



Активность анкилозирующего спондилита у женщин в течение года после родов

О.А. Кричевская[✉], Т.В. Дубинина, Е.В. Ильиных, С.И. Глухова, А.Б. Демина, И.А. Андрианова

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

Аннотация

Цель. Оценить активность анкилозирующего спондилита (АС) в течение 1 года после родов, определить факторы риска высокой активности АС.

Материалы и методы. В проспективное наблюдение включены 75 беременных, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984 г.). Из них в течение 1 года после родов прослежены 44 женщины. Средний возраст пациенток составил 32,5±5,8 года, продолжительность болезни – 149±96,3 мес. Лактация длительностью 10 [4; 12] мес имела у 40 женщин.

Результаты. Через 1, 6 и 12 мес после родов медиана индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) составила 2,4 [1,4; 4,2], 2,6 [1,4; 4,4] и 2,7 [1,5; 4,1], а медиана индекса ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по С-реактивному белку) – 2,0 [1,2; 2,7], 1,9 [1,4; 2,5] и 1,7 [1,3; 2,3] соответственно ($p>0,05$). Не обнаружено различий в значениях BASDAI и ASDAS-СРБ у женщин с лактацией и без нее. Факторы риска высокой активности АС в течение 1 мес после родов: BASDAI≥4 в I (отношение шансов – ОШ, 8,1, 95% доверительный интервал – ДИ, 1,8–37) и II триместрах беременности (ОШ 5,1, 95% ДИ 1,2–20,6); боль в спине >4 по числовой рейтинговой шкале во II триместре (ОШ 4,3, 95% ДИ 1,1–17,2); отмена генно-инженерной биологической терапии в I триместре (ОШ 21, 95% ДИ 1,0–440,9). Предикторы высокой активности через 6 мес после родов: BASDAI≥4 в I (ОШ 6,5, 95% ДИ 1,5–28,7), II (ОШ 6,7, 95% ДИ 1,6–27,8) и III триместрах беременности (ОШ 8,7, 95% ДИ 1,9–38,6); BASDAI≥4 через 1 мес после родов (ОШ 4, 95% ДИ 1,0–15,9).

Заключение. Активность АС в течение 1 года после родов остается стабильной. Высокая активность АС во время беременности является фактором риска высокой активности болезни в течение 6 мес после родов.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, беременность, наблюдение после родов, активность, BASDAI, ASDAS-СРБ, предикторы активности

Для цитирования: Кричевская О.А., Дубинина Т.В., Ильиных Е.В., Глухова С.И., Демина А.Б., Андрианова И.А. Активность анкилозирующего спондилита у женщин в течение года после родов. Терапевтический архив. 2022;94(5):647–653. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201497

ORIGINAL ARTICLE

Activity of ankylosing spondylitis in women within one year after childbirth

Olga A. Krichevskaya[✉], Tatyana V. Dubinina, Ekaterina V. Ilinykh, Svetlana I. Glukhova, Anastasia B. Demina, Irina A. Andrianova

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the dynamics of activity of ankylosing spondylitis (AS) during the year after childbirth, to identify predictors of high activity.

Materials and methods. 75 pregnant with confirmed AS (modified New York criteria, 1984) were included for prospective observation. Of these, 44 women were followed up for 1 year after delivery. The average age of the patients was 32.5±5.8 years, the duration of the disease was 149.0±96.3 months. Lactation was established in 40 women and the duration was 10 [4; 12] months.

Results. The BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) at 1, 6 and 12 months after giving birth was 2.4 [1.4; 4.2], 2.6 [1.4; 4.4] and 2.7 [1.5; 4.1], respectively ($p>0.05$). ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – C-reactive protein) was 2.0 [1.2; 2.7], 1.9 [1.4; 2.5] and 1.7 [1.3; 2.3], respectively ($p>0.05$). There were no differences between the values of BASDAI, ASDAS-CRP between women with and without lactation. Predictors of high AS activity (BASDAI≥4) 1 month after delivery were: BASDAI≥4 in the 1st (odds ratio – OR 8.1; 95% confidence interval – CI 1.8–37.0) and 2nd trimesters of pregnancy (OR 5.1, 95% CI 1.2–20.6); NRS back pain >4 in the 2nd trimester (OR 4.3, 95% CI 1.1–17.2); cancellation of biological disease-modifying antirheumatic drugs therapy in the 1st trimester of pregnancy (OR 21.0, 95% CI 1.0–440.9). Predictors of high AS activity in 6 months after delivery were: BASDAI≥4 in the 1st (OR 6.5, 95% CI 1.5–28.7), in the 2nd (OR 6.7, 95% CI 1.6–27.8) and in the 3rd trimesters of pregnancy (OR 8.7, 95% CI 1.9–38.6); high activity in 1 month after delivery (OR 4.0, 95% CI 1.0–15.9).

Conclusion. AS activity remains stable for 1 year after delivery. High AS activity during pregnancy was a risk factor for high activity within 6 months after delivery.

Keywords: ankylosing spondylitis, pregnancy, postpartum, activity, BASDAI, ASDAS-CRP, activity predictors

For citation: Krichevskaya OA, Dubinina TV, Ilinykh EV, Glukhova SI, Demina AB, Andrianova IA. Activity of ankylosing spondylitis in women within one year after childbirth. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(5):647–653. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201497

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кричевская Ольга Аркадьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. аксиального спондилоартрита. Тел.: +7(916)196-74-87; e-mail: o.krichevskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1109-9865

Дубинина Татьяна Васильевна – канд. мед. наук, зав. лаб. аксиального спондилоартрита. ORCID: 0000-0002-1771-6246

Ильиных Екатерина Валериевна – науч. сотр. лаб. аксиального спондилоартрита. ORCID: 0000-0002-6354-7244

Глухова Светлана Ивановна – ст. науч. сотр. лаб. аксиального спондилоартрита. ORCID: 0000-0002-8843-705X

[✉]Olga A. Krichevskaya. E-mail: o.krichevskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1109-9865

Tatyana V. Dubinina. ORCID: 0000-0002-1771-6246

Ekaterina V. Ilinykh. ORCID: 0000-0002-6354-7244

Svetlana I. Glukhova. ORCID: 0000-0002-8843-705X

Введение

Сохранение репродуктивного здоровья женщин с ревматическими заболеваниями (РЗ) остается одной из актуальных междисциплинарных проблем медицины. На фоне накопления данных о благоприятных исходах беременности при условии контроля активности заболевания, тщательном мониторинге беременности и родов число беременностей у женщин с РЗ за последние десятилетия постоянно увеличивается [1]. В настоящее время большинство исследований по теме планирования семьи при РЗ посвящено вопросам фертильности, активности и терапии РЗ во время гестации, исходам беременности, при этом информация по различным аспектам наблюдения за женщинами после родов остается ограниченной. Однако период после родов – один из сложных, многогранных и чрезвычайно чувствительных этапов в жизни женщины. Пациенткам с РЗ необходимо полноценно ухаживать за новорожденными, иметь силы и возможность начать и продолжить лактацию, сохраняя физическую активность. Знания о течении заболевания после родов, предикторах увеличения его активности необходимы для правильного выбора тактики терапии, в том числе на фоне лактации и адекватной курации пациенток [2]. Среди РЗ активность после родов достаточно хорошо изучена при ревматоидном артрите (послеродовое обострение имеет место у 50–90% больных) и системной красной волчанке (обострение у 35–70% больных) [1]. Данные о течении спондилоартритов после родов в последние годы накапливаются, но остаются крайне противоречивыми: от уменьшения степени выраженности симптомов [3, 4] до увеличения активности болезни практически у 90% женщин [5].

Цель исследования – оценить динамику активности анкилозирующего спондилита (АС) в течение 1 года после родов с использованием индексов активности BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с использованием С-реактивного белка), выявить предикторы высокой активности АС.

Материалы и методы

Участники исследования

В проспективное наблюдение, проведенное в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва) в период с 2016 по 2021 г., включили 75 беременных, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984 г.) и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Из них на момент написания статьи 21 женщина прослежена в течение беременности и продолжает послеродовое наблюдение, 10 пациенток продолжают наблюдаться в ходе беременности и 44 женщины, анализ активности АС которых вошел в данное исследование, прослежены на протяжении всей беременности и 1 года после родов.

Средний возраст пациенток составил $32,5 \pm 5,8$ года, возраст на момент начала заболевания – $21,1 \pm 9,7$ года, продолжительность болезни – $149 \pm 96,3$ мес. Большинство (75,1%) женщин были позитивны по антигену HLA-B27.

В течение периода гестации боль в спине беспокоила подавляющее большинство беременных (от 81,8% в

I до 90,9% в III триместре); среднее значение боли в спине по триместрам беременности составило $3,7 \pm 2,3$, $4,0 \pm 2,1$ и $4,0 \pm 2,3$ по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) соответственно. Ночная боль в спине имела место у 68,1% женщин в начале гестации, у 56,8% – во II триместре и у 65,9% – после 27-й недели беременности. Имелась тенденция к увеличению интенсивности ночной боли в спине во II триместре: медиана (Me) ночной боли по триместрам составила 3 [2; 4], 5 [3; 6] и 4 [2; 5] по ЧРШ. Число пациенток с энтезитами увеличивалось во второй половине беременности с 34% на 10–11-й неделях до 59% в III триместре.

В течение беременности у 4 (9,1%) женщин рецидивировал периферический артрит, у одной (2,3%) – дактилиты. Обострение увеита наблюдалось у 3 (6,8%) пациенток.

Средние значения индекса BASDAI в I, II и III триместрах беременности были равны $2,8 \pm 1,9$, $2,9 \pm 1,9$ и $2,7 \pm 1,8$ соответственно; Me ASDAS-CPB – 1,8 [1,6; 2,5], 2,1 [1,5; 2,9] и 2,0 [1; 3,5] соответственно; Me CPB – 4,3 [2,1; 9,0], 6,7 [2,4; 16,0] и 5,3 [2,3; 10,5] мг/л соответственно.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в I, II и III триместрах беременности принимали 18 (40,9%), 28 (63,6%) и 22 (50%) пациенток, индекс приема НПВП по триместрам составил 5,5 [2,4; 10,7], 14,3 [4,7; 29,8] и 24,4 [9,5; 50] соответственно. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в I, II и III триместрах беременности получали 6 (13,6%), 5 (11,4%) и 2 (4,5%) пациенток, сульфасалазин – 5 (11,4%), 7 (15,9%) и 6 (13,6%) женщин, глюкокортикостероиды перорально – 2 (4,5%), 7 (15,9%) и 10 (22,7%) больных соответственно.

Средний срок родоразрешения составил $39 \pm 1,2$ нед. Лактацию продолжали в течение 1 мес после родов 41 (93,2%), в течение 6 мес – 27 (61,4%), в течение 12 мес – 17 (38,6%) пациенток.

Визиты проводились через 1, 6 и 12 мес после родов, при необходимости чаще. Всем пациенткам выполняли комплексное клинично-лабораторное обследование.

Определение активности АС

Для определения активности АС использовали индексы BASDAI и ASDAS-CPB, которые вычисляли согласно рекомендациям Международного общества по изучению спондилоартритов ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) [6], оценку интенсивности дневной и ночной боли в спине осуществляли по ЧРШ. Для анализа динамики активности АС, основанной на субъективной оценке самочувствия пациентками, было предложено ответить на вопросы, касающиеся их состояния по сравнению с предыдущим визитом.

Для подсчета суммарной дозы НПВП в каждом триместре беременности рассчитывали индекс приема НПВП [7].

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», протокол №02 заседания комитета по этике от 19 января 2017 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Демина Анастасия Борисовна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. аксиального спондилоартрита. ORCID: 0000-0002-3106-3296

Андрианова Ирина Александровна – науч. сотр. лаб. аксиального спондилоартрита. ORCID: 0000-0003-0291-524X

Anastasia B. Demina. ORCID: 0000-0002-3106-3296

Irina A. Andrianova. ORCID: 0000-0003-0291-524X

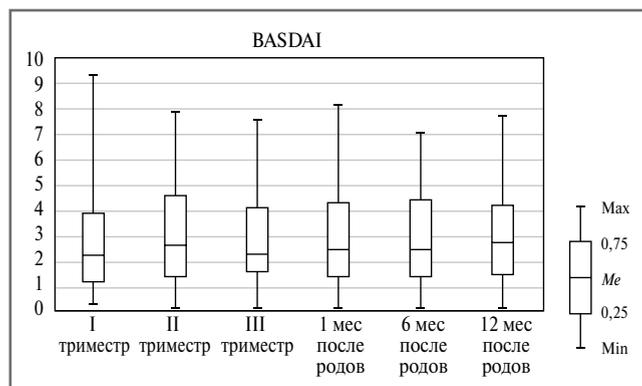


Рис. 1. Активность по BASDAI в течение беременности и 1 года после родов.

Fig. 1. BASDAI activity during pregnancy and within one year after childbirth.

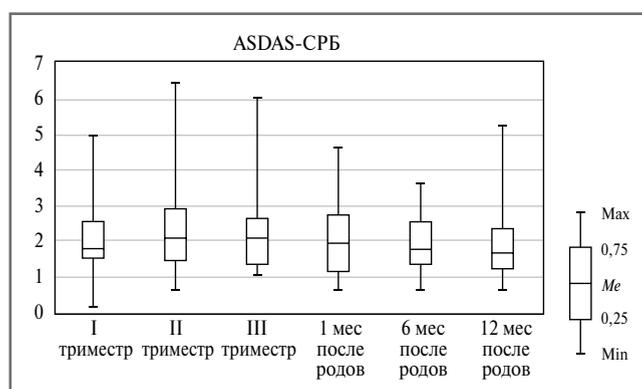


Рис. 2. Активность по ASDAS-CRP в течение беременности и 1 года после родов.

Fig. 2. ASDAS-CRP activity during pregnancy and within one year after childbirth.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена при помощи программы Statistica v. 10 (StatSoft Inc., США) в среде Windows с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовали U-тест Манна-Уитни, для анализа взаимосвязи между двумя качественными показателями – критерий χ^2 Пирсона, для определения связи между переменными – коэффициент корреляции r Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (σ) либо Me и [25; 75-го перцентилей]. На графиках форест-плот приведены данные, выраженные отношением шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

В течение 1 года после родов боль в спине продолжала беспокоить подавляющее число пациенток: через 1 мес после родоразрешения – 39 (88,6%), через 6 мес – 38 (86,4%), через 12 мес – 33 (75%) женщин; интенсивность боли в спине составляла 3,0 [2,0; 6,0], 4,0 [3,0; 5,0] и 4,0 [3,0; 6,0] по ЧРШ соответственно. При этом ночная боль в спине через 1 мес после родов имела место у 29 (65,9%) женщин, ее интенсивность составила 3,0 [2,0; 6,0] по ЧРШ; через 6 мес – у 32 (72,7%) пациенток, интенсивность – 3,0 [2,0; 5,0] по

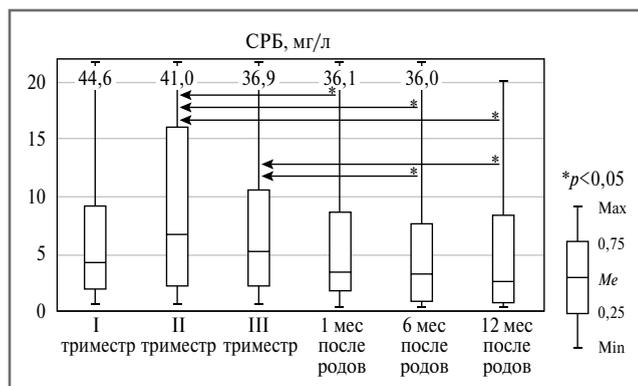


Рис. 3. Уровень СРБ в течение беременности и 1 года после родов.

Fig. 3. CRP level during pregnancy and within one year after childbirth.

ЧРШ; через 12 мес – у 27 (61,4%) больных, интенсивность – 2,0 [1,0; 4,0] по ЧРШ.

Периферический артрит рецидивировал у 3 (6,8%) пациенток на 12, 14 и 24-й недели после родов; важно отметить, что 2 из 3 женщин самостоятельно отменили сульфасалазин после родов ввиду боязни продолжения приема препарата при лактации. Число женщин с энтезитами не изменилось по сравнению со второй половиной беременности и составило 45,5–50% в течение года после родов. Увеиты рецидивировали у 3 (6,8%) пациенток, первые эпизоды рецидива увеита отмечены через 2 и 4 нед после родов. Новых случаев артритов и увеитов в течение года наблюдения в данной группе пациенток не зафиксировано.

Субъективное ухудшение самочувствия отметили 36 (81,8%) женщин через 8 [4; 17] нед после родов, при этом 29 (65,9%) пациенток связывали ухудшение самочувствия с усилением активности АС, в том числе с рецидивированием увеита и артрита, а в 7 (15,9%) случаях зарегистрировано увеличение интенсивности боли в спине механического ритма.

Интересно, что на фоне ухудшения состояния по субъективным ощущениям пациенток динамики активности АС, определенной при помощи общепринятых индексов, не обнаружено.

Через 1, 6 и 12 мес после родов Me индекса BASDAI составила 2,4 [1,4; 4,2], 2,6 [1,4; 4,4] и 2,7 [1,5; 4,1] ($p > 0,05$); Me индекса ASDAS-CRP – 2,0 [1,2; 2,7], 1,9 [1,4; 2,5] и 1,7 [1,3; 2,3] соответственно ($p > 0,05$). Уровень СРБ также не изменялся в течение года после родов, и его Me составляла 3,4 [2,0; 8,6], 3,5 [1,0; 7,8] и 2,6 [0,8; 8,2] мг/л соответственно ($p > 0,05$). Кроме того, нами не обнаружено различий между активностью по BASDAI и ASDAS-CRP в течение 1 года после родов и в ходе беременности (рис. 1, 2).

При этом уровень СРБ на протяжении всего периода наблюдения после родов был меньше, чем во II триместре беременности ($p < 0,05$ во всех случаях), а через 6 и 12 мес после родоразрешения – меньше, чем в III триместре беременности ($p < 0,05$ в обоих случаях; рис. 3).

Лактация была налажена у 40 женщин, Me длительности лактации составила 10 [4; 12] мес. Женщины с высокой активностью АС (BASDAI ≥ 4) сохраняли лактацию через 1, 6 и 12 мес после родов в 84,6, 50 и 8,3% случаев соответственно; при этом пациентки с низкой активностью болезни – в 93,6, 66,7 и 51,6% случаев соответственно ($p < 0,05$ через 12 мес после родов). Нами не обнаружено различий между значениями BASDAI, ASDAS-CRP, выраженностью

Таблица 1. Активность АС в течение 1 года после родов у женщин на фоне лактации и пациенток, прекративших грудное вскармливание**Table 1.** AS activity during the year after childbirth in women during lactation and who stopped breastfeeding

	1 мес после родов		6 мес после родов		12 мес после родов	
	Лактация + (n=40)	Лактация - (n=4)	Лактация + (n=27)	Лактация - (n=17)	Лактация + (n=17)	Лактация - (n=27)
Ночная боль в спине, Me [25; 75]	3,0 [2; 5]	3,5 [0,5; 7]	3 [2; 5]	2 [1; 5]	2 [2; 4]	2 [2; 5]
BASDAI, M±σ	2,7±2,0	4,1±2,7	2,6±1,6	3,4±2,0	2,2±1,3	3,3±2,1
ASDAS-СРБ, Me [25; 75]	1,8 [1,2; 2,7]	2,2 [1,4; 3]	1,6 [1,4; 2,6]	1,9 [1,6; 2,4]	1,6 [1,3; 1,7]	2,2 [1,6; 2,5]
СРБ (мг/л), Me [25; 75]	3,4 [1,7; 7,8]	6,3 [1,4; 10]	4,5 [2; 12,5]*	1,0 [0,3; 4,3]	2,0 [0,8; 5,6]	2,8 [1,0; 8,8]

* $p < 0,05$ по сравнению с женщинами, прекратившими лактацию.

ночной боли у женщин с лактацией и без нее через 6 и 12 мес после родов (анализ через 1 мес после родов не проводился в связи с несопоставимостью групп; табл. 1). Вместе с тем уровень СРБ через 6 мес после родов у женщин, продолжавших лактацию, оказался выше, чем у пациенток, прекративших грудное вскармливание.

Пациентки, прекратившие лактацию, в течение года наблюдения после родоразрешения получали различные НПВП в 100% случаев. У женщин с лактацией препаратом выбора стал ибупрофен, через 1, 6 и 12 мес после родов его получали 51,2, 74,1 и 88,2% пациенток соответственно. Индекс приема НПВП в данной подгруппе больных через 1, 6 и 12 мес после родов составил 0 [0; 25], 33,3 [12; 42,1] и 33,3 [17; 50] соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с 1 мес после родов) и оказался ниже, чем у женщин, закончивших грудное вскармливание. Не установлено зависимости между индексом приема ибупрофена, а также фактом отмены НПВП, и активностью АС.

В течение года после родов потребность в ГИБП возникла у 17 (38,6%) женщин, однако по организационным причинам (недостаточная доступность) ГИБП получали только 11 (25%) пациенток. Имелась тенденция к уменьшению активности АС на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ИФНО- α): средние значения индекса ASDAS-СРБ через 6 и 12 мес после родов составили $2,7 \pm 0,6$ и $2,2 \pm 0,5$ соответственно.

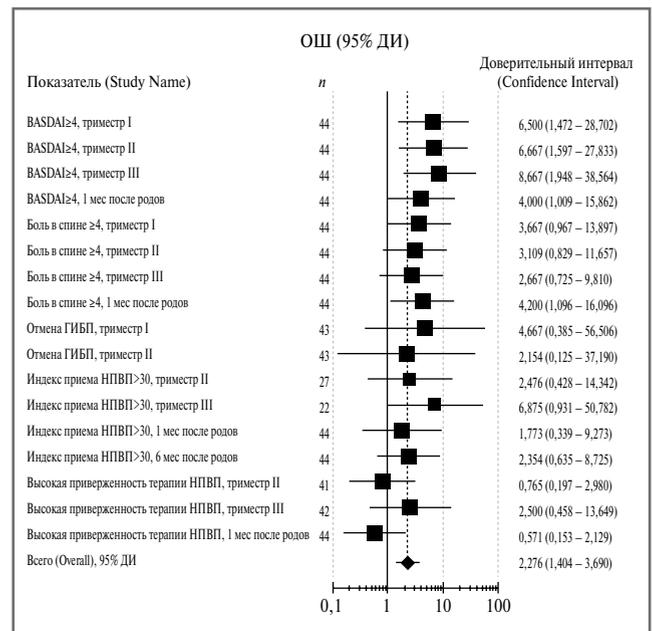
Предварительный поиск предикторов активности АС по BASDAI в течение 1 года после родов включал в себя уровни BASDAI, интенсивность общей боли в спине в каждом триместре беременности и после гестации, факт отмены ГИБП в I и II триместрах беременности, индекс приема НПВП и приверженность терапии НПВП во время беременности и после родов.

Факторами риска высокой активности АС (BASDAI ≥ 4) через 1 мес после родов являлись:

- BASDAI ≥ 4 в I (ОШ 8,1, 95% ДИ 1,8–37; $p=0,006$) и II триместрах беременности (ОШ 5,1, 95% ДИ 1,2–20,6; $p=0,02$);
- боль в спине >4 по ЧРШ во II триместре (ОШ 4,3, 95% ДИ 1,1–17,2; $p=0,04$);
- отмена ГИБП в I триместре (ОШ 21, 95% ДИ 1,0–440,9; $p=0,05$).

Предикторами высокой активности АС через 6 мес после родов стали (рис. 4):

- BASDAI ≥ 4 в I (ОШ 6,5, 95% ДИ 1,5–28,7; $p=0,01$), II (ОШ 6,7, 95% ДИ 1,6–27,8; $p=0,009$) и III триместрах беременности (ОШ 8,7, 95% ДИ 1,9–38,6; $p=0,005$);
- высокая активность (BASDAI ≥ 4) через 1 мес после родов (ОШ 4, 95% ДИ 1,0–15,9; $p < 0,05$).

**Рис. 4.** Предикторы высокой активности АС через 6 мес после родов.**Fig. 4.** AS high activity predictors 6 month after delivery.

Предиктором высокой активности заболевания из рассматриваемых факторов риска через 12 мес после родов стала высокая активность АС через 6 мес после родов (ОШ 8,3, 95% ДИ 1,9–37,2; $p=0,005$).

Обсуждение

Долгое время АС считался преимущественно «мужской» болезнью, что, очевидно, и обуславливало крайне низкий интерес исследователей к проблеме взаимовлияния АС и беременности. Однако с начала нынешнего столетия на фоне развития новой концепции спондилоартритов число работ, связанных с изучением гестации и периода после родов у женщин с АС, постепенно увеличивается. При этом до настоящего времени проспективные данные, полученные с использованием общепризнанных инструментов количественной оценки активности заболевания, анализом проводимой терапии, рассмотрением вопросов лактации, остаются малочисленными и противоречивыми. В ранее выполненном нами исследовании установлена тенденция к увеличению активности АС по BASDAI и ASDAS-СРБ в течение первой половины беременности и персистенция ее

до конца гестации, увеличение интенсивности ночной боли в спине, длительности утренней скованности и числа энтезитов во II триместре беременности [8], что соответствует преобладающему в настоящее время мнению об увеличении активности АС в середине беременности [9].

К сожалению, литературные данные об активности АС после родоразрешения продолжают оставаться скудными, лишь в единичных работах приводится анализ продолжающегося послеродового наблюдения. В нашем исследовании в течение 1 года после родов не выявлено увеличения активности АС по BASDAI и ASDAS-СРБ, нарастания воспалительной боли в спине и энтезитов, также нами не зарегистрированы эпизоды впервые развившихся артритов и увеитов. Рецидивы артрита у 2 женщин на 3 и 6-м месяцах после родов мы связываем с самостоятельной отменой ими сульфасалазина сразу после родов из-за нежелания принимать препарат во время лактации. Рецидивы увеита наблюдались у 3 пациенток с увеитами в анамнезе, у 2 из них была прекращена терапия ГИВП накануне и на ранних сроках беременности. Обращает на себя внимание, что все первые эпизоды рецидива увеита имели место в течение 1 мес после родов.

В 1982 г. опубликовано одно из первых исследований о влиянии беременности на течение АС: на основании анализа 87 беременностей у 50 пациенток с АС авторами показано, что у 45% женщин в послеродовом периоде имело место увеличение активности заболевания, при этом у 20% больных развивался передний увеит [10]. В 1998 г. этими же авторами проведен опрос, касающийся беременности, 939 женщин с АС из США, Канады и 11 европейских стран: 60% женщин из 649 опрошенных, имевших беременность, отмечали усиление симптомов АС в течение 6 мес после родов [11]. Впервые в этой работе показана связь между активностью АС на момент зачатия и послеродовым обострением, что соответствует и полученным нами данным о высокой активности АС в ходе беременности как факторе риска высокой активности заболевания в течение 6 мес после родов. Учитывая общепринятое мнение, что активность АС на момент зачатия является предиктором активности в ходе гестации [12, 13], можно говорить о важности планирования беременности и с точки зрения послеродового периода.

Практически через 20 лет после публикации приведенных выше работ М. Ostensen и соавт. в 2016 г. в двух независимых исследованиях, выполненных на небольших группах беременных с АС, но с использованием индексов активности, продемонстрировано усиление активности АС после родов. Интересно, что в работе Н. Timur и соавт. [14], использовавших индекс активности ASDAS, показано снижение активности АС у 70% женщин в ходе беременности и ее увеличение у 30% пациенток после родоразрешения. В систематическом обзоре Н. Jethwa и соавт. [5], в который вошел анализ активности АС с использованием индекса BASDAI только у 20 беременных, сообщается об усилении активности заболевания после родов у 89,9% женщин.

Однако в ряде исследований продемонстрированы и другие результаты. Так, в 2011 г. N. Lui и соавт. [3] опубликовали данные работы по изучению динамики боли в спине (с использованием ЧРШ) и утренней скованности у беременных с АС (описано 35 беременностей у 19 больных). Авторами показаны уменьшение выраженности симптомов АС в I триместре беременности, тенденция к нарастанию боли во второй половине беременности и уменьшение интенсивности боли в спине и скованности через 1 мес после родов. Особый интерес представляет исследование K. Ursin

и соавт. [4], основанное на анализе данных Общенационального норвежского регистра RevNatus, предназначенного для наблюдения за женщинами с воспалительными ревматическими заболеваниями в период от планирования беременности и до 12 мес после родов. Авторами прослежено 177 беременностей у 166 женщин с аксиальным спондилоартритом, оценка активности заболевания проводилась с использованием индекса BASDAI до беременности, в каждом триместре беременности и через 8 нед, 6 и 12 мес после родов. Авторы пришли к выводу, что на протяжении всего периода наблюдения активность АС оставалась стабильной, за исключением II триместра беременности, когда активность заболевания увеличивалась (среднее значение BASDAI – 3,97). Через 8 нед после родов активность АС была ниже, чем в середине беременности (*Me* BASDAI – 3,46) и не отличалась от активности в I (*Me* BASDAI – 3,4) и III (*Me* BASDAI – 3,6) триместрах беременности и через 6 и 12 мес после родов (*Me* BASDAI – 3,5 и 3,4 соответственно). Авторы предполагают, что уменьшение активности АС после родов может быть связано с возобновлением терапии НПВП большинством женщин и терапии ГИВП – 40% входящих в исследование. В нашей работе также показано отсутствие увеличения активности АС по BASDAI и ASDAS-СРБ после родов, при этом необходимо отметить, что в ходе всего периода наблюдения активность АС у женщин, входивших в наше исследование, была ниже, чем в работе K. Ursin и соавт. Несмотря на то, что не менее 70% наших больных принимали НПВП после родов, индекс приема НПВП у них оказался низким (у женщин с лактацией *Me* индекса приема ибупрофена составила 33), и мы не обнаружили зависимости между терапией НПВП и активностью АС. Кроме того, в нашем исследовании только 25% женщин в течение года после родов получали ИФНО-α при потребности в этой терапии у 39% пациенток (такая же потребность в ИФНО-α зафиксирована и во время беременности). Учитывая небольшое число наблюдений в настоящем исследовании, мы не можем сделать окончательные выводы о течении АС после родов, но предполагаем, что стабильно низкая активность заболевания в ходе гестации, регулярное наблюдение у ревматолога могут быть связаны с отсутствием увеличения активности АС после родоразрешения. Вместе с тем нами показано, что высокая активность АС во время беременности служит предиктором высокой активности АС и после родов.

Несмотря на то, что в нашем исследовании не установлена динамика BASDAI и ASDAS-СРБ, нельзя игнорировать, что 66% женщин отметили субъективное ухудшение самочувствия, связанное, на их взгляд, с усилением выраженности симптомов АС. Вопросы о необходимости адаптации существующих индексов активности АС для использования их во время беременности широко обсуждаются в литературе [1, 9]. Однако субъективизм общепринятых индексов активности может стать ограничением для адекватной оценки активности этими инструментами и после родов, когда женщины испытывают интенсивные психические и эмоциональные нагрузки. Нами не выявлены различия BASDAI и ASDAS-СРБ у женщин с лактацией и без нее ($p > 0,05$), хотя у пациенток, поддерживающих грудное вскармливание, индексы активности несколько ниже; при этом через 6 мес после родов уровень СРБ у женщин с лактацией выше, чем у закончивших лактацию. С одной стороны, мы не можем исключить, что пациентки, настроенные на грудное вскармливание, несколько занижали свою оценку клинических проявлений АС, боясь назначения дополнительных медикаментов, что подтверждается низким индексом приема НПВП. С другой, в общей группе больных имелась четкая

тенденция к снижению уровня СРБ в течение года после родов, а также значимое уменьшение концентрации СРБ по сравнению со II и III триместрами беременности, что не сопровождалось динамикой самих индексов активности. Несоответствие BASDAI изменению уровня СРБ показано и в работе К. Ursin и соавт. [4]: повышение лабораторной активности болезни через 12 мес после родов не отразилось на стабильном значении BASDAI. Безусловно, требуются дополнительные исследования для определения наиболее объективного инструмента оценки активности АС после родов и, возможно, адаптации существующих индексов активности.

В нашем исследовании более 90% женщин были настроены на лактацию, что несколько выше, чем по данным К. Ursin и соавт. (81% больных АС поддерживали грудное вскармливание через 6 нед после родов) [4], и отличается от результатов исследования N. Kram и соавт. [15], основанных на анализе 265 беременных у женщин с различными ревматическими заболеваниями, где не более 65% наблюдаемых сохранили лактацию через 8 нед после родов. Высокая активность АС не влияла на желание женщин кормить грудью в течение 6 мес после родов, нами не выявлены различия частоты лактации у пациенток с высокой и низкой активностью АС через 1 и 6 мес после родов. Однако спустя 12 мес только 1 женщина с высокой активностью АС продолжала лактацию, и частота лактации у пациенток с низкой активностью болезни оказалась значимо выше. По данным К. Ursin и соавт. [4], через 1 год после родов лактация была сохранена у 26,7% женщин, что ниже, чем в нашем исследовании (38,6%), и, по-видимому, объясняется более высокой активностью АС в норвежской группе больных.

Ограничения исследования

Основным ограничением настоящего исследования является немногочисленность прослеженных в течение 1 года после родов пациенток с АС, в связи с чем мы не проводили более подробный анализ с выделением подгрупп по различным признакам. Однако в настоящем проспективном исследовании впервые в России изучена активность АС на протяжении года после родов с использованием индексов количественной оценки активности, детально проанализированы отдельные клинические проявления АС, проведен предварительный поиск предикторов высокой активности АС в изучаемый период, начато обсуждение вопросов о влиянии активности АС на желание и возможность пациенток продолжать лактацию.

Заключение

Нами показано, что в течение года после родов активность АС, определенная с использованием индексов BASDAI и ASDAS-СРБ, оставалась стабильной. Высокая

активность АС во время беременности служила фактором риска высокой активности болезни в течение 6 мес после родов, что еще раз подтверждает необходимость планирования беременности. Безусловно, требуются дальнейшие исследования на больших группах пациенток для уточнения динамики и предикторов активности АС после родов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» (АААА-А19-119021190147-6), утвержденной ученым советом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой».

Funding source. The study was conducted as part of the scientific topic No. 398 "Pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis" (АААА-А19-119021190147-6), Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, протокол №02 заседания комитета по этике от 19 января 2017 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia, protocol No. 02 of the ethics committee dated January 19, 2017. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention. All patients signed informed consent to participate in the study.

Список сокращений

АС – анкилозирующий спондилит
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ДИ – доверительный интервал
ИФНО- α – ингибиторы фактора некроза опухоли α
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОШ – отношение шансов
РЗ – ревматические заболевания
СРБ – С-реактивный белок

ЧРШ – числовая рейтинговая шкала
ASAS – 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 АС)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Andreoli L, García-Fernández A, Chiara Gerardi M, Tincani A. The Course of Rheumatic Diseases During Pregnancy. *Isr Med Assoc J*. 2019;21(7):464-70.
2. Mouyis M. Postnatal Care of Woman with Rheumatic Diseases. *Adv Ther*. 2020;37(9):3723-31. DOI:10.1007/s12325-020-01448-1
3. Lui NL, Haroon N, Carty A, et al. Effect of Pregnancy on Ankylosing Spondylitis: A Case-Control Study. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2442-4. DOI:10.3899/jrheum.101174
4. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll JF, Wallenius M. Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis: a prospective multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):1064-71. DOI:10.1093/rheumatology/key047
5. Jethwa H, Lam S, Smith C, Giles I. Does Inflammatory Arthritis Really Improve during Pregnancy? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;46(3):245-50. DOI:10.3899/jrheum.180226
6. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl. 2):ii1-44. DOI:10.1136/ard.2008.104018
7. Dougados M, Simon P, Braun J, et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):249-51. DOI:10.1136/ard.2010.133488
8. Кричевская О.А., Гандалоева З.М., Глухова С.И., и др. Оценка активности анкилозирующего спондилита во время беременности с использованием различных индексов. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):503-11 [Krichevskaya OA, Gandaloeva ZM, Glukhova SI, et al. Assessment of Ankylosing Spondylitis Activity During Pregnancy Using Different Disease Activity Indices. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):503-11 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-503-511
9. Maguire S, O'Dwyer T, Mockler D, et al. Pregnancy in axial spondyloarthritis: A systematic review & Meta-Analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1269-79. DOI:10.1016/j.semarthrit.2020.08.011
10. Ostensen M, Romberg O, Husby G. Ankylosing spondylitis and motherhood. *Arthritis Rheum*. 1982;25(2):140-3. DOI:10.1002/art.1780250204
11. Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis – the female aspect. *J Rheumatol*. 1998;25(1):120-4.
12. van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, et al. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):64. DOI:10.1186/s13075-017-1269-1
13. Genest G, Spitzer KA, Laskin CA. Maternal and Fetal Outcomes in a Cohort of Patients Exposed to Tumor Necrosis Factor Inhibitors throughout Pregnancy. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1109-15. DOI:10.3899/jrheum.171152
14. Timur H, Tokmak A, Turkmen GG, et al. Pregnancy outcome in patients with ankylosing spondylitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(15):2470-4. DOI:10.3109/14767058.2015.1089432
15. Ikram N, Eudy A, Clowse MEB. Breastfeeding in women with rheumatic diseases. *Lupus Sci Med*. 2021;8:e000491. DOI:10.1136/lupus-2021-000491

Статья поступила в редакцию/The article received: 17.03.2022