бедренной кости могут проявляться болями в паху [9]. Однако во время беременности при



боли в тазовом поясе женщины и без РЗ испытывают боль внизу живота и паховых областях [124]. Уточнение этиологии боли имеет принципиальное значение для выбора терапевтической тактики при ведении беременных с АС. В нашем проспективном исследовании боль в паху с одинаковой частотой испытывали как беременные с АС (25%), так и здоровые женщины (23%), однако у беременных контрольной группы боль была слабой —  $1,4 \pm 0,5$  по ЧРШ и ниже, чем у больных АС ( $p < 0,05$ ). Интересно, что у женщин с АС выраженность боли в паховых областях не зависела от наличия коксита и энтезитов в области таза и больших вертелов бедренных костей, деструкции ТБС. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения влияния на боль в паху при гестации как проявлений, связанных с АС, так и самой беременности. Уменьшение расстояния между лодыжками у здоровых беременных с болями в паху может быть обусловлено опасением усиления боли при выполнении данного теста.

Энтезиты являются наиболее частыми внеаксиальными проявлениями АС и встречаются, по мнению различных авторов, у 40–60% больных [99]. Нередко энтезиты проявляются выраженной болью с возможной иррадиацией по ходу вовлеченных сухожильно-связочных и мышечных волокон, а также фокальной болезненностью в области задействованного энтезиса, что требует усиления терапии. При этом большинство зон, оцениваемых индексом MASES, являются местами прикрепления сухожилий и связок к костям таза, области, в которой чаще всего возникают болевые ощущения и у здоровых женщин во второй половине беременности. Учитывая биомеханическую теорию развития боли в тазовом поясе у здоровых беременных, связанную с мышечным дисбалансом и перегрузкой ряда мышц таза, нельзя исключить развитие во время беременности невоспалительной энтезопатии. Кроме того, увеличение частоты болезненности в области грудино-реберных сочленений у женщин с АС в III триместре требовало исключения влияния изменений молочных желез на неприятные ощущения в исследуемой зоне.

С целью уточнения вопроса о возможной связи боли в области энтезисов с нормально протекающей беременностью, а не только активностью АС, мы оценили индекс MASES, болезненность в месте прикрепления подошвенного апоневроза к пяточному бугру и области большого вертела бедренной кости у беременных обеих групп. Оказалось, что у здоровых беременных болезненность в области энтезисов определялась лишь в единичных случаях и только во второй половине гестации. При этом 62% беременных с АС в III триместре имели энтезиты, и индекс MASES у женщин основной группы на всем протяжении гестации был выше, чем в контрольной группе. Учитывая низкую частоту и слабую выраженность боли в области энтезисов у здоровых беременных, отсутствие корреляции с другими проявлениями воспаления (ночная боль), можно предположить, что энтезиты отражают активность АС и не связаны с изменениями, возникающими в ходе беременности.

Говоря об определении активности АС на фоне беременности с использованием индексов BASDAI и ASDAS-СРБ, необходимо указать на расхождение оценки активности заболевания этими инструментами. Так, в I триместре низкая активность по BASDAI определялась у 33% женщин, а по ASDAS-СРБ — только у 16,7%. Большая доля больных со средним и высоким уровнем активности по ASDAS-СРБ по сравнению с BASDAI сохранялась до конца беременности, что было ожидаемо, так как в литературе описано неполное соответствие индексов в сторону более частого выявления высокой активности индексом ASDAS [5]. И хотя наблюдалась четкая тенденция к увеличению к середине гестации активности АС как по BASDAI, так и по ASDAS-СРБ, а также уровня СРБ, необходимо проведение дальнейших исследований для определения индекса, наиболее адекватно оценивающего активность АС при беременности.

В связи с тем, что в нашей работе не предусматривалось исследование уровня СРБ у беременных контрольной группы и индекс ASDAS-СРБ у них не оценивался, мы провели детальный сравнительный анализ только индекса

BASDAI у беременных с АС и здоровых женщин. У больных АС в ходе беременности увеличивались выраженность и длительность утренней скованности ( $p < 0,05$  между III триместром и месяцем зачатия), интенсивности общей слабости ( $p < 0,05$  между месяцем зачатия и всеми триместрами), имелась тенденция к нарастанию боли в спине и энтезисах во II триместре по сравнению с месяцем зачатия. У беременных контрольной группы также к III триместру нарастала интенсивность общей слабости и боли в спине ( $p < 0,01$  при сравнении III и I триместров). При этом у здоровых женщин все показатели BASDAI, за исключением общей слабости, были ниже, чем у страдающих АС. Интересно, что уровень общей слабости в I и во II триместрах не различался между женщинами обеих групп, а в III триместре в группе контроля данный показатель был даже выше, чем у больных с АС ( $p = 0,01$ ). Также необходимо отметить, что интенсивность боли в спине у здоровых женщин, отмечавших боль во время гестации, и больных АС не отличалась на всем протяжении беременности. Учитывая наличие высокой и средней корреляции между выраженностью боли в спине, общей слабости и индексом BASDAI во всех триместрах гестации как у больных АС, так и беременных контрольной группы, можно констатировать, что данные компоненты BASDAI (и возможно, сам индекс) отражают не только активность АС, но и изменения, связанные с физиологически протекающей беременностью, что свидетельствует о недостаточной надежности индекса BASDAI в период гестации.

Авторы немногочисленных исследований, изучавших течение АС на фоне беременности с использованием инструментов объективизации активности, несмотря на некоторые различия во взглядах на динамику клинических проявлений АС при беременности, едины во мнении о необходимости модифицировать существующие индексы активности. М. Ostensen и соавторы подробно описали динамику BASDAI на протяжении 10 беременностей у девяти женщин с АС (средний возраст больных и продолжительность АС в этой группе и нашем исследовании были схожи) и

пришли к выводу о волнообразном течении АС при гестации с усилением активности во II триместре [90]. Интенсивность боли в спине и утренней скованности были выше в середине беременности. В III триместре активность АС уменьшалась, средний уровень утренней скованности был равен 0. Авторы рекомендуют использовать BASDAI во время беременности, при этом предлагая исключать из анализа выраженность общей слабости, что, на наш взгляд, кажется не совсем корректным. S. van den Brandt и соавторы обращают внимание на необходимость модификации ASDAS-СРБ, выявив отсутствие динамики индекса при уменьшении лабораторной активности на фоне усиления терапии [114]. К. Ursin и соавторы отметили четкие тенденции повышения активности по BASDAI и уровня боли во II триместре и снижения активности в III триместре [113]. В ряде исследований выявлены и совсем другие тенденции. Так, Н. Timur и соавторы продемонстрировали снижение активности АС по ASDAS у 70% из 20 беременных [109]. Такое несоответствие результатов различных наблюдений требует, безусловно, продолжения исследований и создания инструмента, надежно оценивающего активность АС при гестации.

Несмотря на отсутствие единого представления о влиянии беременности на активность АС, исследователи солидарны во мнении о предикторах активности заболевания во время беременности: это активность АС на момент зачатия и отмена ГИБП в I триместре беременности [56, 114].

Этот вывод соответствует и нашим результатам: в группах с низкой и умеренной или высокой активностью на момент зачатия BASDAI на протяжении беременности значимо не изменялся. Кроме того, отсутствие планирования беременности ( $R^2=0,42$ ), значение индекса BASDAI ( $R^2=0,48$ ) и уровень боли в спине на момент зачатия ( $R^2=0,42$ ) и в I триместре беременности ( $R^2=0,34$ ), отмена ГИБТ в I триместре беременности ( $R^2=0,28$ ) являлись предикторами активности АС на всем протяжении гестации. Схожие результаты были получены и при анализе данных ретроспективной части исследования: отмена НПВП или переход на прием по требованию в

I триместре беременности приводили к увеличению выраженности и частоты боли в спине во второй половине беременности, а отмена ГИБТ при планировании беременности или сразу после зачатия — к ухудшению самочувствия в 81,8% случаев в I триместре, 63,6% — во II, 54,5% — в III.

Функциональный статус беременных с АС в ходе гестации, по данным проспективного наблюдения, ухудшался, и в III триместре индекс BASFI приближался к 4 (границе выраженных нарушений), что схоже с результатами К. Ursin и соавторов: у 181 беременной со Спа в III триместре среднее значение BASFI составляло 3,6 [113]. У здоровых беременных также нарастали функциональные нарушения по индексу BASFI. Примечательно, что только в III триместре значение BASFI было выше у больных АС по сравнению с женщинами из контрольной группы, при этом практически все компоненты индекса имели достоверные отличия в каждом триместре, за исключением вопросов 9 и 10 (способность заниматься физически активными видами деятельности и сохранять активность в течение дня), которые не отличались на протяжении всей гестации. Таким образом, составляющие индекса BASFI, глобально оценивающие способность больных АС справляться с повседневными нагрузками (вопросы 9 и 10), во время беременности отражают функциональные нарушения неспецифично. Учитывая высокую корреляцию этих компонентов со значением BASFI в обеих группах беременных, возможна неправильная интерпретация значений самого индекса BASFI и гипердиагностика функциональных нарушений вследствие АС на фоне гестации.

В заключение еще раз отметим, что, по данным нашего исследования, ночная боль, утренняя скованность и энтезиты отражают воспалительную активность АС на фоне беременности. В ходе гестации боль в спине и энтезисах, а также функциональные нарушения у беременных с АС усиливаются. При этом характер боли в спине во второй половине беременности меняется: с одной стороны, увеличивается интенсивность некоторых компонентов боли воспалительного ритма (ночная боль, утренняя

скованность), с другой стороны, присоединяется боль механического характера и уменьшается частота встречаемости других компонентов воспалительной боли (отсутствие улучшения в покое и уменьшение боли после физических упражнений). Тщательный сбор анамнеза и анализ жалоб необходим для уточнения генеза боли и выбора правильной тактики терапии. Присутствие у здоровых беременных одного из критериев боли воспалительного ритма — уменьшение боли после выполнения физических упражнений — требует уточнения на больших контрольных группах и, возможно, пересмотра критериев воспалительной боли для беременных с АС. Индекс активности BASDAI и индекс функциональной недостаточности BASFI также требуют адаптации при использовании их во время беременности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### ВЫВОДЫ

1. У пациенток с АС ночная боль в спине, утренняя скованность и энтезиты отражают воспалительную активность заболевания и не связаны с физиологически протекающей беременностью. В период гестации частота ночная боли в спине, интенсивность ночной боли, утренней скованности, значения индекс MASES у пациенток с АС выше, чем в контроле ( $p < 0,01$  во всех триместрах).

2. Активность АС увеличивается к середине беременности и не снижается до конца гестации. Интенсивность ночной боли в спине во II и III триместрах была выше, чем в I ( $p < 0,05$ ). Длительность утренней скованности в I триместре была достоверно выше, чем в III триместре ( $p < 0,05$  между I и III триместрами). Значение индекса MASES увеличивалось ко II триместру и оставалось на этом же уровне в III ( $p < 0,01$  между I и II, I и III триместрами).

3. Компоненты индекса BASDAI (уровень общей слабости и выраженность боли в спине) и BASFI, оценивающие способность больных справляться с повседневными нагрузками, не различались между беременными с АС и группой контроля.

4. При анализе исходов 86 беременностей при ретроспективной оценке и проспективном наблюдении различий в сроках родоразрешения не получено, частота преждевременных родов (5,9%) с общепопуляционными данными. У пациенток с АС среднее число беременностей ниже популяционного (0,7 и 2,6 соответственно).

5. Отрицательного влияния активности АС на неонатальные исходы не выявлено: средний вес и рост новорожденных не отличался от популяционных данных. Новорожденные, родившиеся у матерей до и после дебюта АС, не отличались по массе тела ( $3301,9 \pm 369$  г 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±0,9 соответственно).

6. Выявлен недостаточный уровень взаимодействия и сотрудничества между врачом-ревматологом и женщинами с АС по вопросам планирования беременности, которое обсуждали с ревматологом только 50% больных и недостаток информации о эффективности и безопасности терапии. Выявлен низкий уровень знаний врачей ревматологов (50%) о возможностях фармакотерапии при планировании беременности и в период гестации.

7. Факторами риска активности АС у беременных женщин на всем протяжении гестации являются отсутствие подготовки к беременности, высокое исходное значение индекса BASDAI и интенсивность боли в спине на момент зачатия и в I триместре беременности, отмена ГИБП в I триместре.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Беременность при АС должна быть планируемой и наступать на фоне низкой активности или ремиссии заболевания.

2. В период беременности с целью своевременного выявления признаков обострения заболевания и коррекции терапии необходимо обязательное наблюдение ревматолога в каждом триместре гестации (с учетом сроков обострения АС на 6–7, 19–20 и 29–30 неделях беременности).

3. Для объективизации воспалительной активности АС на фоне беременности следует оценивать выраженность ночной боли в спине, длительность и выраженность утренней скованности, определять количество болезненных энтезисов по индексу MASES.

4. Необходимо повышать уровень информированности врачей-ревматологов в вопросах планирования, ведения беременности, терапевтических возможностях при гестации.

5. С целью повышения уровня информированности пациенток с АС по различным вопросам, связанным с беременностью, следует создавать на базе медицинских организаций школы для больных и их родственников с привлечением врачей-ревматологов, акушеров-гинекологов, психологов и специалистов по лактации.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АДА — адалимумаб  
аксСпА – аксиальный спондилоартрит  
АС — анкилозирующий спондилит  
БПВП — базисные противовоспалительные препараты  
ВЗК — воспалительные заболевания кишечника  
ГИБП — генно-инженерные биологические препараты  
ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия  
ГК — глюкокортикоиды  
ГЛМ — голимумаб  
ДИ — доверительный интервал  
ИЛ — интерлейкин  
ИНФ — инфликсимаб  
иФНО- $\alpha$  — ингибиторы фактора некроза опухоли альфа  
КС — кесарево сечение  
ЛП — лекарственные препараты  
МТ — метотрексат  
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты  
Нр-аксСпА – нерентгенологический аксиальный спондилоартрит  
ОШ — отношение шансов  
ПсА — псориатический артрит  
РА — ревматоидный артрит  
РЗ — ревматические заболевания  
СИ - сакроилиит  
СОЭ — скорость оседания эритроцитов  
СпА — спондилоартрит  
СРБ — С-реактивный белок

СУЛЬФ — сульфасалазин

ТБС — тазобедренные суставы

T<sub>рег</sub>-клетки — Т-регуляторные клетки

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа

ЦЗП — цертолизумаба пэгол

ЦОГ — циклооксигеназы

ЧРШ — числовая рейтинговая шкала

ШКР — шеечно-капсулярное расстояние

ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение

ЭТЦ — этанерцепт

ASAS — The Assessment of SpondyloArthritis International Society  
(Международное общество по изучению спондилоартритов)

ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (индекс активности анкилозирующего спондилита)

BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Батский индекс активности анкилозирующего спондилита)

BASFI — Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (Батский функциональный индекс анкилозирующего спондилита)

BASMI — Bath AS Metrology Index (Батский метрологический индекс анкилозирующего спондилита)

FDA — Food and Drug Administration (Агентство по контролю и безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств)

HLA — Human Leucocyte Antigen (главный комплекс гистосовместимости человека)

MASES — Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score  
(Маастрихтский индекс счета энтезитов при анкилозирующем спондилите)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Александрова, Е.Н. Лабораторные биомаркеры анкилозирующего спондилита / Е.Н. Александрова, А.А. Новиков // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 1. — С. 96–103.
2. Арефьев, В.А. Англо-русский толковый словарь генетических терминов / В.А. Арефьев, Л.А. Лисовенко; науч. ред. Л.И. Патрушев. — М.: Изд-во ВНИРО, 1995. — 407 с.
3. Балабанова, Р.М. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015-2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):15-21. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-15-21>
4. Браки и разводы в Российской Федерации // Федеральная служба государственной статистики. — 2017. — URL: [www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/rosstat/smi/prez\\_love0707.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/rosstat/smi/prez_love0707.pdf).
5. Волнухин, Е.В. Оценка активности заболевания у больных анкилозирующим спондилитом в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 2) / Е.В. Волнухин [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2012. — Т. 50. — № 3. — С. 38-42.
6. Денисов, Б.П. Аборты в России (по материалам выборочного обследования) / Б.П. Денисов, В.И. Сакевич // Доказательная медицина и клиническая эпидемиология. — 2009. — Т. 2. — № 2. — С. 32-37.
7. Дикке, Г.Б. Стратегическая оценка политики, программ и услуг в сфере непланируемой беременности, абортов и контрацепции в Российской Федерации (совместное исследование Министерства здравоохранения и социального развития РФ и ВОЗ) / Г.Б. Дикке, Е.Л. Яроцкая, Л.В. Ерофеева // Проблемы репродукции. — 2010. — № 3. — С. 92-107.
8. Дубинина, Т.В. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в

клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4): 344-50. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-344-350>.

9. Дубинина, Т.В. Диагностика коксита при анкилозирующем спондилите / Т.В. Дубинина [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 6. — С. 624–631.

10. Захаров, С. Особенности планирования семьи и рождаемость в России: контрацептивная революция — свершившийся факт? / С. Захаров, В. Сакевич // Родители и дети, мужчины и женщины в семье и обществе: по материалам одного исследования: сб. аналит. Ст. / под науч. ред. Т.М. Малевой, О.В. Синявской. — М.: НИСП, 2007. — С. 127-170.

11. Иванова, А.А. Нестероидные противовоспалительные средства у беременных женщин: риски развития нежелательных явлений / А.А. Иванова, А.С. Колбин // Педиатрическая фармакология. — 2011. — Т. 8. — № 3. — С. 58-64.

12. Каратеев, А.Е. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» / А.Е. Каратеев [и др.] // Современная ревматология. — 2015. — № 1. — С. 4–23.

13. Коноплянников, А.Г. Основная операция в акушерстве // Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов: URL: [http://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2016/03/Konoplyannikov\\_operatsiya\\_kesarevo-sechenie-anest.pdf](http://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2016/03/Konoplyannikov_operatsiya_kesarevo-sechenie-anest.pdf).

14. Кошелева, Н.М. Ревматоидный артрит и беременность / Н.М. Кошелева, Е.В. Матьянова // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 6. — С. 589-599.

15. Кошелева, Н.М. Лекарственная терапия больных ревматическими заболеваниями при беременности и лактации / Н.М. Кошелева, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2011. — Т. 49. — № 4. — С. 47-63.

16. Кошелева, Н.М. Планирование беременности и наблюдение за беременными с ревматическими заболеваниями // Российские клинические

рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — С. 380-389.

17. Лукина, Ю.В. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему / Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2017. — Т. 16. — № 1. — С. 91–95.

18. Мозговая, Е.В. Принципы терапии симфизиопатии в третьем триместре беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011; 10(2):13-8.

19. Насонов, Е.Л. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 3. — С. 230-237.

20. Насонов, Е.Л. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов — молекулярные механизмы / Е.Л. Насонов, Е.А. Галушко, А.В. Гордеев // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 3. — С. 299-307.

21. «Преждевременные роды». Методическое письмо Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8026-metodicheskoe-pismo-prezhdevremennye-rody>

22. Ребров, А.П. Особенности диагностики анкилозирующего спондилита при наличии увеита у лиц разного пола. Современная ревматология. 2014;8(4):14–6. doi: 10.14412/1996-7012-2014-4-14-16

23. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 738 с.

24. Решетько, О.В. Фармакологическая безопасность при беременности: принципы тератогенеза и тератогенность лекарственных средств / О.В. Решетько, К.А. Луцевич, Н.И. Клименченко // Педиатрическая фармакология. — 2016. — Т. 13. — № 2. — С. 105-115.

25. Савельева, Г.М. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, М.А. Курцер // Акушерство и гинекология. — 2012. — Т. 8. — № 2. — С. 4-10.
26. Сакевич, В.И. Аборты в постсоветской России: есть ли основания для оптимизма? / В.И. Сакевич, Б.П. Денисов // Демографическое обозрение. — 2014. — Т. 1. — № 1. — С. 144-169.
27. Справочник по акушерству и гинекологии / В.И. Кулаков [и др.]; под ред. Г. М. Савельевой. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1996. — 382 с.
28. Степанова, Е.О. Роль регуляторных Т-клеток в формировании иммунной толерантности при беременности / Е.О. Степанова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 2. — С. 24-28.
29. Сухих, Г.Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 1. — С. 128-136.
30. Ткачева, О.Н. Применение жаропонижающих и обезболивающих лекарственных средств при беременности: результаты первого всероссийского фармакоэпидемиологического исследования «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных» / О.Н. Ткачева [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 5. — С. 82-87.
31. Ушкалова, Е.А. Проблема безопасности применения лекарственных средств во время беременности и кормления грудью / Е.А. Ушкалова, О.Н. Ткачева, Н.А. Чухарева // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 2. — С. 4-7.
32. Фесенко, Э.В. Современные проблемы обеспечения приверженности пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией к фармакотерапии / Э.В. Фесенко [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. — Сер. «Медицина. Фармация». — 2011. — № 22. — Вып. 16/1. — С. 95-99.

33. Эрдес, Ш.Ф. Стратегия «Лечение до достижения цели» // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 3. — С. 251–253.

34. Эрдес, Ш.Ф. Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной клинической практике в России: результаты одномоментного многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА 2 / Ш.Ф. Эрдес [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — Прил. 1. — С. 10-14.

35. Эрдес, Ш.Ф. Эволюция аксиального спондилоартрита за 12 мес наблюдения когорты КоРСаР. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):55-9. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-55-59>.

36. Эрдес, Ш.Ф. Анкилозирующий спондилит // Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — С. 75-79.

37. Adams, K. Safety of pain therapy during pregnancy and lactation in patients with inflammatory arthritis: a systematic literature review / K. Adams, C. Bombardier, D.M. van der Heijde // The Journal of rheumatology. Supplement. — 2012. — Vol. 90. — P. 59-61.

38. Arturi, P. Adherence to treatment in patients with ankylosing spondylitis / P. Arturi [et al.] // Clinical rheumatology. — 2013. — Vol. 32. — No 7. — P. 1007-1015.

39. Berard, A. Risk of preterm birth following late pregnancy exposure to NSAIDs or COX-2 inhibitors / A. Berard [et al.] // Pain. — 2018. — Vol. 159. — No 5. — P. 948-955.

40. Bhardwaj, A. Musculoskeletal symptoms and orthopaedic complications in pregnancy: pathophysiology, diagnostic approaches and modern management / A. Bhardwaj, K. Nagandla // Postgraduate medical journal. — 2014. — Vol. 90. — No 1066. — P. 450-460.

41. Bowden, A.P. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight / A.P. Bowden [et al.] // The Journal of rheumatology. — 2001. — Vol. 28. — No 2. — P. 355–359.



42. Braun, J. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors / J. Braun [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1998. — Vol. 41. — No 1. — P. 58-67.
43. Broms, G. Low risk of birth defects for infants whose mothers are treated with anti-tumor necrosis factor agents during pregnancy / G. Broms [et al.] // *Clinical gastroenterology and hepatology*. — 2016. — Vol. 14. — No 2. — P. 234-241.
44. Calin, A. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index / A. Calin [et al.] // *British journal of rheumatology*. — 1995. — Vol. 34. — No 8. — P. 793–794.
45. Casagrande, D. Low back pain and pelvic girdle pain in pregnancy / D. Casagrande [et al.] // *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. — 2015. — Vol. 23. — No 9. — P. 539-549.
46. Clowse, M.E. Pregnancy outcomes in subjects exposed to certolizumab pegol / M.E. Clowse [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2015. — Vol. 42. — No 12. — P. 2270-2278.
47. Desai, R.J. Risk of serious infections associated with use of immunosuppressive agents in pregnant women with autoimmune inflammatory conditions: cohort study. *BMJ*. 2017 Mar 6;356:j895. <https://doi.org/10.1136/bmj.j895>.
48. Desai, R.J. Patterns and secular trends in use of immunomodulatory agents during pregnancy in women with rheumatologic conditions / R.J. Desai [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. — 2016. — Vol. 68. — No 5. — P. 1183-1189.
49. Dougados, M. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy / M. Dougados [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1991. — Vol. 34. — No 10. — P. 1218-1227.
50. Dougados, M. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis / M. Dougados [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2001. — Vol. 70. — No 2. — P. 249–251.

51. Dunn, G. Trajectories of lower back, upper back, and pelvic girdle pain during pregnancy and early postpartum in primiparous women / G. Dunn [et al.] // *Women's Health*. — 2019. — Vol. 15. — No 9. — P. 1745506519842757.
52. Elliott, A.B. Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases / A.B. Elliott, E. Chakravarty // *Women's Health*. — 2010. — Vol. 6. — No 3. — P. 431–440.
53. Fan, G. Prenatal paracetamol use and asthma in childhood: a systematic review and meta-analysis / G. Fan [et al.] // *Allergologia et immunopathologia*. — 2017. — Vol. 45. — No 6. — P. 528-533.
54. Figueiredo, A.S. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy / A.S. Figueiredo, A. Schumacher // *Immunology*. — 2016. — Vol. 148. — No 1. — P. 13-21.
55. Förger, F. Pregnancy in patients with ankylosing spondylitis: do regulatory T cells play a role? / F. Förger, P.M. Villiger, M. Ostensen // *Arthritis and rheumatism*. — 2009. — Vol. 61. — No 2. — P. 279-283.
56. Genest, G. Maternal and Fetal Outcomes in a Cohort of Patients Exposed to Tumor Necrosis Factor Inhibitors throughout Pregnancy / G. Genest, K. Spitzer, C. Laskin // *The Journal of rheumatology*. — 2018. — Vol. 45. — No 8. — P. 1109-1115.
57. Giovannopoulou, E. Ankylosing spondylitis and pregnancy: a literature review / E. Giovannopoulou [et al.] // *Current rheumatology reviews*. — 2017. — Vol. 13. — No 3. — P. 162-169.
58. Gotestam Skorpen, C. 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. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208840>. Epub 2016 Feb 17.
59. 57. Gran, J.T. Spondylarthritides in females / J.T. Gran, M. Ostensen // *Baillière's clinical rheumatology*. — 1998. — Vol. 12. — No 4. — P. 695-715.
60. Haroun, T. Tough Choices: understanding the medication decision — making progress for women with inflammatory arthritis during pregnancy an

lactation / T. Haroun [et al.] // *Arthritis and Rheumatology* [abstract]. — 2017. — Vol. 69. — Suppl 10.

61. Hebeisen, M. Response to Tumor Necrosis Factor Inhibition in Male and Female Patients with Ankylosing Spondylitis: Data from a Swiss Cohort. *J Rheumatol.* 2018 Apr;45(4):506-512. doi: 10.3899/ jrheum.170166. Epub 2018 Feb 15.

62. Heuft-Dorenbosch, L. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis / L. Heuft-Dorenbosch [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases.* — 2003. — Vol. 62. — No 2. — P. 127–132.

63. URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2014/0611/reprod02.php>

64. Hyrich, K.L. Biologic therapies and pregnancy: the story so far / K.L. Hyrich, S.M. Verstappen // *Rheumatology.* — 2014. — Vol. 53. — No 8. — P. 1377-1385.

65. Jakobsson, G.L. Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study / G.L. Jakobsson [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases.* — 2016. — Vol. 75. — No 10. — P. 1838-1842.

66. Jenkinson, T.R. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index / T.R. Jenkinson [et al.] // *The Journal of Rheumatology.* — 1994. — Vol. 21. — No 9. — P. 1694–1698.

67. Kellgren, J. H. Diagnostic criteria for population studies // *Bulletin on the rheumatic diseases.* — 1962. — No 13. — P. 291-292.

68. Komaki, F. Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  use in females with immune mediated disease; a systematic review and meta-analysis / F. Komaki [et al.] // *Journal of autoimmunity.* — 2017. — Vol. 76. — P. 38-52.

69. Krause, M. L. Use of DMARDs and biologics during pregnancy and lactation in rheumatoid arthritis: what the rheumatologist needs to know / M.L. Krause, S. Amin, A. Makol // *Therapeutic advances in musculoskeletal disease.* — 2014. — Vol. 6. — No 5. — P. 169–184.

70. Li, D.K. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study / D.K. Li, L. Liu, R. Odouli // *BMJ*. — 2003. — Vol. 327. — No 7411. — P. 368.
71. Lui, N.L. Effect of pregnancy on ankylosing spondylitis: a case-control study / N.L. Lui [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2011. — Vol. 38. — No 11. — P. 2442-2444.
72. Lukas, C. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis / C. Lukas [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2009. — Vol. 68. — No 1. — P. 18–24.
73. Mahadevan, U. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease / U. Mahadevan [et al.] // *Clinical gastroenterology and hepatology*. — 2013. — Vol. 11. — No 3. — P. 286-292.
74. Mahovic, D. Pregnancy-related severe pelvic girdle pain caused by unilateral noninfectious sacroiliitis. A case report and literature review / D. Mahovic [et al.] // *Zeitschrift für Rheumatologie*. — 2014. — Vol. 73. — No 7. — P. 665-668.
75. Malmqvist, S. The association between pelvic girdle pain and sick leave during pregnancy; a retrospective study of a Norwegian population / S. Malmqvist [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. — 2015. — Vol. 15. — No. 1. — P. 237.
76. Märker-Hermann, E. Rheumatic diseases and pregnancy / E. Märker-Hermann, R. Fischer-Betz // *Current opinion in obstetrics and gynecology*. — 2010. — Vol. 22. — No 6. — P. 458-465.
77. Mascarenhas, M.N. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys / M.N. Mascarenhas [et al.] // *PLoS medicine*. — 2012. — Vol. 9. — No 12. — P. e1001356.

78. McGonagle, D. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis / D. McGonagle, W. Gibbon, P. Emery // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — No 9134. — P. 1137-1140.

79. McGonagle, D. A proposed classification of the immunological diseases / D. McGonagle, MF. McDermott // *PLoS medicine*. — 2006. — Vol. 3. — No 8. — P. 297.

80. Michetti, P. Impact of treatment-related beliefs on medication adherence in immune-mediated inflammatory diseases: results of the global ALIGN Study / P. Michetti [et al.] // *Advances in therapy*. — 2017. — Vol. 34. — No 1. — P. 91-108.

81. Mills, B. Perceptions and Outcomes of Pregnancy and Lactation in Patients with Rheumatic Diseases [abstract] / B. Mills [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. — 2017. — Vol. 69. — Suppl 10. — Abstract number: 355.

82. Mor, G. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site / G. Mor [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2011. — Vol. 1221. — No 1. — P. 80-87.

83. Morino, S. Low back pain and causative movements in pregnancy: a prospective cohort study / S. Morino [et al.] // *BMC musculoskeletal disorders*. — 2017. — Vol. 18. — No 1. — P. 416.

84. Nakhai-Pour, H.R. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion / H.R. Nakhai-Pour [et al.] // *Canadian Medical Association journal*. — 2011. — Vol. 183. — No 15. — P. 1713-1720.

85. Nezvalova-Henriksen, K. Association of prenatal ibuprofen exposure with birth weight and gestational age: a population-based sibling study / K. Nezvalova-Henriksen [et al.] // *PloS One*. — 2016. — Vol. 11. — No 12. — P. e0166971.

86. Nezvalova-Henriksen K., Wood M., Spigset O., et al. Association of prenatal ibuprofen exposure with birth weight and gestational age: a population-

based sibling study. PLoS One. 2016 Dec 9;11(12):e0166971. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166971>. eCollection2016.

87. Nielsen, G.L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study / G.L. Nielsen [et al.] // *British medical journal*. — 2001. — Vol. 322. — No 7281. — P. 266-270.

88. Ostensen, M. Pregnancy in patients with rheumatic disease: antiinflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jun;64(6):839-44. Epub 2004 Nov 11. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.029538>

89. Ostensen, M. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy / M. Ostensen, F. Forger // *Current opinion in pharmacology*. — 2013. — Vol. 13. — No 3. — P. 470–475.

90. Ostensen, M. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments / M. Ostensen [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2004. — Vol. 63. — No 10. — P. 1212-1217.

91. Ostensen, M. Ankylosing spondylitis and pregnancy / M. Ostensen, G. Husby // *Rheumatic disease clinics of North America*. — 1989. — Vol. 15. — No 2. — P. 241-254.

92. Ostensen, M. Ankylosing spondylitis — the female aspect / M. Ostensen, H. Ostensen. *The Journal of rheumatology*. — 1998. — Vol. 25. — No 1. — P. 120-124.

93. Ostensen, M. Ankylosing spondylitis and motherhood / M. Ostensen, O. Romberg, G. Husby // *Arthritis and rheumatism*. — 1982. — Vol. 25. — No 2. — P. 140-143.

94. Ostensen, M. Counselling women with rheumatic disease — how many children are desirable? // *Scandinavian journal of rheumatology*. — 1991. — Vol. 20. — No 2. — P. 121–126.

95. Ostensen, M. The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis // American journal of reproductive immunology. — 1992. — Vol. 28. — No 3-4. — P. 235-237.
96. Osterberg, L. Adherence to medication / L. Osterberg, T. Blaschke // The New England journal of medicine. — 2005. — Vol. 353. — No 5. — P. 487-497.
97. Panchal, S. Catch me if you can: a national survey of rheumatologists and obstetricians on the use of DMARDs during pregnancy / S. Panchal [et al.] // Rheumatology international. — 2013. — Vol. 33. — No 2. — P. 347-353.
98. Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format: Guidance for Industry// U.S. Food and Drug Administration: [site]. — URL: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm425398.pdf> .
99. Rudwaleit, M. The assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general / M. Rudwaleit [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2011. — Vol. 70. — No 1. — P. 25-31.
100. Salman, S. Effects of some non steroidal anti-inflammatory drugs on ovulation in women with musculoskeletal pain / S. Salman, B. Sherif, A. Al-Zohry // Annals of the rheumatic diseases. — 2015. — Vol. 2. — Suppl. 2. — P. 117.
101. Sieper, J. Ankylosing spondylitis: an overview / J. Sieper [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2002. — Vol. 61. — No 3. — P. 8-18.
102. Sieper, J. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis / J. Sieper [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2009. — Vol. 68. — Suppl 2. — P. ii1–ii44.
103. Sklempe Kokic, I. Effect of therapeutic exercises on pregnancy-related low back pain and pelvic girdle pain: Secondary analysis of a randomized

controlled trial. *J Rehabil Med.* 2017 Mar 6;49(3):251-257. <https://doi.org/10.2340/16501977-2196>.

104. Skomsvoll, J.F. The recurrence risk of adverse outcome in the second pregnancy in women with rheumatic disease / J.F. Skomsvoll [et al.] // *Obstetrics and gynecology.* — 2002. — Vol. 100. — No 6. — P. 1196-1202.

105. Skomsvoll, J.F. Pregnancy complications and delivery practice in women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway / J.F. Skomsvoll [et al.] // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica.* — 2000. — Vol. 79. — No 6. — P. 490-495.

106. Smolen, J.S. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update / J.S. Smolen [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases.* — 2014. — Vol. 73. — No 3. — P. 492–509.

107. Steinberg, C.L. Ankylosing Spondylitis and Pregnancy // *Annals of the rheumatic diseases.* — 1948. — Vol. 7. — No 4. — P. 209-215.

108. Stone, S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? / S. Stone, M.A. Khamashta, C. Nelson-Piercy // *Drug Safety.* — 2002. — Vol. 25. — No 8. — P. 545-551.

109. Timur, H. Pregnancy outcome in patients with ankylosing spondylitis / H. Timur [et al.] // *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine.* — 2016. — Vol. 29. — No 15. — P. 2470-2474.

110. Torfs, C.P. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis / C.P. Torfs [et al.] // *Teratology.* — 1996. — Vol. 54. — No 2. — P. 84-92.

111. U.S. Food and Drug Administration, *Drugs in Pregnancy and Lactation: Improved Benefit-Risk Information*, 2015-01-22, <https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/smallbusinessassistance/ucm431132.pdf>



112. Ursin, K. Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis / K. Ursin [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2017. — Vol. 76. — Suppl. 2. — P. 1039.2-1039.

113. Ursin, K. Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis: a prospective multicentre study / K. Ursin [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2018. — Vol. 57. — No 6. — P. 1064-1071.

114. Van den Brandt, S. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients / S. van den Brandt [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2017. — Vol. 19. — No 1. — P. 64.

115. Van der Horst-Bruinsma I.E. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1221-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202431.

116. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthr Rheum* 1984; 27:361-8.

117. Vangeli, E. A systematic review of factors associated with non-adherence to treatment for immunemediated inflammatory diseases / E. Vangeli [et al.] // *Advances in therapy*. — 2015. — Vol. 32. — No 11. — P. 983-1028.

118. Verstraete, E.H. Pelvic Girdle Pain during or after Pregnancy: a review of recent evidence and a clinical care path proposal / E.H. Verstraete, G. Vanderstraeten, W. Parewijck // *Facts, Views and Vision in Obstetrics and Gynaecology*. — 2013. — Vol. 5. — No 1. — P. 33-43.

119. Vleeming, A. European guidelines for the diagnosis and treatment of pelvic girdle pain / A. Vleeming [et al.] // *European spine journal*. — 2008. — Vol. 17. — No 6. — P. 794-819.

120. Wallenius, M. Reproductive trends in females with inflammatory joint disease / M. Wallenius [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. — 2016. — Vol. 16. — No 1. — P. 123.

121. Wallenius, M. Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritis with a specific focus on first birth / M. Wallenius [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2011. — Vol. 63. — No 6. — P. 1534-1542.

122. Werler, M.M. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis / M.M. Werler, A.A. Mitchell, S. Shapiro // *Teratology*. — 1992. — Vol. 45. — No 4. — P. 361-367.

123. Werler, M.M. Maternal medication use and risk of gastroschisis and small intestinal atresia / M.M. Werler, J.E. Sheeman, A.A. Mitchell // *American journal of epidemiology*. — 2002. — Vol. 155. — No 1. — P. 26-31.

124. Wu, W.H. Pregnancy-related pelvic girdle pain: terminology, clinical presentation, and prevalence / W.H. Wu [et al.] // *European spine journal*. — 2004. — Vol. 13. — No 7. — P. 575-589.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

### Анкета «Течение АС и исходы беременности по данным ретроспективного исследования»

Ф.И.О. \_\_\_\_\_  
Телефон +7(\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

1. Возраст  лет

2. Болеете ли Вы анкилозирующим спондилитом?  Да  Нет

2.1 Вам диагноз поставил ревматолог?  Да  Установил другой врач, но ревматолог подтвердил правильность диагноза  ревматолог не подтверждал диагноз

3. Сколько времени Вы болеете от момента появления 1-х симптомов (боль в спине, припухание суставов, боли в пятках)?  мес

3.1 Через сколько месяцев после появления первых симптомов Вам поставили диагноз АС?

4. Имели ли Вы припухание суставов когда-либо на протяжении заболевания?  
 Да  Нет

5. Были ли у вас беременности?  Да  Нет

*если Нет, то, указать причину (отметьте 1 наиболее важный вариант)*

- семейные, материально-бытовые причины, нежелание иметь детей без связи с АС  
 я не могла забеременеть (если не могли забеременеть, знаете ли вы причину Вашего бесплодия, либо Вашего мужа? Если да, укажите \_\_\_\_\_)  
 врач не рекомендовал из-за АС  
 боялась, что ребенок родится больным или унаследует заболевание  
 боялась усиления симптомов АС на фоне или после беременности  
 принимала лекарственную терапию, боялась тератогенного действия лекарственного препарата  
 другое \_\_\_\_\_ (вписать)

При отсутствии беременности, были ли у вас попытки забеременеть до АС?  Да  Нет  
или только на фоне АС?  Да  Нет

**Если у вас были беременности, пожалуйста, переходите к следующим вопросам.  
Если нет, для Вас анкетирование завершено! Спасибо!**

6. Сколько беременностей всего у Вас было?

Сколько путем ЭКО?  Количество неэффективных ЭКО

6.1. Роды  (естественные  /кесарево сечение )

выкидыши  на сроках \_\_\_\_\_

аборты по желанию

аборты по медицинским показаниям  на сроках \_\_\_\_\_ причина \_\_\_\_\_

7. Сколько беременностей у Вас было после появления первых симптомов анкилозирующего спондилита?

Сколько путем ЭКО?  Количество неэффективных ЭКО

7.1 Роды  (естественные  /кесарево сечение )

выкидыши  на сроках \_\_\_\_\_

аборты по желанию

аборты по медицинским показаниям  на сроках \_\_\_\_\_ причина \_\_\_\_\_

8. Укажите рост, вес и баллы по шкале Апгар своих детей при рождении. Если имелись пороки развития у них, впишите, пожалуйста.

1. рост(см)  вес(г)  Апгар(б) - \_\_\_\_\_

(возраст матери на момент рождения \_\_\_\_\_, длительность АС, мес \_\_\_\_\_)

- (возраст матери на момент рождения \_\_\_\_\_, длительность АС, мес \_\_\_\_\_)
2. рост(см)   вес(г)     Апгар(б) - \_\_\_\_\_  
 (возраст матери на момент рождения \_\_\_\_\_, длительность АС, мес \_\_\_\_\_)
3. рост(см)   вес(г)     Апгар(б) - \_\_\_\_\_  
 (возраст матери на момент рождения \_\_\_\_\_, длительность АС, мес \_\_\_\_\_)
4. рост(см)   вес(г)     Апгар(б) - \_\_\_\_\_  
 (возраст матери на момент рождения \_\_\_\_\_, длительность АС, мес \_\_\_\_\_)
5. рост(см)   вес(г)     Апгар(б) - \_\_\_\_\_  
 (возраст матери на момент рождения \_\_\_\_\_, длительность АС, мес \_\_\_\_\_)

**Следующие вопросы касаются Вашей последней беременности, которая протекала на фоне АС с любым исходом в течение последних 2-х лет!**

- Ваш возраст на момент зачатия \_\_\_\_\_
- Какова была длительность АС? (в мес) \_\_\_\_\_
- Стадия сакроилиита \_\_\_\_\_
- Планировали ли Вы эту беременность?

**9. Течение АС на фоне беременности. Отметьте (✓) как протекало заболевание по триместрам.**

	<b>I триместр</b>	<b>II триместр</b>	<b>III триместр</b>
<b>Улучшение</b>			
по сравнению с периодом в 3 мес. до беременности			
по сравнению с I триместром	<b>неприменимо</b>	<b>неприменимо</b>	
по сравнению со II триместром			
<b>Без изменений</b>			
по сравнению с периодом в 3 мес. до беременности			
по сравнению с I триместром	<b>неприменимо</b>	<b>неприменимо</b>	
по сравнению со II триместром			
<b>Ухудшение</b>			
по сравнению с периодом в 3 мес. до беременности			
по сравнению с I триместром	<b>неприменимо</b>	<b>неприменимо</b>	
по сравнению со II триместром			

10. Исход беременности: роды  (естественные  /кесарево сечение   
**выкидыш**  на сроке \_\_\_\_\_  
**аборт по желанию**   
**аборт по медицинским показаниям**  на сроке \_\_\_\_\_ причина \_\_\_\_\_

11. На какой неделе произошло родоразрешение?

12. Какими симптомами сопровождалось ухудшение АС во время беременности?

усиление боли в спине (I триместр  II триместр  III триместр )

припухание суставов

I триместр  в том числе впервые

II триместр  в том числе впервые

III триместр  в том числе впервые

увеит

I триместр  в том числе впервые

II триместр  в том числе впервые

III триместр  в том числе впервые

другое \_\_\_\_\_ (вписать)

13. Произошло ли ухудшение течения АС после родов в течение года?  Да  Нет

*если Да, то:*

Укажите через сколько недель?  Кормили ли в это время ребенка грудью?  Да  Нет

Пришлось ли прерывать кормление?  Да  Нет

13.1. Какими симптомами сопровождалось ухудшение АС после родов?

усиление боли в спине  припухание суставов  увеит

другое \_\_\_\_\_ (вписать)

14. Сколько месяцев Вы кормили ребенка грудью?

14.1 Причина прекращения лактации:

Нежелание продолжать грудное вскармливание

Недостаточное количество молока

Начала принимать лекарственную терапию по основному заболеванию

по другому заболеванию

Другая причина \_\_\_\_\_

15 Какие лекарственные препараты Вы принимали за 3 месяца до наступления последней беременности?

I. НПВП(диклофенак, найз, мелоксикам и т.д.)  Да  Нет, если Да, то:

•  каждый день  только при болях

Вы не принимали НПВП или принимали по требованию из-за:

хорошего самочувствия (низкой активности)

самостоятельно решила подготовиться к беременности при сохраняющейся активности заболевания

врач рекомендовал при подготовке к беременности при сохраняющейся активности заболевания

II. Гормоны (метипред, преднизолон)  Да  Нет, если Да, то:

• Укажите максимальную дозу препарата  (количество таблеток в день )

III. Сульфасалазин  Да  Нет

IV. Метотрексат  Да  Нет

V. Биологические препараты  Да  Нет, если Да, то:

•  Инфликсимаб (Ремикейд)

- Адалimumаб (Хумира)  
 Этанерцент (Энбрел)  
 Голимумаб (Симпони)  
 Цертолизумаба пэгол (Симзия)  
 Другие(указать) \_\_\_\_\_

16. Какие лекарственные препараты Вы принимали на момент зачатия?

I. НПВП(диклофенак, найз, мелоксикам и т.д.)  Да  Нет, если Да, то:

a.  каждый день  только при болях

II. Гормоны (метипред, преднизолон)  Да  Нет, если Да, то:

a. \_\_\_\_\_ Укажите максимальную дозу препарата   (количество таблеток в день  )

III. Сульфасалазин  Да  Нет

IV. Метотрексат  Да  Нет

V. Биологические препараты  Да  Нет, если Да, то:

Инфликсимаб (Ремикейд)  Цертолизумаба пэгол (Симзия)

Адалimumаб (Хумира)

Этанерцент (Энбрел)

Голимумаб (Симпони)  Другие(указать) \_\_\_\_\_

17. Какие лекарственные препараты Вы принимали во время беременности?

	I триместр	II триместр	III триместр
<b>НПВП</b> (диклофенак, индометацин, найз, целебрекс и др.)	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <i>если Да, то:</i> <input type="checkbox"/> каждый день <input type="checkbox"/> только при болях	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <i>если Да, то:</i> <input type="checkbox"/> каждый день <input type="checkbox"/> только при болях	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <i>если Да, то:</i> <input type="checkbox"/> каждый день <input type="checkbox"/> только при болях
название НПВП			
<b>Гормоны</b>	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
(если принимали, укажите название и дозу препарата)			
<b>Сульфасалазин</b>	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
<b>Метотрексат</b>	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
<b>Биологические препараты:</b>			
Инфликсимаб (Ремикейд)	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Адалimumаб (Хумира)	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Этанерцент (Энбрел)	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Голимумаб (Симпони)	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Цертолизумаба пэгол (Симзия)	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Другие _____	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет

18. Назначалась ли Вам ЛФК во время беременности?  Да  Нет

19. Какая лекарственная терапия была назначена в течение года после родов ?

I. НПВП(диклофенак, найз, мелоксикам, ибупрофен и т.д.)  Да  Нет

если Да, то:  каждый день  только при болях

через сколько недель после родов \_\_\_\_\_

II. Гормоны (метипред, преднизолон)  Да  Нет через сколько недель после родов \_\_\_\_\_

III. Сульфасалазин  Да  Нет через сколько недель после родов \_\_\_\_\_

IV. Метотрексат  Да  Нет через сколько недель после родов \_\_\_\_\_

V. Биологические препараты  Да  Нет, если Да, то:

Инфликсимаб (Ремикейд)

Голимумаб (Симпони)

Адалимумаб (Хумира)

Цертолизумаба пэгол (Симзия)

Этанерцепт (Энбрел)

Другие(указать) \_\_\_\_\_

через сколько недель после родов \_\_\_\_\_

### Анкета «Планирование беременности и ведение больных АС на фоне гестации: мнение пациенток с АС»

1. Ваш возраст: \_\_\_\_\_ лет
2. Длительность АС (с момента появления первых симптомов) \_\_\_\_\_ лет
3. Образование (отметьте, поставив X в соответствующем квадрате):  
1  высшее, 2  неоконченное высшее, 3  среднее, 4  среднее специальное
4. Семейное положение (отметьте, поставив X в соответствующем квадрате):  
1  замужем, 2  разведена, 3  гражданский брак, 0  не замужем
5. Были ли у вас беременности? 1  Да 0  Нет, если **ДА**, то сколько всего было беременностей
- 5.1. Сколько беременностей было: до начала заболевания , после установления диагноза АС
- 5.2. Роды: **естественные**  (до начала заболевания ; после установления диагноза АС ); **кесарево сечение**  (до начала заболевания ; после установления диагноза АС )
- 5.3. В каком году/годах были роды (вписать): \_\_\_\_\_
6. Изменилось ли Ваше отношение к беременности после установления диагноза АС?:  
1  Да; 0  нет, если **ДА**, то:
  - Забеременев Вы решите прервать беременность  1
  - Вы откажитесь от беременностей на фоне АС, так как у Вас уже есть дети, рожденные до постановки диагноза АС  2
  - Вы откажитесь от беременностей, даже несмотря на то, что детей у Вас нет  3
  - Вы решитесь на беременность, однако постоянно будете испытывать эмоциональный дискомфорт и чувство страха из-за здоровья будущего ребенка  4
  - Другое (вписать) \_\_\_\_\_ 5
7. Консультировались ли Вы с ревматологом по поводу планирования беременности?  
1  Да 0  нет
- 7.1. Были ли даны рекомендации ревматологом на этапе планирования беременности?  
1  Да 0  нет
- 7.2. Были ли Вы удовлетворены данными рекомендациями?  
1  Да, полностью (информация была донесена в полном объеме и в доступной форме);  
1  Да, частично (на ряд вопросов не было получено ответов);  
0  нет, если **НЕТ**, то почему (вписать): \_\_\_\_\_
8. Совпали ли рекомендации ревматолога с рекомендациями акушер-гинеколога по лечению АС при планировании беременности?  
1  Да, полностью; 1  Да, частично; 0  нет
9. Считаете ли Вы, что необходимо отменять все лекарственные препараты для лечения АС **при планировании беременности**?  
2  затрудняюсь ответить; 1  Да, 0  нет, если **НЕТ**, то прием, каких препаратов можно продолжить (отметьте все, которые Вы считаете можно принимать до зачатия):  
1  нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак и др.); 2  сульфасалазин; 3  метотрексат; 4  гормоны; 5  биологические препараты
10. Считаете ли Вы, что необходимо отменять все лекарственные препараты для лечения АС **при беременности**?  
2  затрудняюсь ответить; 1  Да, 0  нет, если **НЕТ**, то прием, каких препаратов можно продолжить (отметьте все, которые Вы считаете можно принимать во время беременности):



1  нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак и др.); 2  сульфасалазин;  
3  метотрексат; 4  гормоны; 5  биологические препараты

11. Обсуждали ли Вы с ревматологом способ родоразрешения? Да  нет 0
12. Совпали ли рекомендации ревматолога с рекомендациями акушер-гинеколога по способу родоразрешения? Да  нет 0
13. Как Вы считаете, женщины, страдающие АС могут рожать самостоятельно?  
Да  нет 0
14. Как Вы считаете, всем ли женщинам, страдающим АС, показано кесарево сечение?  
Да  нет 0
15. Сколько раз за время беременности Вам было рекомендовано посетить ревматолога?  
(вписать): \_\_\_\_\_
16. Сколько раз за время беременности Вы посещали ревматолога?  
(вписать): \_\_\_\_\_
17. Считаете ли Вы, что необходимо отменять все лекарственные препараты для лечения АС **при лактации**?  
2  затрудняюсь ответить; Да 1 , нет 0 ,  
если **НЕТ**, то прием, каких препаратов можно продолжить (отметьте все, которые Вы считаете можно принимать во время кормления грудью): 1  нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак и др.); 2  сульфасалазин; 3  метотрексат; 4  гормоны; 5  биологические препараты
18. Что, на Ваш взгляд, необходимо изменить для того, чтобы улучшить оказание помощи планирующим беременность или беременным пациенткам с АС?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Анкета «Планирование беременности и ведение  
больных АС на фоне гестации: мнение врачей-ревматологов»**

- (1) **Ваша специальность** (впишите) \_\_\_\_\_
- (2) **Ваш стаж работы по специальности** \_\_\_\_\_ лет
- (3) **Ваше место работы** (выбрать основное место работы)  
 поликлиника  стационар  диагностический центр  другое: (впишите) \_\_\_\_\_
- (4) **Есть ли у Вас собственный опыт ведения пациенток с АС на фоне беременности?**  
 ДА  НЕТ
- (5) **С Вашей точки зрения, какие из нижеперечисленных вопросов являются наиболее важными при обсуждении темы планирования семьи при АС (выберите наиболее значимый/значимые пункт/пункты, ранжировав их по степени важности от 1 до 7)?**  
 наследственность  
 лекарственная терапия во время беременности  
 прием лекарственных препаратов до беременности  
 контроль активности заболевания  
 способ родоразрешения  
 лекарственная терапия во время лактации  
 течение заболевания во время и после беременности
- (6) **На Ваш взгляд, возможны ли благоприятные исходы беременности при АС?**  
 ДА  НЕТ  
 Если ДА, то в каких случаях (выберите наиболее значимый/значимые пункт/пункты, ранжировав их по степени важности от 1 до 6)?  
 низкая активность/ремиссия заболевания  
 отсутствие коморбидной патологии  
 отказ от приема НПВП, БПВП и ГИБП  
 контроль активности заболевания во время беременности  
 регулярное наблюдение у ревматолога  
 отсутствие выраженных структурных изменений в крестцово-подвздошных суставах (3-4 стадии сакроилита) и позвоночнике (синдесмофиты/анкилозы)
- (7) **Какие осложнения беременности и неблагоприятные материнские/неонатальные исходы беременности, по Вашему опыту или мнению, наиболее часто встречаются при АС (впишите)?**  
 ? \_\_\_\_\_
- (8) **Считаете ли Вы необходимым при планировании беременности отменять терапию АС?**  
 ДА  НЕТ  
 Если ДА, то какие препараты и за сколько недель до зачатия?  

<input type="checkbox"/> НПВП неселективные	за <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> недель	<input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить
<input type="checkbox"/> НПВП ЦОГ-2 селективные	за <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> недель	<input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить
<input type="checkbox"/> сульфасалазин	за <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> недель	<input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить
<input type="checkbox"/> метотрексат	за <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> недель	<input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить
<input type="checkbox"/> ГИБТ	за <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> недель	<input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить
- (9) **По Вашему мнению, какие препараты можно применять при беременности и до какого срока?**  

<input type="checkbox"/> НПВП неселективные	до <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> недель беременности	<input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить
<input type="checkbox"/> НПВП ЦОГ-2 селективные	до <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> недель беременности	<input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить
<input type="checkbox"/> глюкокортикоиды	до <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> недель беременности	<input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить
<input type="checkbox"/> сульфасалазин	до <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> недель беременности	<input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить

<input type="checkbox"/> метотрексат ответить	до <input type="checkbox"/> недель беременности	2 <input type="checkbox"/> затрудняюсь
<input type="checkbox"/> инфликсимаб ответить	до <input type="checkbox"/> недель беременности	2 <input type="checkbox"/> затрудняюсь
<input type="checkbox"/> этанерцепт ответить	до <input type="checkbox"/> недель беременности	2 <input type="checkbox"/> затрудняюсь
<input type="checkbox"/> адалимумаб ответить	до <input type="checkbox"/> недель беременности	2 <input type="checkbox"/> затрудняюсь
<input type="checkbox"/> цертолизумаба пэгол ответить	до <input type="checkbox"/> недель беременности	2 <input type="checkbox"/> затрудняюсь
<input type="checkbox"/> голимумаб ответить	до <input type="checkbox"/> недель беременности	2 <input type="checkbox"/> затрудняюсь
<input type="checkbox"/> секукинумаб ответить	до <input type="checkbox"/> недель беременности	2 <input type="checkbox"/> затрудняюсь
<input type="checkbox"/> парацетамол ответить	до <input type="checkbox"/> недель беременности	2 <input type="checkbox"/> затрудняюсь

**(10) По Вашему мнению, если пациентка забеременела на фоне приема метотрексата, необходимо ли сразу прерывать беременность?**

1  ДА 0  НЕТ

**(11) Какой Ваш личный опыт назначения НПВП беременным с АС?**

0  опыт отсутствует 1  опыт имеется

Если **ИМЕЕТСЯ**, то (впишите наиболее часто назначаемый Вами препарат и его максимальную дозу в разных триместрах беременности).

Препарат \_\_\_\_\_ доза в I триместре \_\_\_\_\_ доза в II триместре \_\_\_\_\_  
доза в III триместре \_\_\_\_\_

**(12) По Вашему мнению, какие препараты можно применять во время лактации?**

- |   |   |
|---|---|
| (1 в базе) <input type="checkbox"/> НПВП неселективны | <input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить |
| <input type="checkbox"/> НПВП ЦОГ-2 селективные       | <input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить |
| <input type="checkbox"/> глюкокортикоиды              | <input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить |
| <input type="checkbox"/> сульфасалазин                | <input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить |
| <input type="checkbox"/> метотрексат                  | <input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить |
| <input type="checkbox"/> инфликсимаб                  | <input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить |
| <input type="checkbox"/> этанерцепт                   | <input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить |
| <input type="checkbox"/> адалимумаб                   | <input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить |
| <input type="checkbox"/> цертолизумаба пэгол          | <input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить |
| <input type="checkbox"/> голимумаб                    | <input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить |
| <input type="checkbox"/> секукинумаб                  | <input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить |
| <input type="checkbox"/> парацетамол                  | <input type="checkbox"/> затрудняюсь ответить |

**(13) По Вашему мнению, как часто за время беременности пациентка с АС должна посещать ревматолога (впишите)?** \_\_\_\_\_

**(14) Как часто, по Вашему опыту, в реальной клинической практике пациентки с АС во время беременности посещают ревматолога (впишите)?** \_\_\_\_\_

**(15) Как Вы считаете, возможно ли естественное родоразрешение у пациенток с АС?**

1  ДА 0  НЕТ

**(16) По Вашему мнению, какая стадия сакроилита может являться противопоказанием к естественному родоразрешению при АС?**

1  любая

2  3-4 ст

3  только 4 ст

4  не является противопоказанием

**(17) Какие, на Ваш взгляд, “ревматологические” показания к кесареву сечению у пациенток с АС (впишите)?**

---

**(18) Контактируете ли Вы с акушерами-гинекологами при ведении беременных пациенток с АС?**

1  ДА 0  НЕТ

**(19) Доступна ли Вашим пациенткам с АС помощь акушеров-гинекологов, имеющих опыт курации беременных с АС?**

1  ДА 0  НЕТ

**(20) Из каких источников Вы получаете знания по курации пациенток с АС при беременности?**

---

**(21) Что, на Ваш взгляд, необходимо изменить для того, чтобы улучшить оказание помощи планирующим беременность или беременным пациенткам с АС?**

---