

Ревматоидный артрит и беременность

Кошелева Н.М., Матьянова Е.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology,
Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse,
Moscow 115522

Контакты: Надежда Михайловна Кошелева;
nadkosheleva@yandex.ru

Contact:
Nadezhda Kosheleva;
nadkosheleva@yandex.ru

Поступила 14.02.14

Ревматоидный артрит (РА) обычно начинается в том возрасте, когда вопрос материнства для многих женщин уже решен, однако он может дебютировать в детском и подростковом возрасте. Кроме того, в последние годы прослеживается тенденция планирования беременности женщинами в более зрелом возрасте, что диктует необходимость обсуждения проблемы гестации при данном заболевании. Изучение механизмов влияния беременности на развитие РА как в период гестации, так и в отдаленные сроки имеет важное теоретическое и практическое значение. Результаты таких исследований могут быть использованы при разработке новых методов лечения РА и тактики ведения больных в период беременности и лактации. В статье приведены данные литературы о фертильности при РА, влиянии беременности на активность РА и последнего на течение и исходы гестации, представлены современные воззрения на лактацию и применение оральных контрацептивов при РА. Особое внимание уделено лекарственной терапии беременных и кормящих женщин с РА: подробно рассмотрены группы антиревматических препаратов в соответствии с безопасностью или потенциальным риском их применения. Предложены терапевтический алгоритм и рекомендации по планированию беременности и наблюдению за пациентками с РА в период гестации.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; беременность; фертильность; лактация; лекарственная терапия.

Для ссылки: Кошелева НМ, Матьянова ЕВ. Ревматоидный артрит и беременность. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):589–599.

RHEUMATOID ARTHRITIS AND PREGNANCY

Kosheleva N.M., Matyanova E.V.

Rheumatoid arthritis (RA) generally starts at the age when many women have already become mothers; however, it may occur in childhood or adolescence. Furthermore, there has been recently a women's tendency to plan pregnancy for a more mature age, which necessitates a discussion about gestation in this disease. Investigation of mechanisms pregnancy can influence the development of RA both in the gestation and long-term periods is of important theoretical and practical value. The results of these investigations may be used to develop new treatments for RA and management tactics for patients during pregnancy and lactation. The paper gives the data available in the literature on fertility in RA, impact of pregnancy on its activity and that of RA on the course and outcomes of gestation, as well as current ideas on lactation and use of oral contraceptives in RA. Particular attention is given to drug therapy in pregnant and breastfeeding women with RA: groups of anti-rheumatic drugs are considered in detail in relation to the safety of or a potential risk from their use. A therapeutic algorithm and recommendations for pregnancy planning and a follow-up of patients with RA during gestation are proposed.

Key words: rheumatoid arthritis; pregnancy; fertility; lactation; drug therapy.

Reference: Kosheleva NM, Matyanova EV. Rheumatoid arthritis and pregnancy. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):589–599.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-589-599>

Ревматоидный артрит (РА) обычно начинается в том возрасте, когда вопрос материнства для многих женщин уже решен, поэтому в акушерской практике данное заболевание имеет меньшее значение, чем, например, системная красная волчанка (СКВ). Вместе с тем РА может также дебютировать в детском и подростковом возрасте; кроме того, в последние годы прослеживается тенденция планирования беременности женщинами в более зрелом возрасте, что диктует необходимость обсуждения проблемы гестации при данном заболевании и рассмотрения следующих вопросов:

- фертильность при РА;
- влияние беременности на активность заболевания;
- влияние РА на течение и исходы беременности, включая особенности развития детей, рожденных матерями с РА;
- лактация при РА;
- контрацепция у больных РА;
- лекарственная терапия на этапе планирования и в период беременности и при лактации.

Фертильность

Вопрос фертильности у больных РА сравнительно мало изучен. Считается, что РА не оказывает прямого воздействия на фертильность и репродуктивная способность у больных РА не отличается от таковой в общей популяции.

Из факторов, способных повлиять на репродуктивную функцию у больных РА, особое значение придается приему отдельных лекарственных препаратов. Сообщалось о развитии субфертильности при высокой активности заболевания и дебюте РА в детском и подростковом возрасте после длительного лечения цитотоксическими препаратами и глюкокортикоидами (ГК), способствующего возникновению ановуляторного и нерегулярного менструального цикла [1, 2].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) также могут обуславливать небольшое снижение фертильности, поскольку они препятствуют развитию фолликула и влияют на функцию ресничек фаллопиевых труб [3].

Сульфасалазин (СУЛЬФ) снижает мужскую фертильность, вызывая олигоспермию и уменьшая подвижность сперматозоидов. Эти нарушения исчезают через 3 мес после отмены препарата [4].

Метотрексат (МТ) и циклофосфамид (ЦФ) уменьшают продукцию спермы у мужчин, а у женщин ЦФ может вызывать гибель яйцеклетки. Азатиоприн (АЗА), 6-меркаптопурин и циклоспорин А (ЦсА), по-видимому, не снижают фертильность [4].

Эффект микофенолата мофетила (ММФ) изучен не достаточно.

Инфликсимаб (ИНФ), согласно доступной информации, по-видимому, не ухудшает фертильность [5].

Поскольку сопутствующая патология может оказывать влияние на репродуктивную функцию больной, нарушения фертильности можно ожидать при РА в сочетании с синдромом Шегрена (СШ) или антифосфолипидным синдромом (АФС). Так, прослежена ассоциация СШ с эндометриозом, который, в свою очередь, способен влиять на фертильность [6, 7]. Считается, что сам по себе АФС не вызывает нарушения репродуктивной функции, но развитие при данном синдроме яичникового венозного тромбоза может влиять на фертильность [8]. Вместе с тем наличие антифосфолипидных антител (аФЛ) может ассоциироваться с бесплодием, при этом точные патогенетические механизмы их действия не установлены [9, 10].

Влияние беременности на ревматоидный артрит

Беременность всегда считалась фактором, модифицирующим течение воспалительных ревматических заболеваний. Первое описание высокой частоты ремиссии РА во время беременности было дано P.S. Hench в 1935 г. [11]. В этом исследовании наблюдались 20 пациенток с РА, общее число беременностей составляло 34, при 33 из них отмечалась ремиссия. Последующие многочисленные исследования подтвердили высокую частоту ремиссии РА в период беременности и почти равную высокую вероятность его рецидива после родов.

Согласно данным M. Ostensen и соавт. [12], ретроспективные исследования, объединяющие в общем 345 беременностей, показали, что течение РА улучшается приблизительно у 75% (от 54 до 83%) больных. В шести проспективных исследованиях, включивших в общей сложности 177 беременностей, улучшение продемонстрировано приблизительно у 2/3 пациенток, и около 16% из них имели полную ремиссию РА и не нуждались ни в какой терапии в последнем триместре беременности [12]. Клиническое улучшение отмечается уже в течение I триместра беременности и сохраняется на протяжении всего гестационного периода. При этом могут уменьшаться не только признаки артрита, но и другие клинические проявления заболевания.

Отсутствия ремиссии и ухудшения течения РА в гестационном периоде можно ожидать у больных с тяжелым вариантом заболевания, с выраженными внесуставными проявлениями болезни (поражением легких, почек, сердца и др.). Попытки обнаружить предикторы, позволяющие прогнозировать течение РА во время беременности, после родов и в более отдаленные сроки, не дали желаемых результатов. Вместе с тем следует отметить, что у женщин, негативных по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), чаще наблюдалось снижение активности РА в период беременности [13]. Симптомы РА стихали у 75% женщин, нега-

тивных по АЦЦП и РФ, и только у 39% позитивных по указанным антителам. Эти данные позволяют предположить, что при появлении РФ и АЦЦП РА приобретает определенное сходство с СКВ, которая характеризуется повышенным Th2-иммунным ответом и часто обостряется в течение беременности.

С окончанием беременности, по данным как ретроспективных, так и проспективных исследований, у 90% больных в течение первых 3–4 мес наблюдается обострение РА, и в этих случаях активность болезни бывает столь же высока, как и до гестации [14]. Подобная тенденция изменения активности РА была прослежена и при последующих беременностях больной.

В последние десятилетия все больше женщин при планировании беременности в силу различных причин вынуждены идти на искусственное оплодотворение. У больных РА стимуляция овуляции, экстракорпоральное оплодотворение и связанная с ними гиперстимуляция яичников, вероятно, могут способствовать снижению активности заболевания.

В отдельных исследованиях было продемонстрировано, что РА у женщин чаще впервые проявляется себя после первой беременности и на фоне лактации [15]. В течение 6 мес после родов у этих женщин тяжелый РА развивается в 3–5 раз чаще, чем у не кормящих грудью матерей с РА [16–18]. С другой стороны, имеются данные [19–21], свидетельствующие в пользу того, что наличие беременностей, ранних родов в анамнезе и более позднее менархе уменьшают риск развития РА. Этот риск повышен у женщин, которые ранее имели неблагоприятные исходы беременности: выкидыш, прерывание беременности или мертворождение [22, 23]. Была обнаружена связь между выкидышами и тяжестью РА: женщины хотя бы с одним выкидышем имеют более выраженные повреждения суставов.

Беременность не оказывала существенного влияния на отдаленный прогноз РА, включая выраженность деструкции суставов и трудоспособность больных.

Причины протективного влияния беременности на РА активно изучаются. Улучшение течения заболевания при беременности связывают с гормональной перестройкой и изменениями иммунологического статуса больной. Ремиссию РА на фоне беременности объясняют воздействием эндогенных женских гормонов на цитокины, определяющие активность заболевания. При РА, в отличие от СКВ, которая часто обостряется на фоне гестации и характеризуется главным образом гуморальным ответом (Th2-тип), главную роль, вероятно, играет клеточный ответ (Th1-тип) [24]. Установлено, что во время беременности повышается экспрессия Th2-цитокинов, таких как интерлейкин 4 (ИЛ4) и ИЛ10. Последний, как полагают, способствует увеличению выработки антител при СКВ, но ведет к снижению активности иммунной системы при РА. В настоящее время доказано, что при беременности к тому же осуществляется иммуномодуляция в трансплацентарном барьере [14]. Причиной ремиссии РА при беременности может быть и подавление функции полиморфно-ядерных нейтрофилов синовиальной жидкости (и в меньшей степени периферической крови), опосредованное α -фетопротеином [25]. Степень улучшения при РА в течение беременности может быть прямо связана с HLA-несоответствием между матерью и плодом: чем более чужеродным для матери окажется HLA-тип плода, тем больше вероятность ремиссии заболевания при беременности. J.L. Nelson и соавт.

[26, 27] показали, что наследуемые плодом по отцу HLA-DR- и HLA-DQ-аллели, аналогичные материнским аллелям, ассоциируются с уменьшением вероятности ремиссии РА в течение беременности. Это может быть связано с HLA-DQ-индуцированной иммунной супрессией.

Точная причина феномена послеродового обострения РА неизвестна. Полагают, что это обусловлено повышением уровня пролактина и ассоциированной с ним лактацией, поскольку пролактин является провоспалительным гормоном. Имеется противоположный взгляд: окончание беременности и связанной с ней потери иммуномодулирующих гормонов может объяснять обострение и возникновение РА.

Обобщая имеющиеся данные литературы о влиянии беременности на РА, следует подчеркнуть, что ряд важных вопросов остается нерешенным. Многие из ранее проведенных исследований являются ретроспективными, основаны на анамнестических данных. В них использовались нестандартизованные методы оценки активности заболевания. Проспективных исследований мало, они нередко ограничиваются наблюдениями за небольшим числом женщин и часто основываются на единственном обследовании воспаленных суставов из-за развития ремиссии артрита на фоне беременности. Эти исследования не позволяют точно определить влияние беременности на различные параметры исхода и роль возможных предикторов увеличения или снижения активности РА. Во многих работах не учитывалось влияние терапии, ее изменения или отмены на течение РА в период беременности и после родов. А между тем беспокойство о возможной тератогенности лекарств и их попадании в организм младенца с грудным молоком матери в ряде случаев приводит к изменению терапии беременных и кормящих женщин, что может повлиять на активность РА в эти периоды. Наконец, большинство из ранее проведенных исследований не отражают современного состояния проблемы РА, не учитывают изменений его классификации и тактики лечения.

Вместе с тем изучение механизмов влияния беременности на развитие РА как в период гестации, так и в отдаленные сроки имеет важное теоретическое и практическое значение. Результаты таких исследований могут быть использованы при разработке новых методов лечения РА и тактики ведения больных в период беременности и лактации.

Влияние ревматоидного артрита на течение и исходы беременности

Беременность, протекающая без признаков активности РА, нередко оканчивается срочными родами с рождением здорового доношенного ребенка.

Материнские исходы. Причиной осложненного течения и исхода беременности может быть высокая активность РА, требующая «агрессивной» терапии, которая, в свою очередь, способна вызывать нарушения плацентации со снижением маточно-плацентарного кровотока. У беременных с активным заболеванием чаще наблюдаются преждевременные роды (до 37-й недели гестации), задержка внутриутробного развития плода, низкая масса тела новорожденного (<2500 г) и масса, не соответствующая его гестационному возрасту [28, 29]. Одно контролируемое исследование продемонстрировало небольшое повышение числа самопроизвольных аборт у женщин с РА [30]. S.D. Reed и соавт. [31], наблюдавшие 243 женщины с РА

и 2559 — без РА в период с 1987 по 2001 г., показали, что при РА повышается риск родоразрешения путем кесарева сечения, преждевременных родов и увеличения длительности пребывания в стационаре.

Неблагоприятные исходы беременности могут наблюдаться и у больных РА, серопозитивных по аФЛ, Ro/SSA- и La/SSB-антителам [32].

Использование во время беременности иммуносупрессивных препаратов может повышать риск гестационных осложнений. Например, ГК и ЦсА ассоциируются с гипертензией, сахарным диабетом, задержкой внутриутробного развития плода и низкой массой тела младенца при рождении.

В последние годы все больше женщин репродуктивного возраста применяют новые иммуносупрессивные и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), и опыт их использования постепенно накапливается. Обобщенные данные группы авторов из восьми различных центров во главе с М. Ostensen [33], которые анализировали результаты лечения 49 беременных с различными ревматическими заболеваниями, наблюдавшихся в 2006–2007 гг., позволяют заключить, что применение этих препаратов в ряде случаев сопровождается самопроизвольной потерей беременности или является основанием для ее медицинского прерывания.

Однако возможность назначения ряда медикаментов, особенно ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), на этапе планирования и в период беременности требует дальнейшего изучения.

Неонатальные исходы. При оценке влияния РА на неонатальные исходы следует подчеркнуть, что преждевременно рожденные и младенцы с низкой массой тела имеют повышенный риск перинатальной заболеваемости и смертности и больше проблем в детском возрасте [34].

Данные о влиянии пренатального введения иммуносупрессантов на иммунную систему младенцев крайне скудны. Большинство из них основано на исследованиях детей, матерям которых проводилось лечение по поводу трансплантации органов. В этих работах было показано, что применение иммуносупрессивной терапии во время беременности значительно подавляет иммунный ответ у потомства. Вместе с тем недавно опубликованные данные итальянских исследователей [35], изучавших влияние ГК, аминохинолиновых препаратов, АЗА и ЦсА, применявшихся в период беременности, на клеточный состав крови, сывороточные уровни иммуноглобулинов, субклассы IgG и субпопуляции лимфоцитов у младенцев при рождении и в течение года их жизни, демонстрируют отсутствие каких-либо значимых отличий исследуемых параметров при сравнении с контролем. Эти дети не отличались также и по реакции на вакцинацию против гепатита В и столбняка. Различия гуморального и клеточного иммунитета у беременных с РА и трансплантатами объясняются различиями иммуносупрессивной терапии: при ревматических заболеваниях обычно применяются более низкие дозы препаратов.

Исследования на экспериментальных моделях и человеке показали возможность влияния антенатального введения ГК на развитие головного мозга [36]. В частности, по данным А. Spinillo и соавт. [37], антенатальное применение дексаметазона может негативно действовать на нейropsychическое развитие детей (снижается способность к обучению, имеется дефицит вни-

мания). Данное заключение не нашло подтверждения в исследовании A. Brucato и соавт. [38], обследовавших 11 детей, матерям которых вводились высокие дозы дексаметазона (в среднем суммарно около 186,6 мг) из-за врожденной полной блокады сердца у плода. К тому же трудности обучения детей могут быть в большей степени связаны с аутоиммунными нарушениями у матерей (прежде всего с аФЛ), чем с медикаментозной терапией в течение беременности.

Представляет несомненный интерес вопрос отдаленного развития детей, матери которых больны РА. Предполагалось, что антенатальное введение дексаметазона может приводить к инсулинорезистентности у детей. Однако 30-летнее наблюдение в рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном S.R. Dalziel и соавт. [39], не выявило никаких клинических факторов кардиоваскулярного риска, а именно: избыточной массы тела, дислипидемии, повышения артериального давления, увеличения частоты развития диабета или кардиоваскулярной патологии.

Лактация при ревматоидном артрите

Данные о влиянии лактации на РА противоречивы. Полагают, что лактация повышает риск РА [13] за счет опосредованного эффекта повышенной секреции пролактина [40]. Этот риск может быть выше среди женщин, которые кормят грудью первый раз [16]. Тем не менее эти данные сомнительны, поскольку грудное вскармливание начинается непосредственно в послеродовом периоде, когда, как известно, РА обостряется [23].

Судя по результатам некоторых исследований, лактация может предотвращать развитие РА [41]. Противоречи-

вость данных затрудняет решение вопроса о возможности грудного вскармливания у больных РА и требует проведения дальнейших исследований.

Контрацепция у больных ревматоидным артритом

Считается, что оральные контрацептивы могут предупреждать развитие тяжелых форм РА. Однако K.W. Drossaers-Bakker и соавт. [42], которые в проспективном контролируемом исследовании в течение 12 лет наблюдали 132 женщины с достоверным РА до и после начала заболевания, не выявили существенного влияния оральных контрацептивов на рентгенологическую стадию поражения суставов и трудоспособность.

Лекарственная терапия у больных ревматоидным артритом при планировании и в период беременности, а также при лактации

Наличие в настоящее время множества новых базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) повышает актуальность вопроса о плодной безопасности для женщин с РА, у которых беременность наступает во время лечения этими препаратами. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA) США выделено 5 категорий (FDA-категории) безопасности применения лекарств в период беременности (табл. 1).

Как следует из табл. 1, категория лекарства определяется почти исключительно по данным исследований, проводимых на животных, и доклинических испытаний токсичности препарата. Однако исследования на животных моделях не всегда позволяют предсказать риск при беременности у человека, а результаты доклинических испытаний не могут с полной достоверностью отражать безопасность применения препарата во время беременности. Поэтому только накопление большого клинического опыта применения отдельных препаратов при гестации может представить истинную картину их безопасности.

Приводимые ниже данные отражают имеющийся в настоящее время мировой опыт лекарственной терапии беременных с ревматическими заболеваниями в целом и РА в частности (табл. 2) [43–46].

Рекомендуется планировать беременность у больных РА так, чтобы ее наступление приходилось на фазу ремиссии или низкой активности болезни, когда пациентка получает поддерживающую дозу НПВП и ГК, а также допустимые при беременности БПВП.

Препараты, допустимые к применению во время беременности

Основными препаратами, применяемыми для подавления активности РА у беременных, остаются ГК и НПВП. Возможные неблагоприятные реакции (НР) приведены в табл. 3.

Глюкокортикоиды. Прием преднизолона и других ГК недлительного действия (преднизон, метилпреднизолон) в дозе ≤ 15 мг/сут в пересчете на преднизолон относительно безопасен, не вызывает значительных осложнений у беременной и плода. ГК длительного действия (дексаметазон, бетаметазон), в отличие от преднизолона, проникают через плацентарный барьер, почти не подвергаясь разрушению, поэтому их назначение должно быть ограничено теми случаями, когда требуется создание повышен-

Таблица 1 FDA-категории лекарств, принимаемых во время беременности

Категория	Характеристика категории
A	Контролируемые исследования не показали риска для плода при приеме лекарства в течение I триместра беременности (нет доказательств риска его приема и в III триместре беременности)
B	Исследования репродуктивной функции на животных моделях не показали риска для плода, но не проводилось адекватных и хорошо контролируемых исследований на беременных женщинах
C	Исследования репродуктивной функции на животных моделях показали неблагоприятное действие на плод, но не проводилось адекватных и хорошо контролируемых исследований на людях. Потенциальная польза лекарства может оправдывать его использование у беременных женщин, несмотря на возможный риск
D	Имеется практическое доказательство риска для плода человека, основанное на данных о неблагоприятном действии в экспериментальных или маркетинговых исследованиях либо изучения на людях, но потенциальная польза лекарства может оправдать его использование у беременных женщин, несмотря на возможный риск
X	Исследования на животных моделях и человеке продемонстрировали плодные уродства, или существует несомненное доказательство риска для плода человека, основанное на данных о неблагоприятном действии в эксперименте или маркетинговом исследовании. Риск, вызванный использованием лекарства у беременных женщин, явно превосходит потенциальную пользу

ной концентрации ГК в плодной циркуляции, например при врожденной поперечной блокаде у плода [47].

Применение ГК в более высоких дозах ведет к нарастанию вероятности их отрицательного влияния на беременных. ГК могут способствовать повышению чувствительности к инфекции, развитию гестационного диабета, гипертензионного синдрома и остеопороза, преждевременному вскрытию плодного пузыря. Рекомендуется ограничиваться дозой преднизолона 20–30 мг/сут [48].

Убедительных доказательств тератогенного эффекта ГК у человека нет. Описаны случаи снижения функции коры надпочечников у новорожденного и явлений кушингоида [49].

Нестероидные противовоспалительные препараты. Поскольку все НПВП являются ингибиторами циклооксигеназы 2 (ЦОГ2), они должны быть отменены у больных с проблемами фертильности, поскольку ингибция ЦОГ2 может влиять на имплантацию эмбриона [50, 51]. Использование НПВП при зачатии или на ранних сроках беременности ассоциируется с повышенным риском самопроизвольного аборта, поэтому они исключаются в такие периоды, кроме низких доз аспирина (<160 мг/сут) у беременных с АФС.

Применение НПВП, вероятно, безопасно в конце I и во II триместре беременности, но их следует отменить в последнем триместре, так как они могут вызывать преждевременное закрытие артериального протока и подавлять родовую деятельность [45].

НПВП проникают через плаценту, но нет сообщений об их тератогенных эффектах. Повышенная частота мертворождений обнаруживалась при использовании высоких доз аспирина [52].

Аминохинолиновые препараты. Достоверного отрицательного влияния на течение беременности и плод человека нет. Имеется одно сообщение о ретино- и ототоксичности у трех детей в одной семье, у матери которых была СКВ [53]. Тем не менее данные наблюдений младенцев от беременных с РА, СКВ, АФС и другими ревматическими заболеваниями, принимавших аминохинолиновые препараты в течение гестации, позволяют предположить, что эти препараты безопасны [54].

Сульфасалазин. Исследования на животных моделях и популяционное контролируемое исследование не продемонстрировали значимого увеличения частоты врожденных пороков (расщепление губы и неба, гидроцефалия, макроцефалия, септальные желудочковые дефекты сердца и коарктация аорты) у детей, матери которых принимали СУЛЬФ при беременности [55]. Имеются лишь отдельные

Таблица 2 Клинический опыт риска беременности при приеме некоторых лекарств при РА

Препараты	FDA- категория
НПВП	B/C/D
ГК	C/D
ГХ	C
СУЛЬФ	B
АЗА/6-меркаптопурин	D
ММФ	D
ЦсА	C
МТ	X
ЦФ	D
ЛЕФ	X
Такролимус	C
ЭТЦ	B
ИНФ	B
АДА	B
ЦЗП	B
РТМ	C
Алефацепт	B
АБЦ	—*

Примечание. ГХ – гидроксихлорохин, ЛЕФ – лефлуномид, ЭТЦ – этанерцепт, АДА – адалимумаб, ЦЗП – цертолизумаб пэгол; РТМ – ритуксимаб, АБЦ – абатацепт. * – отсутствует соответствующая информация.

сообщения о повышении частоты развития врожденных пороков у детей (особенно мужского пола), родившихся у матерей с воспалительными заболеваниями костей, леченных СУЛЬФ в течение всей беременности [56, 57].

Отмечено, что препарат проникает через плаценту и существует потенциальная возможность развития ядерной желтухи у новорожденного. Полагают, что прием СУЛЬФ в дозе ≤2 г/сут в течение беременности не представляет опасности для плода.

Азатиоприн – препарат с небольшим риском опасности преждевременных родов, низкой массы тела и желтухи новорожденного и пр., может назначаться во время беременности, если необходимо контролировать активность заболевания [58, 59].

Циклоспорин А может применяться при необходимости иммуносупрессии, его тератогенность, по-видимому, низкая, но отмечаются преждевременные роды и низкая масса тела новорожденного [4]. Требуется контроль артериального давления и функции почек у беременной.

Таблица 3 Применение противовоспалительных препаратов при беременности

Класс	Препарат	FDA-категория	НР при беременности у человека
ГК	Преднизолон	C	Дву- или трехкратное увеличение риска расщеплений в полости рта. Внутритрунная задержка развития (дозозависимая). Тератогенный риск минимален
	Кортизон	D	
	Все другие	C	
НПВП	Целекоксиб	C	НПВП ассоциируются с повышенным риском самопроизвольных абортов. При назначении в I триместре – минимальный или неуставленный риск структурных дефектов, возможный повышенный риск сердечных дефектов.
	Диклофенак	C	
	Кеторолак	C	
	Пироксикам	C	
	Все другие	B	
	Все НПВП в III триместре	D	При применении на поздних сроках беременности – значимый риск преждевременного закрытия артериального протока и других осложнений

Препараты, которые отменяются при беременности

Препараты золота. Большинство практикующих врачей избегают использования солей золота в течение беременности. Эта практика основывается на описании случая расщепления неба при проведении такой терапии [4]. Больших исследований, вносящих ясность в этот вопрос, не проводилось.

Метотрексат, лефлуномид, микофенолата мофетил — лекарства, использование которых при беременности связано с высоким риском развития врожденных дефектов. Описывался плодный аминоптерин/метотрексатный синдром у потомства женщин, принимавших МТ для лечения опухоли или для прерывания беременности. Он характеризуется аномалиями развития скелета (череп и конечностей), микроцефалией, гидроцефалией. Онкологические пациенты обычно принимают МТ в более высоких дозах, чем больные РА. Имеется небольшое количество публикаций, описывающих исход беременностей при назначении небольших доз МТ. Несколько новорожденных, матери которых на ранних сроках беременности принимали низкие дозы МТ, имели проявления аминоптерин/метотрексатного синдрома, но большинство беременностей заканчивались рождением в срок здоровых младенцев [48]. Однако больные должны быть предупреждены о недопустимости приема МТ, ЛЕФ, ММФ при зачатии и беременности. Они отменяются не менее чем за 3 мес до зачатия; пациентам, получающим ЛЕФ, рекомендуется проведение процедуры отмыывания препаратом холестирамин.

Циклофосфамид, хлорамбуцил и прочие алкилирующие производные не используются в течение беременности, поскольку они приводят к плодным потерям и уродствам плода: аномалиям скелета, расщеплению неба, порокам развития центральной нервной и мочевыделительной систем [48].

Д-пеницилламин ассоциировался со случаями патологических изменений кожи и соединительной ткани у новорожденного и должен отменяться в течение беременности [60].

Ингибиторы фактора некроза опухоли α (ИНФ, ЭТЦ и АДА). Нет достаточных сведений о безопасности этих препаратов при беременности, поэтому они не рекомендуются беременным и кормящим женщинам.

Терапевтический алгоритм для беременных с РА приводится в табл. 4 [48, 61].

Применение антиревматических препаратов при грудном вскармливании

Частое обострение РА в первые 3–9 мес после родов обуславливает необходимость адекватной терапии в течение лактации. Эффективный контроль заболевания является важным для обеспечения матери возможности ухода за новорожденным. При этом важность грудного вскармливания младенцев трудно переоценить, принимая во внимание питательную и иммунологическую ценность материнского молока, а также физиологические, психологические, экономические и другие аспекты грудного вскармливания. Между тем лечение кормящих матерей сопряжено с опасностью передачи младенцу лекарственного препарата.

Исследования проникновения лекарств в грудное молоко немногочисленны и обычно основываются на однократной дозе и непродолжительной по времени терапии. В большинстве случаев влияние антиревматических лекарств на детей, находящихся на естественном вскармливании, не изучалось, и данные об отдаленных эффектах терапии на последующее развитие и поведение детей недостаточны.

Проникновение лекарства в грудное молоко и действие на ребенка

Только несвязанные фракции лекарств проникают в грудное молоко путем пассивной диффузии или с помощью носителя, достигая концентрации, сопоставимой с концентрацией в крови [62]. Концентрация лекарства в грудном молоке по отношению к концентрации в материнской плазме называется концентрационным отношением лекарства молоко—плазма. Для большинства лекарств максимальная доза, не оказывающая никакого влияния на ребенка, не известна. За небольшим исключением, исследователи произвольно определяют уровень в молоке не более 10% терапевтической дозы ребенка (или взрослой дозы, стандартизированной по массе тела, если терапевтическая доза для ребенка неизвестна) как безопасный. При этом полагают, что содержание в молоке менее 10% лекарства с широким терапевтическим индексом клинически неважно для здоровых доношенных младенцев. Однако у новорожденных и особенно недоношенных младенцев имеется повышенный риск накопления большой концентрации лекарства в плазме из-за незрелости их печеночной и почечной систем.

Таблица 4 Лечение РА в период беременности

Степень активности РА	Проявления	Лечение	Примечание
Ремиссия	Нет	Не проводится	—
Низкая	Артралгии	Парацетамол	1–4 г/сут
	Моноартрит	НПВП	НПВП отменить на 30–32-й неделе беременности
Умеренная	Олигоартрит	Преднизолон <10 мг/сут ГХ 200–400 мг/сут	
	Полиартрит	Преднизолон 10–20 мг/сут ГХ СУЛЬФ	≤2 г/сут + фолиевая кислота
Высокая	Полиартрит	Преднизолон 20–60 мг/сут	
	с внесуставными проявлениями	СУЛЬФ Ингибиторы ФНО α	Ингибитор ФНО α назначается только в случаях неэффективности другой терапии. Препарат отменить на 30-й неделе гестации. Отсрочить вакцинацию новорожденного?

Рекомендации Американской академии педиатров (ААР, 2001 г.) и данные о применении лекарств во время лактации приведены в табл. 5 и 6 [62].

Лекарства, назначение которых в период лактации считается безопасным

При послеродовом обострении кормящим матерям могут быть назначены ГК, НПВП, парацетамол. При необходимости иммуносупрессии используются аминохинолиновые препараты и СУЛЬФ.

Глюкокортикоиды. Секреция преднизолона в грудное молоко изучалась во многих исследованиях. Пик содержания препарата в молоке отмечается через 2 ч после приема преднизолона с быстрым последующим падением [63]. В зависимости от материнской дозы пиковые уровни варьируют от 106 до 317 мкг/л, и соотношение молоко—плазма колеблется от 0,1 (при дозе преднизолона 20 мг) до 0,2 (при дозе 30 мг). Поскольку дети получают менее 0,1% общей материнской дозы преднизолона, составляющей менее 10% эндогенной продукции кортизола у младенца, никаких НР не ожидается, даже при высокой дозе препарата у матери. Это подтверждено в ряде исследований, в частности, в одном наблюдении два младенца, вскормленных матерью, получавшей 10 мг/сут преднизолона, имели нормальные показатели крови, у них не было никаких инфекционных осложнений и нарушений роста [64]. Таким образом, небольшое количество секретируемого ГК в грудном молоке, по-видимому, не оказывает неблагоприятного влияния на детей, находящихся на грудном вскармливании. Нет данных о применении дексаметазона и бетаметазона у лактирующих женщин.

Нестероидные противовоспалительные препараты. Только малое количество НПВП обнаруживается в молоке; в частности, сообщалось о низком содержании в молоке индометацина, напроксена, ибупрофена, пироксикама, диклофенака, кеторола, целекоксиба и парацетамола [62]. Препараты с длительным периодом полувыведения, такие как пироксикам, не рекомендуются при лактации. Тем не менее большинство НПВП совместимы с грудным вскармливанием. Для уменьшения числа воз-

можных НР следует принимать НПВП во время или сразу после кормления грудью. Часто предпочтение отдается ибупрофену из-за его экстремально низких концентраций в молоке, короткого периода полувыведения, допустимого использования препарата у младенцев в дозах, значительно превышающих его содержание в грудном молоке.

Аминохинолиновые препараты. ГХ имеет период полувыведения 18–30 дней и может быть обнаружен в сыворотке в течение 50 дней после прекращения приема препарата [65]. Проникновение ГХ в грудное молоко было исследовано у 4 женщин, получавших его по 200–400 мг/сут [66, 67]. В одном случае исследование проводилось через несколько дней после начала терапии, в трех других — после длительного лечения. Концентрация лекарства достигала максимума через 2 ч после приема и снижалась через 9 ч. Концентрация ГХ при длительном лечении у всех трех больных была около 1 мг/л, при этом дети получают в сутки около 0,06–0,2 мг/кг или приблизительно 2% материнской скорректированной по массе тела дозы.

Действие ежедневного приема ГХ кормящей матерью было изучено у 19 детей, находящихся на грудном вскармливании в течение 4 нед — 30 мес [68, 69]. Никакой ретинопатии, двигательных нарушений и изменений роста в течение 12 мес наблюдения не было выявлено. Это позволило заключить, что польза грудного вскармливания перевешивает риск, связанный с наличием небольших доз ГХ в молоке, несмотря на медленное выведение препарата и возможный кумулятивный эффект.

Сульфасалазин. Препарат является комбинацией сульфамида и 5-аминосалициловой кислоты. Сульфамидин метаболизируется до ацетилатного и глюкоронидатного метаболитов и определяет большинство неблагоприятных реакций СУЛЬФ.

У 26 женщин, получавших 1,0–2,6 г/сут СУЛЬФ, он либо не обнаруживался в молоке, либо имелся в незначительном количестве; 5-аминосалициловая кислота присутствовала в молоке, а концентрация сульфамида составляла около 40–50% материнской сывороточной концентрации [70, 71]. У 8 грудных младенцев СУЛЬФ отсутство-

Таблица 5 Использование НПВП в течение лактации

Лекарство (число исследований)	Число лактирующих матерей в соответствующих исследованиях	Число обследованных детей	Количество препарата, проглоченного ребенком	НР у младенца
Индометацин (три исследования)	15+8+1	7+1	0,3–0,5% материнской массозависимой дозы; 3% терапевтической дозы младенца	Один ребенок с эпилептическим припадком
Напроксен (одно исследование)	1	1	2–3% материнской массозависимой дозы	Один ребенок с анемией и кровотечением
Ибупрофен (два исследования)	12+1	23	0,01% материнской массозависимой дозы; 0,06% терапевтической дозы младенца	Никаких
Пироксикам (два исследования)	2+4	1+4	3,5–6,3% материнской массозависимой дозы	«
Диклофенак (11 исследований)	1	0	1% терапевтической дозы младенца	Нет информации
Кеторолак (одно исследование)	10	0	0,2% материнской массозависимой дозы	« «
Целекоксиб (два исследования)	5+6	2	0,2–0,3% материнской массозависимой дозы	Никаких
Парацетамол (три исследования)	4	6+1	1–2% материнской массозависимой дозы; <5% терапевтической дозы младенца	Один ребенок с сыпью

Таблица 6 Лекарства с недостаточными данными относительно их безопасности при лактации

Лекарство	Попадание в грудное молоко	Эффект на младенца
МТ (одно исследование, одна исследованная пациентка)	После оральной дозы 22,5 мг пиковые уровни в молоке 2,3–2,7 мг/л	Нет данных. Доза, проглоченная ребенком, 0,02% массозависимой дозы матери
ЭТЦ (одно исследование, одна исследованная пациентка)	При дозе 25 мг дважды в неделю пиковые уровни в молоке 50–75 мкг/л	Нет данных. Доза, проглоченная ребенком, 0,05–0,1 мг/кг массы тела (т. е. <10% терапевтической дозы младенца)
ИНФ (три исследования)	Трансплацентарный пассаж доказан. В двух исследованиях не установлено наличие препарата в молоке, в одном исследовании установлен максимальный пиковый уровень в молоке 473 нг/мл	Нет данных
ЛЕФ	Нет данных	« «

Примечание. Рекомендовано отменять все перечисленные в таблице лекарства в период лактации из-за недостаточности данных об их безопасности.

вал или определялся в сыворотке в очень низкой концентрации, а содержание сульфопиридина у 5 детей колебалось от 1,0 до 4,8 мг/л [72]. В другом исследовании определяли содержание метаболитов лекарства в грудном молоке у женщин, получавших более 2 мес 2 г/сут СУЛЬФ [73]. Были собраны и проанализированы образцы материнского молока и мочи младенцев. В молоке присутствовали сульфопиридин и его метаболиты, но не СУЛЬФ, общие уровни колебались от 3,2 до 13,0 мг/л, соотношение молоко—плазма для сульфопиридина составляло 0,60–0,63. Сульфопиридин и его метаболиты выявлялись в отдельных образцах мочи детей в количестве 3–4 мкг/мл, эквивалентном 24-часовой экскреции 1,2–1,6 мг (30–40% общей дозы в молоке).

Имеется описание трехмесячного здорового младенца, получавшего исключительно грудное молоко от матери, принимавшей СУЛЬФ. У ребенка развилась диарея с кровью [73]. Сообщалось также, что 5-аминосалициловая кислота вызывает диарею у грудных младенцев [74].

Таким образом, хотя СУЛЬФ совместим с грудным кормлением, необходимо соблюдать осторожность у новорожденных и детей с гипербилирубинемией, показан мониторинг грудных детей для выявления НР.

Лекарства с потенциальным, но недоказанным риском для грудного вскармливания

Терапия МТ, АЗА и ЦсА в течение грудного вскармливания проблематична из-за существующего риска иммуносупрессии, ухудшения вакцинального ответа, задержки роста и канцерогенеза у детей. Однако доказательных исследований в настоящее время нет, поэтому, если женщина принимает решение о кормлении ребенка грудью, она должна быть информирована о возможных осложнениях, дети требуют наблюдения.

Метотрексат при РА назначается один раз в неделю. Терапевтическая детская доза составляет 10–15 мг/м². Выделение МТ с молоком исследовалось у одной женщины, пиковый уровень после приема 22,5 мг препарата внутрь достигался через 10 ч с соотношением молоко—плазма 0,08 и максимальной концентрацией в молоке 0,26 мкг на 100 мл [75]. Значение этой дозы для кормления детей не известно. Экскреция полиглутаматных метаболитов МТ не изучалась.

Азатиоприн и его главное производное 6-меркаптопурин метаболизируются до 6-метилмеркаптопурина, тиогуанина и 6-тиогуанан нуклеотидов, которые подавляют синтез пуринов.

Уровни 6-меркаптопурина исследовались в грудном молоке пяти больных, принимавших АЗА после пересадки почки [64, 76]. 6-меркаптопурин не обнаружился в грудном молоке трех женщин, тем не менее у двух женщин пик его уровня в молоке наблюдался через 2 и 8 ч после оральной дозы, что составило около 0,1% материнской скорректированной по массе тела дозы. Сывороточные уровни у младенцев не измерялись. В другом исследовании определяли активные метаболиты АЗА у четырех матерей с детьми [77]. Терапевтические уровни 6-тиогуанина и 6-метилмеркаптопурина выявлялись в крови матерей, но в крови детей никакие активные метаболиты препарата не обнаружены. Матери и их дети не имели никаких мутаций в гене, кодирующем белковую тиопуринметилтрансферазу, определяющую уровень цитотоксических метаболитов 6-тиогуанина. Исследование 17 детей от матерей — аллогraftных реципиентов, длительно получавших АЗА 50–100 мг/сут и кормящих грудью в течение 6–24 мес, не выявило никаких НР у детей. Терапия АЗА часто комбинировалась с приемом метилпреднизолона или ЦсА. Дети имели нормальные скорость роста, психомоторное развитие и показатели крови, частота инфекций у них не повышалась [64, 76–78].

Циклоспорин А. Данные по этому препарату противоречивы. У 11 матерей, получавших 250–600 мг/сут ЦсА, содержание препарата в молоке колебалось от 36 до 418 мкг/л и не определялось в сыворотке младенцев [79–82]. В другой серии из 5 матерей с детьми индивидуальные средние уровни ЦсА в молоке варьировали от 98 до 564 мкг/л [80]. Три ребенка получали при этом в сутки 0,01–0,08 мг/кг ЦсА (в среднем 0,05 мг/кг, что составляет около 1% терапевтической дозы). При обследовании небольших групп младенцев, вскормленных матерями, получавшими ЦсА от нескольких дней до 2 лет, нередко в комбинации с АЗА и ГК, НР не отмечались [80, 82].

Ингибиторы фактора некроза опухоли α. Опубликованных данных о действии препаратов этой группы на младенцев, вскармливаемых грудью, нет. В нескольких исследованиях изучалось проникновение этих лекарств в молоко. Минимальные количества ЭТЦ определялись в молоке лактирующей, но не кормящей матери [83]. ИНФ не обнаружился в грудном молоке двух лактирующих матерей с болезнью Крона после введения 5 и 10 мг/кг препарата [84]. У матери с РА, получавшей ИНФ в течение 4 мес после родов, лекарство определялось в молоке, его уровень повышался после второй инфузии [85]. Интересно, что сывороточная концентрация ИНФ у матери, получавшей

препарат 5 раз в течение беременности с последней дозой за 2 нед до родов, была эквивалентна обнаруженной у ее младенца через 6 нед после родов. Концентрация препарата у ребенка постепенно снижалась, несмотря на грудное вскармливание [86].

Необходимы дальнейшие исследования для определения совместимости материнской терапии ингибиторами ФНО α с грудным вскармливанием.

Ведение беременных с ревматоидным артритом

Обобщая данные исследований по ведению беременных женщин и кормящих матерей, можно сформулировать следующие рекомендации:

1. Наступление и вынашивание беременности у больных РА могут быть рекомендованы при клинической ремиссии или низкой активности болезни.

2. Диспансерное наблюдение предусматривает осмотр беременной с РА не реже одного раза в триместр и после родоразрешения (более часто — при активном заболевании); выделение в группу повышенного риска женщин, страдающих сопутствующим СШ и АФС.

3. При наличии у пациенток высокопозитивных уровней Ro/SSA- и/или La/SSB-антител показано динамическое ультразвуковое исследование плода с контролем числа сердечных сокращений и маточно-плацентарного кровотока, что позволяет выявлять нарушения сердечной деятельности плода и назначать лекарственную терапию, которая может предупредить их прогрессирование, а также определять показания досрочного родоразрешения.

4. Наличие АФС или отдельных его симптомов у больных РА требует проведения повторных исследований на аФЛ (как на антикардиолипиновые антитела, так и на

антитела к β 2-гликопротеину I и волчаночный антикоагулянт) на этапе планирования и во время беременности с целью своевременной коррекции терапии.

5. При обострении заболевания терапия усиливается до адекватной степени активности РА, по показаниям больная госпитализируется. При назначении лекарственной терапии беременной соблюдают основной принцип: спектр применяемых препаратов и их дозировка должны быть необходимыми и достаточными для: а) подавления активности заболевания и обеспечения успешного развития беременности, течения родов и послеродового периода и б) минимального действия на эмбрион, плод и новорожденного.

6. Вопрос о способе родоразрешения и прерывании беременности, как и возможности грудного вскармливания младенца, решается индивидуально. Показанием для проведения кесарева сечения у больных РА может быть поражение тазобедренных и коленных суставов с выраженным нарушением их функций.

7. Наблюдение беременных должно осуществляться совместно ревматологом, акушером-гинекологом и неонатологом.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Costa M, Colia D. Treating infertility in autoimmune patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 3:iii38–41.
- Huong DL, Amoura Z, Duhaut P, et al. Risk of failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol*. 2002;29:2571–6.
- Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? *Drug Saf*. 2002;25:545–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-200225080-00001>.
- Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med*. 2000;160:610–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.5.610>.
- Skomsvoll JF, Wallenius M, Koksvik HS, et al. Drug insight: anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(3):156–64. DOI: 10.1038/ncprheum0426.
- Haga HJ, Gjesdal CG, Irgens LM, Ostensen M. Reproduction and gynaecological manifestations in women with primary Sjogren's syndrome: a case-control study. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(1):45–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740510017959>.
- Takaya M, Ichikawa Y, Shimizu H, et al. Sjogren's syndrome and pregnancy. *Tokai J Exp Clin Med*. 1991 Jul;16(2):83–8.
- Andre M, Delevaux I, Amoura Z, et al. Ovarian vein thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004 Jan;50(1):183–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11435>.
- Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, et al. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2000 Mar;43(3):550–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3<550::AID-ANR10>3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3<550::AID-ANR10>3.0.CO;2-Y).
- Buckingham KL, Stone PR, Smith JF, Chamley LW. Antiphospholipid antibodies in serum and follicular fluid: is there a correlation with IVF implantation failure? *Hum Reprod*. 2006 Mar;21(3):728–34. Epub 2005 Oct 27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dei369>.
- Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis and intermittent hydrarthrosis. *Mayo Clin Proc*. 1935;13:161–7.
- Ostensen M, Fuhrer L, Mathieu R, et al. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis*. 2004 Oct;63(10):1212–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.016881>.
- De Man YA, Bakker-Jonges LE, Goorbergh CM, et al. 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. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):420–3. DOI: 10.1136/ard.2008.104331.
- Hazes JMW, Coulie PG, Geenen V, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):1955–68. DOI: 10.1093/rheumatology/ker302. Epub 2011 Sep 2. Review.
- Brennan P, Silman A. Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994 Jun;37(6):808–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780370605>.

16. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman A. Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 May;43(5):1010–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200005\)43:5<1010::AID-ANR8>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200005)43:5<1010::AID-ANR8>3.0.CO;2-O).
17. Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Nov;46(11):1634–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem156>. Epub 2007 Jul 10.
18. Iijima T, Tada H, Hidaka Y, et al. Prediction of postpartum onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1998 Aug;57(8):460–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.57.8.460>.
19. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? *Arthritis Rheum.* 1999 Jun;42(6):1219–27. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199906\)42:6<1219::AID-ANR19>3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199906)42:6<1219::AID-ANR19>3.0.CO;2-G).
20. Perselin RH. The effect of pregnancy on rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis.* 1976–1977;27(9):922–7.
21. Deighton CM, Sykes H, Walder DJ. Rheumatoid arthritis, HLA identity, and age at menarche. *Ann Rheum Dis.* 1993 May;52(5):322–6.
22. Silman AJ. Parity status and the development of rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28(3–4):228–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.1992.tb00799.x>.
23. Silman AJ, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992 Feb;35(2):152–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780350205>.
24. Munoz-Valle JF, Vazquez-Del MM, Garcia-Iglesias T, et al. T(H)1/T(H)2 cytokine profile, metalloprotease-9 activity and hormonal status in pregnant rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *Clin Exp Immunol.* 2003 Feb;131(2):377–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2249.2003.02059.x>.
25. Belcher C, Doherty M, Crouch SPM. Synovial fluid neutrophil function in RA: the effect of pregnancy associated proteins. *Ann Rheum Dis.* 2002 Apr;61(4):379–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.4.379>.
26. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, et al. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1993 Aug 12;329(7):466–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199308123290704>.
27. Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997 Feb;23(1):195–212. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-857X\(05\)70323-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-857X(05)70323-9).
28. Lin HC, Chen SF, Chen YH. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):715–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.105262>.
29. Norgaard M, Larsson H, Pedersen I, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. *J Intern Med.* 2010;268(4):329–37. DOI: [10.1111/j.1365-2796.2010.02239.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02239.x).
30. Kaplan D, Diamond H. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1965;8:286. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00003081-196506000-00004>.
31. Reed SD, Vollan TA, Svec MA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State. *Matern Child Health J.* 2006 Jul;10(4):361–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10995-006-0073-3>.
32. Ateka-Barrutia O, Nelson-Piercy C. Management of rheumatologic diseases in pregnancy. *Int J Clin Rheumatol.* 2012;7(5):541–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/ijr.12.54>.
33. Ostensen M, Lockshin M, Doria A, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jun;47 Suppl 3:iii28–31. DOI: [10.1093/rheumatology/ken168](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken168).
34. Bowden AP, Barrett JH, Fallow W, Silman AJ. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight. *J Rheumatol.* 2001 Feb;28(2):355–9.
35. Motta M, Tincani A, Meroni PL, Cimaz R. Follow-up children exposed antenatally to immunosuppressive drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jun;47 Suppl 3:iii32–34. DOI: [10/rheumatology/ken149](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken149).
36. Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *Pediatr Res.* 2000 Mar;47(30):291–300.
37. Spinillo A, Viazzi F, Colleoni R, et al. Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jul;191(1):217–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2003.12.023>.
38. Brucato A, Astori MG, Cimaz R, et al. Normal neuropsychological development of children with congenital complete heart block exposed or not in utero to high dose dexamethasone. *Ann Rheum Dis.* 2006 Nov;65(11):1422–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.049866>. Epub 2006 Feb 27.
39. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, et al. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9474):1856–62. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66617-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66617-2).
40. Chikanza IC, Petrou P, Chrousos G, et al. Excessive and dysregulated secretion of prolactin in rheumatoid arthritis: immunopathogenetic and therapeutic implications. *Br J Rheumatol.* 1993 Jun;32(6):445–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/32.6.445>.
41. Brun JG, Nilssen S, Kvale G. Breast feeding, other reproductive factors and rheumatoid arthritis: A prospective study. *Br J Rheumatol.* 1995 Jun;34(6):542–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/34.6.542>.
42. Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, van Zeven D, et al. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002 May;61(5):405–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.5.405>.
43. 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 Res Ther.* 2006;8(4):225–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1977>.
44. Lockshin MD. Treating rheumatic diseases in pregnancy: dos and don'ts. *Ann Rheum Dis.* 2006 Nov;65 Suppl 3:iii58–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.058420>.
45. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):209. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1957>. Epub 2006 May 11.
46. Кошелева НМ. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и беременность. В кн.: Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Е.Л. Насонова. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 467–75. [Kosheleva NM. Therapy by genetically engineered biological preparations and pregnancy. In: *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 467–75.]
47. Gordon PA. Congenital heart block: clinical features and therapeutic approaches. *Lupus.* 2007;16:642–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307079041>.
48. Mitchell K, Clowse ME. The management of rheumatic diseases in pregnancy. *Scand J Rheumatol.* 2010 Mar;39(2):99–108. DOI: [10.3109/03009740903449313](http://dx.doi.org/10.3109/03009740903449313).
49. Cote CJ, Meuwissen HJ, Pickering RJ. Effects on the neonate of prednisone and azathioprine administered to the mother during pregnancy. *J Pediatr.* 1974;85:324–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(74\)80109-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(74)80109-5).

50. Mendonca LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hughes GRV. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:880–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.8.880>.
51. Uhler ML, Hsu JW, Fisher SG, Zunaman MJ. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2001;76:957–61. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02829-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02829-1)
52. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure of nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2001;327:368–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7411.368>.
53. Levy M, Buskula D, Gladmann DD, et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to chloroquine. *Am J Perinatol*. 1991 May;8(3):174–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-999371>.
54. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3207–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11304>.
55. Rahimi R, Nikfar S, Resaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a metaanalysis. *Reprod Toxicol*. 2008;25:271–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.11.010>.
56. Hoo JJ, Hadro TA, Von Behren P. Possible teratogenicity of sulfasalazine. *N Engl J Med*. 1988 Apr;318(17):1128. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198804283181713>.
57. Craxi A, Pagliarello F. Possible embryotoxicity of sulfasalazine. *Arch Intern Med*. 1980 Dec;140(12):1674. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1980.00330230120030>.
58. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breastfeeding. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 May;16(5):881–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21154>.
59. Elliott AB, Chakravarty EF. Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases. *Women's Health*. 2010;6(3):431–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/whe.10.24>.
60. Roubenoff R, Hoyt J, Petry M, et al. Effects of anti-inflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. *Semin Arthritis Rheum*. 1988 Nov;18(2):88–110. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172\(88\)90002-9](http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172(88)90002-9).
61. Ostensen M. Current recommendations in the use of biologics for the treatment of rheumatic diseases in pregnant patients. *Int J Clin Rheumatol*. 2011;6:597–600. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/ijr.11.49>.
62. Ostensen M., Motta M. Therapy insight: the use of antirheumatic drugs during nursing. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Jul;3(7):400–6.
63. McKenzie SA, Selley JA, Agnew JE. Secretion of prednisolone into breast milk. *Arch Dis Child*. 1975;50(11):894–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.50.11.894>.
64. Grekas DM, Vasilou SS, Lazarides A.N. Immunosuppressive therapy and breast-feeding after renal transplantation. *Nephron*. 1984;37(1):68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000183213>.
65. Tett SE, Cutler DJ, Day RO, Brown KF. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1989 Jun;27(6):771–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.1989.tb03439.x>.
66. Ostensen M, Brown ND, Chang PK, Aarbakke J. Hydroxychloroquine in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol*. 1985;28(3):357. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00543338>.
67. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G, et al. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr;46(4):1123–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10150>.
68. Cimaz R, Brucato A, Meregalli E, et al. Electroretinograms of children born to mothers treated with hydroxychloroquine during pregnancy and breast-feeding: comment on the article by Costedoat-Chalumeau et al. *Arthritis Rheum*. 2004 Sep;50(9):3056–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20648>.
69. Motta M, Tincani A, Faden D, et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol*. 2005 Feb;25(2):86–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211208>.
70. Järnerot G, Into-Malmberg MB. Sulphasalazine treatment during breast feeding. *Scand J Gastroenterol*. 1979;14(7):869–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/00365527909181418>.
71. Ambrosius Christensen L, Rasmussen SN, Hansen SH, et al. Sulphasalazine and metabolites in fetal and maternal body fluids with special reference to 5-aminosalicylic acid. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1987;66(5):433–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/00016348709022049>.
72. Esbjö omer E, Järnerot G, Wrane L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. *Acta Paediatr Scand*. 1987 Jan;76(1):137–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1987.tb10430.x>.
73. Branski D, Ktrem E, Gross-Kieselstein E, et al. Bloody diarrhea – a possible complication of sulphasalazine transferred through human breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986 Mar-Apr;5(2):316–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005176-198605020-00028>.
74. Nells GF. Diarrhoea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk. *Lancet*. 1989;1:383. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)91754-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91754-6).
75. Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, Vogel CL. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol*. 1972 Apr;112(7):978–80.
76. Coulam CB, Moyer TP, Jiang NS, Zinke H. Breast-feeding after renal transplantation. *Transplant Proc*. 1982 Sep;14(3):605–9.
77. Moretti ME, Verjee Z, Ito S, Koren G. Breast-feeding during maternal use of azathioprine. *Ann Pharmacother*. 2006 Dec;40(12):2269–72. Epub 2006 Nov 28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1H152>.
78. Gardiner SJ, Gearry RB, Roberts RL, et al. Exposure to thiopurine drugs through breast milk is low based on metabolite concentrations in mother-infant pairs. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Oct;62(4):453–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02639.x>.
79. Nyberg G, Haljamä e U, Frisette-Fich C, et al. Breast-feeding during treatment with cyclosporine. *Transplantation*. 1998 Jan;65(2):253–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199801270-00019>.
80. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation*. 2003 Jun;75(12):2144–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000066352.86763.D0>.
81. Munoz-Flores-Thiagarajan KD, Eastelig T, Davis C, Bond EF. Breast-feeding by a cyclosporine-treated mother. *Obstet Gynecol*. 2001 May;97(5 Pt 2):816–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(01\)01122-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(01)01122-X).
82. Thiru Y, Bateman DN, Coulthard MG. Successful breast feeding while mother was taking cyclosporine. *BMJ*. 1997 Aug;315(7106):463. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.315.7106.463>.
83. Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol*. 2004 May;31(5):1017–8.
84. Peltler M, James D. Infliximab levels in breast-milk of a nursing Crohn's patient [abstract]. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:S312. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9270\(01\)03768-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9270(01)03768-6).
85. Förger F. Infliximab in breast milk [abstract]. *Lupus*. 2004;13:753.
86. Vasilias EA, Church JA, Silverman N, et al. Evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Gastroenterol Hepatol*. 2006 Oct;4(10):1255–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.07.018>.