

# Рекомендации EULAR 2024 года по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации, комментарии к ним

Н.М. Кошелева<sup>1</sup>, Т.М. Решетняк<sup>1,2</sup>, Н.И. Клименченко<sup>3</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1  
<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Академика Опарина, 4

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1  
<sup>3</sup>National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

В статье представлена обновленная в 2024 г. версия рекомендаций по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации, разработанных Европейским альянсом ревматологических ассоциаций, и комментарии к ним.

**Ключевые слова:** клинические рекомендации, противоревматические препараты, репродукция, беременность, лактация

**Для цитирования:** Кошелева НМ, Решетняк ТМ, Клименченко НИ, Насонов ЕЛ. Рекомендации EULAR 2024 года по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации, комментарии к ним. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(6):576–591.

## EULAR 2024 RECOMMENDATIONS ON THE USE OF ANTIRHEUMATIC DRUGS IN REPRODUCTION, PREGNANCY AND LACTATION AND COMMENTS ON THEM

Nadezhda M. Kosheleva<sup>1</sup>, Tatiana M. Reshetnyak<sup>1,2</sup>, Natalia I. Klimchenko<sup>3</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1</sup>

The article presents an updated version of the recommendations on the use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy and lactation developed by the European Alliance of Rheumatology Associations in 2024 and commenting on them.

**Key words:** clinical recommendations, antirheumatic drugs, reproduction, pregnancy, lactation

**For citation:** Kosheleva NM, Reshetnyak TM, Klimchenko NI, Nasonov EL. EULAR 2024 recommendations on the use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy and lactation and comments on them. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(6):576–591 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-576-591

Поражение при большинстве ревматических заболеваний (РЗ) пациентов молодого возраста определило давний интерес к проблеме беременности у данного контингента больных, обусловив создание нового направления развития ревматологической науки — репродуктивной ревматологии, предметом изучения которой является репродуктивное здоровье у больных РЗ. Изучение вопросов взаимного влияния РЗ и беременности, воздействия фармакотерапии на реализацию репродуктивного потенциала у женщин и мужчин с РЗ, здоровья их потомства наряду с успехами современной ревматологии в диагностике и лечении РЗ демонстрирует возможность у абсолютного большинства женщин с РЗ спланировать беременность, успешно ее выносить и родить здорового ребенка.

Однако ведение больных РЗ репродуктивного возраста на этапах планирования и вынашивания беременности, а также при грудном вскармливании младенца остается сложной задачей. Курируя больных на каждом из этапов перигравидарного периода, врач-ревматолог сталкивается с необходимостью назначения лекарственной терапии. При этом выбор лекарственных препара-

тов и их дозировок определяется безопасностью медикаментов в отношении сохранения фертильности, нормального развития беременности, эмбриона/плода, течения родов, здоровья новорожденного.

До настоящего времени в Российской Федерации в реальной клинической практике врач-ревматолог, принимая решение о лекарственной терапии больных РЗ в период планирования и вынашивания беременности руководствовался клиническими рекомендациями (КР) Ассоциации ревматологов России, опубликованными в 2017 г. [1]. В них обобщены отечественный и зарубежный опыт и существующие международные КР по данному вопросу [2–4]. Рекомендации Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) по использованию противоревматических препаратов до беременности, во время беременности и лактации, опубликованные в 2016 г. [2], были одним из первых ориентиров по ведению больных РЗ в эти периоды их жизни.

Между тем современные подходы к лечению больных РЗ эволюционировали в сторону концепции «лечение до достижения цели», устраняя негативное влияние

named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Академика Опарина, 4

**Контакты:** Кошелева Надежда Михайловна, nadkosheleva@yandex.ru  
**Contacts:** Nadezhda Kosheleva, nadkosheleva@yandex.ru

Поступила 05.09.2025  
Принята 10.10.2025

активного заболевания на фертильность и исходы беременности [5] и создавая наиболее благоприятные условия для образования семьи и рождения ребенка. Кроме того, появились новые данные о противоревматических препаратах в контексте беременности и грудного вскармливания, а также репродуктивного здоровья мужчин. Учитывая эти важные достижения, потребовалось обновление существующих рекомендаций версии 2016 г.

В феврале 2025 г. были опубликованы обновленные КР EULAR [6]. Они разрабатывались в соответствии со стандартизированными операционными процедурами EULAR. Международная целевая группа определила вопросы для систематического обзора литературы, после чего были сформулированы обновленные утверждения. Консенсус по каждому основному принципу и рекомендации достигался при условии голосования за их утверждение более 75% членов экспертной группы. К каждому утверждению (принципу и рекомендации) был применен заранее определенный процесс голосования с последующим подсчетом уровня согласия (LoA, level of agreement) и процента членов экспертной комиссии с LoA $\geq$ 8. Для каждого лекарственного препарата были назначены уровень доказательств (LoE, level of evidence) и степень рекомендации (GoR, grade of recommendation) в соответствии с классификацией Оксфордского центра доказательной медицины [7, 8], а также учитывался LoE рекомендаций EULAR 2016 г. [2].

Окончательный вариант КР был одобрен всеми членами целевой группы и Исполнительным комитетом EULAR.

Работа над рекомендациями проводилась в течение 2 лет (2022–2024 гг.) при участии 27 специалистов целевой группы из 13 стран-членов многопрофильной команды: 13 ревматологов, 1 терапевт, 1 гастроэнте-

ролог, 2 акушера, 2 специалиста по тератологии, 1 фармацевт, 2 методиста и 1 специалист в области здравоохранения и регулирующих организаций, 2 представителя развивающейся сети EMEUNET (the Emerging EULAR Network – сеть молодых врачей и исследователей в области ревматологии) и 2 представителя пациентов.

Итогом работы явились формулировка 5 основополагающих принципов и 12 рекомендаций по использованию противоревматических препаратов до и во время беременности, в период лактации и у пациентов мужского пола. Кроме того, была создана программа дальнейших исследований вопросов безопасной фармакотерапии в репродуктивной ревматологии.

### Основополагающие принципы

Пять основных принципов по использованию противоревматических препаратов до и во время беременности, в период лактации и у пациентов мужского пола отражают надлежащую клиническую практику и ключевые аспекты консультирования пациентов с РЗ, планирующих создание семьи и рождение ребенка (табл. 1).

В представленной редакции КР EULAR по сравнению с 2016 г. был добавлен новый принцип «D», а другие положения были пересмотрены и отредактированы.

Все принципы имели высокий уровень согласия экспертов (LoA от 9,85 до 10,0 со 100%-й оценкой >8 баллов; табл. 1). При этом при 100%-м согласии членов целевой группы о необходимости раннего и регулярного консультирования больных РЗ по вопросам репродуктивного здоровья и необходимости коррективы терапии в связи с беременностью (принцип «A») наибольшего обсуждения в достижении согласия потребовали положений

**Таблица 1.** Обновленные основополагающие принципы по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации

Основополагающие принципы	Уровень согласия*	
	M $\pm$ SD	% с оценками $\geq$ 8
<b>A.</b> Всем пациентам, женщинам и мужчинам, следует предлагать раннее и регулярное консультирование по вопросам репродуктивного здоровья и необходимости коррективы терапии в связи с беременностью.	10 $\pm$ 0	100
<b>B.</b> Лечение пациентов с ревматическими заболеваниями до, во время и после беременности должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности заболевания.	9,88 $\pm$ 0,42	100
<b>C.</b> Потенциальный риск лекарственной терапии для плода или ребенка следует сопоставлять с риском нелеченного материнского заболевания.	9,92 $\pm$ 0,26	100
<b>D.</b> Учитывая преимущества грудного вскармливания, женщины не должны отказываться от него во время приема совместимых лекарств.	9,85 $\pm$ 0,53	100
<b>E.</b> Выбор лечения до, во время и после беременности должен осуществляться совместно лечащими врачами и пациенткой.	9,92 $\pm$ 0,26	100

**Примечание:** \* – подсчет уровня согласия экспертов осуществлялся следующим образом: после одобрения утверждений каждый член анонимно с помощью онлайн-платформы «Survey Monkey» указал свой уровень согласия по каждому пункту по числовой шкале от 0 до 10 (0 – «полностью не согласен», 10 – «полностью согласен»), после чего были рассчитаны средние значения (M, mean), стандартные отклонения (SD, standard deviations) и процент членов с уровнем согласия  $\geq$  8

«D» и «B», то есть вопросы терапии при грудном вскармливании и цели лечения в перигравидарном периоде (LoA — 9,85 и 9,88 соответственно). Это отражает ограниченность необходимых исследований и накопленного клинического опыта по данным утверждениям.

**A.** Соблюдение первого основополагающего принципа позволяет избежать риска незапланированной беременности в фазе активного заболевания или воздействия тератогенных препаратов. Консультирование, как правило, заключается в ответах на вопросы и опасения пациента и должно подчеркивать важность планирования беременности и использования совместимых с ней лекарств.

При этом раннее и регулярное консультирование пациентов (мужчин и женщин) с РЗ фертильного возраста по вопросам репродуктивного здоровья должно проводиться всеми медицинскими работниками, т. е. многопрофильной командой, курирующей пациентов.

**B.** В обновленных рекомендациях терапия пациентов с РЗ до, во время и после беременности направлена на достижение «ремиссии или низкой активности заболевания». В редакции 2016 г. цель терапии была в большей степени ориентирована на имеющийся клинический опыт и формулировалась как «предупреждение и подавление активности РЗ у матери и рисков для плода/ребенка».

Однако осуществимость нового предложенного подхода «лечение до достижения цели», где целью является «ремиссия или низкая активность заболевания», у беременных и кормящих матерей ранее не изучалась и требует новых исследований и формулировки общепринятых критериев ремиссии и низкой активности РЗ в период гестации. Тем не менее, данный принцип подчеркивает важность стабильного бессимптомного заболевания при использовании совместимых лекарств как предпосылку улучшения материнских и неонатальных исходов. Это также относится к пациентам мужского пола, планирующим зачатие.

В случае активного заболевания зачатие рекомендуется отложить в связи с необходимостью коррекции терапии до достижения оптимального контроля заболевания.

**C.** Третий принцип указывает на необходимость учитывать при анализе риск и пользу эффективной лекарственной терапии во время беременности.

Отсутствие лечения у матери с РЗ связано с соответствующим повышенным риском неблагоприятных исходов беременности [9].

Экспертной группой подчеркивается важность предоставления сбалансированной информации о совместимой с беременностью рекомендуемой лекарственной терапии, основанной на фактических данных имеющихся исследований, клинической практики и КР.

**D.** Новое положение «D» подчеркивает преимущества грудного вскармливания.

Известно, что для младенца грудное молоко является наилучшим вариантом улучшения его роста, развития и здоровья с краткосрочной защитой от инфекционных заболеваний, смертности и долгосрочной защитой от воспалительных заболеваний кишечника, ожирения, диабета и некоторых видов детского рака. У матери грудное вскармливание снижает риск диабета, гипертонии, рака молочной железы и яичников, эндометрия и щитовидной железы [10].

Международные медицинские общества рекомендуют исключительно грудное вскармливание в течение 6 месяцев после родов и его продолжение до 1,5–2-летнего возраста ребенка, что отражено в новом руководстве

по прикорму детей от 6 до 23 месяцев, представленном Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в октябре 2023 г. [10, 11].

Женщины должны быть проинформированы о благоприятном эффекте грудного вскармливания во время приема совместимых с лактацией лекарств, а прием препаратов с ограниченными данными по безопасности следует обсуждать с пациентами.

**E.** Пятый принцип «E» тесно связан с принципом «C» и подчеркивает особую важность совместного принятия решений всеми курирующими врачами и пациентом относительно выбора лечения и значимость консультирования по данному вопросу, позволяя врачам избежать полипрагмации и обеспечивая согласованность их действий, а больным — принять обоснованное решение, снизить потенциальные опасения и повысить приверженность лечению.

Соблюдение этого принципа важно и в связи с существующими несоответствиями между КР и доступной справочной информацией по безопасности лекарств, включая краткое описание характеристик препарата и информационные листки-вкладыши для пациентов. Эти данные были обобщены в недавно проведенном международном исследовании PRAISE (Perception of healthcare providers Regarding Antirheumatics in pregnancy and breastfeeding: advice, Information and patient perSpEctives — Восприятие медицинских работников в отношении противоревматических средств при беременности и грудном вскармливании: рекомендации, информация и мнения пациентов) [12].

Результаты исследования PRAISE подчеркивают существенное негативное влияние противоречий между клиническими руководствами и имеющейся информацией на ведение пациентов с РЗ в течение репродуктивного периода. Расхождения между клиническими руководствами и нормативной информацией приводят к путанице и принятию неоптимальных решений.

Поэтому для оптимизации лечения необходима полная информация о маркировке безопасности лекарств. Периодическое обновление структуры маркировки, в том числе EMA (European Medicines Agency — Европейское агентство по лекарственным средствам) и FDA (United States Food and Drug Administration — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), касающейся информации о беременности и грудном вскармливании, представляет собой возможность для создания позитивного опыта совместного принятия решений как для медицинских работников, так и для пациентов.

#### **Обновленные рекомендации EULAR по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации**

Двенадцать рекомендаций изложены в трех разделах (табл. 2, 3).

Лекарственные препараты первого раздела рекомендаций (табл. 2) представлены наиболее полно, что отражает больший накопленный опыт по безопасности медикаментов в этот период их применения. Все противоревматические лекарства разделены на препараты: а) совместимые с беременностью (с хорошо изученным влиянием на беременность; в аналогичных рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology),

2020 г. [13] они рассматриваются как «настоятельно рекомендуемые», что не означает их полную безопасность); б) препараты, которые могут быть использованы при необходимости эффективного контроля болезни матери («условно рекомендуемые» [13]); в) лекарства для лечения тяжелой болезни матери, когда другие средства не могут быть

использованы; г) препараты с тератогенным эффектом (противопоказаны для применения и должны отменяться до зачатия); д) лекарства с недостаточными данными о безопасности (на настоящий момент их назначения следует избегать).

Лекарственные препараты второго раздела рекомендаций — это препараты: а) совместимые с грудным вскармливанием; б) применение которых при грудном вскармливании возможно, если альтернативные средства не могут быть использованы; в) лекарства, назначения которых следует избегать из-за недостаточности данных.

В разделе «Противоревматические препараты у пациентов мужского пола» приведены группы лекарств: а) лекарства, которые могут применяться у мужчин в период зачатия; б) лекарства с недостаточными данными о безопасности (на настоящий момент их назначения следует избегать); в) лекарства, отменяемые при планировании отцовства.

**Таблица 2.** Основные разделы рекомендаций EULAR по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации

Раздел рекомендаций	№ рекомендаций
I Противоревматические препараты до и во время беременности	1, 2, 3a, 3b, 4, 5a–d, 6
II Противоревматические препараты во время лактации	1, 2, 3a, 3b
III Противоревматические препараты у пациентов мужского пола	1, 2, 3

**Таблица 3.** Рекомендации EULAR 2024 г. по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации

Рекомендации	LoE/GoR препаратов (в алфавитном порядке)	Уровень согласия	
		M±SD	% с оценками ≥8
I. Противоревматические препараты до и во время беременности			
1. СБПВП и другие препараты, совместимые с беременностью	2a/B – азатиоприн/6-меркаптопурин 2a/B – гидроксихлорохин 2b/B – колхицин 2a/B – сульфасалазин 2b/B – такролимус 2c/B – хлорохин 2a/B – циклоспорин	9,91±0,40	100
2. Циклофосфамид, метотрексат и микофенолаты обладают <b>тератогенным</b> действием и должны быть отменены до беременности	2a/B – метотрексат 2a/B – микофенолаты 2a/B – циклофосфамид	10±0	100
3. НПВП, преднизон и преднизолон можно применять во время беременности при необходимости контроля активности заболевания  Добавление или замену совместимых с беременностью СБПВП или ГИБП следует рассмотреть при необходимости контроля активности заболевания	2b/C – ингибиторы ЦОГ-2 2a/B – неселективные НПВП (например, ибупрофен, диклофенак) 2a/B – преднизон, преднизолон	9,50±1,60	96,16
3a. Во время беременности НПВП следует применять только периодически и отменить после 28 недель беременности. В связи с ограниченным количеством данных о селективных ингибиторах ЦОГ-2 предпочтительны неселективные НПВП с коротким периодом полувыведения (например, ибупрофен). При проблемах с зачатием следует рассмотреть возможность отмены НПВП		9,73±0,66	100
3b. Во время беременности дозу преднизона и преднизолона следует постепенно снижать до поддерживающей ≤5 мг/сут. и при возможности полностью отменить. Целесообразность применения более высоких доз следует оценивать с учетом риска осложнений со стороны матери и плода		9,84±0,46	100
4. При тяжелом, рефрактерном РЗ матери во время беременности можно рассмотреть возможность применения пульс-терапии метилпреднизолоном, ВВИГ, силденафила, совместимых с беременностью СБПВП и/или ГИБП, или во II и III триместрах – циклофосфамида или мофетила микофенолата	4/C – пульс-терапия метилпреднизолоном 3b/C – ВВИГ 2a/B–5/D – ГИБП (см. пункт 5) 4/D – мофетила микофенолат, во II/III триместре 2a/B–2c/B – СБПВП (см. пункт 1) 4/C – силденафил 4/C – циклофосфамид, во II/III триместре	9,40±1,19	96,00
5. При использовании ГИБП во время беременности следует учитывать индивидуальную эффективность препарата и трансплацентарную передачу		9,80±0,69	96,16
5a. Все ГИБП группы иФНО-α можно применять на протяжении всей беременности	2a/B – все иФНО-α	9,56±0,96	92,00



Рекомендации	LoE/GoR препаратов (в алфавитном порядке)	Уровень согласия	
		M±SD	% с оценками ≥8
<b>5b.</b> Следующие ГИБП, не относящиеся к группе иФНО-α, могут быть использованы при необходимости эффективного контроля заболевания у матери	2b/B–4/C – все ГИБП не-иФНО-α: 4/C – абатацепт 4/C – анакинра 4/C – белимумаб 4/C – иксекизумаб 4/C – канакинумаб 4/C – ритуксимаб 4/C – сарилумаб 4/C – секукинумаб 4/C – тоцилизумаб 2b/B – устекинумаб	9,29±1,19	95,84
<b>5с.</b> Данные о безопасном применении во время беременности анифлумаба, экулизумаба, гуселькумаба, меполизумаба и рисанкизумаба очень ограничены или отсутствуют. Эти препараты следует применять во время беременности только в том случае, если никакие другие совместимые с беременностью препараты не могут эффективно контролировать заболевание матери	5/D – анифролумаб 5/D – гуселькумаб 4/C – меполизумаб 5/D – рисанкизумаб 4/C – экулизумаб	9,76±0,51	100
<b>5d.</b> Неживые вакцины можно вводить всем младенцам после воздействия любого ГИБП во время беременности. Введение живых аттенуированных вакцин в течение первых 6 месяцев после родов зависит от времени воздействия на мать ГИБП во время беременности, его трансплацентарного прохождения и типа вакцины <sup>a, b</sup>	2b/B <sup>a</sup> –5/D <sup>b</sup>	9,40±1,33	85,18
<b>6.</b> Следует избегать применения препаратов, по которым недостаточно информации о безопасности применения во время беременности, до получения дополнительных данных	5/D – авакопан 5/D – апремиласт 5/D – барицитиниб 5/D – бозентан 5/D – воклоспорин 2b/B – лефлуномид: прекратить прием за 5 периодов полувыведения (3,5 мес.) до беременности или использовать ускоренную процедуру выведения препарата (например, холестирамин) 4/C – мепакрин 4/C – тофацитиниб 5/D – упадацитиниб 5/D – филготиниб	9,74±0,65	100
<b>Противоревматические препараты во время лактации</b>			
<b>1.</b> Препараты, совместимые с грудным вскармливанием	2a/B – азатиоприн/6-меркаптопурин 2a/B – пульс-терапия метилпреднизолоном 2a/B – ВВИГ 2a/B – гидроксихлорохин 2a/B – колхицин 2a/B – неселективные НПВП (например, ибупрофен) 2a/B – преднизон, преднизолон 2a/C – сульфасалазин 2a/B – такролимус 4/C – целекоксиб 2a/B – циклоспорин 4/C – хлорохин	9,73±0,60	100
<b>2.</b> Минимальное проникновение в грудное молоко и ограниченная системная абсорбция у грудного ребенка были продемонстрированы для ГИБП в связи с их физико-химическими и фармакокинетическими свойствами. Продолжение применения ГИБП, содержащих и не содержащих иФНО-α, следует считать совместимым с грудным вскармливанием	2a/B – все иФНО-α 2a/B–5/D – ГИБП не-иФНОα: 4/C – абатацепт 2a/B – анакинра 5/D – анифролумаб 4/C – белимумаб 2a/B – канакинумаб 5/D – экулизумаб 5/D – гуселькумаб 5/D – иксекизумаб 5/D – меполизумаб 5/D – рисанкизумаб 2a/B – ритуксимаб 4/C – сарилумаб 5/D – секукинумаб 4/C – тоцилизумаб 2a/B – устекинумаб	9,69±0,54	100

Рекомендации	LoE/GoR препаратов (в алфавитном порядке)	Уровень согласия	
		M±SD	% с оценками ≥8
<b>3. Лекарственные препараты, данные о применении которых при грудном вскармливании ограничены или отсутствуют</b>			
<b>3а.</b> Поскольку следующие препараты имеют очень низкие концентрации в грудном молоке и не оказывают вредного воздействия на грудных детей, их применение может быть рассмотрено во время грудного вскармливания, если нет альтернативных препаратов, совместимых с грудным вскармливанием	4/C – бозентан, силденафил 4/C – метотрексат ≤25 мг/нед.	8,85±2,26	5,18
<b>3б.</b> Кормящим женщинам следует избегать применения следующих препаратов и рассмотреть альтернативные препараты	5/D – апремиласт 5/D – авакопан 5/D – барицитиниб 5/D – воклоспорин 5/D – илопрост 5/D – лефлуномид 5/D – мофетила микофенолат 4/D – тофацитиниб 5/D – упадацитиниб 5/D – филготиниб 4/D – циклофосфамид 5/D – эторикоксиб	9,59±0,93	96,30
<b>Противоревматические препараты у пациентов мужского пола</b>			
<b>1.</b> Лечение следующими препаратами не продемонстрировало клинически значимого влияния на исходы беременности, и лечение ими может быть продолжено у пациентов мужского пола, планирующих отцовство	2b/B – азатиоприн/6-меркаптопурин 5/D – ВВИГ 2c/C – гидроксихлорохин, хлорохин 2c/C – колхицин 2c/C – лефлуномид 2b/C – метотрексат ≤25 мг/нед. 2b/C – микофенолаты 2b/C – НПВП 2b/B – преднизон, преднизолон 4/C – силденафил 2b/C – сульфасалазин: может оказывать обратимое влияние на качество спермы; если зачатие задержано; следует рассмотреть возможность отмены препарата наряду с обследованием на предмет других причин бесплодия 2b/B – такролимус 2b/B – циклоспорин 1b/B – все иФНО- 2b/C–5/D ГИБП – не-иФНО-α: 4/C – абатацепт 4/C – анакинра 5/D – белимумаб 4/C – иксекизумаб 4/C – канакинумаб 4/C – ритуксимаб 5/D – сарилумаб 4/C – секукинумаб 4/C – тоцилизумаб 2b/C – устекинумаб	9,48±1,04	96,00
<b>2.</b> Циклофосфамид связан с дозозависимым потенциальным риском необратимого бесплодия. Пациентов-мужчин следует проконсультировать о вариантах сохранения фертильности перед началом лечения	2b/B – циклофосфамид	9,88±0,43	100
<b>3.</b> Данные о влиянии лечения мужчин следующими препаратами ограничены или отсутствуют. Рассмотрите возможность перехода на альтернативный противоревматический препарат у пациентов-мужчин, планирующих отцовство	5/D – авакопан 5/D – анифролумаб 5/D – апремиласт 5/D – барицитиниб 5/D – бозентан 5/D – воклоспорин 5/D – гуселькумаб 5/D – меполизумаб 1/B–4/C – филготиниб: нет негативного влияния на качество спермы, но данные об исходе беременности очень ограничены 5/D – рисанкизумаб 4/C – тофацитиниб 5/D – упадацитиниб 5/D – экулизумаб	9,23±1,30	92,31

**Примечание:** LoE – уровень доказательности (level of evidence); GoR – степень рекомендации (grade of recommendation); M – среднее значение (mean); SD – стандартное отклонение (standard deviation); сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ЦОГ – циклооксигеназа; РЗ – ревматические заболевания; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; иФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

<sup>a</sup> Вакцинация против ротавируса может проводиться согласно календарю вакцинации младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию любого иФНО-α (LoE/GoR: 2b/B). Вакцинацию против туберкулеза следует отложить на 6 месяцев у младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию иФНО-α с трансплацентарным переносом во второй половине беременности – т. е. адалимумаб, голимумаб и инфликсимаб после 20-й недели беременности; этанерцепт после 32-й недели беременности (LoE/GoR: 2b/B). Цертолизумаб пэгол обладает минимальным или нулевым трансплацентарным переносом и не требует каких-либо изменений в календаре вакцинации младенцев (LoE/GoR: 2b/B).

<sup>b</sup> В связи с ограниченностью данных о применении живых аттенуированных вакцин у младенцев, подвергшихся воздействию ГИБП, не относящихся к иФНО-α, во втором и третьем триместрах беременности, введение живых вакцин следует отложить на 6 месяцев (LoE/GoR: 4/C-5/D).

Уровни доказательности (LoE) и соответствующие им типы данных: 1a – метаанализ рандомизированных клинических исследований; 1b – хотя бы одно рандомизированное клиническое исследование; 2a – хотя бы одно хорошо выполненное контролируемое исследование без рандомизации; 2b – хотя бы одно методически правильно выполненное квазиэкспериментальное исследование; 3 – хорошо выполненные неэкспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или «случай-контроль»; 4/5 – заключение консенсуса, экспертное мнение либо клинический опыт признанного авторитета.

Степени надёжности рекомендаций (GoR): А – соответствует исследованиям уровня 1; В – соответствует исследованиям уровней 2 или 3 или базируется на исследованиях уровня 1; С – исследования уровня 4 или экстраполяция от исследований уровней 2 или 3; D – уровень доказательности 5, противоречивые или незавершённые исследования любого уровня.

## 1. Применение противоревматических препаратов до и во время беременности (табл. 3)

1. В первой рекомендации приводится список традиционных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) и других препаратов, изменяющих течение болезни и используемых в ревматологической практике, которые совместимы с беременностью: азатиоприн, 6-меркаптопурин, гидроксихлорохин, колхицин, сульфасалазин, такролимус, хлорохин и циклоспорин.

Список не изменился по сравнению с предыдущей версией рекомендаций EULAR 2016 г. и содержит проверенные совместимые с беременностью сБПВП и другие препараты, использование которых следует продолжать в течение всей гестации и после родов для поддержания ремиссии или лечения обострений РЗ [2]. Для этих препаратов текущие данные не указывают повышенную частоту врожденных пороков развития или других неблагоприятных исходов беременности [1, 6, 13, 14].

Что касается противомаларийных препаратов, доказательства безопасности во время беременности главным образом основаны на гидроксихлорохине (в суточных дозах, не превышающих 400 мг), который следует предпочесть хлорохину [15–18].

У женщин с нормальным метаболизмом тиопурина (например, с нормальной активностью тиопуринометилтрансферазы) азатиоприн можно использовать в суточных дозах до 2 мг/кг на протяжении всей беременности.

Колхицин совместим с беременностью и может применяться в дозах от 1 до 2 мг/сут. [19].

Сульфасалазин в дозах до 2 г/сут. можно применять на протяжении всей беременности [20]. Поскольку сульфасалазин подавляет всасывание фолатов, рекомендуется сопутствующий ежедневный прием фолиевой кислоты [21–23]. Рекомендаций по режиму дозирования фолиевой кислоты на фоне приема сульфасалазина EULAR не дано. Согласно рекомендациям ВОЗ 2013 г. и КР «Нормальная беременность», утвержденным Научно-практическим Советом Минздрава России 15.02.2024, фолиевую кислоту рекомендовано назначить на прегравидарном этапе (за 2–3 месяца до зачатия) и продолжать ее прием на протяжении первых 12 недель гестации перорально в дозе 400–800 мкг/сут. с целью снижения риска дефекта развития нервной трубки у плода (LoE/GoR=1A) [24–28]. Лечение беременной с РЗ сульфасалазином должно

сопровождаться приемом фолиевой кислоты в дозах не менее рекомендованных выше в течение всей гестации.

Такролимус и циклоспорин следует использовать во время беременности в минимальной эффективной дозе, которую можно контролировать по остаточным уровням [1, 13, 14].

2. Циклофосфамид, метотрексат и мофетила микофенолат тератогенны, и терапия этими препаратами должна быть прекращена до беременности (**рекомендация 2**).

Циклофосфамид, метотрексат и мофетила микофенолат обладают и доказанными эмбриотоксичными свойствами, и их воздействие в уязвимый период в течение I триместра беременности может привести к выкидышу или серьезным врожденным дефектам плода [1, 6, 13, 14]. Тератогенные препараты обычно вызывают определенные пороки развития; однако это может быть не так в случае с низкими дозами метотрексата [29–31].

Пациенты, получающие циклофосфамид, метотрексат и мофетила микофенолат, должны использовать эффективные методы контрацепции, а в случае планирования семьи прием препаратов следует прекратить до зачатия (метотрексат – за 1–3 месяца до зачатия; мофетила микофенолат – за 1,5 месяца; циклофосфамид – за 3 месяца) [1, 3, 6, 13, 14].

Следует отметить, что в рекомендациях Британского ревматологического общества (BSR, British Society of Rheumatology) 2016 и 2023 г. [3, 14] метотрексат рекомендовано отменить за 3–1 месяц до зачатия. В случаях, когда женщины продолжали лечение метотрексатом в низкой дозе (25 мг/нед. и менее) в течение 3–1 мес. до зачатия, рекомендуется принимать фолиевую кислоту по 5 мг/сут. в течение всей беременности (в рекомендациях 2016 г.; LoE1/GoR=B) или до 12 недель беременности (в рекомендациях 2023 г.; GRADE 1B – «настоятельная рекомендация со средним качеством доказательств»; SOA («сила согласия экспертов») – 99,5%). Отмечено, что при наступлении нежелательной беременности на фоне терапии низкими дозами метотрексата риск для плода минимален, препарат следует немедленно отменить, продолжив прием фолиевой кислоты (5 мг/сут.) и провести тщательную оценку риска, как можно раньше направив пациентку в специализированное медицинское учреждение (GRADE 1C – «настоятельная рекомендация с низким качеством доказательств»; SOA=100%).

**3. Третья рекомендация** EULAR посвящена применению противовоспалительных препаратов — нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (*рекомендация 3а*) и глюкокортикоидов (ГК) (*рекомендация 3б*).

НПВП и ГК (преднизон и преднизолон) могут применяться во время беременности, если это необходимо для контроля активности заболевания, с возможным добавлением или заменой совместимых с беременностью СБПВП или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Активное РЗ во время беременности является известным фактором риска неблагоприятных исходов для матери и плода и должно лечиться немедленно. При использовании НПВП и ГК для контроля симптомов активного заболевания во время беременности необходимо помнить о существующих ограничениях дозировки и длительности применения этих лекарств и рассмотреть стратегии щадящего приема ГК и НПВП путем добавления или замены совместимых с беременностью СБПВП (см. пункт 1) или ГИБП (см. пункт 5).

**3а.** Согласно рекомендациям EULAR, во время беременности НПВП следует использовать только периодически и прекращать прием после 28 недель беременности (в Британских рекомендациях 2016 г. срок отмены неселективных НПВП отодвинут до 30–32-й недели [4]). Возможность более длительного приема НПВП особо важна для пациентов с анкилозирующим спондилитом, у которых НПВП являются основным средством контроля активности болезни.

Из-за ограниченных данных по селективным ингибиторам циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) предпочтительны неселективные НПВП с коротким периодом полувыведения (например, ибупрофен).

Следует рассмотреть возможность прекращения приема НПВП, если есть трудности с зачатием, поскольку НПВП могут мешать овуляции, так как этот процесс зависит от простагландинов. Постоянное перивуляторное воздействие НПВП (а следовательно, снижение уровня простагландинов) может вызвать синдром лютеинизированного неразорвавшегося фолликула и, таким образом, снизить фертильность женщины [32, 33], поэтому женщинам с проблемами зачатия, рекомендуется прекращение приема НПВП.

Данные о воздействии НПВП на раннем сроке беременности не показывают никаких доказательств повышенного риска выкидыша или тератогенности. Наиболее полные и обнадеживающие результаты получены при использовании ибупрофена, за которым следует диклофенак, тогда как информация по ингибиторам ЦОГ-2 ограничена.

Текущий опыт использования НПВП во II триместре показывает, что краткосрочный их прием (в течение 7–10 дней) не связан с существенным риском для плода. Неблагоприятные реакции (НР) для плода зависят от времени воздействия, продолжительности лечения, дозировки и интенсивности ингибирования простагландинов. Целевая группа EULAR отдает предпочтение использованию неселективных НПВП с коротким периодом полувыведения, например, ибупрофену в самой низкой эффективной дозе в течение короткого времени (7–10 дней).

Лечение НПВП следует ограничить I и II триместрами и прекратить после 28-й недели беременности (конец II триместра), поскольку связанный с НПВП риск для плода (маловодие или сужение/окклюзия артериального протока плода) увеличивается на поздних сроках беременности.

**3б.** Лечение преднизолоном и преднизолоном не связано с повышением частоты серьезных врожденных дефектов и может применяться во время беременности, если это необходимо для контроля активности заболевания [34–36]. Однако из-за потенциальных рисков для матери и плода, связанных с дозой, использование ГК во время беременности требует тщательного рассмотрения. В новых рекомендациях EULAR рекомендуемая поддерживающая доза преднизона и преднизолона в период беременности понижена до  $\leq 5$  мг/сут. (ранее — 7,5 мг/сут.); отмечена возможность отмены этих лекарств, а целесообразность использования более высоких доз следует сопоставлять с риском осложнений у матери и плода.

НР длительного лечения ГК во время беременности в более высоких дозах могут включать остеопороз, связанный с беременностью, гестационный диабет, серьезные материнские инфекции и преждевременные роды, тогда как ежедневные дозы  $\leq 5$  мг связаны с низким риском [37–42].

Последующее наблюдение за детьми, подвергшимися антенатальному воздействию ГК, показало противоречивые результаты относительно частоты инфицирования, но нормальное развитие младенца и отсутствие повышенного риска резистентности к инсулину [38, 39, 43]. Ввиду имеющихся данных рекомендуется ограничить использование пероральных ГК у беременных женщин.

**4. В четвертой рекомендации** рассматриваются варианты лечения во время беременности тяжелого, рефрактерного или угрожающего органам или жизни матери РЗ.

Наиболее безопасными вариантами в этом контексте являются пульс-терапия метилпреднизолоном, совместимые с беременностью СБПВП (см. пункт 1) и/или ГИБП (см. пункт 5), внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) и силденафил [44–47].

При необходимости могут быть рекомендованы комбинации этих препаратов или групп препаратов. Если нет других доступных вариантов, циклофосфамид или мофетила миофенолат во II или III триместре беременности могут быть оправданы [48–51].

**5.** Наиболее подробно освещены вопросы применения ГИБП (*рекомендации 5а–д*).

При использовании ГИБП во время беременности следует учитывать два важных аспекта — индивидуальную эффективность препарата и его трансплацентарную передачу.

То есть, во-первых, следует оценить эффективность ГИБП в достижении или поддержании неактивного периода заболевания по сравнению с риском ухудшения в отсутствие ГИБП. Во-вторых, ГИБП на основе иммуноглобулина G (IgG) подвергаются такому же неонатальному трансплацентарному переносу, опосредованному Fc-рецепторами (FcRn, neonatal fragment crystallizable (Fc) receptor), что и естественные материнские IgG-антитела. Он начинается примерно с 20-й недели и, постепенно увеличиваясь, продолжается до родов [52]. Сродство связывания с плацентарным FcRn является наиболее высоким для моноклональных IgG1-антител (например, для инфликсимаба (ИНФ), адалимумаба (АДА), голимумаба (ГОЛ) и ритуксимаба (РТМ)), низким для препаратов, в молекуле которых содержится Fc-фрагмент IgG1 человека (этанерцепта (ЭТА) и абатацепта (АБА)) и незначительным — для молекул без Fc-фрагмента IgG (цертализумаба пэгола (ЦЗП)) [53]. Соответственно использование ГИБП во время беременности может привести к неонатальному



накоплению препарата до уровня, превышающего материнский для моноклональных антител IgG1 (ИНФ, АДА и ГОЛ), в то время как неонатальные уровни препаратов, в молекуле которых содержится Fc-фрагмент IgG1 человека (ЭТА и АБА), бывают низкими, а для молекул без Fc-фрагмента (ЦЗП) — минимальными или неопределяемыми [54, 55].

Анакинра не содержит никаких структур иммуноглобулинов и, следовательно, не подвергается трансплацентарному переносу, опосредованному FcRn.

У младенцев с определяемыми уровнями ИНФ или АДА при рождении среднее время до выведения препарата составляет от 4 до 7 месяцев [56].

Внутриутробное воздействие ГИБП во второй половине беременности может повлиять на планирование вакцинации младенца (см. пункт 5d). Отсутствие или минимальные уровни неонатальных препаратов обеспечивает такой подход, как прекращение использования ГИБП на основе IgG1 (например, ИНФ) к 20-й неделе гестации; прекращение использования препаратов, в молекуле которых содержится Fc-фрагмент IgG1 человека (например, ЭТА) к 30–32-й неделе; продолжение использования молекул без Fc-фрагмента (ЦЗП) на протяжении всей беременности.

**5a.** Все ГИБП из группы ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) можно использовать на протяжении всей беременности.

Количество материалов по безопасности иФНО- $\alpha$  во время беременности существенно возросло с момента публикации рекомендаций EULAR 2016 г. Полученные данные, включая метаанализы, указывают на то, что иФНО- $\alpha$  (ИНФ, АДА, ГОЛ, ЭТА и ЦЗП) не связаны с повышенным риском врожденных пороков развития, выкидыша или любых других неблагоприятных исходов беременности [57–60].

Внутриутробное воздействие иФНО- $\alpha$  в различные периоды гестации или в III триместре не привело к повышению риска серьезных инфекций у детей в течение первого года жизни.

**5b.** ГИБП, которые не относятся к числу иФНО- $\alpha$  (не-иФНО- $\alpha$ ), могут использоваться, если необходимо, для эффективного контроля материнского заболевания: абатацепт, анакинра, белимумаб, канакинумаб, иксекизумаб, РТМ, сарилумаб, секукинумаб, тоцилизумаб и устекинумаб. Имеющиеся данные указывают на то, что эти ГИБП, по всей видимости, не увеличивают частоту неблагоприятных исходов беременности по сравнению с таковой в общей популяции [61]. Однако для большинства этих препаратов уровень доказательности (LoE) слабее, чем для иФНО- $\alpha$ .

Ограниченные данные не вызывают опасений относительно влияния внутриутробного воздействия таких ГИБП, как анакинра, канакинумаб, устекинумаб, РТМ, белимумаб, на плодные исходы [62–66].

Следует отметить, что введение анти-В-клеточных агентов (РТМ, белимумаба) во второй половине беременности может привести к временному истощению В-клеток или другим цитопениям у новорожденного, но без серьезных инфекций и с восстановлением количества В-клеток в течение 6 месяцев жизни ребенка [62, 64, 65, 67–69].

**5c.** Данные о безопасном использовании во время беременности анифролумаба, экулизумаба, гуселькумаба, меполизумаба и рисанкизумаба очень ограничены

или отсутствуют. Эти препараты следует использовать во время беременности только в том случае, если ни одно совместимое с беременностью лекарство не позволяет эффективно контролировать заболевание матери.

Никаких опасений относительно неблагоприятных исходов беременности, связанных с приемом препарата, не возникало в отношении ГИБП с очень ограниченными данными (меполизумаб, экулизумаб) и не ожидается в отношении тех, по которым нет данных (анифролумаб, гуселькумаб, рисанкизумаб) [70–74].

В связи со скудностью имеющихся данных при принятии решения о терапии следует ориентироваться на соотношение риска и пользы.

**5d.** Неживые вакцины можно вводить всем младенцам после воздействия любого ГИБП во время беременности в соответствии с обычным графиком их медицинских учреждений. Текущие данные указывают на отсутствие повышения частоты серьезных НР и адекватный иммунный ответ в течение первого года жизни у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию ГИБП, после введения неживых вакцин [75, 76].

График вакцинации в течение первых 12 месяцев жизни ребенка включает также живые ослабленные вакцины против туберкулеза (Bacille Calmette – Guerin (BCG), БЦЖ) и ротавируса. Введение живых ослабленных вакцин в течение первых 6 месяцев после родов зависит от времени воздействия ГИБП на мать во время беременности, трансплацентарного прохождения ГИБП и типа вакцины.

Что касается БЦЖ, то описаны редкие случаи фатальной диссеминированной БЦЖ-инфекции (5 из 215) у младенцев, подвергшихся воздействию иФНО- $\alpha$  (чаще всего – ИНФ) *in utero* во второй половине беременности, после вакцинации БЦЖ в течение первых 6 месяцев [76, 77]. Вакцинацию БЦЖ следует отложить на 6 месяцев у младенцев, подвергшихся воздействию иФНО- $\alpha$  *in utero* с трансплацентарной передачей во второй половине беременности (т. е. ИНФ, АДА, ГОЛ после 20-й недели беременности; ЭТА – после 32-й недели). ЦЗП имеет минимальный или нулевой трансплацентарный перенос и не требует каких-либо изменений в графике вакцинации младенцев [14].

Данные о вакцинации против ротавируса с использованием живой ослабленной вакцины свидетельствуют о том, что младенцы, подвергшиеся воздействию иФНО- $\alpha$  *in utero*, не подвергаются повышенному риску неблагоприятных событий по сравнению с детьми, не подвергшимися воздействию этих ГИБП [76, 78, 79]. Таким образом, вакцинация против ротавируса может проводиться в соответствии с обычным графиком вакцинации у младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию любых иФНО- $\alpha$ .

Из-за ограниченных данных о живых ослабленных вакцинах у младенцев, подвергшихся воздействию ГИБП, не относящихся к числу иФНО- $\alpha$ , во II и III триместрах беременности, применение этих вакцин следует отложить на 6 месяцев.

**6.** Препаратов, для которых недостаточно данных о безопасности использования во время беременности, следует избегать до тех пор, пока не появятся дополнительные доказательства (**рекомендация 6**). Это относится к апремиласту, авакопану, барицитинибу, бозентану, филгитинибу, лефлуномиду, мепакрину, тофацитинибу, упадациитинибу и воклоспорино.

Для этих препаратов недостаточно доказательств безопасности во время беременности, а не доказательств вреда. Пациентам, планирующим беременность, следует избегать этих препаратов или заменять их совместимыми с беременностью сБПВП (см. пункт 1) или ГИБП (см. пункт 5).

Данные о лефлуномиде и его активном метаболите терифлуномиде не указывают на значительный тератогенный эффект у людей; однако доля пациентов, которые прошли отмывание препарата, была либо неизвестна, либо составляла от 32% до 95% [80–84]. В свете имеющихся данных рекомендуется либо прекратить прием лефлуномида за 5 периодов полувыведения (3,5 месяца) до беременности, либо провести процедуру отмывания препарата (например, с применением холестирамина).

## II. Противоревматические препараты во время лактации

Новыми рекомендациями расширяется спектр лекарственных препаратов, разрешенных для применения во время лактации.

1. сБПВП и другие препараты, используемые в ревматологической практике, которые совместимы с грудным вскармливанием, включают азатиоприн, 6-меркаптопурин, ВВИГ, пульс-терапию метилпреднизолоном, гидроксихлорохин, колхицин, неселективные НПВП (например, ибупрофен), преднизон и преднизолон, сульфасалазин, хлорохин, цеlexоксиб, циклоспорин и такролимус.

В соответствии с предыдущей версией КР EULAR, эти препараты совместимы с грудным вскармливанием и могут использоваться в период лактации [85].

При проведении пульс-терапии метилпреднизолоном (1000 мг) максимальный уровень препарата в грудном молоке достигается в течение 2 часов после введения и падает экспоненциально до очень низких значений. Таким образом, задержка в 2–4 часа перед кормлением грудью может ограничить его воздействие на младенца [86, 87].

НПВП: ибупрофену следует отдавать предпочтение у кормящих матерей из-за данных о его безопасности и крайне низком выделении в грудное молоко [85]. Очень редкие фармакогенетические варианты (например, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы или тиопуринометилтрансферазы) могут приводить к развитию у грудничка НР, связанных с приемом препарата [88].

2. Минимальный перенос в грудное молоко и ограниченная системная абсорбция грудным ребенком были показаны для ГИБП из-за их физико-химических и фармакокинетических свойств. Продолжение лечения иФНО-α и другими ГИБП следует считать совместимым с грудным вскармливанием.

В отличие от КР 2016 г., экспертная комиссия решила считать все ГИБП совместимыми с грудным вскармливанием. Причинами этого решения были две общие характеристики всех ГИБП. Во-первых, они в основном представляют собой белки на основе IgG1 с молекулярным весом от 17000 (например, анакинра) до 150000 Да (например, ИНФ), что препятствует их пассивной диффузии через межклеточное пространство между клетками молочной железы в грудное молоко [89, 90]. Во-вторых, они имеют незначительную пероральную биодоступность [90]. Соответственно, проведенными исследованиями было показано, что все ГИБП не определяются или появляются только в минимальных количествах в грудном молоке. У младенцев матерей, начавших лечение во время лактации, ГИБП в сыворотке обнаружены не были [91–93]. Совокупность доказательств по различным ГИБП без серьезных

НР у грудных детей поддерживает решение о продолжении лечения во время грудного вскармливания.

3. Рекомендации по лекарственным препаратам, данные о применении которых при грудном вскармливании ограничены или отсутствуют

3а. Экспертная комиссия интенсивно обсуждала очень ограниченные данные о бозентане, силденафиле и метотрексате ( $\leq 25$  мг в неделю) у кормящих женщин.

Поскольку эти препараты имеют очень низкие концентрации в грудном молоке и не демонстрируют доказательств вреда для грудных детей, их можно рассматривать во время грудного вскармливания, если нет альтернативных препаратов, совместимых с лактацией, и риск может быть приемлемым [85].

3б. Недостаточность данных о безопасности при грудном вскармливании (а не доказательства вреда для младенцев) при лечении матери следующими лекарственными препаратами: апремиласт, авакопан, барицитиниб, циклофосфамид, эторикоксиб, филготиниб, илопрост, лефлуномид, мофетила микофенолат, тофацитиниб, упадацитиниб и воклоспорин, — является причиной того, чтобы избегать лечения ими, как и всеми ингибиторами Янус-киназ при лактации [85].

Что касается циклофосфамида, ранее были описаны 2 случая подавления костного мозга у младенцев, подвергшихся его воздействию через грудное молоко [85].

## III. Противоревматические препараты у пациентов мужского пола

1. Лечение следующими препаратами не продемонстрировало клинически значимого влияния на исход родов и может быть продолжено у пациентов мужского пола, планирующих отцовство. Это относится к азатиоприну, 6-меркаптопурину, колхицину, циклоспорину, гидроксихлорохину и хлорохину, ВВИГ, лефлуномиду, метотрексату в дозе  $\leq 25$  мг/нед., мофетила микофенолату, НПВП, преднизону и преднизолону, силденафилу, сульфасалазину, такролимусу, ГИБП (иФНО-α и не-иФНО-α) (табл. 1).

Учитывая, что высокая активность заболевания сама по себе может ухудшить мужскую фертильность [94–97], контроль активности РЗ совместимыми лекарственными препаратами является лучшей стратегией. Текущие данные свидетельствуют о том, что все вышеперечисленные препараты не оказывают отрицательного влияния на исход родов и могут использоваться у пациентов мужского пола в период зачатия. Это также относится к препаратам, прием которых прекращается у женщин при планировании беременности, таким как метотрексат, лефлуномид и мофетила микофенолат, поскольку данные по мужчинам не показали никаких доказательств повышенного риска врожденных дефектов у новорожденных, отцы которых в период зачатия получали данное лечение [83, 98–103]. Сульфасалазин может оказывать обратимое негативное влияние на качество спермы, но не увеличивает частоту неблагоприятных исходов беременности [20, 98, 99]. Поскольку окислительный стресс считается возможным механизмом, влияющим на нормальный сперматогенез, добавление антиоксидантов (например, фолиевой кислоты) может быть полезным для мужчин, принимающих сульфасалазин и пытающихся зачать ребенка [104].

Эксперты согласились, что сульфасалазин можно продолжать принимать мужчинам, но, если зачатие задерживается, следует рассмотреть прекращение приема этого препарата и проведение исследований для выявления других причин бесплодия.

2. Циклофосфамид связан с дозозависимым потенциальным риском необратимого бесплодия. Пациентов мужского пола следует консультировать о вариантах сохранения фертильности до начала лечения.

Имеются четкие доказательства того, что алкилирующий агент циклофосфамид оказывает дозозависимое отрицательное влияние на сперматогенез и вторичный дефицит андрогенов [98, 99, 105]. Пороговая доза  $\geq 4000$  мг/м<sup>2</sup>, вероятно, приведет к постоянной азооспермии, тогда как доза  $< 4000$  мг/м<sup>2</sup> может быть связана с более низким риском бесплодия [105]. Репродуктивные исследования на крысах показали тератогенность, опосредованную самцами, но данные о влиянии отцовской терапии циклофосфамидом на исход беременности у людей слишком ограничены, чтобы делать выводы [98, 99].

Экспертная комиссия рекомендует консультировать пациентов мужского пола по вопросам сохранения фертильности до начала лечения и прекращать прием циклофосфамида по крайней мере за 3 месяца до попытки зачатия.

3. В связи с ограниченными или отсутствующими данными о влиянии лечения мужчин с РЗ следующими препаратами: анифролумаб, апремиласт, авакопан, барицитиниб, босентан, экулизумаб, филготиниб, гуселькумаб, меполизумаб, рисанкизумаб, тофацитиниб, упадацитиниб и воклоспорин, — рекомендуется рассмотреть возможность перехода на альтернативный противоревматический препарат у пациентов мужского пола в период зачатия.

Нет доказательств неблагоприятного воздействия на качество спермы для селективного ингибитора Янус-киназы 1 филготиниба; имеются ограниченные данные о результатах родов после воздействия на отца тофацитиниба и филготиниба; для других ингибиторов Янус-киназы данные отсутствуют [106, 107].

Недостаток данных, а не доказательства вреда для младенцев, а также потенциальный риск нелеченного заболевания стали причинами, по которым рабочая группа рассмотрела возможность замены этих препаратов на альтернативные, с более обширными данными о безопасности в отношении мужской фертильности и результатов для потомства после лечения отцов.

## Заключение

Лечение РЗ во время беременности крайне важно для минимизации риска неблагоприятных исходов для матери и плода, таких как выкидыш, задержка роста плода, преэклампсия и преждевременные роды, которые могут быть усугублены активным заболеванием матери.

Прекращение лечения в период до зачатия или на ранних сроках гестации может привести к обострениям заболевания и неблагоприятным исходам беременности [108–110]. Поэтому оценка пользы и риска применения лекарственных средств во время беременности должна проводиться в ходе консультирования до зачатия, а план лечения должен быть разработан на основе совместного принятия решений [111, 112]. Клинические руководства ведущих ревматологических обществ, включая Европейский альянс ревматологических ассоциаций, Британское общество ревматологов, Британских специалистов здравоохранения в ревматологии, Американскую коллегию ревматологов, а также Ассоциацию ревматологов России, в целом рекомендуют использование совместимых противоревматических препаратов в период

до зачатия, во время беременности и грудного вскармливания [1, 2, 14, 47, 113, 114].

С момента публикации одних из первых рекомендаций по данной проблеме — рекомендаций EULAR 2016 г. по использованию противоревматических препаратов до беременности и во время беременности и лактации — ряд исследований расширили наши знания о влиянии фармакотерапии на репродуктивное здоровье и реализацию репродуктивного потенциала у пациентов с РЗ и позволили существенно обновить предыдущую версию [2]. Обновленная версия включает рекомендации по использованию противоревматических препаратов у женщин и мужчин, планирующих создание семьи и рождение ребенка, а также у беременных и кормящих грудью женщин.

В рекомендациях EULAR 2024 г. расширены и пересмотрены основополагающие принципы хорошего консультирования; они являются ключом к обеспечению наилучших возможных результатов как для пациента, так и для младенца [8].

По сравнению с предыдущей версией [2] произошли важные изменения.

Во-первых, это более широкое использование ГИБП в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации. Среди всех препаратов этого класса иФНО- $\alpha$  демонстрируют самый высокий уровень доказательности в отношении безопасных результатов для беременности и младенцев. иФНО- $\alpha$  являются наиболее изученными ГИБП в отношении их влияния на лактацию и мужской репродуктивный потенциал. Доказательства для ГИБП, не относящихся к иФНО- $\alpha$ , более ограничены, реже сравниваются с контрольными группами и часто осложняются большей тяжестью РЗ и/или сопутствующей патологией. Поэтому рекомендации для ГИБП с ограниченными или отсутствующими данными в определенной степени основаны на сходстве физико-химических и фармакокинетических свойств с иФНО- $\alpha$ . В этом контексте предполагается, что полные ГИБП на основе IgG имеют ту же схему трансплацентарного транспорта во второй половине беременности и низкий или минимальный перенос в грудное молоко.

Поскольку лечение ГИБП на поздних сроках беременности может повлиять на иммунологический статус новорожденных, в новых рекомендациях приводятся уточнения по вакцинации младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию ГИБП.

У кормящих женщин все ГИБП теперь считаются препаратами, совместимыми с лактацией, на основе схожего молекулярного веса и фармакокинетических свойств [90]. Дальнейшим шагом в определении безопасности естественного вскармливания младенца является новое измерение оценки риска лактации с прогнозированием на основе характеристик препарата и параметров детского организма, таких как физиологические и возрастные факторы [115].

Во-вторых, текущее обновление рекомендует более ограниченное использование НПВП и пероральных ГК у женщин до и во время беременности из-за потенциальных фето-материнских рисков, опосредованных лекарственными средствами, которые связаны с дозой и продолжительностью лечения.

В-третьих, в обновленной версии включены рекомендации по применению противоревматических препаратов у мужчин, планирующих отцовство.



Вместе с тем, экспертной комиссией EULAR было признано, что, несмотря на определенный прогресс, достигнутый за последнее десятилетие, информация о безопасности ряда противоревматических препаратов в отношении мужского и женского репродуктивного здоровья по-прежнему ограничена из-за недостатка данных [116]. Для оценки относительной безопасности риск, связанный с препаратом, сравнивается с фоновым риском в общей популяции или, в идеале, с риском нелеченого заболевания. При беременности наилучшие имеющиеся доказательства безопасности препаратов получены из проспективных когортных исследований с неэкспонированным контролем заболеваний и корректировкой с учетом важных сопутствующих факторов, таких как тяжесть заболевания и сопутствующая терапия.

В период лактации хорошо выполненные фармакокинетические исследования могут предоставить обнадеживающие доказательства минимального воздействия на младенцев.

В связи с вышеуказанным была предложена программа дальнейших исследований вопросов безопасной фармакотерапии в период планирования и вынашивания беременности и лактации.

### План будущих исследований

*A. Общие требования к будущим исследованиям в области репродуктивного здоровья, беременности и лактации*

- Включать беременных пациенток в клинические и когортные исследования, когда это научно обосновано и этически целесообразно [116], особенно если доклинические исследования репродуктивной токсичности не выявили признаков повышенного риска выкидыша и/или пороков развития плода.

- Содействовать этическим процедурам сбора данных как о матери, так и о ребенке.

- Применять инновационные дизайны исследований, например, дизайн адаптивной платформы исследования, оценивающий множественные вмешательства по сравнению с общей контрольной группой [116].

- Стандартизировать результаты исследований (например, регистрировать основные врожденные дефекты среди всех беременностей и основные врожденные дефекты у живорожденных детей) и методы (например, сравнивать результаты у женщин, подвергшихся воздействию заболевания, и у женщин, не подвергшихся воздействию заболевания; корректировать с учетом сопутствующих факторов; указывать точные даты воздействия препарата во время беременности).

- Обновлять и пересматривать краткое описание характеристик препарата и инструкцию к препарату совместно с экспертами в данной области для более точной оценки соотношения польза/риск и объяснить его доступным языком.

- Пересмотреть внедрение обновленных рекомендаций EULAR в повседневную клиническую практику.

*B. Лекарственные препараты во время беременности*

- Проспективно изучить или закрепить данные о безопасности противоревматических препаратов во время беременности.

- Укрепить профиль безопасности гидроксихлорохина, используя обширные базы данных.

- Необходимы данные о новых препаратах, упомянутых в разделе I.6 (например, ингибиторы Янус-киназы и воклоспорин).

- Провести дальнейший анализ данных долгосрочного наблюдения за детьми, подвергшимися воздействию противоревматических препаратов внутриутробно, с точки зрения риска инфекций, ответа на вакцинацию и долгосрочных исходов развития.

- Необходимы дополнительные данные о воздействии ГИБП после 20-й недели гестации (исследование влияния на иммунную систему младенца).

- Изучить этапы развития детей, подвергшихся воздействию внутриутробно, до школьного возраста.

*C. Лекарственные препараты в период лактации*

- Провести комплексные исследования грудного вскармливания, включая концентрации, измеренные в крови матери, грудном молоке и крови младенца, плюс последующее наблюдение за младенцами на предмет нежелательных явлений, связанных с приемом препарата.

- Изучить безопасность упомянутых в разделе II.3 противоревматических препаратов, данные о которых ограничены или отсутствуют (например, метотрексат, ингибиторы Янус-киназы и воклоспорин), в период лактации.

- Изучить уровни материнских препаратов в сыворотке крови недоношенных детей, находящихся на грудном вскармливании, и у новорожденных в течение первых 2 недель после родов (молозиво и переходное молоко).

*D. Препараты у пациентов мужского пола*

- Изучить сексуальную дисфункцию, качество спермы и уровень репродуктивных гормонов у мужчин, принимающих противоревматические препараты, данные по которым ограничены или отсутствуют.

- Проанализировать исходы родов после периконцепционного воздействия противоревматических препаратов (например, ингибиторов Янус-киназы) на отца.

- Изучить отдаленные исходы у детей, отцы которых принимали противоревматические препараты в периконцепционный период.

В завершении следует отметить, что основанные на принципах доказательной медицины рекомендации по лечению и противоревматическим препаратам от зачатия до беременности и лактации предоставляют всем заинтересованным сторонам (врачам-ревматологам, терапевтам, акушерам-гинекологам; специалистам по семейной медицине, педиатрии, фармакологии и национальной информационной службе по тератологии, а также пациентам) актуальную информацию о терапии больных РЗ в период создания семьи и рождения ребенка.

Накопленный за последнее десятилетие международный опыт по безопасности лекарственной терапии у больных РЗ в перигравидарном периоде, обобщенный и представленный в рекомендациях EULAR и других ревматологических обществ [6, 13, 14], может быть имплементирован в российские рекомендации при их пересмотре с учетом особенностей отечественной системы здравоохранения.

### 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 статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
2. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840
3. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding – Part I: Standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(9):1693-1697. doi: 10.1093/rheumatology/kev404
4. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline rheumatology practice on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding – Part II: Analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(9):1698-1702. doi: 10.1093/rheumatology/kev405
5. Andreoli L, Chighizola CB, Iaccarino L, Botta A, Gerosa M, Ramoni V, et al. Immunology of pregnancy and reproductive health in autoimmune rheumatic diseases. Update from the 11th International Conference on Reproduction, Pregnancy and Rheumatic Diseases. *Autoimmun Rev*. 2023;22(3):103259. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103259
6. Ruegg L, Pluma A, Hamroun S, Cecchi I, Perez-Garcia LF, Anderson PO, et al. EULAR recommendations for use of anti-rheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. *Ann Rheum Dis*. 2025;00:1-17. doi: 10.1016/j.ard.2025.02.023
7. European Alliance of Associations for Rheumatology. EULAR SOPs – standard operating procedures for task forces, version 52. URL: <https://www.eular.org/web/static/lib/pdfjs/web/viewer.html?file=https://www.eular.org/document/download/680/b9eb08d0-faca-4606-8ed9-d0539b3f312a/660> (Accessed: 19th September 2024).
8. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of evidence (March 2009). URL: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009> (Accessed: 1st June 2024).
9. Singh M, Wambua S, Lee SI, Okoth K, Wang Z, Fazla F, et al. Autoimmune diseases and adverse pregnancy outcomes: An umbrella review. *Lancet*. 2023;402(Suppl 1):84. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02128-1
10. Meek JY, Noble L. Technical report: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022057989. doi: 10.1542/peds.2022-057989
11. World Health Organization. Breastfeeding. URL: [https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab\\_2](https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_2) (Accessed: 1st June 2024).
12. Schreiber K, Graversgaard C, Parodis I, Agmon-Levin N, Aguilera S, Antovic A, et al. Impact of conflicting information on the use of antirheumatic drugs in pregnancy and breastfeeding: perspectives of healthcare providers from the global PRAISE survey. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2025;17:1-17. doi: 10.1177/1759720X251350087
13. Sammaritano LR, Bernas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(4):529-556. doi: 10.1002/art.41191
14. Russell MD, Dey M, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A, et al. Executive summary: British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: Immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):1370-1387. doi: 10.1093/rheumatology/keac558
15. Chambers CD, Johnson DL, Xu R, Luo Y, Felix R, Fine M, et al. Birth outcomes in women who have taken hydroxychloroquine during pregnancy: A prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(4):711-724. doi: 10.1002/art.42015.
16. Andersson NW, Skov L, Andersen JT. Fetal safety of chloroquine and hydroxychloroquine use during pregnancy: A nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2317-2326. doi: 10.1093/rheumatology/keaa592
17. Huybrechts KF, Bateman BT, Zhu Y, Straub L, Mogun H, Kim SC, et al. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(3):290.e1-22. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.007
18. Schreiber K, Giles I, Costedoat-Chalumeau N, Nelson-Piercy C, Dolhain RJ, Mosca M, et al. Global comment on the use of hydroxychloroquine during the periconception period and pregnancy in women with autoimmune diseases. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(9):501-506. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00215-1
19. Indraratna PL, Virk S, Gurram D, Day RO. Use of colchicine in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(2):382-387. doi: 10.1093/rheumatology/kex353
20. Norgard BM, Friedman S, Kjeldsen J, Nielsen J. The safety of paternal and maternal use of 5-aminosalicylic acid during conception and pregnancy: A nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(9):1349-1360. doi: 10.1111/apt.17189
21. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, et al. European Crohn's and colitis guidelines on sexuality, fertility, pregnancy, and lactation. *J Crohns Colitis*. 2023;17(1):1-27. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijac115
22. Peterson EA, Lynton J, Bernard A, Santillan MK, Bettendorf B. Rheumatologic medication use during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2020;135(5):1161-1176. doi: 10.1097/AOG.0000000000003755
23. Hernandez-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1608-1614. doi: 10.1056/NEJM200011303432204
24. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD007950. doi: 10.1002/14651858.CD007950.pub3
25. Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J, Gagnon A, et al. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(6):534-552. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30230-9
26. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women: WHO guidelines approved by the Guidelines Review Committee. Geneva: World Health Organization; 2012.
27. Cordero AM, Crider KS, Rogers LM, Cannon MJ, Berry RJ. Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects: World Health Organization guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(15):421-423.
28. Нормальная беременность: Клинические рекомендации Минздрава России 2023–2024–2025. М.; 2024.
29. Perez-Aytes A, Marin-Reina P, Boso V, Ledo A, Carey JC, Vento M. Mycophenolate mofetil embryopathy: A newly recognized teratogenic syndrome. *Eur J Med Genet*. 2017;60(1):16-21. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.09.014
30. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Centers Network of French Pharmacovigilance, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: A prospective multi-center cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1101-1110. doi: 10.1002/art.38368
31. Zanetti A, Zambon A, Scire CA, Bortoluzzi A. Impact of rheumatoid arthritis and methotrexate on pregnancy outcomes: Retrospective cohort study of the Italian Society for Rheumatology. *RMD Open*. 2022;8(2):e002412. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002412

32. McInerney KA, Hatch EE, Wesselink AK, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Wise LA. Preconception use of pain-relievers and time-to-pregnancy: A prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2017;32(1):103-111. doi: 10.1093/humrep/dew272
33. Micu MC, Micu R, Ostensen M. Luteinized unruptured follicle syndrome increased by inactive disease and selective cyclooxygenase 2 inhibitors in women with inflammatory arthropathies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(9):1334-1338. doi: 10.1002/acr.20510
34. Odofalu FD, Long M, Lin K, Mahadevan U. Exposure to corticosteroids in pregnancy is associated with adverse perinatal outcomes among infants of mothers with inflammatory bowel disease: Results from the PIANO registry. *Gut.* 2022;71(9):1766-1772. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325317
35. Jølving LR, Nielsen J, Andersen ML, Friedman S, Nørgrd BM. Adverse birth outcomes and early-life infections after *in utero* exposure to corticosteroids for inflammatory bowel disease: A Danish nationwide cohort study. *BMC Med.* 2023;21(1):140. doi: 10.1186/s12916-023-02817-7
36. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: A prospective controlled study. *Reprod Toxicol.* 2004;18(1):93-101. doi: 10.1016/j.reprotox.2003.10.007
37. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD. A review of systemic corticosteroid use in pregnancy and the risk of select pregnancy and birth outcomes. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(3):489-502. doi: 10.1016/j.rdc.2017.04.013
38. Desai RJ, Bateman BT, Huybrechts KF, Paterno E, Hernandez-Diaz S, Park Y, et al. Risk of serious infections associated with use of immunosuppressive agents in pregnant women with autoimmune inflammatory conditions: Cohort study. *BMJ* 2017;356:j895. doi: 10.1136/bmj.j895
39. Carsote M, Turturea MR, Valea A, Buescu C, Nistor C, Turturea IF. Bridging the gap: Pregnancy- and lactation-associated osteoporosis. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(9):1615. doi: 10.3390/diagnostics13091615
40. Palmsten K, Bandoli G, Vazquez-Benitez G, Xi M, Johnson DL, Xu R, et al. Oral corticosteroid use during pregnancy and risk of preterm birth. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(6):1262-1271. doi: 10.1093/rheumatology/kez405
41. Smith CJF, Bandoli G, Kavanaugh A, Chambers CD. Birth outcomes and disease activity during pregnancy in a prospective cohort of women with psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(7):1029-1037. doi: 10.1002/acr.23924
42. Palmsten K, Rolland M, Hebert MF, Clowse MEB, Schatz M, Xu R, et al. Patterns of prednisone use during pregnancy in women with rheumatoid arthritis: Daily and cumulative dose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(4):430-438. doi: 10.1002/pds.4410
43. de Steenwinkel FDO, Dolhain RJEM, Hazes JMW, Hokken-Koelega ACS. Does prednisone use in pregnant women with rheumatoid arthritis induce insulin resistance in the offspring? *Clin Rheumatol.* 2023;42(1):47-54. doi: 10.1007/s10067-022-06347-0
44. Dunn L, Greer R, Flenady V, Kumar S. Sildenafil in pregnancy: A systematic review of maternal tolerance and obstetric and perinatal outcomes. *Fetal Diagn Ther.* 2017;41(2):81-88. doi: 10.1159/000453062
45. Ferreira RDDS, Negrini R, Bernardo WM, Simoes R, Piato S. The effects of sildenafil in maternal and fetal outcomes in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219732. doi: 10.1371/journal.pone.0219732
46. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
47. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):476-485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770
48. Nelson-Piercy C, Agarwal S, Lams B. Lesson of the month: Selective use of cyclophosphamide in pregnancy for severe autoimmune respiratory disease. *Thorax.* 2016;71(7):667-668.
49. Orozco-Guillen AO, Abraham VS, Moguel Gonzalez B, Valdez Ortiz R, Ibarguengoitia F, Del Carmen ZM, et al. Kidney-limited full-house lupus-like membranous nephropathy and membranoproliferative glomerulonephritis in pregnancy. *Kidney Int Rep.* 2023;8(4):932-938. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208441
50. Clowse MEB, Richeson RL, Pieper C, Merkel PA, Vasculitis Clinical Research Consortium. Pregnancy outcomes among patients with vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(8):1370-1374. doi: 10.1002/acr.21983
51. Le HL, Francke MI, Andrews LM, de Winter BCM, van Gelder T, Hesselink DA. Usage of tacrolimus and mycophenolic acid during conception, pregnancy, and lactation, and its implications for therapeutic drug monitoring: A systematic critical review. *Ther Drug Monit.* 2020;42(4):518-531. doi: 10.1097/FTD.0000000000000769
52. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaides KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 1996;36(5):248-255. doi: 10.1111/j.1600-0897.1996.tb00172.x
53. Porter C, Armstrong-Fisher S, Kopotsha T, Smith B, Baker T, Kevorkian L, et al. Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): consequences for FcRn-mediated *in vitro* transcytosis and *ex vivo* human placental transfer. *J Reprod Immunol.* 2016;116:7-12. doi: 10.1016/j.jri.2016.04.284
54. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: Drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(11):1793-1794. doi: 10.1136/ard.2008.105924
55. Mariette X, Forger F, Abraham B, Flynn AD, Molto A, Flipo RM, et al. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212196
56. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, Gearry RB, Fallingborg J, Hvas CL, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology.* 2016;151(1):110-119. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.002
57. Ghalandari N, Kemper E, Crijns IH, Wolbink G, Rispen T, Smele HT, et al. Analysing cord blood levels of TNF inhibitors to validate the EULAR points to consider for TNF inhibitor use during pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):402-405. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221036
58. Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. Biologics for inflammatory bowel disease and their safety in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(1):74-87.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2020.07.047
59. O'Byrne LJ, Alqatari SG, Maher GM, O'Sullivan AM, Khashan AS, Murphy GP, et al. Fetal and maternal outcomes after maternal biologic use during conception and pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2022;129(8):1236-1246. doi: 10.1111/1471-0528.17093
60. Tsao NW, Rebic N, Lynd LD, De Vera MA. Maternal and neonatal outcomes associated with biologic exposure before and during pregnancy in women with inflammatory systemic diseases: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(8):1808-1817. doi: 10.1093/rheumatology/keaa064
61. Nguyen H, Ahmed K, Luo W, Flint J, Giles I. A systematic review of the safety of non-TNF inhibitor biologic and targeted synthetic drugs in rheumatic disease in pregnancy. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(6):1205-1217. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.09.004
62. Das G, Damotte V, Gelfand JM, Bevan C, Cree BAC, Do L, et al. Rituximab before and during pregnancy: A systematic review,

- and a case series in MS and NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(3):e453. doi: 10.1212/NXI.0000000000000453
63. Youngstein T, Hoffmann P, Gul A, Lane T, Williams R, Rowczenio DM, et al. International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(12):2102-2108. doi: 10.1093/rheumatology/keu305
  64. Kao JH, Lan TY, Lu CH, Cheng CF, Huang YM, Shen CY, et al. Pregnancy outcomes in patients treated with belimumab: Report from real-world experience. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(5):963-968.
  65. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011;117(5):1499-1506. doi: 10.1182/blood-2010-07-295444
  66. Avni-Biron I, Mishaal T, Zittan E, Livne-Margolin M, Zinger A, Tzadok R, et al. Ustekinumab during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease: A prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56(9):1361-1369. doi: 10.1111/apt.17224
  67. Gall B, Yee A, Berry B, Bircham D, Hayashi A, Dansereau J, et al. Rituximab for management of refractory pregnancy-associated immune thrombocytopenic purpura. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(12):1167-1171. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34741-7
  68. Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW, van Well GT. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol.* 2008;2008:271363. doi: 10.1155/2008/271363
  69. Bitter H, Bendvold AN, Østensen ME. Lymphocyte changes and vaccination response in a child exposed to belimumab during pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1692-1693. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213004
  70. Vittorakis SK, Giannakopoulou G, Samitas K, Zervas E. Successful and safe treatment of severe steroid depended eosinophilic asthma with mepolizumab in a woman during pregnancy. *Respir Med Case Rep.* 2023;41:101785. doi: 10.1016/j.rmcr.2022.101785
  71. Ozden G, Pinar Deniz P. May mepolizumab used in asthma correct subfertility? *Ann Med.* 2021;53(1):456-458. doi: 10.1080/07853890.2021.1900591
  72. Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Morishita E, Usuki K, et al. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: A Japanese experience and updated review. *Int J Hematol.* 2016;103(6):703-712. doi: 10.1007/s12185-016-1946-x
  73. Kelly R, Arnold L, Richards S, Hill A, Bomken C, Hanley J, et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol.* 2010;149(3):446-450. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08099.x
  74. European Medicine Agency. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage> (Accessed: 1st June 2024).
  75. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Martin C, Cohen RD, Kane SV, Mahadevan U. Use of biologic therapy by pregnant women with inflammatory bowel disease does not affect infant response to vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):99-105. doi: 10.1016/j.cgh.2017.08.041
  76. Goulden B, Chua N, Parker E, Giles I. A systematic review of live vaccine outcomes in infants exposed to biologic disease modifying anti-rheumatic drugs *in utero*. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(10):3902-3906. doi: 10.1093/rheumatology/keac141
  77. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2010;4(5):603-605. doi: 10.1016/j.crohns.2010.05.001
  78. Fitzpatrick T, Alsager K, Sadarangani M, Pham-Huy A, Murguía-Favela L, Morris SK, et al. Immunological effects and safety of live rotavirus vaccination after antenatal exposure to immunomodulatory biologic agents: A prospective cohort study from the Canadian Immunization Research Network. *Lancet Child Adolesc Health.* 2023;7(9):648-656. doi: 10.1016/S2352-4642(23)00136-0
  79. Zerbo O, Modaressi S, Goddard K, Lewis E, Getahun D, Palmsten KK, et al. Safety of live-attenuated vaccines in children exposed to biologic response modifiers *in utero*. *Pediatrics.* 2022;150(1):e2021056021. doi: 10.1542/peds.2021-056021
  80. Weber-Schoendorfer C, Beck E, Tissen-Diabate T, Schaefer C. Leflunomide – a human teratogen? A still not answered question. An evaluation of the German Embryotox pharmacovigilance database. *Reprod Toxicol.* 2017;71:101-107. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.04.007
  81. Henson LJ, Afsar S, Davenport L, Purvis A, Poole EM, Truffinet P. Pregnancy outcomes in patients treated with leflunomide, the parent compound of the multiple sclerosis drug teriflunomide. *Reprod Toxicol.* 2020;95:45-50. doi: 10.1016/j.reprotox.2020.04.073
  82. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Lopez-Jimenez J, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2010;62(5):1494-1503. doi: 10.1002/art.27358
  83. Andersen JB, Wandall-Holm MF, Magyari M. Pregnancy outcomes following maternal or paternal exposure to teriflunomide in the Danish MS population. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;59:103529.
  84. Vukusic S, Coyle PK, Jurgensen S, Truffinet P, Benamor M, Afsar S, et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler.* 2020;26(7):829-836. doi: 10.1016/j.msard.2022.103529
  85. Drugs and Lactation Database (LactMed). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922> (Accessed: 1st June 2024).
  86. Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S, Sen S, Sarac Y, Emrah Mavis M. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(9):1205-1211. doi: 10.1177/1352458517717806
  87. Zengin Karahan S, Boz C, Terzi M, Aktoz G, Sen S, Ozbudun B, et al. Methylprednisolone concentrations in breast milk and serum of patients with multiple sclerosis treated with IV pulse methylprednisolone. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;197:106118. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106118
  88. Aluko A, Ranganathan P. Pharmacogenetics of drug therapies in rheumatoid arthritis. *Methods Mol Biol.* 2022;2547:527-567. doi: 10.1007/978-1-0716-2573-6\_19
  89. Datta P, Baker T, Hale TW. Balancing the use of medications while maintaining breastfeeding. *Clin Perinatol.* 2019;46(2):367-382. doi: 10.1016/j.clp.2019.02.007
  90. Anderson PO. Monoclonal antibodies during breastfeeding. *Breastfeed Med.* 2021;16(8):591-593. doi: 10.1089/bfm.2021.0110
  91. Rød BE, Torkildsen Ø, Myhr KM, Bø L, Wergeland S. Safety of breast feeding during rituximab treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;94(1):38-41. doi: 10.1136/jnnp-2022-329545
  92. Bosshard N, Zbinden A, Eriksson KK, Forger F. Rituximab and canakinumab use during lactation: No detectable serum levels in breastfed infants. *Rheumatol Ther.* 2021;8(2):1043-1048. doi: 10.1007/s40744-021-00313-z
  93. Clowse ME, Forger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: Results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1890-1896. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211384
  94. Perez-Garcia LF, Roder E, Smele HTW, Goekoop R, Hazes JMW, Kok MR, et al. Paternal inflammatory arthritis is associated with a higher risk of miscarriage: Results of a large multicentre study (iFAME-Fertility). *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(8):3390-3395. doi: 10.1093/rheumatology/keab910
  95. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, Forger F, Senn A, Østensen M. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1842-1844. doi: 10.1093/rheumatology/keab910
  96. Grosen A, Bungum M, Christensen LA, Cordelli E, Larsen OH, Leter G, et al. Semen quality and sperm DNA integrity in patients with severe active inflammatory bowel disease and effects of tumour necrosis factor-alpha inhibitors. *J Crohns Colitis.* 2019;13(5):564-571. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijy198
  97. Tiseo BC, Cocuzza M, Bonfa E, Srougi M, Silva CA. Male fertility potential alteration in rheumatic diseases: A systematic review.



- Int Braz J Urol.* 2016;42(1):11-21. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0595
98. Perez-Garcia LF, Dolhain RJEM, Vorstenbosch S, Bramer W, van Puijenbroek E, Hazes JMW, et al. The effect of paternal exposure to immunosuppressive drugs on sexual function, reproductive hormones, fertility, pregnancy and offspring outcomes: A systematic review. *Hum Reprod Update.* 2020;26(6):961-1001. doi: 10.1093/humupd/dmaa022
  99. Mouyis M, Flint JD, Giles IP. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: A systematic review and analysis of published evidence. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(5):911-920. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.07.011
  100. Grosen A, Bellaguarda E, Nersting J, Hvas CL, Liljeqvist-Soltic I, Stein A, et al. Low-dose methotrexate therapy does not affect semen parameters and sperm DNA. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(7):1012-1018. doi: 10.1093/ibd/izab205
  101. Perez-Garcia LF, Roder E, Krijthe BP, Kranenburg-van Koppen LJ, van Adrichem R, Zirkzee E, et al. Is methotrexate safe for men with an immunemediated inflammatory disease and an active desire to become a father? Results of a prospective cohort study (iFAME-MTX). *Ann Rheum Dis.* 2023;82(8):1068-1075. doi: 10.1136/ard-2023-224032
  102. Meserve J, Luo J, Zhu W, Veeravalli N, Bandoli G, Chambers CD, et al. Paternal exposure to immunosuppressive and/or biologic agents and birth outcomes in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Gastroenterology.* 2021;161(1):107-115.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2021.03.020
  103. EMA. Teriflunomide (Aubagio). Summary of product characteristics. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_en.pdf) (Accessed: 1st June 2024).
  104. Barbonetti A, Tienforti D, Castellini C, Giulio FD, Muselli M, Pizzocaro A, et al. Effect of antioxidants on semen parameters in men with oligoastheno-teratozoospermia: A network meta-analysis. *Andrology.* 2024;12(3):538-552. doi: 10.1111/andr.13498
  105. Mulder RL, Font-Gonzalez A, Green DM, Loeffen EAH, Hudson MM, Loonen J, et al. Fertility preservation for male patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: Recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):e57-e67. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30582-9
  106. Reinisch W, Hellstrom W, Dolhain RJEM, Sikka S, Westhovens R, Mehta R, et al. Effects of filgotinib on semen parameters and sex hormones in male patients with inflammatory diseases: Results from the phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled MANTA and MANTA-RAY studies. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(8):1049-1058. doi: 10.1136/ard-2023-224017
  107. Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, Lawendy N, Jones TV, Marren A, et al. Outcomes of pregnancies with maternal/paternal exposure in the tofacitinib safety databases for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(12):2494-2500. doi: 10.1093/ibd/izy160
  108. Giles I, Yee CS, Gordon C. Stratifying management of rheumatic disease for pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15:391-402. doi: 10.1038/s41584-019-0240-8
  109. Giles I, Thorne I, Schmidt NS, Reid C, Crossley A, Panca M, et al. The time of equipoise on the use of biological DMARDs in for inflammatory arthritis during pregnancy is finally over: A reappraisal of evidence to optimise pregnancy management. *Lancet Rheumatol.* 2024;6:e546-e559. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00097-3
  110. Bermas BL, Tassinari M, Clowse M, Chakravarty E. The new FDA labeling rule: Impact on prescribing rheumatological medications during pregnancy. *Rheumatology.* 2018;57(Suppl 5):2-8. doi: 10.1093/rheumatology/key010
  111. Andreoli L, Crisafulli F, Tincani A. Pregnancy and reproductive aspects of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29:473-479. doi: 10.1097/BOR.0000000000000415
  112. Rosta K, Binder J, Kuczwara V, Horvath M, Heinzl F, Hörhager C, et al. Periconceptional counselling in women with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *J Clin Med.* 2024;13:2483. doi: 10.3390/jcm13092483
  113. Schreiber K, Frishman M, Russell MD, Dey M, Flint J, Allen A, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: Comorbidity medications used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(4):e89-e104. doi: 10.1093/rheumatology/keac552
  114. Sammaritano LR. Contraception and preconception counseling in women with autoimmune disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;64:11-23. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.09.003
  115. Yeung CHT, Houle SKD, Anderson PO, Best BM, Dubinsky S, Edginton AN. Addressing maternal medication use during breastfeeding using clinical resources and a novel physiologically based pharmacokinetic model-derived metric: A qualitative study. *Front Pediatr.* 2023;11:1147566. doi: 10.3389/fped.2023.1147566
  116. Schreiber K, Graversgaard C, Hunt BJ, Wason JMS, Costedoat-Chalumeau N, Aguilera S, et al. Challenges of designing and conducting cohort studies and clinical trials in populations of pregnant people. *Lancet Rheumatol.* 2024;6(8):e560-e572. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00118-8

Кошелева Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6018-3895>

Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Клименченко Н.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9901-225X>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>