

ОБЗОРЫ

УДК 618.3:616.72-002.772

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**Петров Ю.А., Палиева Н.В., Вафина А.Р.**

*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону,
e-mail: fortis.petrov@gmail.com, nat-palieva@yandex.ru*

Ревматоидный артрит способен значительно ухудшать качество жизни, пациентам необходима длительная терапия и поддержание состояния ремиссии на протяжении всей жизни. Женщинам с данным заболеванием необходимо серьезно относиться к планированию беременности, во избежание обострений заболевания и появления сопутствующих патологий, способных вызвать нарушение фертильности. В данной статье изучается значимость и актуальность проблемы ревматоидного артрита на этапе планирования и ведения беременности, а также в послеродовом периоде. Рассматриваются плюсы и минусы различных групп препаратов, которые используются в лечении ревматоидного артрита, их влияние на здоровье матери и плода, возможность использования данных препаратов в прегравидарной подготовке женщины и мужчины. В статье представлены данные о безопасном лечении обострений ревматоидного артрита в период лактации. Рассматривается возможность воздействия лекарств на ребенка при поступлении их с молоком матери. Описаны данные исследований о влиянии препаратов на детский организм в зависимости от периода полувыведения и их количества. Оцениваются риски возникновения неблагоприятных исходов беременности, низкого уровня фертильности у женщин с ревматоидным артритом, анализируются их возможные механизмы.

Ключевые слова: беременность, ревматоидный артрит, противовоспалительные препараты, маловесный ребенок, кортикостероиды

PREGNANCY AND CHILDBIRTH WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**Petrov Yu.A., Palieva N.V., Vafina A.R.**

*Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Rostov-on-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com, nat-palieva@yandex.ru*

Rheumatoid arthritis can significantly worsen the quality of life; patients need long-term therapy and maintenance of remission throughout their lives. Women with this disease need to take pregnancy planning seriously in order to avoid exacerbations of the disease and the appearance of concomitant pathologies that can cause fertility disorders. This article examines the significance and relevance of the problem of rheumatoid arthritis at the stage of planning and management of pregnancy, as well as in the postpartum period. The pros and cons of various groups of drugs that are used in the treatment of rheumatoid arthritis, their impact on the health of the mother and fetus, the possibility of using these drugs in the pre-pregnancy preparation of women and men are considered. The article presents data on the safe treatment of exacerbations of rheumatoid arthritis during lactation. The possibility of the effect of drugs on the child when they are received with mother's milk is being considered. The data of studies on the effect of drugs on the child's body, depending on the half-life and their quantity, are described. The risks of adverse pregnancy outcomes, low fertility, in women with rheumatoid arthritis are assessed, their possible mechanisms are analyzed.

Keywords: pregnancy, rheumatoid arthritis, anti-inflammatory drugs, small baby, corticosteroids

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, заключающееся в системном эрозийном воспалительном поражении суставов и внутренних органов, природа происхождения которого до сих пор остается неизвестной. Длительное течение ревматоидного заболевания приводит к ранней инвалидности и снижению продолжительности жизни пациентов. Ревматоидный артрит встречается в любом возрасте и у представителей обоего пола, и даже детский возраст не является исключением, но все же преимущественно у женщин (в 3 раза чаще, чем у мужчин), в основном в трудоспособном возрасте, и, что очень важно, наиболее часто поражает женщин именно детородного возраста [1, 2]. По данным статистического анализа, ежегодно

заболевает 8,7 на 100 000 женщин в возрасте 18–34 лет и до 36,2 на 100 000 в возрасте 35–44 лет. Как правило, женщины, живущие с данной патологией и получающие специфическую фармакотерапию, при планировании беременности могут столкнуться с рядом проблем. Большинство препаратов, которые используются для контроля ревматоидного артрита, могут влиять не только напрямую на фертильность женщины, но и опосредованно на ее потомство и, в частности, на иммунную систему новорожденного. С другой стороны, сама беременность способна спровоцировать обострение заболевания, что и определяет интерес к этому соматическому, экстрагенитальному заболеванию акушеров-гинекологов и необходимость освещения данной патологии [1, 3].

Разработка современных методов профилактики, диагностики, лечения различных экстрагенитальных заболеваний у беременных – один из самых злободневных вопросов акушеров-гинекологов и врачей общеклинической практики, а также специалистов узких направленностей.

Цель работы – анализ источников научной медицинской литературы, актуальных материалов научно-исследовательских работ, посвященных современным представлениям о планировании и ведении беременности у женщин с ревматоидным артритом.

Ранее указывалось, что ревматоидный артрит негативно влияет на женскую фертильность, нарушая способность организма к зачатию. Если дебют ревматоидного артрита приходится на детский возраст, то в зрелом возрасте велика вероятность бесплодия. Однако при успешном контроле над заболеванием нет явных причин, по которым женщина с данным ревматическим процессом не сможет забеременеть [4].

Поэтому для этой группы женщин очень важна прегравидарная подготовка. Исследования показывают, что у женщин с ревматоидным артритом отмечается меньшее количество детей, чем у населения в целом, по ряду физиологических причин. К ним относят овulatoryную дисфункцию, эндометриоз, изменения в цитокиновом составе (критически важные для имплантации эмбриона), аномальное функционирование Т-клеток, хроническое использование нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов. Отмечают также, что более низкий репродуктивный потенциал может быть связан и с психоэмоциональной тревожностью этих женщин. Их мнительность может быть связана со снижением полового влечения, опасениями по поводу своей способности заботиться о детях, возможным негативным/тратогенным влиянием самого заболевания на будущее потомство или же лекарственных средств, используемых для управления заболеванием, а также возможным наследованием ревматоидного артрита [4, 5].

Между тем считается доказанным, что гестация благоприятно влияет на течение заболевания и в основном для ревматического процесса характерна ремиссия. Причем клиническое улучшение у пациенток с ревматоидным артритом отмечается начиная с ранних сроков беременности и проходят не только признаки артрита, но и другие симптомы болезни. Наиболее благоприятной группой беременных с РА по данному варианту течения заболевания считаются отрицательные по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому

цитруллинированному пептиду (Ат к ЦЦП). Наиболее вероятным объяснением этого является перестройка иммунного ответа при беременности. Как известно, происходит переход с Th1 на Th2 тип иммунного ответа, а также определенная иммуномодуляция в трансплацентарном барьере, наведенная плодом [6, 7].

Прогрессию аутоиммунного воспалительного процесса возможно ожидать в случае тяжелых форм ревматоидного артрита, для которых присущи выраженная внесуставная симптоматика, связанная с поражением сердца, почек, легких и других органов и систем, а также у положительных по РФ и/или по Ат к ЦЦП. А вот уже прогрессия ревматоидного артрита на фоне гестации приводит к осложненному течению беременности и неблагоприятным исходам родов. Наиболее частыми являются невынашивание беременности, тяжелые формы фетоплацентарной недостаточности, вплоть до задержки внутриутробного роста плода, различная степень недоношенности, а соответственно, и незрелости новорожденного с сопутствующим объемом неонатальной заболеваемости [1, 8, 9, 10].

В то же время после беременности, напротив, в большинстве случаев (до 90%) наблюдается реактивация или манифестация ревматоидного процесса и довольно выраженная. Самое неприятное заключается в том, что именно для женщин с РА лактация является негативным фоном, способствующим стимуляции клинического проявления заболевания. Указывается, что у кормящих грудью женщин в 3–5 раз чаще развиваются тяжелые формы ревматоидного процесса [10, 11].

Доказана связь активных прогрессирующих форм ревматоидного артрита с рождением детей с низкой массой тела. Кроме того, от 3 до 5% новорожденных от матерей с острым течением заболевания могут иметь врожденные дефекты. Это происходит из-за эмбрио- и фетотоксического влияния некоторых противоревматических препаратов, которые могут нарушить формирование плода. Риск неблагоприятных исходов беременности, связанных с недонашиванием беременности, у женщин с ревматоидным артритом выше, чем у любых других беременных женщин, даже если ревматоидный артрит хорошо контролируется. В отношении наследуемости ревматоидного артрита ситуация относительно спокойная. Да, наследуемость заболевания есть, однако данный риск очень мал [12].

Причиной репродуктивных неудач в случае ревматоидного артрита может быть и то, что нередко женщины, зная о своей

беременности, прекращают прием некоторых противоревматических препаратов и по результату наблюдается ухудшение симптомов заболевания и его прогрессия на фоне гестации. Большинство противоревматических лекарств имеют маркировку «не для использования во время беременности» из-за известного тератогенного эффекта, либо поскольку не проводились исследования на беременных женщинах или объем их был очень мал и, соответственно, трудно гарантировать их безопасность для использования во время беременности. И даже если имеются экспериментальные данные исследований препаратов на самках животных, они часто не могут быть применимы к людям [4, 13].

Многие по поводу ревматоидного артрита принимают нестероидные противовоспалительные препараты для облегчения боли и скованности, связанных с ним. Высокие дозы этих препаратов связывают со снижением фертильности у женщин, что следует учитывать в ходе планирования беременности. Нестероидные противовоспалительные препараты считаются безопасными для приема в первом и втором триместрах беременности, но следует избегать их прием после 32 недели, поскольку они потенциально опасны для сердечно-сосудистой системы плода и далее новорожденного [7, 8, 14]. Эти препараты безопасно принимать во время грудного вскармливания, и многие женщины считают их полезными для лечения боли после родов в случае оперативного родоразрешения. Если ревматоидный артрит имеется у полового партнера, то мужчинам нестероидные противовоспалительные препараты не запрещены на этапе планировании беременности, так как не влияют на уровень их фертильности [6].

Некоторым женщинам и мужчинам назначают ингибиторы циклооксигеназы-2. Сегодня отсутствует достаточная доказательная научно-исследовательская база об их безопасности во время зачатия, беременности или в ходе грудного вскармливания. Зная об этом, мужчинам и женщинам рекомендуется избегать приема этих лекарств при зачатии ребенка, а женщинам и далее во время беременности и кормления грудью [15].

Низкие и средние дозы кортикостероидов можно безопасно использовать в любой ситуации: и во время зачатия, и беременности, и кормления грудью. Однако кортикостероиды следует использовать в минимально возможных дозах для контроля заболевания, поскольку более высокие дозы связаны с возможными неблагопри-

ятными исходами беременности (например, преждевременный разрыв плодных оболочек), а также с повышенным риском гипертонии и гестационного сахарного диабета. Существует предположение, что дозы преднизолона $> 7,5$ мг/день могут снизить фертильность у женщин. Для мужчин кортикостероиды также безопасны для репродукции, как и в случае с нестероидными противовоспалительными препаратами [3, 9, 16].

Цитостатик метотрексат, нередко применяемый у пациентов с ревматоидным артритом, действует как антагонист фолиевой кислоты. Даже низкие дозы способны негативно отразиться как на здоровье женщины, так и на развитии плода. Прием препарата во время беременности может быть чреват ограничением роста, гипоплазией надглазничных гребней, аномальной оксификацией черепа, маленькими, низко посаженными ушами, микрогнатиями и аномалиями конечностей. При планировании беременности женщина должна отказаться от приема метотрексата минимум за три месяца до зачатия [6].

Сульфасалазин также является антагонистом фолиевой кислоты. В основном он используется для лечения воспалительных заболеваний кишечника. Результаты исследований относительно влияния сульфасалазина на репродуктивную функцию, беременность, плод и новорожденного противоречивы. Обычно низкие дозы считаются безопасными при беременности. Но помня о его антагонизме с фолатами, необходимо принимать сульфасалазин при беременности совместно с фолиевой кислотой [6].

Еще одним безопасным при беременности препаратом для лечения ревматоидного артрита является гидроксихлорохин, относящийся к группе противомаларийных препаратов [6]. А вот лефлуномид, который подавляет синтез пиримидина, категорически нельзя использовать на этапе зачатия и беременности. Данные о безопасности использования этого препарата ограничены, в связи с чем женщинам рекомендуется прекратить прием лефлуномида за два года до зачатия [17].

Азатиоприн и циклоспорин относятся к второй линии препаратов лечения РА, но сведений недостаточно для использования их при беременности. В основном имеющиеся данные об их эффектах на гестацию поступают от пациентов, перенесших трансплантацию. Существует вероятность ограничения роста плода и недоношенности беременности, но трудно определить, связаны ли риски со статусом трансплантата или лекарствами. Однако циклоспорин, в отличие от азатиоприна, принято считать

безопасным при беременности, возможно это связано с так называемыми данными реальной клинической практики [18].

Исследования показали, что при приеме биологических препаратов – этанерцепта, инфликсимаба, адалимумаба, цертолизумаба пегола и голимумаба – практически не наблюдается увеличения неблагоприятных исходов беременности у младенцев (например, аномалии развития плода), матери которых забеременели во время приема ингибиторов фактора некроза опухоли [19].

При этом важно помнить, что все препараты имеют разную химическую структуру, поэтому влияние их неравнозначное. Терапия ими считается безопасной для женщин при попытке зачать ребенка и, как правило, до конца второго триместра. Однако их трансплацентарный переход различен. Так, цертолизумаб пегол не проникает через плаценту и поэтому считается безопасным для использования в течение всей беременности, если это клинически необходимо [10, 20], а вот этанерцепт и адалимумаб проникают через плаценту и могут повлиять на иммунную систему ребенка, если мать будет принимать их в третьем триместре [9, 21, 22]. Однако также считаются безопасными для использования во время беременности, если это явно необходимо [11].

У многих женщин с ревматоидным артритом в период ремиссии роды такие же, как у здоровой беременной женщины. Однако в период обострения возможны изменения в костной системе, что влияет на «подвижность» бедер, что может привести к неблагоприятному исходу. Также многие женщины с данной патологией обнаруживают, что ревматоидный артрит возвращается или обостряется через 2–3 месяца после родов (вероятно, это связано с гормональным избытком) [23–25].

В послеродовом периоде женщинам также необходима терапия ввиду возникновения частых эпизодов обострения ревматоидного артрита. Выбор поддерживающей терапии должен зависеть от особенностей влияния групп препаратов на состояние здоровья кормящей матери. Необходимо проанализировать факт передачи малых доз препаратов с молоком матери ребёнку и возможные последствия на его организм. Наиболее безопасными препаратами являются: глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол, они могут вводиться кормящим матерям при рождении ребёнка. Если необходима иммуносупрессивная терапия, обычно применяются аминохинолиновые препараты и сульфасалазин [16].

Максимальное содержание преднизолона в молоке наблюдалось через 2 ч после приема внутрь с быстрым его снижением. Поскольку дети получали менее 0,1 % от общей дозы преднизолона у матери, побочных реакций обычно не наблюдалось даже при высоких дозах препарата у матери. Нет четких данных об использовании дексаметазона и бетаметазона у кормящих матерей.

При кормлении в грудном молоке задерживается лишь небольшое количество нестероидных противовоспалительных препаратов, так как у данной группы препаратов короткий период полувыведения. Исключением является пироксикам, он не рекомендован к использованию в периоде кормления из-за длительного периода полувыведения. Однако большинство нестероидных противовоспалительных препаратов совместимы с лактацией. Чтобы уменьшить количество препаратов, следует принимать их во время или сразу после грудного вскармливания. Ибупрофен часто предпочитают из-за очень низких концентраций в молоке, короткого периода полураспада и разрешенного использования лекарств у детей в дозах, значительно превышающих содержание в грудном молоке [21, 26].

Некоторые препараты представляют опасность ввиду их способности к замедлению роста, угнетения механизмов работы иммунной системы и активации опухолевидной активности у детей. Врачи должны оповещать кормящих матерей о потенциальной опасности приёма метотрексата, циклоспорина, азатиоприна [1, 18, 27].

Таким образом, задача терапевта (ревматолога) и акушера-гинеколога осведомить планирующих семью мужчину и женщину, страдающих ревматоидным артритом, о разрешенных препаратах на различных этапах планирования беременности, возможных рисков и последствиях. Важно поддерживать позитивные отношения с беременной и ее семьей и продолжать наблюдать ее после рождения ребенка, ведь данный период также является значимым в жизни новорожденного и его родителей.

Список литературы

1. Кошелева Н.М., Матянова Е.В., Федорова Е.В., Клименченко Н.И. Исходы беременности у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Часть I. Материнские исходы // Научно-практическая ревматология. 2019. № 3. С. 180–185.
2. Иванов Д.О. Руководство по перинатологии: в двух томах. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: ООО «Информ-Навигатор», 2019. 936 с.
3. Страчунский Л.С. Нестероидные противовоспалительные средства. Методическое пособие. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/npvs/npvs.shtml> (дата обращения: 16.08.2021).

4. Provost M., Eaton J.L., Clowse M.E.B. Fertility and infertility in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014. Vol. 27. P. 308–314. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000058.
5. Багновская А.Г., Петров Ю.А., Палиева Н.В. Влияние прегравидарной подготовки на исходы беременности // *Здоровая мать – здоровое потомство: материалы внутривузовской научно-практической конференции (Ростов-на-Дону, 06 февраля 2020 года)*. Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского государственного медицинского университета, 2020. С. 44–51.
6. Jethwa H. Does rheumatoid arthritis really improve during pregnancy? a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2019. Vol. 46. No. 3. P. 245–250. DOI: 10.3899/jrheum.180226.
7. Andreoli L., Gerardi M.C., Fernandes M. et al. Disease activity assessment of rheumatic diseases during pregnancy: a comprehensive review of indices used in clinical studies. *Autoimmun Rev.* 2019. Vol. 18. P. 164–176. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.08.008.
8. Turesson C. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Intern. J. Adv. Rheum.* 2007. Vol. 5. P. 72–79. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-356-362.
9. Smith C.J., Förger F., Bandoli G., Chambers C.D. Factors associated with preterm delivery among women with rheumatoid arthritis and women with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019. Vol. 71. P. 1019–1027. DOI: 10.1002/acr.23730.
10. Tsao N.W., Rebic N., Lynd L.D. Maternal and neonatal outcomes associated with biologic exposure before and during pregnancy in women with inflammatory systemic diseases: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology* 2020. Vol. 59. P. 1808–1817.
11. Ostensen M. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun. Rev.* 2015. Vol. 14. P. 376–386. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.12.011.
12. De Cock D., Brants L., Soenen I. et al. A systematic review on the effect of DMARDs on fertility in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020. Vol. 50. No. 5. P. 873–878.
13. Versteeg G.A., Steunebrink L.M.M., Vonkeman H.E. et al. Long-Term disease and patient-reported outcomes of a continuous treat-to-target approach in patients with early rheumatoid arthritis in daily clinical practice. *Clin Rheumatol.* 2018. Vol. 37. P. 1189–1197.
14. Brouwer J. Subfertility in women with rheumatoid arthritis and the outcome of fertility assessments. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2017. Vol. 69. P. 1142–1149. DOI: 10.1002/acr.23124.
15. Arleevskaya M.I. A transient peak of infections during onset of rheumatoid arthritis: a 10-year prospective cohort study. *BMJ open.* 2014. Vol. 8. No. 4. P. 343–351.
16. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: М-СИТИ, 1996. 345 с.
17. Mozaffari S., Abdolghaffari A.H., Nikfar S., Abdollahi M. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease following exposure to thiopurines and antitumor necrosis factor drugs: a systematic review with meta-analysis. *Hum Exp Toxicol.* 2015. Vol. 34. No. 5. P. 445–459.
18. Dougados M., Emery P., Lemmel E.M. Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active rheumatoid arthritis: RELIF 6-month. *J. Rheum.* 2003. Vol. 30. P. 672–679.
19. Boltayev K.J., Naimova Sh.A. Risk factors of kidney damage at patients with rheumatoid arthritis. *WJPR (World Journal of Pharmaceutical Research)* 2019. Vol. 8. P. 345–356.
20. Bazzani C., Scivo R., Andreoli L. Prospectively-followed pregnancies in patients with inflammatory arthritis taking biological drugs: an Italian multicentre study. *Clin Exp Rheumatol* 2015. Vol. 33. P. 688–693.
21. Rainsford K. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr. med. res. Opin.* 2016. Vol. 22. No. 6. P. 1161–1170.
22. Матьянова Е.В., Кошелева Н.М., Алекберова З.С., Александрова Е.Н. Влияние беременности на активность ревматоидного артрита и его терапию по данным проспективного наблюдения // *Научно-практическая ревматология*. 2015. № 3. С. 266–273.
23. Eudy A.M. Fertility and Ovarian Reserve among Women with Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.* 2018. Vol. 32. P. 182–189. DOI: 10.3899/jrheum.180176.
24. Akintayo R.O. Is rheumatoid arthritis an innocent bystander in female reproductive problems? A comparative study of fertility in Nigerian women with and without rheumatoid arthritis. *Eur. J. Rheumatol.* 2018. vol. 12. P. 179–183. DOI: 10.5152/eurjrheum.2018.17180.
25. Gotestam S.C., Lydersen S., Gilboe I.M., Skomsvoll J.F., Salvesen K.A., Palm O. Women with systemic lupus erythematosus get pregnant more easily than women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2018. Vol. 57. No. 6. P. 1072–1079. DOI: 10.1093/rheumatology/key049.
26. Pieringer H. Urinary albumin excretion in patients with rheumatoid arthritis in a large cross sectional study. *Clinical Rheumatology*. 2016. Vol. 35. No. 10. P. 2421–2425.
27. Петров Ю.А. Семья и здоровье. М.: Медицинская книга, 2020. 2-е изд., перераб. и доп.). 320 с.