Клиническая дерматология и венерология
2024, Т. 23, № 5, с. 517–524
https://doi.org/10.17116/klinderma202423051517

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology
2024, Vol. 23, No. 5, pp. 517–524
https://doi.org/10.17116/klinderma202423051517

Псориаз у беременных

© В.И. АЛЬБАНОВА[1], С.Ю. ПЕТРОВА[2, 3]

[1]ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Минздрава Московской области, Москва, Россия;
[2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России, Москва, Россия;
[3]АО «Ретиноиды», Балашиха, Россия

РЕЗЮМЕ

Псориаз — хроническое заболевание кожи. В литературе нет однозначного мнения о течении псориаза у беременных. У многих женщин наблюдаются стабилизация или улучшение, однако не у всех. Ремиссия и улучшение течения псориаза возможны из-за гормонального фона беременных. Хорионический гонадотропин, прогестерон, эстрадиол и плацентарный лактоген изменяют иммунный ответ матери с паттерна воспалительных цитокинов Th1 на паттерн Th2. Уменьшаются влияния и Th17. В то же время обострение псориаза может возникнуть на любом сроке беременности. Его основные причины — прогрессирование у будущих матерей метаболического синдрома и инсулинорезистентности, психоэмоциональный стресс, нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта, токсикозы и гестозы. Возможности лечения беременных женщин ограниченны из-за неэтичности проведения клинических испытаний. Безопасно использование топических глюкокортикостероидов, узкополосного УФВ 311 нм, увлажняющих средств, отшелушивающих средств на основе 30—50% мочевины, препаратов цинка (пиритион цинк 0,2%). В системной терапии при тяжелом течении рекомендуется применение циклоспорина или системных глюкокортикостероидов. Появились исследования с достаточной доказательной базой по безопасности применения у беременных некоторых видов биологических препаратов.

Ключевые слова: *псориаз, беременность, отшелушивающие средства, лечение, иммунитет.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Альбанова В.И. — https://orcid.org/0000-0001-8688-7578
Петрова С.Ю. — https://orcid.org/0000-0003-3034-0148
Автор, ответственный за переписку: Петрова С.Ю. — e-mail: petrovastanislava@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Альбанова В.И., Петрова С.Ю. Псориаз у беременных. *Клиническая дерматология и венерология.* 2024;23(5):517–524.
https://doi.org/10.17116/klinderma202423051517

Psoriasis in pregnant women

© V.I. ALBANOVA[1], S.YU. PETROVA[2, 3]

[1]Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;
[2]Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia;
[3]Retinoids JSC, Moscow region, Balashikha, Russia

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic skin disease. There is no clear opinion on psoriasis course in pregnant women in literature. Many women have stabilization and improvement of state, but not all. Remission and improvement of psoriasis course are possible due to pregnant women endocrine profile. Chorionic gonadotropin, progesterone, estradiol and placental lactogen modify the mother's immune response from Th1 inflammatory cytokines pattern to Th2 pattern. The influence of Th17 is also decreasing. Meanwhile, psoriasis exacerbation can occur at any period of pregnancy. Its main causes are the progression of metabolic syndrome and insulin resistance, psycho-emotional stress, gastrointestinal tract activity disorder, toxicoses and gestoses. Treatment options for pregnant women are limited due to unethical issues of conducting clinical trials. It's safe to use topical glucocorticoids, narrow-band UVB equal 311 nm, moisturizing and peeling products based on 30—50% of urea, zinc preparations (0.2% zinc pyrithione). Cyclosporine and systemic glucocorticoids are recommended to use as a systemic therapy in case of severe course. There are studies on the safety of applying some types of biological drugs in pregnant women with sufficient evidence base.

Keywords: *psoriasis, pregnancy, peeling products, treatment, immune system.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Albanova V.I. — https://orcid.org/0000-0001-8688-7578
Petrova S.Yu. — https://orcid.org/0000-0003-3034-0148
Corresponding author: Petrova S.Yu. — e-mail: petrovastanislava@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Albanova VI, Petrova SYu. Psoriasis in pregnant women. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2024;23(5):517–524.
(In Russ.). https://doi.org/10.17116/klinderma202423051517

Введение

Псориаз — болезнь молодых, чаще заболевание начинается в возрасте 30—40 лет, для женщин это репродуктивный возраст. Женщины более эмоционально отвечают на стрессовые ситуации. Сама реакция на наличие высыпаний любого генеза, даже если они расположены не на открытых участках и их немного, значительно сильнее, чем у мужчин. Во время беременности беспокойство о возможной передаче заболевания ребенку, усилении проявлений у себя, возможных осложнениях и предстоящих родах способствует обострению. Тем не менее существуют и механизмы ослабления проявлений заболевания [1, 2].

Псориаз — иммуноопосредованный процесс с высокой долей влияния экологических и генетических факторов. В его патогенезе участвуют как врожденный, так и адаптивный иммунитет с повышенной выработкой большого спектра провоспалительных цитокинов. Показано, что при псориазе наиболее важным звеном патогенеза является повышение экспрессии фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), что приводит к продукции IL-23. Далее уже IL-23 вызывает дифференцировку Т-клеток в Th17. Иммунную ось IL-23/IL-17 в настоящее время считают главной в патогенезе псориаза. В результате IL-17A-индуцированной активации гиперпролиферации кератиноцитов обновление эпидермиса происходит очень быстро, что не позволяет правильно сформировать его роговой слой [1, 3—5].

У большинства больных наблюдаются нетяжелые проявления псориаза, поэтому во время беременности можно ограничиться только наружной терапией. Но у 20—30% больных среднетяжелый или тяжелый псориаз требует системного лечения [6].

Влияние беременности на течение псориаза

В литературе нет однозначного мнения о течении псориаза у беременных. У многих женщин наблюдаются стабилизация или улучшение, однако не у всех [1]. Опубликованные данные о 91 беременности показали улучшение в 51 (56%) случае, ухудшение в 24 (26,4%), в 16 (17,6%) случаях изменений не отмечено [7]. По данным J.E. Murase и соавт. [8], среди 47 беременных с псориазом улучшение зарегистрировано у 55%, ухудшение — у 23%, у 21% изменений не отмечено, при этом уменьшение площади поражения наблюдалось на 10—20-й неделе. В исследовании A.S. Boyd и соавт. [9] отмечено улучшение у 57 (63,3%) из 90 беременных с псориазом. Различия в клинических признаках псориаза и даже его активность в период беременности могут быть в значительной степени генетически детерминированы. На большом материале (1019 женщин с псориазом) показано, что HLA-Cw*0602-положительные женщины чаще испытывают регресс патологического процесса во время беременности [10]. В другом исследовании (n=91) обнаружено, что у пациенток, состояние которых улучшилось во время первой беременности, наблюдалась аналогичная реакция при последующих беременностях. В раннем послеродовом периоде часто наблюдалось появление новых высыпаний [7].

Влияние иммунных и гормональных факторов при беременности на течение псориаза

$CD4^+$Th1-клетки продуцируют IL-2, TNF-β и интерферон-γ и являются основными эффекторами фагоцитарно-опосредованной защиты организма. $CD4^+$Th1-клетки обладают высокой степенью защиты от внутриклеточных патогенных инфекций [1]. $CD4^+$Th2-клетки в основном ответственны за независимую от фагоцитов защиту организма от внеклеточных патогенов (гуморальные реакции). $CD4^+$Th17 продуцируют IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-26 и IL-22. $CD4^+$Th17 защищают от внеклеточных бактерий и также могут играть определенную роль в воспалении и аутоиммунитете [11, 12]. Регуляторные Т-клетки (Tregs) играют важную роль в иммунном гомеостазе, подавляя избыточные иммунные реакции [1, 11].

Псориаз является преимущественно Th17-опосредованным заболеванием с некоторым вовлечением в иммунную регуляцию Th1. Регуляция обоих типов клеток снижается во время беременности, особенно заметно во II триместре и начале III триместра. Вырабатываемые во все более повышающемся количестве гормоны прогестерон, эстрадиол, кортизол и плацентарный лактоген способствуют нарастанию иммунологической толерантности матери к плоду, успешному вынашиванию беременности и эмбриональному росту и развитию [1, 13, 14]. Кроме того, под действием прогестерона и эстрадиола иммунный ответ матери меняется с паттерна воспалительных цитокинов Th1 на паттерн Th2, угнетаются Th17-влияния. Это тоже является механизмом сохранения беременности, поскольку цитокины Th1-типа и Th17-типа могут способствовать отторжению фетального полуаллотрансплантата, тем самым ставя под угрозу беременность, в то время как цитокины Th2-типа могут улучшить исходы беременности [1, 14—16]. Хорионический гонадотропин также является одним из факторов, способствующих поддержанию периферической иммунологической толерантности при беременности. Так, этот гормон способствует угнетению фагоцитоза, увеличению влияний Th2 и адаптивных Treg, но его действие более очевидно в I триместре беременности [17].

Исходя из вышеизложенного, беременность может улучшать течение псориаза.

Однако в некоторых публикациях, опирающихся на научные исследования, описаны еще и дисфункциональные нарушения в работе Th2, Th22 и регуляторных Т-клеток (Tregs) при псориазе, что приводит к изменению баланса Th17/Treg и может у части будущих матерей способствовать если не обострению псориаза, то его персистированию и даже приводить к преждевременному прерыванию беременности [1, 11].

Вместе с тем во время беременности измененный гормональный фон (прогестерон, кортизол, плацентарный лактоген, гормон роста и др.) со II триместра беременности приводит к прогрессированию у будущих матерей метаболического синдрома и инсулинорезистентности, что признано одной из причин ухудшения течения псориаза [15, 18, 19].

Обострению псориаза также могут способствовать стрессы и нарушения психоэмоционального состояния беременной, расстройства пищеварения (запоры), токсикозы и гестозы. Как известно, последние три проблемы наиболее часто встречаются в I и III триместрах беременности [18].

Влияние псориаза на плод

Риск развития псориаза у младенца составляет 50%, если псориазом больны оба родителя, 16%, если псориаз у одного из родителей, и 8%, если псориаза нет ни у одного из родителей, но есть у брата или сестры [20].

Неконтролируемое воспаление и избыток цитокинов, свойственный псориазу, может влиять на течение беременности [21]. Избыток провоспалительных цитокинов, главным образом TNF-α, IL-1 и IL-6, вызывает эндотелиальную дисфункцию, приводящую к системным и плацентарным васкулопатиям вследствие агрегации тромбоцитов, интермиттирующего вазоспазма и активации системы свертывания крови. А плацентарная васкулопатия связана с задержкой внутриутробного развития и низкой массой тела при рождении [22]. Известно, что псориаз увеличивает риск самопроизвольного прерывания беременности, преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела, но никаких специфических врожденных дефектов продемонстрировано не было [20, 23]. Псориаз средней и тяжелой степени может сопровождаться не только низкой массой тела плода при рождении, [23, 24], но и, наоборот, высокой и макросомией [23].

Такие коморбидности псориаза, как сахарный диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания и депрессия, могут увеличить риск неблагоприятного исхода беременности. Сравнение факторов риска у 170 беременных женщин с псориазом и 158 женщин без псориаза показало, что женщины с псориазом с большей вероятностью имели избыточную массу тела/ожирение до беременности (p<0,0001), курили (p<0,0001) или страдали депрессией (p=0,03) и с меньшей вероятностью принимали витаминные добавки до беременности (p=0,004) [25].

R. Bobotsis и соавт. [26] отмечают, что в 4 из 9 научных исследований сообщается о статистически значимом увеличении риска по крайней мере одного исхода беременности при псориазе, включая самопроизвольный аборт, кесарево сечение, низкую массу тела при рождении, макросомию, большой для гестационного возраста срок, а также комбинированный исход, состоящий как из недоношенности, так и из низкой массы тела при рождении.

Влияние беременности на женщину с псориазом

Чтобы свести к минимуму риск возможных обострений во время беременности, псориаз до зачатия нужно контролировать либо он должен находиться в стадии ремиссии [27].

Псориаз средней и тяжелой степени ассоциируется с гипертензивными расстройствами, преждевременными родами, преждевременным разрывом плодной оболочки, депрессивными расстройствами, метаболическим синдромом, дефицитом витамина D, воспалительной болезнью кишечника, гестационным диабетом, сердечно-сосудистой патологией, артритом и в ряде случаев самопроизвольным абортом [1, 22, 23, 27].

Сравнительное исследование 42 041 неблагоприятного исхода беременности выявило значительную связь между эктопической беременностью и псориазом средней и тяжелой степени (абсолютный риск составляет 3,98%). Абсолютный риск внематочной беременности был на 2,48% выше у женщин с псориазом средней и тяжелой степени по сравнению с женщинами без псориаза (3,98% против 1,50%). Неблагоприятные исходы являются основной причиной материнской заболеваемости и смертности в I триместре беременности, поэтому требуется особое внимание к женщинам репродуктивного возраста с псориазом [28].

Лечение

Чтобы не причинить вреда плоду, многие эффективные лекарственные препараты при наступлении беременности отменяют, их применения избегают как пациентки, так и врачи. Вслед за отменой идет ухудшение состояния кожи, что неизменно отражается на психоэмоциональном статусе и качестве жизни пациентки [16]. Отменяя лекарства, врачи, по-видимому, считают, что сам по себе псориаз не влияет на здоровье матери и плода, а также имеет тенденцию к регрессу у большинства беременных [7—10]. Принять решение о назначении лече-

ния беременным с псориазом нелегко. Большинство препаратов противопоказано. Проведение клинических испытаний на беременных женщинах затруднено, поэтому данные об эффективности и безопасности методов лечения высокого уровня доказательности отсутствуют [22].

Местное лечение — основное направление терапии. В качестве первой линии применяют средства с минимальной абсорбцией: топические глюкокортикостероиды (ГКС), отшелушивающие средства на основе салициловой кислоты (с осторожностью) и 30—50% мочевины, препараты цинка (пиритион цинк 0,2%), смягчающие и увлажняющие средства ухода [1, 3, 29—31]. В международной клинической практике используют также тазаротен [1].

Топические ГКС применяют при локализованных поражениях. Их использование на большие площади может привести к тому, что масса плода при рождении будет низкой. Предпочтение отдается слабым или средней силы препаратам. Сильные и сверхсильные топические ГКС следует применять минимально. Разумное использование подразумевает самую низкую эффективную силу и концентрацию, ограниченные сроки лечения, минимальные частоту нанесения и количество препарата. Безопасность применения топических ГКС связана с составом, количеством наносимого препарата, окклюзией и местом нанесения [16, 22, 30].

Салициловая кислота хорошо проникает в кровоток и может оказать неблагоприятное влияние на плод. Сообщалось о некоторых случаях отравления салицилатами при местном применении салициловой кислоты в концентрациях от 1% до 40%. Клинические проявления включают боль в животе, рвоту, галлюцинации, спутанность сознания, гипогликемию, глухоту, шум в ушах, тахипноэ, раздражительность, метаболический ацидоз, в отдельных случаях даже смерть. И все же в зарубежных работах допускается применение салициловой мази низкой концентрации (менее 3%): не более 20 г в день и без окклюзии [22, 31].

Из отшелушивающих средств все же наиболее предпочтительным и безопасным является применение средств, содержащих высокие концентрации мочевины. Мочевина не только увлажняет кожу, но и участвует в регулировании барьерной функции и противомикробной защите. Она является низкомолекулярным регулятором синтеза белков в кератиноцитах, таких как филаггрин, лорикрин, инволюкрин и трансглутаминаза-1, кателицидин, бета-дефензин-2, белков — переносчиков воды и мочевины в клетку, а также белков, участвующих в синтезе липидов. В экспериментах на животных установлено, что средства с высокой концентрацией мочевины (30—50%) способствуют снижению интенсивности пролиферации кератиноцитов и уменьшению толщины эпидермиса. В концентрации 30% мочевина замедляет гиперпролиферацию кератиноцитов, индуцируют их дифференцировку, снижая проявления гиперкератоза при псориазе [29, 32]. Высоким концентрациям мочевины свойственны сильные кератолитические эффекты. Мочевина разрывает водородные связи белков рогового слоя кожи, в частности участвующих в формировании межклеточных соединений. В результате сцепление между роговыми чешуйками ослабевает и они легко отшелушиваются. Этим обусловлена высокая клиническая эффективность препаратов, содержащих мочевину в высокой концентрации (30—50%), при заболеваниях с выраженным гиперкератозом [32].

Как и другие кератолитические средства, мочевина способна облегчать проникновение активных веществ в кожу и таким образом усиливать их фармакологические эффекты. Установлено, что она повышает проницаемость эпидермиса для глюкокортикостероидов [29].

Но самое главное, у средств с мочевиной не выявлено никаких токсических и других побочных эффектов при наружном применении, кроме легкого пощипывания, не найдено и отрицательных воздействий на развитие беременности и плода у экспериментальных животных. Она официально одобрена как безопасный компонент в любой концентрации для косметических средств [33].

При необходимости воздействия на плотные очаги гиперкератоза назначают кремы и мази с высоким содержанием мочевины (30—50%). Отечественный лекарственный препарат для наружного применения *Уродерм* в течение многих лет широко применяется в практике врачей-дерматологов и зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство. Мазь содержит 30% мочевины, обладает всем набором вышеперечисленных действий на кожу [29].

Исследования показали системную абсорбцию кальципотриола после нанесения на псориатические бляшки, а развитие токсичности, вызванной витамином D, после лечения кальципотриолом, как правило, увеличивает риск тератогенности [26]. И все же есть мнение, что кальципотриол возможно использовать на ограниченных участках кожи, если нет альтернатив [1, 20].

Такролимус проникает в кровоток плода и грудное молоко матери, а также был обнаружен в крови матери и пуповине, что связано с недоношенностью, дисфункцией тимуса в процессе развития, потенциальными изменениями в развитии мозга плода, транзиторной гиперкалиемией у новорожденных и дисфункцией почек. В связи с этим в международной практике его используют в лечении псориаза только на небольшие поверхности тела, если нет других, альтернативных препаратов [1, 22].

Антралин (дитранол) запрещен к применению в РФ. Что касается каменноугольного дегтя (не входит в клинические рекомендации по лечению псо-

риаза), то полученные на животных данные о его мутагенных и канцерогенных свойствах не позволяют рекомендовать его беременным [1, 34]. В исследованиях на животных и описаниях отдельных случаев сообщалось, что препараты из каменноугольного дегтя для местного применения вызывают спонтанные аборты, врожденные заболевания и обладают тератогенностью. Из-за тератогенного эффекта у лабораторных животных рекомендуется не назначать их в I триместре беременности и ограничивать применение в дальнейшем [22, 34, 35]. Во II и III триместрах возможно короткое (3—4 нед) применение препарата [21]. Что касается чистого березового дегтя (берестин), то он также противопоказан при беременности. Данные о влиянии на развитие беременности низких концентраций березового дегтя отсутствуют, хотя известно, что его канцерогенные и токсические эффекты существенно ниже, чем у каменноугольного дегтя [36]. Нет и достаточной доказательной базы, позволяющей рекомендовать к применению у беременных препараты с нафталанской нефтью, даже такие безопасные, как нафтадерм, хотя в данном лекарственном препарате содержится рафинированная нафталанская нефть, в которой отсутствуют легкие, наиболее токсичные фракции углеводородов [37].

Поскольку топические препараты с ретинола пальмитатом обладают низкой системной абсорбцией и не описано случаев вреда для матери или плода, их применение возможно в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, и только на ограниченные участки тела. Наиболее безопасной и предпочтительной в использовании у будущих матерей является мазь видестим [38].

В составе увлажняющих средств при псориазе желательно содержание компонентов, обладающих не только увлажняющими, но и отшелушивающими, а также снижающими зуд свойствами. «УрокрЭМ5» и «УрокрЭМ10», содержащие 5% и 10% мочевину соответственно, полностью отвечают данным требованиям, и в недавно проведенном исследовании это доказано [39].

Физиотерапия. Применение узкополосного УФВ 311 нм или широкополосного УФВ (если нет узкополосного) — вторая линия терапии. Ее считают безопасной при распространенных высыпаниях у беременных [1, 22, 40], пока кумулятивная доза невысока. Когда она превышает пороговую величину, может снижаться уровень фолиевой кислоты. В связи с этим рекомендуется дополнительно принимать фолиевую кислоту в дозе 4—5 мг/сут во время УФВ-терапии, чтобы избежать пороков развития нервной трубки. Пациентки могут сообщать об обострении меланодермии при УФВ-терапии [1].

Системное лечение. У большинства больных псориазом женщин умеренные проявления заболевания, и во время беременности они нуждаются лишь в местной терапии. Но примерно 20% больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом требуют системного лечения [5].

Используют циклоспорин и системные ГКС, последние — с осторожностью и только во II и III триместрах [17, 41]. Циклоспорин — иммуносупрессивный препарат, он легко пересекает фетоплацентарный барьер и ассоциирован с преждевременными родами и низкой массой тела плода, а также с повышенным артериальным давлением, преэклампсией и гестационным диабетом у матери. Считают, что его можно назначить на короткий период при среднетяжелом и тяжелом псориазе [41], а также его можно рассматривать как альтернативу при резистентности к другим видам лечения, включая узкополосную фототерапию УФВ 311 нм [1, 16, 41].

Длительное применение системных ГКС может быть причиной избыточной массы тела, задержки внутриутробного развития, гастроэзофагеального рефлюкса и даже расщепления нёба. Для лечения могут рассматриваться низкие дозы преднизолона, в то время как стандартные дозы токсичны и вызывают побочные эффекты. Следует избегать приема этих препаратов в I триместре. Кроме того, надо учитывать, что при отмене может наступить обострение псориаза, иногда превышающее по силе предшествующее течение [1, 16].

Метотрексат и ацитретин абсолютно противопоказаны из-за тератогенности. Ацитретин должен быть отменен по крайней мере за 3 года до зачатия. Системные ретиноиды тератогенны и вызывают пороки развития сердца, нервной системы, черепно-лицевые и тимуса [1, 3].

Биологические препараты. Сведения о возможности использования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у беременных женщин скудны в связи с исключением этого контингента из протоколов клинических испытаний. В литературе описаны отдельные случаи и небольшие группы беременных с псориазом, получавших ГИБП. Однако появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что ГИБП могут быть безопасно использованы при лечении псориаза у беременных [42, 43].

ГИБП, применяемые для системного лечения псориаза, относятся к нескольким группам: ингибиторы TNF-α (адалимумаб, цертолизумаба пэгол, этанерцепт, инфликсимаб), препараты, блокирующие субъединицу p40 IL-12 и IL-23 (устекинумаб), антитела к IL-17A (иксекизумаб, секукинумаб, нетакимаб) и антитела к IL-23 (гуселькумаб, рисанкизумаб). Перечисленные препараты представляют собой моноклональные антитела IgG, отличающиеся структурой, периодом полувыведения и способностью проникать через плаценту [1, 3, 5, 44]. Они противопоказаны женщинам, планирующим беременность, и требуют контрацепции, однако есть и исключения из правил, если беременность уже на-

ступила. В российских клинических рекомендациях 2023 г. цертолизумаба пэгол рассматривается в качестве препарата, который может применяться на протяжении всей беременности [3, 45]. Адалимумаб, инфликсимаб и этанерцепт не рекомендуется применять во II и III триместрах беременности. В это время высокая концентрация их в крови плода ведет к фетальной, а затем к неонатальной иммуносупрессии, что, в свою очередь, вызывает фатальные инфекции после вакцинации в первые месяцы жизни. Лечение рекомендуется отменить на 30-й неделе беременности, хотя и описаны случаи благополучных исходов беременности [44, 46].

Воздействие ГИБП на плод во время беременности зависит от их переноса через плаценту. Иммуноглобулин G (IgG) является единственным основным классом антител, которые транспортируются через плаценту человека. Из 4 подклассов IgG (G1—G4) наиболее эффективно транспортируется IgG1. Адалимумаб и инфликсимаб являются иммуноглобулинами IgG1. Активный транспорт ГИБП, содержащих фрагмент Fc IgG1, через плаценту зависит от плацентарного Fc-рецептора. В I триместре беременности, когда трофобласт плода еще не вырабатывает Fc-рецепторы, биологические препараты имеют ограниченную способность проникать через плаценту. Ситуация меняется во II и III триместрах. Начиная со II триместра проникновению ГИБП к плоду способствует повышенная экспрессия Fc-рецепторов трофобласта, а в III триместре этот процесс еще интенсивнее, в результате чего уровень IgG1 у новорожденных часто выше, чем у матери [44, 45, 46]. Сродство связывания неонатального Fc-рецептора с клетками плацентарного трофобласта является наиболее высоким для полных моноклональных антител, таких как инфликсимаб и адалимумаб, низким для этанерцепта и отсутствует для цертолизумаба пэгола [46, 47]. У пациенток с иммуноопосредованными заболеваниями, получавших препараты анти-TNF-α, отмечен значительно повышенный риск преждевременных родов, самопроизвольного аборта и низкой массы тела плода при рождении по сравнению с общей популяцией [47].

Ингибиторы TNF-α, по-видимому, являются наиболее безопасным вариантом лечения псориаза у беременных, и растущее количество доказательств свидетельствует об отсутствии у них тератогенности, фототоксичности и эмбриотоксичности. В этой терапевтической группе цертолизумаба пэгол, скорее всего, является наиболее безопасным из-за отсутствия или минимальной проницаемости плаценты по сравнению с другими ингибиторами TNF-α [47]. Что касается других ГИБП (в том числе препарата, блокирующего субъединицу p40 IL-12 и IL-23, а также антител к IL-17A), то рекомендуется воздержаться от их применения во время беременности [1, 6].

Обсуждение

Спектр терапевтических мероприятий по лечению псориаза у беременных довольно узок. Отсутствие возможности проводить клинические испытания препаратов у беременных ограничивает расширение терапии. Тем более что многие совершенно безвредные средства с высокой степенью эффективности еще не нашли своего отражения в клинических рекомендациях. Например, средства, содержащие 30% мочевины, которые с успехом могут при беременности заменить салициловую кислоту, обладая высоким профилем безопасности [29, 33].

Появились исследования с достаточной доказательной базой по безопасности применения у беременных некоторых видов ГИБП [47]. Однако их применение имеет массу ограничений, таких как высокая стоимость (как для государства, так и для пациента), пожизненность терапии, так как при возобновлении лечения с использованием ГИБП прежняя эффективность может достигаться с трудом из-за риска образования нейтрализующих антител [3]. Вышеизложенное требует крайне осторожного и дифференцированного подхода к применению моноклональных антител и их производных, особенно у беременных.

Заключение

Беременность и послеродовой период — особое время из-за многочисленных физиологических и гормональных изменений, происходящих в организме женщины. Несмотря на высокую распространенность псориаза, данные о влиянии беременности на течение заболевания и, наоборот, о влиянии этого заболевания на беременность ограниченны. У многих женщин во время беременности наблюдаются стабилизация или улучшение кожных симптомов псориаза, однако примерно у четверти пациенток течение псориаза может значительно усугубиться во время беременности [1, 7—10].

Для местной терапии псориаза у беременных используют преимущественно топические глюкокортикостероиды, отшелушивающие средства (наиболее безопасна мочевина), препараты цинка (пиритион цинк 0,2%), узкополосное УФВ 311 нм, применяют системные глюкокортикостероиды и циклоспорин, из биологической терапии — цертолизумаба пэгол [1, 3, 33, 41, 47].

Конфликт интересов: С.Ю. Петрова сотрудничает с компанией АО «Ретиноиды» (Балашиха, Россия)
Conflict of interest: S.Yu. Petrova cooperates with the company Retinoids JSC (Moscow region, Balashikha, Russia)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Simionescu AA, Danciu BM, Stanescu AMA. State-of-the-Art Review of Pregnancy-Related Psoriasis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(8):804. https://doi.org/10.3390/medicina57080804
2. Ромашева Ж.Ж. Гендерные особенности поведения в стрессовых ситуациях. *Научные исследования*. 2016;4(5):1-2.
Romasheva ZhZh. Gender characteristics of behavior in stressful situations. *Nauchnye issledovaniya*. 2016;4(5):1-2. (In Russ.).
3. *Клинические рекомендации. Псориаз (L40)*. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2023. Ссылка активна на 08.07.2024.
Klinicheskie rekomendatsii. *Psoriaz (L40)*. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii. (In Russ.). Accessed July 08, 2024. https://diseases.medelement.com/disease/%D0%BF%D1%81%D0%BE%D1%80%D0%B8%D0%B0%D0%B7-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D1%84-2023/17540
4. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):adv00030. https://doi.org/10.2340/00015555-3384
5. Tokuyama M, Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7488. https://doi.org/10.3390/ijms21207488
6. Owczarek W, Walecka I, Lesiak A, Czajkowski R, Reich A, Zerda I, Narbutt J. The Use of Biological Drugs in Psoriasis Patients Prior to Pregnancy, During Pregnancy and Lactation: A Review of Current Clinical Guidelines. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(6):821-830. https://doi.org/10.5114/ada.2020.102089
7. Raychaudhuri SP, Navare T, Gross J, Raychaudhuri SK. Clinical Course of Psoriasis During Pregnancy. *Int J Dermatol*. 2003;42(7):518-520. https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2003.01760.x
8. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal Effect on Psoriasis in Pregnancy and Postpartum. *Arch Dermatol*. 2005; 141(5):601-606. https://doi.org/10.1001/archderm.141.5.601
9. Boyd AS, Morris LF, Phillips CM, Menter MA. Psoriasis and Pregnancy: Hormone and Immune System Interaction. *Int J Dermatol*. 1996;35(3): 169-172. https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1996.tb01632.x
10. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Jónsson HH, Gulcher J, Stefansson K, Valdimarsson H. Distinct Clinical Differences between HLA-Cw*0602 Positive and Negative Psoriasis Patients — An Analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed Patients. *J Invest Dermatol*. 2006;126(4):740-745. https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700118
11. Zhang P, Su Y, Li S, Chen H, Wu R, Wu H. The Roles of T Cells in Psoriasis. *Front. Immunol*. 2023;14:1081256. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1081256
12. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT. Interleukin 17-producing CD4+ Effector T Cells Develop via a Lineage Distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*. 2005;6:1123-1132.
13. Cerni C, Tatra G, Bohn H. Immunosuppression by Human Placenta Lactogen (HPL) and the Pregnancy-specific beta 1-glycoprotein (SP-1). Inhibition of Mitogen-induced Lymphocyte Transformation. *Arch Gynakol*. 1977;223(1):1-7. https://doi.org/10.1007/BF00675078
14. Piccinni MP, Raghupathy R, Saito S, Szekeres-Bartho J. Cytokines, Hormones and Cellular Regulatory Mechanisms Favoring Successful Reproduction. Front Immunol. 2021;12:717808. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717808
15. Забаровская З.В. *Нарушение углеводного обмена во время беременности: монография в 2 ч*. Минск: БГМУ; 2010.
Zabarovskaya ZV. *Narushenie uglevodnogo obmena vo vremya beremennosti: monografiya v 2 ch*. Minsk: BSMU; 2010. (In Russ.).
16. Альбанова В.И., Петрова С.Ю. Особенности ведения атопического дерматита у беременных. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2023; 99(5):29-40.
Albanova VI, Petrova SYu. Features of Management of Atopic Dermatitis in Pregnant Women. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2023;99(5):29-40. (In Russ.). https://doi.org/10.25208/vdv13279
17. Ширшев С.В., Заморина С.А. Роль хорионического гонадотропина в формировании иммунологической толерантности при беременности. *Проблемы эндокринологии*. 2011;5:52-56.
Shirshev SV, Zamorina SA. The role of Chorionic Gonadotropin in the Formation of Immunological Tolerance During Pregnancy. *Problems of Endocrinology*. 2023;99(5):29-40. (In Russ.).
18. *Справочник по акушерству и гинекологии*. Под ред. Г.М. Савельевой. М.: Медицина; 1992.
Spravochnik po akusherstvu i ginekologii. Savelyeva GM, ed. M.: Meditsina; 1992. (In Russ.).
19. Osayande O, Ekpruke C. Serum Cortisol Levels in Pregnancy and Six Weeks Post-Partum. *African Scientist*. 2017;18(4):235-238.
20. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, Frew J, Gebauer K, Gupta M, Kennedy D, Marshman G, Sullivan J. Psoriasis in those Planning a Family, Pregnant or Breastfeeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol*. 2018;59:86-100. https://doi.org/10.1111/ajd.12641
21. Griffiths CE. Management of Psoriasis in Pregnancy: Time to Deliver? *Br J Dermatol*. 2010;163(2):235. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09925.x
22. Kurizky PS, Ferreira Cde C, Nogueira LS, Mota LM. Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis During Pregnancy and Breastfeeding. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3):367-375. https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153113
23. Cohen-Barak E, Nachum Z, Rozenman D, Ziv M. Pregnancy Outcomes in Women with Moderate-to-severe Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(9):1041-1047. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03917.x
24. Bröms G, Haerskjold A, Granath F, Kieler H, Pedersen L, Berglind IA. Effect of Maternal Psoriasis on Pregnancy and Birth Outcomes: A Population-based Cohort Study from Denmark and Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2018;98:728-734. https://doi.org/10.2340/00015555-2923
25. Bandoli G, Johnson DL, Jones KL, Lopez Jiminez J, Salas E, Mirrasoul N, Van Voorhees AS, Chambers CD. Potentially Modifiable Risk Factors for Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Psoriasis. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):334-339. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09899.x
26. Bobotsis R, Gulliver WP, Monaghan K, Lynde C, Fleming P. Psoriasis and Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review of Observational Studies. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):464-472. https://doi.org/10.1111/bjd.14547
27. Ferreira C, Azevedo A, Nogueira M, Torres T. Management of Psoriasis in Pregnancy - A Review of the Evidence to Date. *Drugs Context*. 2020;9:2019-11-6. PMID: 32201494; PMCID: PMC7067229. https://doi.org/10.7573/dic.2019-11-6
28. Johansen CB, Egeberg A, Jimenez-Solem E, Skov L, Thomsen SF. Psoriasis and Adverse Pregnancy Outcomes: A Nationwide Case-control Study in 491,274 Women in Denmark. *JAAD Int*. 2022;7:146-155. https://doi.org/10.1016/j.jdin.2022.03.009
29. Альбанова В.И., Калинина О.В., Петрова С.Ю. Применение мочевины для коррекции кожного барьера. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(4):67-74.
Albanova VI, Kalinina OV, Petrova SYu. The Use of Urea for Skin Barrier Correction. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022;98(4):67-74. (In Russ.). https://doi.org/10.25208/vdv1329
30. Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, Kirtschig G, Davies E, Bennett C. Safety of Topical Corticosteroids in Pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2015;26:CD007346. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007346.pub3
31. Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo B Jr, Kimball AB. National Psoriasis Foundation. Review of Treatment Options for Psoriasis in Pregnant or Lactating Women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Sept;67(3):459-477. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.07.039
32. Pan M, Heinecke G, Bernardo S, Tsui C, Levitt J. Urea: A Comprehensive Review of the Clinical Literature. *Dermatol Online J*. 2013;19(11):20392.
33. Final report of the safety assessment of Urea. *Int J Toxicol*. 2005;24(3):1-56. https://doi.org/10.1080/10915810500257097
34. Franssen ME, van der Wilt GJ, de Jong PC, Bos RP, Arnold WP. A retrospective study of the teratogenicity of dermatological coal tar products. *Acta Derm Venereol*. 1999;79(5):390-391. https://doi.org/10.1080/000155599750010373

35. Hoffman MB, Farhangian M, Feldman SR. Psoriasis during pregnancy: characteristics and important management recommendations. E*xpert Rev Clin Immunol*. 2015 June;11(6):709-720. https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.1037742

36. Альбанова В.И., Белоусова Т.А., Гузев К.С., Жучков С.А., Крутых Е.Г., Лаврик О.И., Ноздрин В.И., Ноздрин К.В., Д.В. Сапожников Д.В. *Берестин. Дёготь березовый*. М.: АО «Ретиноиды»; 2010.
Albanova VI, Belousova TA, Guzev KS, Zhuchkov SA, Krutykh EG, Lavrik OI, Nozdrin VI, Nozdrin KV. Berestin. *Dyogot' beryozovyj*. M.: Retinoids JSC; 2010. (In Russ.).

37. Альбанова В.И, Белоусова Т.А. Нафталанская нефть и ее применение в медицине. *Альманах 27. АО «Ретиноиды»*. 2007:27:29-35.
Albanova VI, Belousova TA. Naftalan Oil and its Use in Medicine. *Almanac 27. Retinoids.* 2007:27:29-35. (In Russ.).

38. Ноздрин В.И., Яцковский А.Н., Поляченко Л.Н., Волков Ю.Т., Гузев К.С., Субботин С.М., Федотов Е.В. Изучение специфических видов токсичности мази Видестим в эксперименте. *Альманах 8. АО «Ретиноиды»*. 2000:8:12-19.
Nozdrin VI, Yatskovsky AN, Polyachenko LN, Volkov YuT, Guzev KS, Subbotin SM, Fedotov EV. Study of Specific Types of Toxicity of Videstim Ointment in Experiment. *Almanac 8. Retinoids.* 2000;8:12-19. (In Russ.).

39. Бутарева М.М., Кобяцкая Е.Е., Мецгер А.В., Исраелян З.Э., Петрова С.Ю., Альбанова В.И., Ноздрин К.В. Сравнительная эффективность кремов с различной концентрацией мочевины косметической серии Урокрэм при ксерозе кожи. *Косметика и медицина*. 2023;4:30-37.
Butareva MM, Kobyatskaya EE, Metzger AV, Israelian ZE, Petrova SYu, Albanova VI, Nozdrin KV. Comparative Effectiveness of Creams with Different Urea Concentrations of the Urocrem Cosmetic Series for Skin Xerosis. *Kosmetika i meditsina*. 2023;4:30-37. (In Russ.).

40. Bangsgaard N, Rørbye C, Skov L. Treating Psoriasis During Pregnancy: Safety and Efficacy of Treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(5):389-398. https://doi.org/10.1007/s40257-015-0137-5

41. Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E, Moritz M, Keller M, Smith B, Coscia L, Armenti V. Ciclosporin use During Pregnancy. *Drug Saf*. 2013; 36(5):279-294. https://doi.org/10.1007/s40264-013-0034-x

42. Barenbrug L, Groen MT, Hoentjen F, van Drongelen J, Reek JMPAVD, Joosten I, de Jong EMGJ, van der Molen RG. Pregnancy and Neonatal Outcomes in Women with Immune Mediated Inflammatory Diseases Exposed to Anti-tumor Necrosis Factor-α During Pregnancy: A Systemic Review and Meta-analysis. *J Autoimmun*. 2021;122:102676. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102676

43. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, van Tubergen A, Shaughnessy L, Simpson J, Teil M, Helmer E, Wang M, Chakravarty EF. Lack of Placental Transfer of Certolizumab Pegol During pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, Pharmacokinetic Study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):228-233. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212196

44. Soh MC, Moretto M. The Use of Biologics for Autoimmune Rheumatic Diseases in Fertility and Pregnancy. *Obstet Med*. 2020;13(1):5-13. https://doi.org/10.1177/1753495X19841799

45. Förger F. Treatment with Biologics During Pregnancy in Patients with Rheumatic Diseases. *Reumatologia*. 2017;55(2):57-58. https://doi.org/10.5114/reum.2017.67598

46. Komaki F, Komaki Y, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Outcome of Pregnancy and Neonatal Complications with Anti-tumor Necrosis Factor-α Use in Females with Immune Mediated Diseases; A Systematic Review and Meta-analysis. *J Autoimmun*. 2017;76:38-52. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.11.004

47. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, Cooney M, Shaughnessy L, Vanderkelen M, Förger F. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(9):1399-1407. https://doi.org/10.1002/art.40508

Поступила в редакцию 08.07.2024
Received 08.07.2024
Принята к печати 22.07.2024
Accepted 22.07.2024