

# Особенности терапии системных заболеваний соединительной ткани у беременных

М.Г. Шкадова, З.С. Аметова, А.О. Джиндарян, С.С. Мамутов

## Features of therapy of systemic connective tissue diseases in pregnant women

M.G. Shkadova, Z.S. Ametova, A.O. Jindaryan, S.S. Mamutov

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь.

**Ключевые слова:** беременность, плод, системные заболевания соединительной ткани, противовоспалительные препараты

### Резюме

#### Особенности терапии системных заболеваний соединительной ткани у беременных

М.Г. Шкадова, З.С. Аметова, А.О. Джиндарян, С.С. Мамутов

Не так давно планирование и вынашивание беременности при системных заболеваниях соединительной ткани считалось невозможным и жизнеугрожающим как для плода, так и для матери. Наряду с внедрением современных технологий с применением генно-инженерных биологических препаратов, продолжают сохранять свою актуальность «старые», хорошо проверенные методы лечения системных заболеваний соединительной ткани во время беременности. В данном обзоре рассматриваются такие противовоспалительные средства для лечения системных заболеваний соединительной ткани как нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, цитостатики, аминохинолиновые средства, генно-инженерные биологические препараты. Следует отметить необходимость повышения знаний врачей специалистов и пациенток о терапевтических возможностях данных групп препаратов во время беременности для исключения необоснованной отмены.

В зависимости от триместра беременности данные группы препаратов оказывает разнообразное действие на развитие плода, которые представлены в данной работе.

В ходе множества исследований было доказано, что нестероидные противовоспалительные препараты (кроме аспирина в низких дозах) рекомендуют отменять с 32 недели беременности в связи с риском развития сужения артериального протока и нарушения функции почек у плода, что в конечном итоге приводит к легочной гипертензии и маловодию.

Кортикостероиды длительного действия (дексаметазон, бетаметазон), в отличие от преднизолона, проникают через фетоплацентарный барьер, почти не подвергаясь разрушению, поэтому их назначение в период гестации должно быть ограниченным. Среди глюкокортикостероидов препаратами выбора является преднизолон и метилпреднизолон, т.к. они имеют короткий период полувыведе-

*Шкадова Марина Геннадьевна* – ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь e-mail: m.shkadova@yandex.ru  
*Аметова Зарема Сервер кызы* – студентка 6 курса Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, e-mail: ametzar@mail.ru  
*Джиндарян Алёна Олеговна* – студентка 6 курса Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, e-mail: adzhindaryan@mail.ru  
*Мамутов Сабри Сеитбекирович* – студент 6 курса Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, e-mail: mamutovs@mail.ru

ния и в небольших дозах (20 мг/сут) относительно безопасны.

В последние годы расширились показания к назначению аминохинолиновых препаратов, в первую очередь, при системной красной волчанке. Безопасность аминохинолиновых препаратов у беременных подтверждена рядом исследований, что позволило в 2007 году внести данную группу препаратов в рекомендации EULAR по лечению больных системной красной волчанкой с высоким уровнем доказательности.

Тератогенное воздействие на развитие плода цитостатиков не позволяет в полной мере использовать их в лечении системных заболеваний соединительной ткани у беременных. Однако в ряде случаев возможно назначение азатиоприна и циклоспорина А в минимальных дозах.

Наиболее изученными и чаще всего используемыми в клинической практике являются ингибиторы фактора некроза опухоли – инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб пегол, голимумаб. Анти-В-клеточные препараты – ритуксимаб, белимумаб – вызывают разрушение В-лимфоцитов, предшественников антителообразующих клеток, и воздействуют на гуморальное звено иммуновоспалительного повреждения тканей. Отмена иФНО-а накануне беременности является предиктором высокой активности заболевания в течение всей гестации.

## Abstract

### Features of therapy of systemic connective tissue diseases in pregnant women

*M.G. Shkadova, Z.S. Ametova, A.O. Jindaryan, S.S. Mamutov*

Not so long ago, planning and carrying a pregnancy with systemic connective tissue diseases was considered impossible and life-threatening, both for the fetus and for the mother. Along with the introduction of modern new technologies with the use of genetically engineered biological preparations, the "old", well-proven methods of treating systemic connective tissue diseases during pregnancy continue to remain relevant. This review considers such anti-inflammatory agents of treatment of systemic connective tissue diseases as non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroids, cytostatics, aminoquinoline drugs, genetically engineered biological drugs. It should be noted that it is necessary to increase the knowledge of medical specialists and patients about the therapeutic possibilities of these groups of drugs during pregnancy in order to exclude unreasonable withdrawal.

Depending on the trimester of pregnancy, these groups of drugs have a variety of effects on the development of the fetus, which are presented in this article.

Numerous studies have shown that non-steroidal anti-inflammatory drugs (except low-dose aspirin) are recommended to be discontinued from 32 weeks of gestation due to the risk of ductus arteriosus narrowing and impaired renal function in the fetus, which ultimately leads to pulmonary hypertension and oligohydramnios.

Long-acting corticosteroids (dexamethasone, betamethasone), unlike prednisolone, penetrate the fetoplacental barrier, almost without being destroyed, so their use during the gestation period should be limited. Among glucocorticosteroids drugs of choice are prednisolone and methylprednisolone, because they have a short half-life and are relatively safe at low doses (20 mg/day).

In recent years, the indications for prescribing aminoquinoline drugs have expanded, primarily in systemic lupus erythematosus. The safety of aminoquinoline drugs in pregnant women has been confirmed by a number of studies, which in 2007 allowed aminoquinoline drugs to be included in the EULAR recommendations for the treatment of patients with systemic lupus erythematosus with a high level of evidence.

The teratogenic effect of cytostatics on the development of the fetus does not allow their full use in the treatment of systemic connective tissue diseases in pregnant women. However, in some cases, it is possible to prescribe azathioprine and cyclosporine A in minimal doses.

The most studied and most commonly used in clinical practice are tumor necrosis factor inhibitors – infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, and golimumab. Anti-B-cell drugs rituximab, belimumab cause the destruction of B-lymphocytes, precursors of antibody-forming cells, and affect the humoral link of immuno-inflammatory tissue damage. Cancellation of tumor necrosis factor inhibitors on the eve of pregnancy is a predictor of high disease activity throughout gestation.

Key words: pregnancy, fetus, systemic connective tissue diseases, anti-inflammatory drugs.

## Введение

Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) представляют сложную медицинскую и социальную проблему, поскольку поражают преимущественно молодых людей (20-40 лет). По данным статистики, среди больных преобладают женщины, 30% из которых составляют женщины репродуктивного возраста [1, 2]. До недавнего времени считалось, что у женщин с СЗСТ наличие нормально протекающей беременности невозможно в связи с высоким риском развития таких осложнений, как прерывание беременности, преэклампсия, плацентарная недостаточность, аномалии родовой деятельности и др. Однако с совершенствованием ранней диагностики и адекватной терапии с использованием новых лекарственных средств, прогноз СЗСТ значительно улучшился, что позволило по-новому подойти к решению проблемы возможности материнства у женщин с СЗСТ. Сложности в назначении и проведении оптимального противовоспалительного лечения у беременных заключаются в отсутствии больших рандомизированных и когортных исследований, а доказательность при выборе определенного режима химиотерапии во время беременности недостаточна и, как правило, не проверена проспективными исследованиями. Поэтому одним из самых важных вопросов акушеров-гинекологов, врачей общеклинической практики и узких специалистов, в т.ч. ревматологов, является разработка безопасных методов профилактики и лечения СЗСТ у беременных.

Целью данной статьи является изучение источников научно-исследовательских работ, посвященных наиболее эффективной и безопасной противовоспалительной терапии в период планирования и ведения беременности у женщин с СЗСТ.

## Основная часть

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов МЗ США (шкала FDA, USFDA) разработало буквенную шкалу для обозначения потенциальных рисков при применении лекарственных препаратов беременными, состоящую из категорий, приведенных в таблице 1 [9]:

Существуют общие сведения о применении любых лекарственных средств (ЛС) во время беременности. Рекомендуют соблюдать следующие правила [6, 12]:

- назначать ЛС по строгим показаниям, лишь в случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск для плода;
- в период беременности должны использоваться только те ЛС, которые испытаны многолетней практикой. Предпосылкой являются данные об отсутствии эмбриотоксических свойств у этих средств.
- стремиться к проведению монотерапии и ограничить прием комбинированных ЛС;

- выбирать минимальную терапевтическую дозу ЛС;

- оценить риски: заболевание может явиться фактором риска для нормального развития плода; тяжелые стрессовые ситуации (например, боль) также могут угрожать нормальному течению беременности. Отсутствие лечения может быть сопряжено с более высоким риском для будущего ребенка, чем само лечение.

В 2004-2006 гг были приняты рекомендации по антиревматической терапии при беременности и лактации международной экспертной комиссией из 29 ведущих специалистов по проблеме беременности при ревматических заболеваниях. Уровень доказательности приводимых рекомендаций представлен согласно классификации S.Miyakis и соавт. [3].

Выбор лечебной тактики при системных заболеваниях соединительной ткани зависит от результатов обследования пациента и тяжести заболевания. Использование стандартных методов лечения системной красной волчанки, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита и других ревматических заболеваний таких как: глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), антималярийные препараты, цитотоксические препараты (циклофосамид, азатиоприн), иммуномодулирующие агенты (микофенолата мофетил), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), могут быть не безопасны как для беременной, так и для плода [7].

Нестероидные противовоспалительные препараты (USFDA-категории «В» и «D») нередко применяются при системной красной волчанке (СКВ), антифосфолипидном синдроме (АФС), системной склеродермии (ССД), ревматоидном артрите (РА), болезни Шегрена и т.д. На этапе подготовки к зачатию должна быть проведена коррекция лекарственной терапии. Необходимо отменить препараты, способные повлиять на наступление беременности, обладающие тератогенным эффектом и с малоизученным действием на развитие беременности, плода и новорожденного. Необходимо учесть, что НПВС как ингибиторы циклооксигеназы (селективные и неселективные) могут блокировать или удлинять овуляцию, при этом частота подавления овуляции неизвестна [12].

На этапе гестации наименее «опасными» препаратами из НПВП считают диклофенак (в дозе 25 мг 3 раза в день) и ибупрофен (400 мг 3 раза в день). Неселективные ингибиторы ЦОГ не тератогенны и могут приниматься в I-ом и II-ом триместрах беременности. Однако, назначение диклофенака не рекомендуется в III триместре беременности. Так, в мета-анализе, проведенном канадскими исследователями (2006), выявлено 15-кратное повышение риска преждевременного закрытия артериального протока у плода, если женщины принимали НПВП, по сравнению с женщинами, принимавшими плацебо (8 исследований; ОШ 15,04; 95% ДИ 3,29-68,68)

## USFDA\* категории лекарств, принимаемых во время беременности

Категория	Характеристика категории
A	В контролируемых исследованиях не показан риск для плода при приеме в I-ом триместре беременности (нет и доказательства риска применения в III-ем триместре)
B	В исследованиях на животных не показан риск для плода, но нет адекватных контролируемых исследований на беременных женщинах
C	В исследованиях на животных показано неблагоприятное действие на плод, нет контролируемых исследований на людях. Потенциальная польза лекарства может оправдывать его использование у беременных женщин
D	Доказан риск для плода человека по данным исследовательских или маркетинговых испытаний. Потенциальная польза лекарства может оправдывать его использование у беременных женщин, несмотря на возможный риск
X	Доказан риск для плода человека в эксперименте или маркетинговых исследованиях. Риск применения лекарства явно превосходит потенциальную пользу

\*USFDA – United States Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

[22]. По этой причине после 28-32 недели гестации следует избегать назначения всех НПВП, кроме аспирина в низких дозах (менее 100 мг/сут) [22]. Во II триместре беременности возможен разовый прием аспирина в рекомендуемых дозах только в том случае, если ожидаемая польза для матери будет превышать потенциальный риск для плода [13].

Препараты группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб) обладают существенно лучшей переносимостью, поскольку они избирательно ингибируют ЦОГ-2, играющую большую роль в процессах воспаления, на фоне меньшего риска возникновения желудочно-кишечных расстройств и повреждений почек, которые возникают при использовании классических НПВС, неспецифически подавляющих активность ЦОГ-2. Поскольку влияние селективных ингибиторов ЦОГ-2 на течение беременности изучено недостаточно, следует воздержаться от их использования в этот период [7].

Глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизон, метилпреднизолон) (USFDA-категория «B») в дозах (в пересчете на преднизолон) 20 мг/сут относительно безопасны, большей частью метаболизируются в плаценте, проникая в плодный кровоток в очень незначительном количестве, и не вызывают появление значительных осложнений у беременной и врожденных аномалий у плода (уровень доказательности II). Однако при приеме высоких доз ГКС повышается риск развития у беременных преэклампсии, артериальной гипертензии, гестационного диабета, инфекций и преждевременного вскрытия плодного пузыря. Препаратами выбора для лечения беременных являются средства с коротким периодом полувыведения (преднизолон и метилпреднизолон). В работах K.Liggins (1972), было установлено, что ГКС длительного действия (дексаметазон, бетаметазон) (USFDA-категория «C»), в отличие от преднизолона, проникают через фетоплацентарный барьер в неизменном виде, поэтому их применение должно быть ограниченным [12].

Цитостатические препараты (USFDA-категория «D»): тератогенный их потенциал находится в пря-

мой зависимости от стадии беременности, на которой они применяются (уровень доказательности III). Использование цитотоксических препаратов во время оплодотворения или имплантации (т.е. в течение первых 10 дней после зачатия) может привести к одному из двух антагонистичных явлений: гибели эмбриона или неправильному его развитию. 1-й триместр – это период, в течение которого происходит основная часть органогенеза, и химиотерапия может оказывать губительное воздействие на эмбрион, особенно на сердечно-сосудистую систему, нервную трубку, органы чувств. Риск пороков развития составляет примерно от 7% до 17% при использовании монотерапии и увеличивается до 25% в случаях комбинированной терапии [3].

Цитостатические препараты беременным и лактирующим родильницам противопоказаны. Исследований трансплацентарного переноса цитостатиков с участием человека практически не проводилось, однако многие из этих веществ по своим свойствам вполне способны проникать через плаценту и в кровь плода: они низкомолекулярные, хорошо растворимы в липидах, неионизированные и слабо связываются с плазменными белками.

Азатиоприн (USFDA-категория «D») противопоказан беременным женщинам или планирующим беременность в ближайшее время без тщательной оценки соотношения степени риска и пользы, лишь в дозировке не более 2 мг/кг/сут возможно его применение (уровень доказательности II) [9]. Есть сообщения о преждевременных родах и дефиците веса детей, рожденных от матерей, получающих данный препарат, особенно в комбинации с кортикостероидами. Лейкопения и/или тромбоцитопения определялись у новорожденных, чьи матери принимали азатиоприн на протяжении беременности.

Циклоспорин А (USFDA-категория «C») – препарат с низкой тератогенностью, при необходимости может использоваться у беременных в минимальных дозах (уровень доказательности I). При применении препарата необходимо контролировать артериальное давление и функцию почек (уровень доказательности II), возможны случаи преждевременных

родов и низкой массы тела новорожденного [21].

Метотрексат, лефлуномид, микофенолата мофетил (USFDA-категория «X») – лекарства, использование которых при беременности связано с высоким риском развития врожденных дефектов у плода [4]. Описывался так называемый «метотрексатный синдром» у потомства женщин, принимавших метотрексат для лечения опухоли или для прерывания беременности. Он характеризуется аномалиями развития скелета (черепа и конечностей), микроцефалией и гидроцефалией. Больные должны быть предупреждены о недопустимости приема этих препаратов при зачатии и беременности. Как EULAR, так и BSR-BHPR рекомендуют избегать во время беременности и прекращать за 3 месяца до зачатия (уровень доказательности IV) (табл. 2) [26].

В I триместре к относительно безопасным лекарствам относятся алкилирующие средства и винбластин, назначаемые отдельно. Во II и III триместрах опасность тератогенеза сравнительно невелика, но не исключено замедление роста и развития плода, ведущее к микроцефалии, умственной отсталости и плохой обучаемости детей. К другим отрицательным последствиям относятся низкая масса тела при рождении, преждевременные роды и аномалии развития плода.

Достоверного отрицательного влияния препаратов аминокислотного ряда (плаквенил, делагид) на течение беременности и плод человека нет. Данные наблюдений младенцев от беременных с РА, СКВ, АФС и другими ревматическими заболеваниями, принимавших данные лекарственные средства в течение беременности, позволяют предположить, что эти препараты безопасны.

Проспективное исследование влияния гидроксихлорохина (ГКХ) на течение беременности, исходы у плода и матерей с СКВ было проведено в Хопкинской когорте [17]. Анализировались исходы 257 беременностей и течение СКВ у 197 женщин. В 163 случаях лечение ГКХ отсутствовало, 56 больных продолжали терапию препаратом и 38 женщин прекращали прием в течение 3 месяцев до или в первом триместре беременности. Частота выкидышей, мертворождений и врожденной патологии не различалась между тремя группами. У 79 детей, подвергавшихся экспозиции ГКХ, увеличения частоты врожденных аномалий отмечено не было.

В 2003 году Costedoat-Chalumeau N. опубликовали данные об исходах 133 беременностей у больных СКВ и результаты наблюдения 117 детей в течение в среднем 2 лет после рождения [18]. Частота пороков развития у детей не различалась (3 случая у матерей в группе ГКХ и 4 случая — в контрольной группе). Обзор литературных данных об использовании аминокислотных препаратов у женщин с аутоиммунными заболеваниями не выявил повышенного риска врожденных дефектов у детей и акушерской патологии у женщин [25]. Прекращение приема аминокислотных препаратов во время кормления также признано нецелесообразным. В фармакокинетических исследованиях было показано, что поступление ГКХ новорожденным с молоком матери не превышает 0,2 мг/кг/сут, что значительно ниже безопасной терапевтической дозы у взрослых (6,5 мг/кг/сут) [19].

На IV Интернациональном конгрессе «Половые гормоны, беременность и ревматические заболевания» в 2004 году эксперты из разных стран выдвинули следующие постулаты: 1) при наличии показаний терапию аминокислотными препаратами следует продолжать во время беременности и лактации (уровень доказательности II); 2) гидроксихлорохин (Плаквенил) является препаратом выбора у беременных (уровень доказательности IV) и 3) в период лактации разрешен прием хлорохина и ГКХ (уровень доказательности IV) [16].

Применение сульфасалазина и 5-ASA в дозах менее 3 г в день не оказывает тератогенного эффекта и допустимо во время беременности, так как данные препараты проникают лишь в небольшом количестве через маточно-плацентарный барьер. Имеются лишь отдельные сообщения о повышении частоты развития врожденных пороков у детей (особенно мужского пола), родившихся у матерей, принимавших сульфасалазин в течение всей беременности. Некоторые источники отмечают, что существует потенциальная возможность развития ядерной желтухи у новорожденного. На фоне терапии сульфасалазином существует риск индуцированного сульфасалазином дефицита фолатов.

До недавнего времени медицинское сообщество не могло прийти к однозначному мнению о безопасности применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а особенно фактора некро-

Табл. 2.

**Препараты, использование которых при беременности связано с высоким риском развития врожденных дефектов у плода**

Препарат (FDA-категория)	Зарегистрированный риск	Примечание
Метотрексат (X)	В 1-м триместре выкидыш 5-10% риск врожденных уродств (в том числе врожденные аномалии)	Отменить за 3 месяца до планирования беременности
Лефлуномид (X)	Исследование на животных	Проведение процедуры «отмывания» от препарата до планируемой беременности
Циклофосфамид (X)	Гонадотоксичен	Отменить при планировании беременности

за опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) [8]. Активный транспорт через плаценту от матери к плоду ингибиторов ФНО $\alpha$ , как и естественных антител, относящихся к классу IgG 1, начинается с 17-й недели беременности и продолжается до родов [23]. Из-за особенностей метаболизма антител у новорожденных уровень ингибитора ФНО $\alpha$  в крови плода может значительно превышать материнский [10]. С учетом этих данных ГИБП отменяются при планировании беременности или как только устанавливается факт беременности (в частности, инфликсимаба, адалимамаба) на 20 неделе [28]. В работе А. Zbinden и соавт. [2] было показано увеличение риска развития осложнений беременности у женщин, получавших ингибиторы ФНО-а. В данной группе больных терапия ингибиторами ФНО-а проводилась 31 (39,7%) из 78 включенных в исследование женщин. Среди осложнений беременности были отмечены гестационный сахарный диабет — у 1 беременной, преэклампсия — у 2, инфекции верхних дыхательных путей — у 2, вагинальные инфекции с преждевременным разрывом плодных оболочек — у 2 больных [2].

При высокой активности заболевания лечащий врач может принять решение о продолжении терапии беременной ингибиторами ФНО $\alpha$ . В этом случае препарат должен быть отменен на 30-й неделе гестации для предупреждения ослабленного иммунного ответа и риска инфекций у плода и новорожденного [28]. Препаратом нового поколения является тофацитиниб, полученный синтетическим путем [7]. На сегодняшний день это единственный препарат для перорального приема, способный блокировать выработку цитокинов через систему янус-киназа (janus kinase – JAK), участвующих в сигнальных путях активации продукции провоспалительных цитокинов. Этот препарат по механизму действия является таргентным болезнью-модифицирующим препаратом, оказывающим противовоспалительное и костнопотективное действие [20].

В рекомендации EULAR по применению базисных противовоспалительных препаратов и ГИБП при планировании и наступлении беременности (2016 г) применение цетролизумаба пегол разрешено в течении всего периода гестации. Отношение концентрации анти-ФНО $\alpha$  в пуповинной крови и крови матери составляет 3% (1-24%) [27].

Помимо этого, при назначении препаратов необходимо учитывать, что скорость клубочковой фильтрации возрастает почти на 50% в начале гестации и достигает 150% к III триместру, увеличение объема циркулирующей крови и снижение концентрации альбумина в плазме способствуют росту печеночно-почечного клиренса лекарственных средств, наличие амниотической жидкости способствует перераспределению лекарств, что требует пересчета дозы препаратов [36].

## Заключение

Пациентки с патологией СЗСТ относятся к группе высокого риска развития осложнений беременности и родов — прерывания беременности, преэклампсии, плацентарной недостаточности, аномалий плода и др., что требует особых подходов к их ведению и лечению. При назначении лекарственной терапии беременным с СЗСТ необходимо соблюдать основные принципы: спектр применяемых препаратов и их дозировка должны быть необходимыми и достаточными для подавления активности заболевания и обеспечения успешного развития беременности, течения родов и послеродового периода и минимального действия препарата на эмбрион и плод. Поэтому в настоящее время все большую актуальность приобретают вопросы совершенствования и безопасности противовоспалительной терапии СЗСТ у беременных, в соответствии с принципами доказательной медицины. Проведение адекватных профилактических и медикаментозных мероприятий с учетом стадии СЗСТ, позволит предотвратить развитие осложнений и повысить вероятность благоприятных исходов беременности.

## Литература

1. Алекперов Р.Т. Смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани и перекрестные синдромы // Альманах клин.медицины. — 2019. — № 47 (5). — С. 435-444.
2. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Каратеев Д.Е. Тофацитиниб в базисной терапии ревматоидного артрита // Медицинский совет. — 2016. — № 8. — С. 92-98.
3. Каневская М.З., С.В. Гурская. Метотрексат в лечении ревматических заболеваний // Современная ревматология. — 2013. — № 4. — С. 47-52.
4. Кошелева Н.М. Клинические рекомендации по планированию беременности и наблюдению за беременными с системной красной волчанкой. 2013-2017.
5. Кричевская О.А., Дубинина Т.В., Каратеев А.Е. Проблемы назначения нестероидных противовоспалительных препаратов женщинам репродуктивного возраста с анкилозирующим спондилитом // Современная ревматология. — 2020. — № 14 (3). — С.132-139
6. Лекарственная терапия в период беременности и лактации / пер. с нем. под ред. Б. К. Романова. — М.: Логосфера, 2010. — С. 56-61, 68-73.
7. Майоров М.В. Применение НПВС в гинекологической практике // Провизор. — 2001. — № 23. — С. 40-41.
8. Насонов Е.А., редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва:ИМА-ПРЕСС; 2013.
9. Регистр лекарственных средств России РАС Пациент 2003. — Москва, Регистр Лекарственных Средств России, 2002. Глава 2.12. Лекарства и материнство.
10. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. — М., 2007. — С.180.
11. Соколова М.Ю. Экстрагенитальная патология у беременных: Руководство для врачей. — Миа.изд. — 2011.-336 с.
12. Титова И. П., Достанко Н. Ю., Григорчук И. П. Системные заболевания соединительной ткани и беременность // Акушерство и гинекология 2016. — № 4. — С. 12-15.
13. Тихомиров А.А., Дубинин Д.М. Нестероидные противовоспалительные препараты в гинекологической практике // Лечащий врач. — 2004. — № 10 (4). — С. 10-16.
14. Шейфер К., Шпильман Х., Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации. — Издательство: Логосфера, 2010: 43-44 с.
15. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis:EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis*.2008;67(10):1360-4. DOI: 10.1136/ard.2008.091454.
16. Bertsias G. K., Joannidis J. P., Boletis J. et al. EULAR recommendations

- for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutics (ESCIIST) // *Ann. Rheum. Dis.* 2008, 67, 195-205 c
17. Clowse M. E., Magder L., Witter F., Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy // *Arthritis Rheum.* 2006, 54 (11), 3640-3647 c.
18. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Dubaut P. et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group // *Arthritis Rheum.* 2003, 48 (11), 3207-3211 c.
19. Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Aymard G. et al. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans // *Arthritis Rheum.* 2002, 46 (4), 1120-1124 c.
20. Fleischmann R., Kremer J., Cush J., et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 495-507 c.
21. Holmes L. B. Principles of Teratology. Human Teratogens: Environmental Factors which Cause Birth Defects. — Boston, USA, 2009: 1-17 c.
22. Koren G., Florescu A., Costei A. M. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis // *Ann. Pharmacother.* — 2006; 40 (5): 824-829 c.
23. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(3):286-92. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.0115
24. Nation R. L., Hackett L. P., Duscil L. J., K. F. Ilett. Excretion of hydroxychloroquine in human milk // *Br J Clin Pharmacol.* 1984, 17 (3), 368-369 c.
25. Sperber K., Hom C., Chao C. P., Shapiro D. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases // *Pediatr Rheumatol Online.* 2000, 7-9 c.
26. Smolen JS, Lamdeve R, Breedfeld FC et al. EULAR recommendations of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):964-75. DOI:10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
27. Van Calsteren K., Heyns L., De Smet F. et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. № 4. P. 683-689 c.
28. Zbinden A, van den Brandt S, Ostensen M, Villiger PM, Förger F. Risk for adverse pregnancy outcome in axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: Disease activity matters. *Rheumatology.* 2018;57:1235-1242. doi: 10.1093/rheumatology/key053