

Семейная средиземноморская лихорадка и беременность: литературный обзор

Соцкий П.О.

Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья
Армения, г. Ереван, 0001, ул. Абовян, д. 34/3

В обзоре обобщается текущая информация о влиянии семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ) и ее лечения на исходы беременности, анализируется вопрос гипотетической тератогенности колхицина. В случае резистентности/непереносимости колхицина обсуждается возможность использования других лекарственных средств во время беременности, в том числе, генно-инженерных биологических препаратов, среди которых при ССЛ наиболее предпочтительны ингибиторы интерлейкина 1. Представлена эволюция взглядов на необходимость проведения пренатальной диагностики хромосомных аномалий плода пациенткам с ССЛ, получающим колхицин во время зачатия и беременности, а также в тех случаях, когда колхицинолечение проводилось мужьям во время зачатия их женами. Акцент сделан на аспектах безопасности терапии, основные положения которых представлены в клинических рекомендациях по лечению ССЛ Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2016). Согласно этим рекомендациям, прием колхицина не должен быть прекращен во время зачатия, беременности или лактации; имеющаяся на сегодняшний день доказательная база не подтверждает необходимость выполнения амниоцентеза.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), ген *MEFV*, беременность, колхицин, тератогенез, амниоцентез, роды.

Для цитирования: Соцкий П.О. Семейная средиземноморская лихорадка и беременность: литературный обзор. *Медицинская генетика* 2020; 19(11): 4-12.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.4-12

Автор для корреспонденции: Соцкий Павел Олегович; **e-mail:** pavel.sotskiy@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 20.09.2020.

Familial Mediterranean Fever (FMF) and Pregnancy: Literature Review

Sotskiy P.O.

Center of Medical Genetics and Primary Health Care
34/3 Abovyan st, 0001, Yerevan, Armenia

The review summarizes current information on the impact of FMF and its treatment on pregnancy outcomes, and analyses the hypothetical teratogenicity of colchicine. In the case of colchicine resistance/intolerability, the possibility of using other drugs during pregnancy, including genetically engineered biological drugs, among which interleukin 1 inhibitors are preferred for FMF. An evolutionary view is presented on the need for amniocentesis in FMF patients receiving colchicine during conception and pregnancy, as well as in cases where colchicine therapy was performed to husbands during conception with their wives. Emphasis is placed on the safety aspects of therapy, the main provisions of which are presented in the clinical recommendations for the treatment of FMF of the European Anti-Rheumatic League (EULAR, 2016). According to these recommendations, colchicine should not be discontinued during conception, pregnancy or lactation; today's evidence does not support amniocentesis.

Keywords: familial mediterranean fever (FMF), gene *MEFV*, pregnancy, colchicine, teratogenesis, amniocentesis, childbirth.

For citation: Sotskiy P.O. Familial Mediterranean Fever (FMF) and Pregnancy: Literature Review. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]* 2020; 19(11): 4-12. (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.4-12

Corresponding author: Sotskiy Pavel Olegovich; **e-mail:** pavel.sotskiy@gmail.com

Funding. The study was carried out without sponsorship.

Conflict of interest. Author declare no conflicts of interest.

Accepted: 20.09.2020.

Введение

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — наиболее распространенное аутовоспалительное заболевание среди наследственных периодических лихорадок. ССЛ характеризуется повторяющимися приступами лихорадки и серозитами, такими, как перитонит, плеврит, синовит, перикардит или эрипеллоидоподобными поражениями кожи. Причина развития ССЛ — мутации гена *MEFV* (*MEditerranean FeVer*), который локализуется на коротком плече хромосомы 16. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и поражает, в основном, популяции восточно-средиземноморского происхождения (турки, армяне, арабы и неащкеназские евреи). Однако в последние годы о ССЛ сообщается в странах, далеких от Средиземноморья.

В основе патогенеза лежит гиперактивация естественного (антиген-неспецифического) иммунитета, а ведущим медиатором является интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β). Манифестация заболевания, как правило, происходит в возрасте до 20 лет. Течение болезни и исход беременности вариабельны. ССЛ характеризуется периодическими короткими приступами серозита и лихорадки, которые могут привести к повышению сократительной способности матки и неблагоприятным исходам беременности [1–4]. Показатели потери беременности до использования колхицина в 1970-х годах были выше, чем в общей популяции [4, 5]. Колхицин хорошо зарекомендовал себя в качестве профилактики амилоидоза и уменьшения частоты и тяжести приступов ССЛ [6]. Большинство пациентов (60–75%) отвечают полной ремиссией, а 5–10% — резистентны [7]. В хорошо диагностируемой и контролируемой группе пациентов с ССЛ течение и исход беременности считается сопоставимым со здоровыми женщинами [1]. Являясь «золотым стандартом» в лечении ССЛ, колхицин, однако, проникает через плацентарный барьер [6, 8]. Использование препарата во время беременности оставалось предметом спора из-за его антимитотических свойств и опасений по поводу тератогенеза, обнаруженного на животных, подвергшихся воздействию высоких доз [9]. В этой связи пациентам, регулярно принимающим препарат, рекомендовалось прекращение лечения за 3 месяца до зачатия (периконцепционный период) и во время беременности из-за возможных хромосомных нарушений [7]. В последующем одни исследователи рекомендовали амниоцентез на рутинной основе для определения кариотипа плода [1, 2, 10]. Другие считали, что препарат безопасен во время беременности [6, 11]. С 2010 года, по мере накопления опыта использования колхицина у беременных женщин с ССЛ,

намечалась позитивная тенденция увеличения благоприятных исходов беременности. Пациенткам более не рекомендовалась процедура амниоцентеза, если для нее не было других показаний [12]. Отдельную озабоченность вызывает проблема исходов беременности у женщин с почечным амилоидозом. Некоторые авторы полагают, что при таком осложнении фертильным женщинам не рекомендуется беременеть [1]. Проведенные исследования касаются преимущественно влияния ССЛ и осложнений (амилоидоз и нефротический синдром) на беременность и влияния колхицина на развитие пороков плода [6, 7, 10, 13, 14]. В настоящее время считается общепринятым, что отказ от лечения пациенток с ССЛ может усугубить симптомы и ухудшить прогноз рождаемости. Общая рекомендация заключается в том, что прием колхицина следует продолжать во время беременности [12,15–20].

1. ССЛ и течение беременности

1.1. Беременность и ее осложнения при ССЛ

Беременность, в основном, не меняет тяжести и продолжительности приступов [21]. По поводу частоты приступов ССЛ во время беременности мнения разделились: одни авторы считают, что их частота может увеличиваться, другие полагают, что может уменьшаться [1,16,22]. Некоторые беременные отмечают продолжительный бесприступный период [2,3]. Однако описаны случаи течения беременности с крайне тяжелыми приступами [3]. Таким пациенткам может потребоваться более высокая доза колхицина. Помимо дискомфорта во время атак, есть дополнительный риск прерывания беременности, поскольку перитонит может привести к ранним сокращениям матки и возможным абортам [4]. Это обуславливает необходимость контроля над атаками, несмотря на потенциальные побочные эффекты из-за повышения дозы [1]. Заслуживают внимания два исследования, проведенные сравнительно недавно, целью которых было изучение влияния ССЛ на течение беременности и ее исходы.

В исследовании Yasar O. с соавт. у пациенток с ССЛ обнаружены значительно более высокие показатели частоты преждевременных родов и преждевременно-го разрыва плодных оболочек (ПРПО) с излитием околоплодных вод до начала родовой деятельности при родах в срок, а также кесарева сечения и низкого веса плодов по сравнению с контрольной группой. Частота преэклампсии, гестационного диабета и мертворождений была сходной [21]. Риск раннего ПРПО до начала родовой деятельности в сроке менее 37 недель был одинаковым в обеих группах. Различия выявлены лишь в частоте ПРПО, которая была выше в ос-

новой группе. Согласно данным литературы, микробная инвазия амниотической полости является наиболее частой находкой в случае раннего ПРПО. Активация медиаторов воспаления приводит к апоптозу плодной оболочки [23]. Позднее было показано, что полиморфизм в генах, участвующих в регуляции метаболизма внутриклеточного матрикса и воспаления, может увеличить риск раннего ПРПО [24]. Провоспалительные цитокины, генетический полиморфизм и эпигенетические факторы при раннем ПРПО приводят к локальной активации ферментами децидуальной деградации матрицы, тогда как самопроизвольные преждевременные роды с интактной мембраной ассоциируются с системным воспалением [24].

Ofir D. с соавт. провели самое большое популяционное исследование, опубликованное по исходам беременности, что позволило описать независимые факторы риска, связанные с ССЛ [25]. Впервые сравнивались исходы беременности между женщинами с ССЛ и без ССЛ. Проанализированы течение и исходы 239 беременностей у пациенток с ССЛ с/или без применения колхицина и 175 572 беременностей у женщин без ССЛ. Большинство испытуемых (66%) использовали колхицин в дозе (0,5-2 мг/сут.) [25]. В более ранних исследованиях уже было показано, что ССЛ может привести к повышению сократительной способности матки и к неблагоприятным исходам беременности [1–3]. Однако оставалось неясным, какова роль гипердиагностики отслойки плаценты и хориоамнионита в индуцированных преждевременных родах при возникновении острой боли в животе. Авторы обнаружили, что ССЛ является независимым фактором риска преждевременных родов, ассоциируется с более высокими показателями повторных потерь беременности. Перинатальный исход сопоставим с общей популяцией. Существенных различий между группами относительно врожденных пороков развития (ВПР) не найдено, независимо от использования колхицина. Болезненность матки или ее частые сокращения сходны с акушерскими осложнениями. Дифференциально-диагностическим ориентиром является наличие продромальной стадии — ауры заболевания [13].

1.2. Колхицин: применение в период зачатия, во время беременности и тератогенез

В начале эпохи применения колхицина возник вопрос о возможности тератогенного действия препарата [1]. Необходимость использования колхицина для предотвращения рецидивов ССЛ и амилоидоза стала причиной углубленного изучения его воздействия на развитие плода [15]. Назначение колхицина во время беременности долгое время вызывало опасения, поскольку

у животных, подвергшихся воздействию высоких доз, был обнаружен тератогенный эффект. Выкидыши и серьезные пороки развития отмечены у потомства мышей, которым вводили колхицин в дозе 0,5 мг/кг, т.е. в гораздо более высокой дозе, чем у людей [9]. Механизм действия колхицина двоякий: торможение митоза за счет предотвращения полимеризации микротрубочек, что является предполагаемым механизмом тератогенеза у животных и токсичности у людей при передозировке препарата, и подавление диапедеза нейтрофилов, т.е. миграции нейтрофилов из микроциркуляторного русла в интерстициальное пространство. Данный механизм отвечает за его клиническое применение в качестве противовоспалительного средства [15]. В этой связи было предложено рутинное кариотипирование плода для выявления хромосомных аномалий, хотя не все авторы были согласны с этим [2].

Обнаружение прохождения колхицина через плаценту и сообщения о трисомии у детей привели к разногласиям по поводу использования препарата во время беременности [6,16]. Колхицин или его производное демеколцин проявляли тератогенное действие у мышей и кроликов, но не у обезьян [26]. Было обнаружено, что *in vitro* колхицин может вызывать полиплоидию в результате ультраструктурных изменений в микротрубочках веретена деления, приводящих к нарушению митоза [1].

Другим важным вопросом была безопасность терапии колхицином до и во время планируемого зачатия. У потомства пациентов с подагрой, применявших колхицин во время зачатия, была обнаружена анеуплоидия [27]. Эти данные явились основанием для рекомендации прекращения приема препарата за три месяца до зачатия и во время беременности [1].

Ven-Chetrit E. с соавт. изучали исходы беременности у 60 здоровых женщин, состоящих в браке с мужчинами, страдающими ССЛ, из них 53 пациента принимали колхицин во время зачатия их женами [28]. В качестве контроля были использованы результаты исходов беременности и родов у 230 здоровых женщин, находящихся замужем за здоровыми мужчинами. В результате, жены 60 пациентов с ССЛ имели 222 беременности, из которых 206 закончились в срок родами с 209 живорождениями. Самопроизвольными абортами завершились 16 беременностей (7%). В основной группе трое новорожденных родились с ВПР. В контрольной группе из 788 беременностей 127 завершились спонтанными абортами (16%), что сопоставимо с опубликованными показателями (от 8 до 24%) [29]. Частота ранних аборт в основной группе была ниже, чем в контрольной (7,2% против 16,1%), частота поздних аборт — сходной. Шестеро новорожденных родились с ВПР. Результаты пе-

ринатальных исходов, заболеваемости, пороков развития в основной (1,3%) и контрольной группах (0,8%) достоверно не различались. Они находились в пределах частоты ВПР в общей популяции [30]. Авторы пришли к выводу, что ССЛ и колхицин не увеличивают частоту спонтанных аборт, и лечение колхицином не следует прекращать у мужчин в периконцепционном периоде.

Важность терапии колхицином была оценена Yasar O. с соавт. в ретроспективном исследовании [21]. Изучены материнские и перинатальные исходы у 46 беременных с ССЛ. Пациенты, не получающие колхицин во время предыдущей или текущей беременности, имели статистически более высокий уровень повторных выкидышей (двух или более), по сравнению пациентами, принимающими колхицин, что согласуется с результатами [12]. У пациентов с ССЛ отмечался значительно более высокий уровень повторных выкидышей (15,9%), по сравнению со 138 контрольными пациентами (5,3%), у 80% пациентов, применяющих колхицин, не обнаружено случаев хромосомных аномалий. Частота нехромосомных аномалий плода была сопоставима с контрольной группой. Установлено также, что применение колхицина во время беременности не связано с риском развития ВПР.

Опыт использования колхицина во время беременности, сфокусированный на хромосомных и нехромосомных аномалиях, представлен в трех заслуживающих внимания исследованиях. Они обнадеживают, но относительно невелики [3, 4, 7]. В публикации не сообщается о превышении числа хромосомных аномалий у пациенток, принимающих колхицин, по сравнению с теми, кто его не использовал во время беременности [3]. У 116 женщин с ССЛ, принимающих колхицин, наблюдалось 225 беременностей, из них в течение первого триместра 40 пациенток получали колхицин. Беременных разделили на 2 группы: 91 не принимала колхицин, 94 получали колхицин. У матерей и у их детей не наблюдалось отрицательного воздействия колхицина после родов в течение 10 лет. Спонтанные выкидыши в группе больных, не принимающих колхицин, встречались чаще (20,2%), чем у пациенток, получающих колхицин (12,2%). Этот результат может быть объяснен приступами перитонеального раздражения у больных без лечения. Наблюдались 2 случая трисомии 21 (1 живорожденный и 1 мертворожденный) у пациенток, принимающих колхицин. Из-за низкой частоты развития ВПР в исследуемой группе авторы посчитали полученные результаты случайным совпадением, а не следствием воздействия колхицина. Недостатком исследования является малое число наблюдений. Обнаружение трисомии в свое время, привело к рекомендации проведения биопсии ворсин хориона в конце первого три-

местра или амниоцентеза в середине второго триместра для пренатального выявления хромосомных аномалий, хотя не было получено прямых доказательств того, что трисомия 21 была вызвана лечением колхицином [28].

Во второй публикации Ehrenfeld M. с соавт. сообщили о 16 здоровых детях, рожденных от 36 женщин, находящихся на длительной терапии колхицином (от 3 до 12 лет). Семь беременностей закончились самопроизвольными выкидышами [4].

Третье исследование сосредоточено на эффективности и безопасности лечения колхицином [7]. Сообщается об 11 женщинах, которые принимали колхицин во время беременности и родили 15 нормальных детей в срок. Частота ранних аборт превышала таковую среди нелеченных больных, как показано у Rabinovitch O. с соавт. [3]. Число поздних аборт и пороков развития также было повышено в этой группе, хотя и статистически недостоверно. Ни у кого из когорты не было детей с трисомией 21.

Самая большая серия пациентов была опубликована Berkenstadt M. с соавт. [10]. Исследование включало пары, где больным партнером были женщина или мужчина. Публикация содержала данные о хромосомных аномалиях при анализе 901 беременности (628 беременностей у женщин с ССЛ и 273 беременности у женщин, имеющих партнеров с ССЛ, принимающих колхицин). В 89 случаях беременностей у женщин, имеющих партнерами пациентов с ССЛ, приема колхицина во время зачатия не было. Оценено 777 беременностей, 566 пациенткам был произведен амниоцентез. Частота хромосомных анеуплоидий и несбалансированных структурных аномалий несколько превышала аналогичные показатели у пациенток, принимающих колхицин, по сравнению с контролем, но разница статистически была незначимой, что объяснялось возрастом матерей. Частота нехромосомных аномалий в группе с партнерами, получающими колхицин во время зачатия, была необычно низкой (0,9%) и сопоставимой со здоровым контролем.

Опыт использования колхицина будущими отцами во время зачатия и течения беременности, с акцентом на хромосомные аномалии, относительно небольшой. В публикации описаны 3 беременности, 2 из которых закончились рождением детей с патологией, один ребенок – с синдромом Дауна, отцом которого был мужчина, леченный колхицином по поводу подагры [31]. В исследовании культуры лимфоцитов у 3 из 19 пациентов с подагрой, получавших лечение колхицином, значительного увеличения анеуплоидии не наблюдалось. Из 54 родителей зарегистрированных в той же лаборатории пациентов с синдромом Дауна 2 отца получили лечение колхицином [31].

На основании этих сообщений пренатальное каритипирование предлагалось в Израиле и в других странах парам, которые проходят лечение колхицином. Было рекомендовано продолжать непрерывный прием колхицина в периконцепционный период, во время беременности и там, где это возможно, проводить амниоцентез на 4–5 месяце гестации [1]. В более позднем ретроспективном исследовании не сообщалось о разнице в отношении ВПР у беременных женщин с ССЛ, принимающих колхицин во время беременности, по сравнению с теми, которые не принимали колхицин, и когортой здоровых беременных женщин [12]. Сравнивались 179 беременностей женщин с ССЛ, принимающих колхицин, со 100 беременностями без колхицина, а также 312 беременностями у здоровых женщин в группе контроля. Авторы сообщают об отсутствии различий в отношении ранних аборт (8,9–9,0% и 14%, соответственно), а также считают колхицин безопасным и полезным препаратом для применения во время беременности, поскольку он обеспечивает лучшие исходы беременности [12].

Исходы беременности после внутриутробного воздействия колхицина изучали Cohen M. с соавт. у 38 пациенток с ССЛ, которые были исследованы цитогенетически: 21 из них получала лечение колхицином, 22 не получали лечения и 5 принимали колхицин нерегулярно [32]. Параметры изучения включали митотический индекс, процент клеток с тетраплоидией и хромосомными аномалиями. Статистически значимой разницы в исследуемых группах не было выявлено [32].

Большое проспективное обсервационное сравнительное когортное исследование провели в 2010 году Diav-Citrin O. с соавт. совместно с 2 тератологическими информационными службами в Израиле [33]. Обследовано 238 беременностей, подвергшихся воздействию колхицина (97,0% в первом триместре), и 964 беременности без колхицинотерапии. Показаниями к лечению были: ССЛ (87,3%), болезнь Бехчета (7,5%) и другие (5,2%), включая склеродермию (1,3%), артрит (0,8%), подагру (0,4%), узловатую эритему (0,4%), системную красную волчанку (0,4%), болезнь Педжета (0,4%). Частота основных врожденных аномалий была сопоставима между группами: 10/221 (4,5%) против 35/908 (3,9%). В группе колхицина не было обнаружено цитогенетических аномалий. Средний срок гестации в родах был меньше, вес плода при рождении – ниже. Сделан вывод, что использование колхицина не приводит к увеличению цитогенетического риска, а увеличение частоты преждевременных родов связано с ССЛ. Колхицин не является человеческим тератогеном. Его применение предотвращает атаки ССЛ и улучшает качество жизни. Безопасное использование колхицина

у человека при беременности было отмечено и в ряде других публикаций [4, 5, 10–12, 35–37].

При беременности рандомизированные контролируемые испытания не осуществимы из-за этических соображений. Поскольку в настоящее время нет ни одного рандомизированного исследования в отношении тератогенности колхицина, был проведен систематический обзор и метаанализ с включением в него 4-х наиболее информативных исследований [15]. В наибольшем ретроспективном когортном исследовании в Израиле (период исследования 2004–2008 гг.) были изучены 197 беременностей у 179 пациентов с ССЛ [12]. В проспективном когортном исследовании, проведенном в другом израильском учреждении, приняли участие 238 беременных женщин с ССЛ, обратившиеся в службу информации тератологии или консультационный центр по наркотикам (период исследования 1994–2006), которые сравнивались с 964 здоровыми беременными. Значимых различий в частоте выкидышей и серьезных пороков развития по сравнению со здоровым контролем не обнаружено [33]. Ретроспективное исследование 94 беременностей у 91 пациентки с ССЛ, выполненное Rabinovitch O. с соавт., включало 3 отдельные группы: тех, кто продолжал принимать колхицин на протяжении беременности, тех, кто прекратил прием колхицина во время беременности и тех, кто не принимал его ни на каком этапе (период исследования 1973–1992 гг.) [3]. Существенных различий не было ни в одной из перечисленных групп, однако, исследование было ограниченным из-за отсутствия данных о базовых характеристиках пациентов. Детальный статистический анализ также не проводился. Четвертое исследование было ретроспективным с изучением 50 случаев, отражающих 10-летний опыт турецкого центра ССЛ (период исследования – 2002–2012 гг.) [38]. Сорок два пациента получали колхицин во время беременности, из них 8 беременностей – у пациенток с ССЛ. Существенных различий по сравнению с пациентами, не получающими колхицин, не было, хотя приведено относительно малое число наблюдений.

Метаанализ показал, что развитие пороков развития плода дозозависимо, так как скорректированные по весу дозы, вводимые животным, в 100 раз превышали те, что обычно назначают людям. От колхицинотерапии не следует отказываться из-за опасения повышенного тератогенного риска при ССЛ. Если пациенты с ССЛ не получают лечения, существует риск развития рецидива заболевания и системного амилоидоза [15].

1.3. Колхицин и амниоцентез

В основном ретроспективном исследовании Ben-Chetrit E. с соавт., относящемся к исходам беремен-

ности у женщин с ССЛ, принимающих колхицин, было пересмотрено обоснование амниоцентеза [12]. Исследование включало более чем в 2 раза больше беременностей, по сравнению с данными других авторов [3, 25]. Однако полученные результаты были весьма схожи. Амниоцентез несет риск внутриамниотической инфекции (хориоамнионит) и утечки жидкости, что может привести к потерям плода с вероятностью 1:200 [12].

Следует серьезно взвешивать риск гипотетической тератогенности колхицина в сопоставлении с риском инвазивных процедур пренатальной диагностики. Текущая политика заключается в рекомендации лечения колхицином во время беременности всем пациенткам с ССЛ [12]. Мнение согласуется с другими исследованиями, которые показали, что это приводит к хорошим исходам беременности и не влияет на показатели частоты ВПР [33]. Амниоцентез не следует делать только для исключения возможности тератогенного воздействия колхицина на плод [2]. Тем не менее, по-прежнему существуют противоречия по поводу рекомендации амниоцентеза беременным при приеме колхицина в периконцепционном периоде. На основании предыдущих отчетов и по юридическим причинам (инструкция производителя) гипотетический риск тератогенности колхицина и потенциально доказанные риски амниоцентеза должны четко обсуждаться с будущими родителями [17]. Однако последние публикации доказывают, что показания к рутинному амниоцентезу должны быть пересмотрены. Амниоцентез рекомендуется только в редких отдельных случаях [12, 15, 33, 39].

1.4. Колхицин и лактация

Часто возникает практический вопрос – разрешено ли женщинам, получающим колхицин, кормить грудью своих детей? Фармацевтические компании предупреждают пациенток не использовать колхицин во время лактации, но американское общество педиатров рекомендует совместить колхицин с лактационным периодом [1, 16]. Milunsky J. показал, что грудное молоко у женщин, принимающих лекарственное средство, содержит следы колхицина [35]. Были определены уровни колхицина в сыворотке и грудном молоке четырех пациенток с ССЛ в разное время после приема препарата [34]. Колхицин был обнаружен во всех образцах сыворотки и грудного молока, и его концентрации были одинаковыми в обеих жидкостях. Тем не менее, суточное количество колхицина, потребляемого младенцем, составляет менее одной десятой терапевтической дозы (на кг веса), получаемой взрослым. Грудное вскармливание является безопасным во время этого лечения и не увеличивает частоту приступов ССЛ [1, 34].

В других ссылках также нет указаний на какие-либо побочные эффекты у кормящих грудью матерей, получающих колхицин и/или ингибиторы анти-ИЛ-1 [19].

2. Ведение беременности у пациенток с ССЛ

2.1. Ведение неосложненной беременности при ССЛ

Международная группа экспертов предложила рекомендации по управлению ССЛ [39]. Подчеркивается важность ранней диагностики, лечения колхицином и следование рекомендациям. Лечение колхицином следует продолжать на протяжении всей беременности и лактации без снижения дозы. Это не связано с повышенным риском аномалии плода [1, 2, 3, 19].

Эффективность колхицина зависит от дозы, генотипа и возраста манифестации [40]. Lidar M. с соавт. предположили, что эффективность колхицина различается в зависимости от генотипа *MEFV* [41]. У пациенток с мутацией М694V в гомозиготном состоянии даже максимально высокие дозы колхицина (3 мг/сутки у взрослых) могут быть неэффективными [39]. Низкая эффективность препарата может быть следствием использования неправильных схем терапии или недостаточности дозы [42]. При развитии амилоидоза почек колхицин более эффективен на ранних стадиях протеинурии, с низкими показателями белка в моче [43]. Частота почечной патологии при ССЛ во время беременности следует правилу третей: примерно у трети женщин улучшается почечная функция, у одной трети она остается без изменений и одна треть отмечает прогрессирование заболевания [36].

Редкие случаи резистентности/непереносимости к колхицину способствовали поиску новых лекарственных средств из группы блокаторов интерлейкина-1 (ИЛ-1). Частичная резистентность описана у 5% больных, 2–5% пациентов не переносят препарат, в основном, из-за желудочно-кишечных симптомов [39, 42]. Если пациент, принимающий колхицин, имеет более 6 приступов в год, его признают устойчивым к колхицину. Значительно реже встречается полная (истинная) резистентность – в 0,4% случаев. Принимая во внимание ключевую роль ИЛ-1 в патогенезе данной группы заболеваний, французские и израильские эксперты предложили рекомендации по альтернативному лечению препаратами, блокирующими функцию ИЛ-1 (анакинра) и фактора некроза опухоли (ФНО) (инфликсимаб) [44].

Анти-ИЛ-1 препараты относятся к наиболее эффективным средствам лечения ССЛ и других ауто-воспалительных заболеваний, в основе которых лежит гиперактивация врожденной иммунной системы, вследствие чего происходит гиперсекреция провоспа-

лительного медиатора ИЛ-1 с последующими клиническими проявлениями воспалительного процесса [45].

Кроме анакинры разработаны анти-интерлейкиновые препараты канакинумаб (моноклональное антитело к ИЛ-1) и рилонацепт (ингибитор ИЛ-1). Рилонацепт является гибридным белком человеческого рецептора ИЛ-1 β , который блокирует сигнальный путь ИЛ-1. Период его полураспада составляет 6,3–8,6 дней и, следовательно, он назначается еженедельно [46]. Первое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с анти-ИЛ-1 агентом было выполнено с рилонацептом. Снижение частоты атак более 50% было зарегистрировано у 9 из 12 пациентов. У одного пациента развилась пневмония. Наиболее распространенными побочными эффектами были инъекционные местные реакции [46].

Сообщений об использовании анакинры во время беременности мало. Описано всего 20 случаев, из них 3 случая с использованием ИЛ-1 β биологических агентов, 2 случая – с канакинумабом. Не описаны случаи с рилонацептом и гевокизумабом [46–51]. Igen U. с соавт. считают, что анакинра является рациональной и эффективной альтернативой предупреждения приступов ССЛ во время беременности у колхицин-резистентных или с плохой переносимостью лечения пациенток, поскольку предупреждение атак заболевания и возможного риска развития амилоидоза всегда должны быть первоочередной задачей [40]. У 5 пациенток из двадцати лечение проводилось по поводу ССЛ и других наследственных периодических синдромов. Все пациентки с ССЛ были представлены в EULAR в 2015г., имели неосложненные и успешные беременности и родили здоровых новорожденных [52]. В одном случае анакинра использовалась в периконцепционном периоде, трое использовали ее со 2-го триместра. Данных об использовании анакинры во время органогенеза очень мало (11 зарегистрированных случаев). Теоретически потенциальный тератогенный эффект анакинры может иметь место, если использовать препарат в начале первого триместра. Из 10 сообщенных случаев 2 беременности завершились выкидышами, один плод имел почечную агенезию с последующим мертворождением. Из 11 случаев использования анакинры в первом триместре у 8 пациенток беременность протекала нормально и завершилась рождением здоровых новорожденных. ИЛ-1 β , являясь провоспалительным цитокином, способен *in vitro* увеличивать подвижность трофобласта через активацию звена «активатор урокиназного плазминогена/ингибитор связанный плазменный активатор», что объясняет повышение риска ранних выкидышей и некоторых поздних осложнений при беременности [47]. Этот эффект

может быть блокирован антагонистом рецептора ИЛ-1 (IL-1Ra). ИЛ-1 α может играть определенную роль в повышении числа преждевременных родов, его содержание в сыворотке крови имеет прогностическое значение. Анакинра, являясь рациональной и эффективной альтернативой лечению колхицином, кажется безопасной во время беременности, но окончательные данные об использовании анакинры во время беременности отсутствуют, особенно, в первом триместре.

Многоцентровое исследование показало, что лечение анакинрой и канакинумабом хорошо переносилось у 31 беременной. Односторонний почечный агенез и эктопический нейрогипофиз у плода наблюдались у одной пациентки, получавшей анакинру во время беременности [53].

Ozdogan H. с соавт. сообщили о шести беременных пациентках с ССЛ, получающих анакинру, в основном, при тяжелой затяжной фибромиалгии. Побочных эффектов, связанных с анакинрой, не наблюдалось у будущих матерей и плодов во время беременности и родов [52].

Некоторые авторы предположили более высокий риск задержки роста плода (ЗРП), хотя в более крупных исследованиях указаний на это не было [13,25,36,37]. Данные о преэклампсии при ССЛ редки. В условиях нормальной базовой функции почек, вероятно, нет повышенного риска преэклампсии, а на повышенный риск преждевременных родов указывают публикации [25]. Во время лечения острых приступов при беременности рекомендуется избегать назначения нестероидных противовоспалительных препаратов, особенно, в третьем триместре, из-за риска сужения артериального протока и почечных осложнений у плода [1,37]. Индуцирование родов и наркоз должны рассматриваться только на основе акушерских показаний [16].

2.2. Ведение осложненной беременности при ССЛ

У пациенток с амилоидозом, нефротическим синдромом, при неадекватной терапии колхицином течение беременности более сложное. Повышается риск преэклампсии, гипертонии беременных, тромбоэмболии, мертворождения, ухудшения функции почек, самопроизвольных выкидышей [16,43].

Рекомендуется базовое исследование уровня белка в суточной моче и определение клиренса креатинина. Возможно развитие ЗРП, прогрессирование нефротического синдрома и почечной недостаточности [13].

В случае прогрессирования почечной патологии часто возникает дилемма – ситуация обусловлена воздействием самой беременности на почки или амилоидоза? Лечение ССЛ должно быть усилено при АА- амилоидозе.

зе. Требуется повышение дозы колхицина, чтобы предотвратить прогрессирование заболевания [43]. Материнская гипопротеинемия может способствовать ЗРП. Пациенткам с гипопротеинемией рекомендуется диета с высоким содержанием белка, используются фолиевая кислота и аминокислоты [13]. Отсутствуют крупные исследования, оценивающие преимущества аспирина, фолиевой кислоты, добавок аминокислот, диеты с высоким содержанием белка [16]. Однако показано, что исходы для матери и плода улучшаются у пациентов, получающих эти препараты. Развитие плода может страдать у пациентов с ССЛ, ежемесячные УЗИ-сканирования роста плода и дородовое обследование в третьем триместре являются оправданными [16].

Заключение

Согласно рекомендациям EULAR, 2016, в идеале пациенты должны быть диагностированы и первоначально лечиться у врача с опытом работы с ССЛ. Конечной целью лечения является достижение полного контроля над неспровоцированными приступами и минимизация субклинического воспаления между приступами. Лечение колхицином следует начинать, как только будет поставлен клинический диагноз, частота и доза колхицина во время беременности должны быть подобраны в зависимости от степени активности заболевания. Не следует прекращать прием колхицина во время зачатия, беременности или кормления грудью [39]. Текущие исследования не подтверждают необходимость пренатальной диагностики хромосомных аномалий у плода. Мужчинам не надо прекращать прием колхицина до зачатия, однако, в редких случаях азоо- или олигоспермии, связанной с приемом препарата, допустимо временное уменьшение дозы, либо его отмена. В случае азооспермии, вызванной приемом колхицина, необходимо заменить препарат ингибиторами интерлейкина 1 сроком на 3 месяца. После успешного зачатия терапия колхицином должна быть продолжена.

Альтернативные методы с использованием генно-инженерных биологических препаратов в настоящее время находятся на стадии изучения. Эффективность и безопасность их применения во время беременности не доказана.

Литература/ References

- Ben-Chetrit E., Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:916-919.
- Mijatovic V., Hompes P.G., Wouters M.G. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;108(2):171-176. doi: 10.1016/s0301-2115(02)00417-7
- Rabinovitch O., Zemer D., Kukia E. et al. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty one pregnancies in patients with Familial Mediterranean Fever. *Am J Reprod Immunol.* 1992; 28:245-246.
- Ehrenfeld M., Brzezinski A., Levy M., Eliakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987; 94(12):1186-1191. doi:10.1111/j.1471-0528.1987.tb02320.x
- Zemer D., Pras M., Shemer Y. et al. Daily prophylactic colchicine in familial Mediterranean fever. In: *Amyloid and amyloidosis. Proc 3rd International Symposium on Amyloidosis.* Amsterdam-Oxford-Princeton: Excerpta Medica. 1980:580-583.
- Michael O., Goldman R.D., Koren G. Safety of colchicine therapy during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2003; 49:967-969.
- Ben-Chetrit E., Levy M. Colchicine:1998 update. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;28(1):48-59. doi:10.1016/s0049-0172(98)80028-0
- Amoura Z., Schermann J.M., Wechsler B. et al. Transplacental passage of colchicine in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1994; 21(2):383.
- Shoji R., Makino S. Preliminary notes on the teratogenic and embryocidal effects of colchicine on mouse embryos. *Proc Jpn Acad.* 1966; 42:822-827.
- Berkenstadt M., Weisz B., Cuckle H. et al. Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine treated familial Mediterranean fever. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1513-6. doi:10.1016/j.ajog.2005.03.043.
- Ditkoff E.C., Sauer M.V. Successful pregnancy in a familial Mediterranean fever patient following assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet.* 1996;13(8):684-685. doi:10.1007/BF02069651.
- Ben-Chetrit E., Ben-Chetrit A., Berkun Y., Ben-Chetrit E. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res.* 2010; 62(2):143-148. doi:10.1002/acr.20061.
- Tutuncu L., Atasoy E.M., Evrenkaya R., Mungen E. Familial mediterranean fever-related nephrotic syndrome and successful full-term pregnancy. *Arch Med Res.* 2006; 37(1):178-180. doi: 10.1016/j.arcmed.2005.04.013.
- Akar Y., Yucel I., Akar M.E. et al. Long-term fluctuation of retinal sensitivity during pregnancy. *Can J Ophthalmol.* 2005; 40(4):487-491. doi:10.1016/S0008-4182(05)80011-0
- Indraratna P., Virk S., Gurrin D., Day R. Use of colchicine in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* (Oxford) 2018; 57(2):382-387. doi:10.1093/rheumatology/kex353
- Dotters-Katz S., Kuller J., Price T. The impact of familial Mediterranean fever on women's health. *Obstet Gynecol Surv.* 2012; 67(6):357-64. doi:10.1097/OGX.0b013e318259ed3a
- Yanmaz M.N., Özcan A.J., Savan K. The impact of familial Mediterranean fever on reproductive system. *Clin Rheumatol.* 2014; 33(10):1385-1388. doi:10.1007/s10067-014-2709-9
- Sari İ., Birlik M., Kasifoğlu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol.* 2014;1(1):21-33. doi:10.5152/eur-jrheum.2014.006
- Ozdogan H., Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med.* 2019;48(1):61-76. doi:10.1016/j.lpm.2018.08.014.
- 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ER-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79(6):713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924
- Yasar O., Iskender C., Kaymak O. et al. Retrospective evaluation of pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(7):733-736. doi:10.3109/14767058.2013.837446

22. Nabil H., Zayed A., State O., Badawy A. Pregnancy outcome in women with familial Mediterranean fever. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(8):756-759. doi:10.3109/01443615.2012.698667
23. Fortunato S.J., Menon R., Lombardi S.J. Support for an infection-induced apoptotic pathway in human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1392-1397. doi:10.1067/mob.2001.115434
24. Romero R., Friel L.A., Velez Edwards D.R., et al. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM). *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:361. doi:https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.05.026
25. Ofir D., Levy A., Wiznitzer A. et al. Familial Mediterranean fever during pregnancy: an independent risk factor for preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 141:115-118. doi:10.1016/j.ejogrb.2008.07.025
26. Shepard T.H. Catalog of teratogenic agents, 6th ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1989:164-166.
27. Ferreira N.R., Buoniconti A. Trisomy after colchicine therapy. *Lancet.* 1968;2:1304.
28. Ben-Chetrit E., Berkun Y., Ben-Chetrit E., Ben-Chetrit A. The outcome of pregnancy in the wives of men with familial mediterranean fever treated with colchicine. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34(2):549-552. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.07.004
29. Wang X., Chen C., Wang L. et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a populationbased prospective study. *Fertil Steril* 2003;79:577-584. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04694-0
30. Ben-Chetrit E., Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20:241-246. doi:10.1016/0049-0172(91)90019-v
31. Cestari A.N., Botelho Vieira Filho J.P., Yonenaga Y. et al. A case of human reproductive abnormalities possibly induced by colchicine treatment. *Rev Bras Biol.* 1965;25:253.
32. Cohen M.M., Levy M., Eliakim M.A. Cytogenic evaluation of long-term colchicine therapy in the treatment of Familial Mediterranean fever (FMF). *Am J Med Sci.* 1977;274(2):147-152. doi:10.1097/00000441-197709000-00005
33. Diav-Citrin O., Shechtman S., Schwartz V. et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:144. doi:10.1016/j.ajog.2010.02.063
34. Ben-Chetrit E., Scherrmann J.M., Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1213-1217. doi:10.1002/art.1780390721
35. Milunsky J.M. Breast-feeding during colchicine therapy for familial Mediterranean fever. *J Pediatr.* 1991;119:164. doi:10.1016/s0022-3476(05)81070-4
36. Mordel N., Birkenfeld A., Rubinger D. et al. Successful full-term pregnancy in familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis: case report and review of the literature. *Fetal Diagn Ther.* 1993;8:129-134. doi:10.1159/000263761
37. Shimoni Y., Shalev E. Pregnancy and complicated familial Mediterranean fever. *Int J Gynaecol Obstet.* 1990;33(2):165-169. doi:10.1016/0020-7292(90)90591-8.
38. Yazicioğlu A., Turgal M., Senem O. et al. Pregnancy Outcome in Women with familial Mediterranean fever: A Retrospective Analysis of 50 Cases with a 10-Year Experience. *Arch Rheumatol.* 2014;29(2):94-98. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2014.3707
39. Ozen S., Demirkaya E., Erer B. et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:644-651. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690
40. İlgen U., Küçükşahin O. Anakinra use during pregnancy: Report of a case with Familial Mediterranean Fever and infertility. *Eur J Rheumatol* 2017;4(1):66-67. doi:10.5152/eurjrheum.2017.16075
41. Lidar M., Yonath H., Shechter N. et al. Incomplete response to colchicine in M694V homozygote FMF patients. *Autoimmun Rev* 2012;12(1):72-76. doi:10.1016/j.autrev.2012.07.025.
42. Sönmez H.E., Batu E.D., Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *J Inflamm Res* 2016;9:13-20. doi:10.2147/JIR.S91352
43. Livneh A., Cabili S., Zemer D. et al. Effect of pregnancy on renal function in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1993;20:1519-1523.
44. Hentgen V., Grateau G., Kone-Paut I. et al. EULAR recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Seminars in arthritis and rheumatism.* Elsevier 2013;387-391. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.04.011
45. Yilmaz N.K., Kara M., Kaba M. et al. Effect of Familial Mediterranean Fever on IVF outcome: A Retrospective Case Series. *Acta Clin Croat* 2016; 55:254-258. doi:10.20471/acc.2016.55.02.11.
46. Ozdogan H., Ugurlu S. Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(5):393-404. doi:10.1080/1744666X.2017.1313116
47. Heng Y.J., Liang S., Permezel M. et al. The interplay of interleukin-1 system in pregnancy and labor. *Reprod Sci.* 2011;21:122-130. doi:10.1177/1933719113492204
48. Berger C.T., Recher M., Steiner U., Hauser T.M. A patient's wish: anakinra in pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(11):1794-1795. doi:10.1136/ard.2008.105833.
49. Chang Z., Spong C.Y., Jesus A.A. et al. Anakinra use during pregnancy in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66:3227-3232. doi: 10.1002/art.38811
50. 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) *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29:1021-1023.
51. Lachman H.J., Ozdogan H., Simon A. et al. Anti IL-1 therapies and pregnancy outcome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 11(Suppl 1):A269. doi:10.1186/1546-0096-11-S1-A269
52. Ozdogan H., Ugurlu S., Ergezen B. The pregnancy outcomes in patients who are exposed to IL-1 blockade with anakinra. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:400-401.
53. Youngstein T., Hoffman P., Gul A. et al. International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology.* 2017;56:2102-2108. doi:10.1093/rheumatology/kex305