

Новые горизонты применения генно-инженерных биологических препаратов при беременности у больных ревматическими заболеваниями

П.А. ШЕСТЕРНЯ, М.М. ПЕТРОВА, А.О. ВАСИЛЬЕВА

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

Аннотация

Беременность на фоне ревматических заболеваний (РЗ) и адекватная терапия до планируемого зачатия, в течение гестации и после родоразрешения во время лактации является сложной задачей. Достижения в лечении РЗ во многом обусловлены внедрением в клиническую практику нового класса — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Опыт использования ГИБП в ревматологии насчитывает чуть менее двух десятилетий и до настоящего времени отсутствуют единые стандарты и общепринятые правила, регламентирующие их применение при беременности. Согласно современным требованиям информация о лекарственном средстве должна быть представлена в трех разделах: 1) беременность; 2) лактация; 3) использование у мужчин и женщин, планирующих зачатие (этот раздел появился впервые). В настоящей статье обобщены данные о возможности применения ГИБП при планировании беременности, во время гестации и в период грудного вскармливания у больных РЗ.

Ключевые слова: ревматические заболевания, ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, ингибитор фактора некроза опухоли, беременность, лактация, грудное вскармливание.

New horizons in the use of biological agents during pregnancy in patients with rheumatic disease

P.A. SHESTERNYA, M.M. PETROVA, A.O. VASILYEVA

Prof. V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia

Pregnancy in the presence of rheumatic diseases (RD) and adequate therapy before planned conception, during gestation, and after delivery during lactation is challenging. Advances in the treatment of RD are largely due to the clinical introduction of a new class of biological agents (BAs). There are less than two decades of experience in using BAs in rheumatology and to date there are no unified standards and accepted rules governing their use during pregnancy. According to the current requirements, information on a medicine should be given in three sections: 1) pregnancy; 2) lactation, and 3) use in men and women who are planning concept (the latter section has appeared for the first time). The present article summarizes data on the possible use of BAs in patients with RD during pregnancy planning, pregnancy, and breastfeeding.

Keywords: rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, biological agents, tumor necrosis factor inhibitor, pregnancy, lactation, breastfeeding.

АБЦ — абатацепт
АДА — адалимумаб
АНА — анакинра
ГИБП — генно-инженерные биологические препараты
ГКС — глюкокортикостероиды
ГОЛ — голimumаб
ДИ — доверительный интервал
и- α -ФНО — α -фактор некроза опухоли
ИНФ — инфликсимаб
ЛЕФ — лефлуномид
ЛС — лекарственное средство
МАТ — моноклональные антитела
МТ — метотрекат

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
ОШ — отношение шансов
РА — ревматоидный артрит
РЕМ/НАЗ — ремиссия или низкая активность заболевания
РЗ — ревматические заболевания
РТМ — ритуксимаб
СУЛЬФ — сульфосалазин
ТЦЗ — тоцилизумаб
ЦЗМ — цертолизумаб пегол
ЭТА — этанерцепт
FDA — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США

Репродуктивный возраст в силу раннего дебюта ревматических заболеваний (РЗ) и современной тенденции более позднего планирования беременности является

наиболее уязвимым периодом у женщин. Актуальность проблемы гестации на фоне РЗ и адекватной терапии для контроля активности заболевания до планируемого зачатия, в течение беременности и после родоразрешения во

Сведения об авторах:

Петрова Марина Михайловна — д.м.н., проф., зав. каф. поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, проректор по научной работе

Васьева Александра Олеговна — ординатор каф. внутренних болезней №1

Контактная информация:

Шестерня Павел Анатольевич — д.м.н., проф. каф. внутренних болезней №1; 660022 Красноярск, ул. П. Железняк, 1; тел.: +7(391)264-6134; e-mail: shesternya75@mail.ru

время лактации обусловлена не только сложным взаимным влиянием гестации и аутоиммунного процесса, но и кардинальными изменениями в терапии РЗ, происходящими в последние два десятилетия.

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным аутоиммунным РЗ, преобладающим у женщин (соотношение больных женщин и мужчин 3:1—5:1) и имеющим наибольшую социальную значимость [1]. В последние годы кардинально изменена стратегия терапии РА, по сути направленная на максимально раннее и активное лечение с целью реализации «окна возможностей», изменены диагностические критерии РА, четко определена задача терапии — достижение цели [2]. Поэтому рассматриваемые вопросы в большей степени относятся к ведению РА у больных репродуктивного возраста.

Имеющиеся достижения в лечении РЗ во многом обусловлены внедрением в клиническую практику нового класса лекарственных средств — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой моноклональные антитела (МАТ) и рекомбинантные белки, которые действуют на основные звенья патогенеза. В Российской Федерации зарегистрированы следующие ГИБП: ингибиторы α -фактора некроза опухоли (и- α -ФНО) — инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГОЛ), этанерцепт (ЭТА), цертолизумаб пегол (ЦЗМ); ингибитор рецепторов интерлейкина-6 — тоци-

лизумаб (ТЦЗ); блокатор интерлейкина-1 — анакинра (АНА); блокатор костимуляции Т-лимфоцитов — абатацепт (АБЦ) и анти-В-лимфоцитарный препарат — ритуксимаб (РТМ). Опыт использования ГИБП в ревматологии насчитывает чуть менее двух десятилетий — клиническое применение первого биологического препарата ИНФ начато в 1998 г.

До настоящего времени отсутствуют единые стандарты и общепринятые правила, регламентирующие применение ГИБП при беременности. Нередко различаются информация, представленная производителем в официальной инструкции лекарственного средства (ЛС), и согласительные документы профессиональных сообществ. Причины столь медленного накопления данных о безопасности ГИБП при беременности очевидны — применение препаратов вне показаний происходило спонтанно и регистрировалось в рамках клинических исследований и регистров. За истекший период в литературе описано около 1300 случаев беременности на фоне лечения ГИБП.

В 1979 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) впервые предложено на основе данных о воздействии на эмбрион, плод и последующее развитие ребенка стратифицировать степень риска, связанного с применением любого ЛС у беременных. Категория риска обозначалась одной из пяти букв А, В, С, D и Х. Этим инстру-

Таблица 1. Категории риска, связанного с применением некоторых ЛС при беременности (FDA)

Риск	Характеристика	Препарат	Комментарии
A	Адекватные и контролируемые исследования не выявили риска для плода в I триместре и отсутствуют доказательства риска в дальнейшем	—	
B	В эксперименте на животных данных о риске для плода нет; у женщин адекватные контролируемые клинические исследования не проводились	НПВП	Неселективные НПВП, кроме перечисленных в С (избегать применения в I и III триместре — категория D)
		СУЛЬФ	Может применяться в течение всего гестационного периода и лактации в дозе ≤ 2 г/сут + фолиевая кислота 5 мг/сут
C	В эксперименте на животных выявлены побочные влияния на плод, у женщин адекватные контролируемые клинические исследования не проводились; потенциальная польза лекарства может превышать возможный риск	и- α -ФНО: ЭТА, ИНФ, АДА, ЦЗП	—
		АНА	—
		НПВП	Целкоксиб, диклофенак, кеторолак, пироксикам, эторикоксиб, мелоксикам, нимесулид ≤ 15 мг/сут (по преднизолону)
D	Имеется практическое доказательство риска для плода, основанное на экспериментальных данных и клиническом опыте. Потенциальная польза лекарства может оправдать его использование у беременных, несмотря на возможный риск	ГКС	Могут применяться в течение всего гестационного периода и лактации в стандартных дозировках
		Гидрохлорохин Циклоспорин	—
		РТМ, АБЦ, ТЦЗ	Все НПВП в III триместре
X	Тератогенное действие доказано как у животных, так и человека. Риск, связанный с использованием у беременных, явно превосходит потенциальную пользу	НПВП	дексаметазон, бетаметазон, высокие дозы преднизолона ≤ 2 мг/кг/сут только по жизненным показаниям
		ГКС	Отмена за 3 мес
		Азатиоприн Циклофосфамид	Отмена за 3 мес + фолиевая кислота 5 мг/сут на протяжении всей беременности
		Микофенолата мофетил	отмена за 3 мес, процедура «отмывания» холестирамином
		МТ	
		ЛЕФ	

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; СУЛЬФ — сульфасалазин; МТ — метотрексат; ЛЕФ — лефлуномид.

ментом оценки риска в течение длительного времени пользовались врачи и пациенты, принимая решение о применении ЛС [3]. В табл. 1 содержится информация о ЛС, наиболее часто используемых в лечении РЗ.

При этом реализация основной цели — обеспечение благоприятного исхода беременности является лишь одной составляющей этой многогранной терапевтической проблемы. Представленные категории риска не отражали информации о возможности применения ЛС во время лактации, их влиянии на фертильность, в том числе у мужчин. В 2014 г. FDA опубликованы новые правила предоставления информации о применении ЛС у этой категории лиц Pregnancy and Lactation Labeling Rule— PLLR [4]. Наиболее значимым изменением стала отмена категории риска (A, B, C, D и X). Согласно новым требованиям, вступившим в силу с 30.06.15, детализированная научно-обоснованная информация о ЛС должна быть представлена в трех разделах: 1) беременность; 2) лактация; 3) использование у мужчин и женщин, планирующих зачатие (этот раздел появился впервые).

В настоящей статье представлены современные данные о возможности применения ГИБП при планировании беременности, во время гестации и в период грудного вскармливания у больных РЗ.

ГИБП при планировании беременности. Длительное время существовал стереотип, что фертильность у женщин, страдающих РА, не нарушена; обсуждалось влияние ЛС, но не оговаривалось состояние фертильности у пациентов данной категории. В этой связи интересны результаты двух крупных современных исследований. В национальном регистре Дании продемонстрировано увеличение риска субфертильности в течение года у женщин, страдающих РА (отношение шансов — ОШ 1,6 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,0 до 2,4) [5]. В 2015 г. J. Vroegweel и соавт. [6] опубликованы результаты длительного проспективного исследования PARA (Pregnancy-induced Amelioration of Rheumatoid Arthritis), в котором отсутствие зачатия более 1 года отмечалось у 42% женщин с РА. Для всех критериев ОШ приведено для наступления беременности. Наибольшее негативное влияние оказывали две группы факторов: 1) связанных с возрастом (на каждый год жизни ОШ 0,96; 95% ДИ от 0,92 до 1,00) и отсутствием родов в анамнезе (ОШ 0,52 при 95% ДИ от 0,38 до 0,70); 2) отражающих высокую активность заболевания (по DAS-28 на каждый балл активности ОШ 0,81 при 95% ДИ от 0,71 до 0,93), прием НПВП и ГКС в дозе более 7,5 мг/сут по преднизолону (ОШ 0,66 при 95% ДИ от 0,46 до 0,94 и ОШ 0,61 при 95% ДИ от 0,45 до 0,83 соответственно). В то же время длительность заболевания, наличие ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинному пептиду, прием МТ, ЛЕФ и СУЛЬФ до зачатия статистически значимым влиянием не обладали [6].

Таким образом, подавление активности заболевания является ключевым фактором в реализации репродуктивной функции. Планировать беременность необходимо в период ремиссии или низкой активности заболевания (РЕМ/НАЗ) — этот постулат хорошо известен. РЕМ/НАЗ в начале беременности является ключевым фактором благоприятного течения всей беременности [7]. Остается вопрос — как этого добиться?

Очевидно, что в условиях необходимости отмены препаратов первого ряда терапии РА (МТ и ЛЕФ) при

планировании беременности высока вероятность увеличения активности РА. МТ должен быть отменен минимум за 3 мес до зачатия, для ЛЕФ возможна процедура «отмывания» с использованием холестирамина. В этой ситуации практически неизбежно использование НПВП, препятствующих развитию фолликула и имплантации эмбриона [8, 9]. Этими обстоятельствами предопределялись надежды, возлагавшиеся на ГИБП.

Определенная уверенность в возможности использования ГИБП при подготовке к беременности основывалась на свойствах самих препаратов. ГИБП, являясь иммуноглобулинами, способны проникать через плаценту соответственно своей природе. Однако в I триместре в период органогенеза у них отсутствует такая возможность, так как рецепторы к Fc-фрагменту формируются лишь с 14-й недели гестации. МАТ начинают проникать через плаценту только с 16-й недели гестации, достигая равновесной концентрации у матери и плода в III триместре, в последние 4 нед гестации концентрация препарата в плазме плода может даже превышать материнский уровень [10, 11].

По имеющимся данным использование и- α -ФНО не оказывает неблагоприятного влияния на фертильность [12]. Более того, в ряде работ показано улучшение функциональных характеристик сперматозоидов на фоне лечения и- α -ФНО больных анкилозирующим спондилитом [13, 14]. В работах последних лет не выявлены гонадотоксические и мутагенные эффекты и- α -ФНО (ИНФ, АДА, ЭТА и ЦЗМ), назначавшихся будущим отцам. Частота неблагоприятных исходов беременности не превышала общепопуляционную [15—20].

Таким образом, применение и- α -ФНО (за исключением ГОЛ, данные о котором чрезвычайно ограничены) с целью индукции РЕМ/НАЗ при планировании беременности абсолютно оправдано как у мужчин, так и у будущих матерей. Чрезвычайно важной характеристикой назначения и- α -ФНО в этой ситуации является отсутствие излишней психологической «напряженности» как врача, так и пациента, поскольку в случае наступления спонтанной беременности лечение и- α -ФНО может быть продолжено.

Использование РТМ, являющегося также МАТ и не проникающего до 16 нед гестации через плаценту, ограничено длительным влиянием препарата на гемопоэз. Несмотря на период полувыведения около 35 дней, терапевтический эффект в виде деплеции В-лимфоцитов сохраняется 6 мес и более. Имеющиеся данные о применении РТМ при беременности свидетельствуют о большей частоте выкидышей в I триместре (до 22%), преждевременных родов при экспозиции РТМ во II и III триместрах (до 45%); описаны гематологические нарушения у новорожденных, что в некоторых случаях приводило к развитию ранних инфекций [21—23]. Информация об исходах беременности при лечении РТМ мужчин на момент зачатия ограничена одним когортным исследованием, в котором из 11 описанных примеров 7 завершились рождением здоровых детей, 2 — выкидышем и в 2 случаях гестация продолжалась [21]. С учетом отсутствия тератогенного эффекта РТМ и длительное воздействие на гемопоэз плода и матери при планировании беременности РТМ может быть рекомендован к применению только у мужчин, а у женщин должен отменяться не менее чем за 6 мес до зачатия.

На практике это означает использование эффективной контрацепции в течение как минимум полугода после последней инфузии РТМ.

Заблаговременное прекращение лечения при планировании беременности требуется и для другого ГИБП — ТЦЗ, который должен быть отменен как минимум за 3 мес до зачатия. Поводом для такого заключения послужили исходы 32 спонтанных случаев беременности на фоне терапии ТЦЗ+МТ (у 26 пациенток) или монотерапии ТЦЗ или ТЦЗ + другой БПВП (у 6). В 13 случаях беременность прервана, в 7 — выкидыш, в 10 — срочные роды (в одном случае смерть ребенка от респираторного дистресс-синдрома), в 2 — исход неизвестен [24]. Такое негативное влияние, возможно, является следствием высокого трансплацентарного клиренса интерлейкина-6 и способностью накапливаться в плаценте [25].

Опыт использования других ГИБП крайне ограничен. Описаны 3 случая беременности на фоне применения АНА у больных с синдромом Стилла, завершившиеся срочными родами здоровых детей [26, 27]. У женщин с РА из 11 случаев беременности на фоне лечения АБЦ+МТ (у 10 пациенток) и АБЦ+ЛЕФ (у 1) в I триместре 7 завершились выкидышами, 1 — рождением здорового ребенка, у 3 пациенток гестация продолжалась [28, 29]. По этим ГИБП сформулировать заключение пока не представляется возможным.

Использование ГИБП во время беременности. Наибольшие дискуссии вызывает лечение РЗ во время беременности. С одной стороны, хорошо известно благоприятное влияние гестации на клиническое течение РА и других аутоиммунных заболеваний. Не менее чем в половине случаев улучшение наступает уже в I триместре и продолжается в течение всего гестационного периода. По данным М. Ostensen и соавт. [30], улучшение РА отмечалось у $2/3$ – $3/4$ беременных. По другим данным, частота клинического улучшения РА на фоне гестации достигала 66–91%, при этом в 2 раза чаще в отсутствие патологических аутоантител [31, 32]. Скрупулезный анализ влияния беременности на течение РА проведен в НИИ ревматологии при проспективном наблюдении 32 случаев беременности у больных РА: если в I триместре частота РЕМ/НАЗ по DAS-28-СРБ составляла 52%, то в III триместре доля таких пациентов увеличилась до 62,6% [7].

Во время беременности снижение активности заболевания обусловлено супрессией клеточного (Th1-тип) ответа иммунной системы, за счет иммуномодулирующего влияния прогестерона, наличия α -фетопротеина и HLA-несоответствия между матерью и плодом, что в совокупности снижает агрессию иммунной системы. Однако в каждом десятом случае происходит обострение заболевания уже в период гестации, а после родов в течение первых 1–3 мес значительное ухудшение состояния наблюдается практически в том же соотношении, что и улучшение, — 60–91% [31, 32]. Патфизиологические звенья этого феномена не изучены; вероятно, особая роль принадлежит появлению провоспалительного пролактинина и потере перечисленных иммуномодулирующих факторов.

Активность РЗ является ключевым фактором, определяющим как материнские, так и неонатальные исходы. Известна взаимосвязь активности заболевания у матери с низкой массой ребенка при рождении, задержкой внутриутробного развития, частотой абдоминального родоразре-

шения и развитием преэклампсии [33–36]. При этом снижение массы тела новорожденного, задержка внутриутробного развития и преждевременные роды напрямую коррелируют с уменьшением массы плаценты. В патогенезе недоразвития плаценты ключевая роль, по-видимому, принадлежит дисфункции эндотелия и васкулопатии на фоне активности аутоиммунного процесса [37, 38].

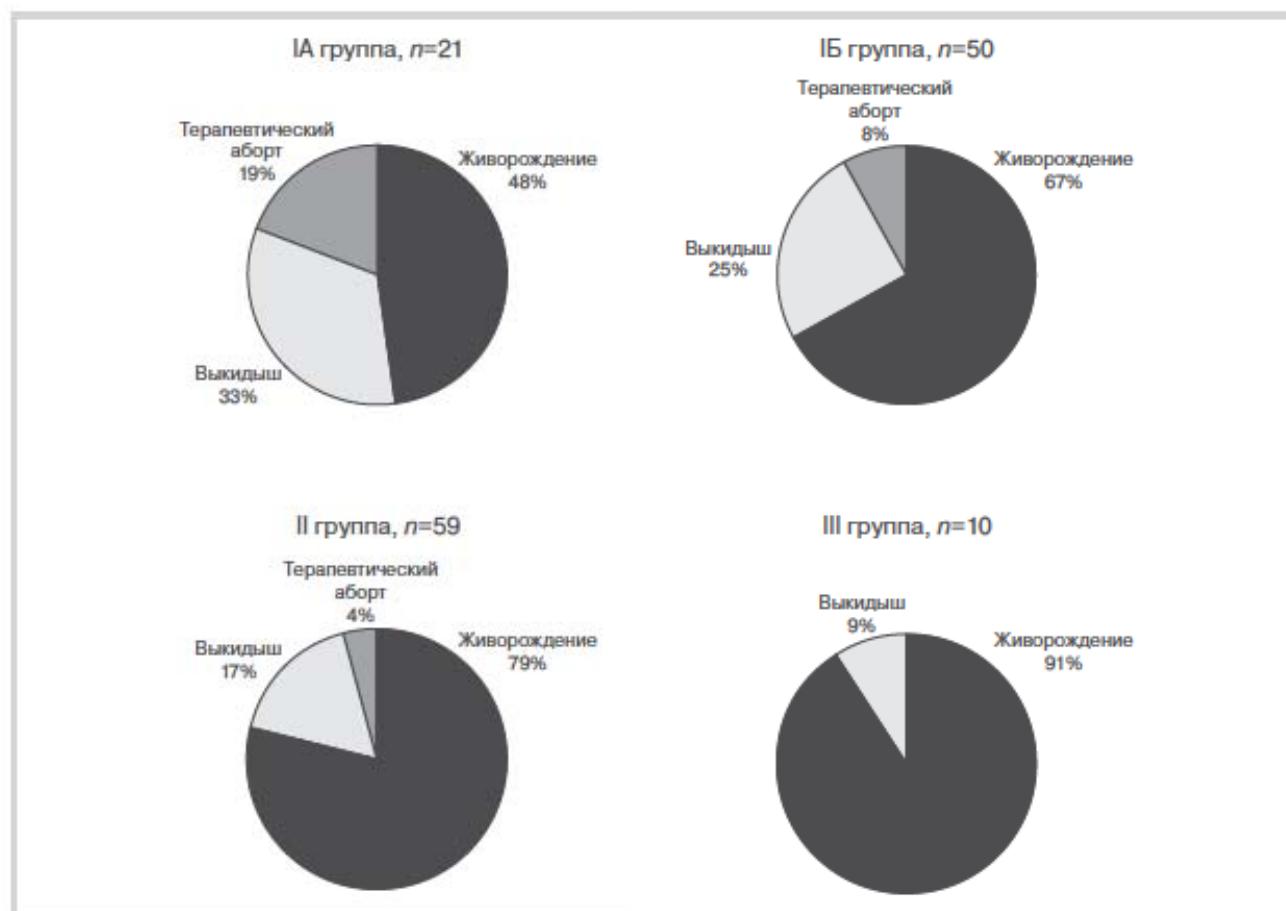
Необходимость агрессивной терапии РЗ во время беременности возникает нечасто. Ввиду положительного влияния самой беременности на заболевание зачастую достаточно применения ГКС в дозе 15–20 мг/сут, СУЛЬФ в дозе до 2 г/сут, гидроксихлорохина до 200 мг/сут, НПВП в конце I и II триместрах (см. табл. 1). Применение ГИБП может рассматриваться только в случае недостаточного контроля активности заболевания на фоне стандартной терапии.

По данным регистра ГИБП Великобритании (2001–2010 гг.), проведен анализ проспективного наблюдения 130 беременных с различными РЗ, получавших и- α -ФНО (ЭТА, ИНФ, АДА). Исходы беременности изучались в следующих группах: IA ($n=21$) — зачатие произошло на фоне лечения и- α -ФНО +МТ или ЛЕФ; IB ($n=50$) — зачатие произошло на фоне приема только и- α -ФНО; II ($n=59$) — терапия и- α -ФНО предшествовала зачатию, III ($n=10$) — никогда ранее и- α -ФНО не получали. Результаты наблюдения представлены на рисунке.

В группах IA, IB, II частота выкидышей значительно превышала общепопуляционную (11–15%), но в этих группах была и самая высокая активность РА по шкале DAS-28: в группе IA — 6,5, в группе IB — 6,1, в группе II — 6,0 по сравнению с III группой — 5,1. Во все группы $1/3$ пациентов принимали ГКС и СУЛЬФ. Во всех группах также отмечалась большая, чем общепопуляционная, частота преждевременных родов: в группе IA — 14%, в группе IB — 16%, в группе II — 13%, в группе III — 20%. В группах IB и II зарегистрировано по 2 случая неонатальной смерти и 1 случай интранатальной гибели плода в IB группе. Авторами сделан вывод о повышенном риске выкидышей и преждевременных родов у женщин, получавших ГИБП. Однако оговаривается, что нельзя исключить неблагоприятное воздействие высокой активности РА и приема БПВП [39].

В обзоре литературы М. Marchioni и соавт. [40] не выявлено увеличения частоты выкидышей/мертворождений при применении ИНФ и АДА в течение 3 мес до зачатия и во время беременности у женщин с РЗ и воспалительными заболеваниями кишечника (12 и 1% для ИНФ, 6% и 0 для АДА соответственно). При этом авторами отмечена большая частота преждевременных родов у получавших ИНФ (21%), АДА (16%) и низкой массы детей при рождении (АДА — 29%) Аналогичные данные представлены в регистре Организации по исследованию тератогенных эффектов (OTIS). На фоне применения ЭТА у беременных с различными РЗ за период с 1999 по 2008 г. частота самопроизвольных абортов составила 6%, мертворождений — 0 и преждевременных родов — 28% [41].

М. Clowse и соавт. [16] проведен анализ исходов 372 беременностей на фоне применения ЦЗМ у женщин с РЗ и болезнью Крона (2001–2014 гг.). В большинстве случаев ЦЗМ применялся в период органогенеза в I триместре и в каждом третьем случае лечение продолжалось во II и/или



Взаимосвязь терапии РА и исходов беременности (регистр ГИБП Великобритании).

Таблица 2. Применение ГИБП при планировании и во время беременности, в период лактации

ГИБП	Период зачатия		Беременность, триместры			Лактация
	женщины	мужчины	I	II	III	
и-α-ФНО						
ИНФ	ДА	ДА	ДА	Отмена на 16-й неделе	Х	ДА
ЭТА	ДА	ДА	ДА	ДА	Х	ДА
АДА	ДА	ДА	ДА	ДА	Х	ДА
ЦЗМ	ДА	—	ДА	ДА	ДА	ДА
ГОЛ	—	—	—	—	—	—
РТМ	Отмена за 6 мес	ДА	Х	Х	Х	—
ТЦЗ	Отмена за 3 мес	—	Х	Х	Х	—
АНА	Х	—	Х	Х	Х	—

III триместре. Частота выкидышей составила 15%, в основном в I триместре; зарегистрирован 1 случай мертворождения; низкая масса при рождении встречалась с частотой 9%, преждевременные роды — 17%. Авторами делается вывод о неблагоприятном влиянии ЦЗМ на исходы беременности. При этом крайне сложно разграничить потенциальный эффект ЦЗМ и влияние высокой активности заболевания и прием БПВП (отдельные пациенты принимали МТ и АЗА) [16].

В большинстве работ не доказан тератогенный эффект и-α-ФНО, частота врожденных пороков развития сопоставима с общепопуляционной [16, 40–43].

Таким образом, риск неблагоприятных исходов беременности на фоне применения ингибиторов и-α-ФНО основывается прежде всего на большей частоте преждевременных родов и рождения ребенка с низкой массой тела. При этом необходимо учитывать активность заболевания и прием других БПВП [44]. Применение других ГИБП во время беременности не может рассматриваться, имеющиеся данные по ним крайне лимитированы.

ГИБП и лактация. Использование ГИБП во время лактации определяется прежде всего способностью препарата проникать в грудное молоко. К настоящему времени доказаны минимальные концентрации и-α-ФНО в

грудном молоке по отношению к концентрации в материнской плазме. Так, во время лактации АДА и ИНФ выявлялись в грудном молоке в концентрации 1/100—1/200 от уровня в материнской плазме, а ЦЗМ и ЭТА — в следовых концентрациях или не обнаруживались [45—48]. Кроме того, необходимо учитывать воздействие протеолитических ферментов на крупные белковые молекулы в пищеварительном тракте ребенка. В более поздних работах доказано снижение уровня и- α -ФНО в плазме ребенка, несмотря на грудное вскармливание и продолжающееся лечение матери [49].

Полученные доказательства убедительно свидетельствуют о возможности применения и- α -ФНО после родов при продолжающемся грудном вскармливании. По остальным ГИБП информация крайне ограничена либо отсутствует. Таким образом, во время лактации возможно применение единственного класса ГИБП — и- α -ФНО (кроме, ГОЛ). Эти положения документированы в рекомендациях различных профессиональных сообществ [50—52].

В настоящее время и- α -ФНО могут использоваться в лечении РЗ при планировании беременности как у мужчин, так и у будущих матерей; не вызывает разногласий также возможность их применения в период лактации.

Расширение показаний для ГИБП и прежде всего и- α -ФНО, имеющих наименьший профиль риска, нашло отражение в передовых рекомендациях Британского общества ревматологов, опубликованных в 2016 г. [52]. В табл. 2 представлены данные о возможности применения ГИБП согласно новым международным требованиям PLLR.

Применение биологических препаратов при беременности не является только терапией отчаяния при крайне высокой активности заболевания, наличии висцеральных проявлений. Крайне важна возможность назначения и- α -ФНО с целью достижения РЕМ/НАЗ на этапе подготовки к беременности, а также в период грудного вскармливания. Адекватный контроль заболевания именно в эти периоды представляет наибольшие сложности для ревматолога.

При этом несомненно врачу необходимо адекватно оценивать соотношение возможного риска для матери и плода. Результаты будущих контролируемых исследований и клинический опыт в условиях более широкого применения ГИБП у больных этой категории позволят ответить на многие нерешенные вопросы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации «Рематонидный артрит» 2013 года. Ссылка активна на 20.09.2016. Доступно по: <http://www.rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>
2. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Лукина Г.В. Фармакотерапия ревматоидного артрита в начале XXI века: российский и международный опыт. *Тер. архив.* 2013;85(8):20-28.
3. Chambers CD, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data. *Arthritis Research & Therapy.* 2006;8(4):215. doi:10.1186/ar1977
4. Federal Register Food and Drug Administration. Rules and Regulations. Part II.21 CFR Part 201. Ссылка активна на 20.09.2016. Доступно по: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2014-12-04/pdf/2014-28241.pdf>
5. Jawaheer D, Zhu JL, Nohr EA, Olsen J. Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2011;63(6):1517-1521. doi:10.1002/art.30327
6. Brouwer J, Hazes JMW, Laven JSE, Dolhain RJEM. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;74:1836-1841. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205383
7. Матянова Е.В., Кошелева Н.М., Алекберова З.С., Александрова Е.Н. Влияние беременности на активность ревматоидного артрита и его терапии по данным проспективного наблюдения. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(3):266-273. doi:10.14412/1995-4484-2015-266-273
8. Mendonca LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hughes GRV. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39:880-882. doi:10.1093/rheumatology/39.8.88
9. Uhler ML, Hsu JW, Fisher SG, Zunaman MJ. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on ovulation: a prospective, randomized clinical trial. *Fertility and Sterility.* 2001;76:957-961. doi:10.1016/S0015-0282(01)02829-1
10. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG Placental Transfer in Healthy and Pathological Pregnancies. *Clinical and Developmental Immunology.* 2012. doi:10.1155/2012/985646
11. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, Ullman T, Glover S, Valentine JF, Rubin DT, Miller J, Abreu MT. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2013;11(3):286-292. doi:10.1016/j.cgh.2012.11.011
12. Skomsvoll JF, Wallenius M, Koksvik HS, Rodevand E, Salvesen KA, Spigset O, Kvien TK. Drug insight: Anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation. *Nature Reviews Rheumatology.* 2007;3(3):156-164. doi:10.1038/ncprheum0426
13. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, Forger F, Senn A, Ostensen M. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2010;69(10):1842-1844. doi:10.1136/ard.2009.127423
14. Rezvani A, Ozaras N. Infertility improved by etanercept in ankylosing spondylitis. *Indian Journal of Pharmacology.* 2008;40(6):276-277. doi:10.4103/0253-7613.45155
15. Clowse ME, Förger F, Cush J, Wolf D, Golembesky A, Shaughnessy L, De Cuyper D, Mahadevan U. Pregnancy outcomes with trimesters of maternal exposure to certolizumab pegol: prospective and retrospective reports from safety surveillance. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;74(suppl.2):71. doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.1788

16. Clowse MEB, Wolf DC, Förger F, Cush JJ, Golembesky A, Shaughnessy L, Cuyper DD, Mahadevan U. Outcomes of pregnancy in subjects exposed to certolizumab pegol. *The Journal of Rheumatology*. 2015;42(12):2270-2278. doi:10.3899/jrheum.140189
17. Saougou I, Markatseli TE, Papagoras C, Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Drosos AA. Fertility in male patients with seronegative spondyloarthropathies treated with infliximab. *Joint Bone Spine*. 2013;80(1):34-37. doi:10.1016/j.jbspin.2012.03.004
18. Viktil KK, Engeland A, Furu K. Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: a cohort study among 150,000 pregnant women and expectant fathers. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2012;41(3):196-201. doi:10.3109/03009742.2011.626442
19. Lee CY, Jin C, Mata AM, Tanaka T, Einerson A, Koren G. A pilot study of paternal drug exposure: the Motherisk experience. *Reproductive Toxicology*. 2010;29(3):353-360. doi:10.1016/j.reprotox.2010.01.00
20. Satoa A, Naganumaa M, Asakurab K, Nishiwakib Y, Yajimaa T, Hisamatsua T, Iwaoa Yi, Takebayashib T, Watanabec M, Hibia T. Conception outcomes and opinions about pregnancy for men with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010;4:183-188. doi:10.1016/j.crohns.2009.10.004
21. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011;117(5):1499-1506. doi:10.1182/blood-2010-07-295444
22. Kuriya B, Hernández-Díaz S, Liu J, Bermas BL, Daniel G, Solomon DH. Patterns of medication use during pregnancy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*. 2011;63(5):721-728. doi:10.1002/acr.20422
23. Pendergraft WF, McGrath MM, Murphy AP, Murphy P, Laliberte KA, Greene MF, Niles JL. Fetal outcomes after rituximab exposure in women with autoimmune vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(12):2051-2053. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203833
24. Rubbert-Roth A, Goupille P M, Moosavi S, Hou A. First experiences with pregnancies in RA patients receiving tocilizumab therapy. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(suppl.10):384. doi:10.1002/art.28153
25. Zaretsky MV, Alexander JM, Byrd W, Bawdon RE. Transfer of inflammatory cytokines across the placenta. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;103(3):546-550.
26. Fischer-Betz R, Specker C, Schneider M. Successful outcome of two pregnancies in patients with adult-onset Still's disease treated with IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2011;29(6):1021-1023.
27. Berger CT, Recher M, Steiner U, Hauser TM. A patient's wish: anakinra in pregnancy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68:1794-1795. doi:10.1136/ard.2008.105833
28. Ojeda-Urbe M, Afif N, Dahan E, Sparsa L, Haby C, Sibilia J, Ternant D, Ardizzone M. Exposure to abatacept or rituximab in the first trimester of pregnancy in three women with autoimmune diseases. *Clinical Rheumatology*. 2013;32(5):695-700. doi:10.1007/s10067-012-2156-4
29. Pham T, Bachelez H, Berthelot JM, Blacher J, Claudepierre P et al. Abatacept therapy and safety management. *Joint Bone Spine*. 2012;79(suppl.1):3-84. doi:10.1016/S1297-319X(12)70011-8
30. Ostensen M, Fuhrer L, Mathieu R, Seitz M, Villiger P M. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63:1212-1217. doi:10.1136/ard.2003.016881
31. Hazes JMW, Coulie PG, Geenen V, Vermeire S, Carbonnel F, Louis E, Masson P, Keyser FD. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology*. 2011;50(11):1955-1968. doi:10.1093/rheumatology/ker302
32. Man YA, Bakker-Jonges LE, Dufour-van den Goorbergh CM, Tillemans SPR, Hooijkaas H, Hazes JMW, Dolhain RJEM. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69:420-423. doi:10.1136/ard.2008.104331
33. Кошелева Н.М., Матьянова Е.В. Ревматоидный артрит и беременность. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(6):589-599. doi:10.14412/1995-4484-2014-589-599
34. Lin HC, Chen SF, Lin HC, Chen YH. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(4):715-717. doi:10.1136/ard.2008.105262.
35. Jakobsson GL, Stephansson O, Askling J, Jacobsson LTH. Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75:1838-1842. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207992
36. Rom AL, Wu CS, Olsen J, Kjærsgaard H, Jawaheer D, Hetland ML, Vestergaard M, Mørch LS. Fetal Growth and Preterm Birth in Children Exposed to Maternal or Paternal Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2014; 66(12):3265-3273. doi:10.1002/art.38874
37. Steenwinkel FDO, Hokken-Koelega ACS, Man YA, Rijke YB, Ridder MAJ, Hazes JMW, Dolhain RJEM. Circulating maternal cytokines influence fetal growth in pregnant women with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72:1995-2001. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202539
38. Шилкина Н.П., Бугусова С.В. Эндотелиальная дисфункция у больных ревматического профиля. *Клиническая медицина*. 2013;91(4):58-61.
39. Verstappen SMM, King Y, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL, BSRBR Control Centre Consortium, BSR Biologics Register. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70:823-826. doi:10.1136/ard.2010.140822
40. Marchioni RM, Lichtenstein GR. Tumor necrosis factor- α inhibitor therapy and fetal risk: A systematic literature review. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(17):2591-2602. doi:10.3748/wjg.v19.i17.2591

41. Clowse MEB. The use of anti-TNF α medications for rheumatologic disease in pregnancy. *International Journal of Womens Health*. 2010;2:199-209.
doi:10.2147/ijwh.s6029
42. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *The Journal of Rheumatology*. 2009;36(3):635-641.
doi:10.3899/jrheum.080545
43. Koren G. Do Tumor Necrosis Factor Inhibitors Cause Malformations in Humans? *The Journal of Rheumatology*. 2009;36(3):465-466.
doi:10.3899/jrheum.081083
44. Hyrich KL, Verstappen SMM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology*. 2014;53(8):1377-1385.
doi:10.1093/rheumatology/keq409
45. Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, Picard O, Fudim E, Elia-kim R, Chowers Y, Lang A. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2011;5(6):555-558.
doi:10.1016/j.crohns.2011.05.006
46. Berthelsen BG, Fjeldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology*. 2010;49(11):2225-2227.
doi:10.1093/rheumatology/keq185
47. Fritzsche J, Pilch A, Mury D, Schaefer C, Weber-Schoendorfer C. Infliximab and adalimumab use during breastfeeding. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2012;46(8):718-719.
doi:10.1097/MCG.0b013e31825f2807
48. Keeling SG, Wolbink J. Measuring multiple etanercept levels in the breast milk of a nursing mother with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2010;37(7):1551.
doi:10.3899/jrheum.100077
49. Horst S, Kane S. The use of biologic agents in pregnancy and breastfeeding. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2014;43(3):495-508.
doi:10.1016/j.gtc.2014.05.005
50. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C3, Huang V, Leung Y, Jones J, Leontiadis GI, Tse F, Mahadevan U, van der Woude CJ; IBD in Pregnancy Consensus Group. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*. 2016;150(3):734-757.
doi:10.1053/j.gastro.2015.12.003
51. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75:795-810.
doi:10.1136/annrheumdis-2015-208840
52. Flint J, Panchal S, Hurrell A, Venne M, Gayed M, Schreiber K, Arthanari S, Cunningham J, Flanders L, Moore L, Crossley A, Purushotham N, Desai A, Piper M, Nisar M, Khamashta M, Williams D, Gordon C, Giles I. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology*. 2016.
doi:10.1093/rheumatology/kev404

Поступила 20.09.16