

РЕВМАТОИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ю.В. МИШИНА*, Н.А. БАРСУКОВА**

*ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н.Бурденко Минздрава России,
ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, Россия, 394036

**МУЗ ВО ГКБ №20, ул. Депутатская, д.15, Воронеж, Россия, 394055

Аннотация. Рассматривается актуальность проблемы беременности пациенток, страдающих ревматоидными заболеваниями. Наступление беременности у больной ревматоидными заболеваниями (РА) рекомендуется при клинической ремиссии заболевания и минимальной лекарственной нагрузке, сохраняющихся не менее 3-х месяцев до зачатия. При наступлении беременности нередко наблюдается клиническое улучшение РА. Факторы риска осложненного течения РА при беременности – стойкая активность заболевания до зачатия и позитивность по АЦЦП. РА не оказывает прямого воздействия на фертильность, снижение фертильности может наблюдаться при сопутствующих заболеваниях (АФС), а также при приеме некоторых лекарственных препаратов. При отсутствии активности РА беременность протекает без осложнений и оканчивается естественными родами в срок с рождением нормального доношенного ребенка. К факторам риска неблагоприятного исхода беременности при РА относят присутствие Ro-SSA/La-SSB и антифосфолипидных антител. Установлены рекомендации по фармакотерапии больной РА, планирующей беременность. Рассматривается допустимая иммуносупрессивная терапия при беременности, особенности ведения родов и послеродового периода у больных РА. Безопасность грудного вскармливания для новорожденных при лекарственной терапии их матерей определяется содержанием в грудном молоке лекарства. Рекомендуется план наблюдения за беременными с РА.

Ключевые слова: ревматоидные заболевания, беременность, факторы риска, иммуносупрессивная терапия, биологические препараты.

RHEUMATIC DISEASES AND PREGNANCY (REVIEW)

Y.V. MISHINA*, N.A. BARSUKOVA**

*Voronzh State Medical Academy named after Burdenko N.N.,
Studencheskaya St., 10, Voronezh, Russia, 394036

**City State Clinical Hospital №20, Deputatskaya St., 15, Voronezh, Russian Federation, 394055

Abstract. Pregnancy in patients with rheumatic disease is an important and well-recognized problem. The conception is recommended if patient is in clinical remission and pharmacological burden is minimal at least 3 months prior to the conception. There is often a clinical improvement in early pregnancy. Risk factors of complicated pregnancy include persistent high disease activity and positive ACCP. rheumatoid diseases (RA) does not affect fertility directly, decreased fertility is observed in case of comorbidity (APLS) or some medications. The pregnancy is uncomplicated in inactive RA and results in natural childbirth. Risk factors of complicated delivery include presence of Ro-SSA/La-SSB and anti-phospholipid antibodies. Provided are some general recommendations on pharmacotherapy of patients with RA planning pregnancy. The most commonly used disease-modifying antirheumatic drugs and immunosuppressants are reviewed peripartum and postpartum. Safety for the child is determined by the drug concentration in the milk of breastfeeding mother. Suggested here is a plan on how to manage a rheumatic disease during pregnancy.

Key words: rheumatic diseases, pregnancy, risk factors, immunosuppressants, biological therapy.

Проблема беременности среди пациенток, страдающих *ревматоидными заболеваниями* (РА), заслуживает особого внимания не только со стороны ревматологов и акушеров-гинекологов, но также и врачей других специальностей (кардиологов, нефрологов, неонатологов и др.). Многоплановость данной проблемы заключается как в выяснении влияния беременности на течение РЗ, так и в изучении воздействия РЗ на развитие беременности и течение родов, влияния заболевания матери на плод, новорожденного и последующее развитие ребенка, а также в определении особенностей фармакотерапии при беременности.

Ведение больных с РЗ на этапе планирования и в период беременности должно основываться на тесном взаимодействии врачей и пациенток.

Наступление беременности у больной РА рекомендуется при клинической ремиссии заболевания и минимальной лекарственной нагрузке, сохраняющихся не менее 3-х месяцев до зачатия.

Библиографическая ссылка:

Мишина Ю.В., Барсукова Ю.В. Ревматоидные заболевания и беременность (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 3-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5056.pdf> (дата обращения: 26.12.2014).

Выделяют следующие основные группы пациенток с РЗ:

- больные с активным заболеванием (в том числе ранним артритом), нуждающиеся в проведении терапии и планирующие беременность;
- больные с неактивным заболеванием на фоне проводимой терапии и планирующие беременность;
- больные, обострившиеся в период беременности;
- больные, обострившиеся после родов.

Наиболее частыми проблемами ранней стадии артрита являются отсутствие точного диагноза, не установленное прогрессирование заболевания, а также отсутствие определённой базисной терапии. Возможные варианты решения при этом предполагают отсрочить беременность, провести необходимое обследование для уточнения генеза артрита, назначить терапию для контроля артрита и продолжить наблюдение за пациенткой.

Установлено, что при наступлении беременности наблюдается клиническое улучшение РА в 48-66% случаев, отмечающееся с I-го триместра беременности и сохраняющееся на протяжении всего гестационного периода. Могут уменьшаться не только явления артрита и скованность в суставах, но и другие клинические проявления РА [6, 9]. Полная ремиссия встречается у 16-27% пациенток, которые не нуждаются ни в какой терапии в III-ем триместре беременности [14]. 25% беременных РА остаются активными в течение всей беременности и нуждаются в лечении.

Выделяют следующие факторы риска осложненного течения РА при беременности – это стойкая активность заболевания до зачатия и позитивность по АЦЦП. Особенно следует отметить, что больные с АЦЦП менее склонны к улучшению течения РА во время беременности (в проспективном исследовании 118 беременных с РА улучшение течения РА имело место только у 39% АЦЦП-позитивных пациенток по сравнению с 75% негативных по АЦЦП и РФ пациенток [7]).

Каково же влияние РА на беременность? Установлено, что РА не оказывает прямого воздействия на фертильность (способность к зачатию и воспроизведению потомства), репродуктивная функция у больных РА аналогична общей популяции; снижение фертильности может наблюдаться при сопутствующих заболеваниях, в частности, АФС, а также при приеме некоторых лекарственных препаратов. При отсутствии активности РА беременность протекает без осложнений и оканчивается естественными родами в срок с рождением нормального доношенного ребенка ([8]: исходы 152 беременностей при РА по сравнению со здоровыми женщинами). При активном РА и глюкокортикоидной терапии в период гестации повышена частота преждевременных родов, родоразрешения кесаревым сечением и низкого веса плода (до 2500 г.) при рождении [1, 8]. Частота преэклампсии, ВЗРП не повышена [13].

К факторам риска неблагоприятного исхода беременности при РА относят присутствие Ro-SSA/La-SSB антител – риск развития неонатальной волчанки, и присутствие антифосфолипидных антител (аКЛ, аβ2ГП, ВА) – риск выкидыша, ВЗРП, преэклампсии, преждевременных родов.

Учитывая вышесказанное, установлены следующие рекомендации по фармакотерапии больной РА, планирующей беременность:

- терапия должна отвечать определённым требованиям,
- действовать быстро для достижения ремиссии заболевания,
- быть безопасной для наступления и развития беременности (особенно в I-ом триместре), терапия с неуточненным действием на беременность и плод должна избегаться.

При планировании беременности необходимо учитывать, что НПВП (селективные и неселективные ингибиторы ЦОГ-2) могут блокировать или удлинять овуляцию, частота подавления овуляции при этом неизвестна. Допустимая иммуносупрессивная терапия при беременности показана в табл. 1 [4].

Таблица 1

Допустимая иммуносупрессивная терапия при беременности

ПРЕПАРАТ	УЧТЕННЫЕ БЕРЕМЕННОСТИ (литературные данные)	ПРИМЕЧАНИЕ
Сульфасалазин	Более 2000	Одновременно с фолатами
Антималарийные препараты	Более 500	Преимущественно гидроксихлорохин
Азатиоприн	Более 2000	Доза не более 2 мг/кг/сут
Циклоспорин	Более 800	Контроль АД

Библиографическая ссылка:

Мишина Ю.В., Барсукова Ю.В. Ревматоидные заболевания и беременность (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 3-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5056.pdf> (дата обращения: 26.12.2014).

Препараты, не разрешенные для применения при беременности

ПРЕПАРАТ	ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЙ РИСК	ПРИМЕЧАНИЕ
Метотрексат	В I-м триместре – выкидыш 5-10% риск врожденных уродств (множественные аномалии)	Отменить за 3 месяца до планируемой беременности
Лефлюномид	Только на животных OTIS-исследование* не отметило тератогенности у человека	Проведение процедуры – отмывание препарата

Примечание: * – проспективное сравнительное исследование 63 беременных, получавших лефлюномид в I триместре беременности, и 108 беременных с РА без терапии данным препаратом не выявило ни различий в весе ребенка, ни повышения врожденных аномалий [2, 3]

Что же представляют собой биологические препараты и каково их влияние на беременность?

Биологические препараты, являющиеся моноклональными антителами, представляют собой Ig G1, которые проникают через плаценту в кровотоки плода с 14 недели беременности. В более поздние сроки беременности концентрация IgG1 в материнской и плодной сыворотке аналогична.

Действие биологических препаратов на беременность и плод

Препарат (кол-во беременностей)	FDA категории	Действие на беременность и плод	Рекомендации
Ингибиторы ФНО- α Инфликсимаб Адалimumаб Цертолизумаб Этанерцепт (более 750)	B	Не учащают выкидыши. Не передаются эмбриону/плоду в I-ом триместре беременности. Нет токсических эффектов у животных. Врожденные аномалии у людей не выше, чем в нормальной популяции. Большие врожденные пороки не встречаются. Не вызывают преждевременные роды.	Отменить при установлении беременности или положительном тесте на беременность
Ритуксимаб (более 150)	C	Активно передается через плаценту с более высоким содержанием в крови новорожденного, чем у матери. Может приводить к обратимой В-клеточной деплеции у новорожденных. Длительный период полувыведения.	Отменить за 6 мес. (5-кратный период полувыведения) до планируемой беременности
Абатацепт	C	Проникает через плаценту у животных. Нет данных о беременности у человека.	Отменить за 3 мес до зачатия
Тоцилизумаб	C	Нет данных о беременности у человека.	Отменить за 3 мес до зачатия
Анакинра	C	Нет данных о беременности у человека.	Отменить пред зачатием

Терапевтический алгоритм активного РА при беременности приведен в табл. 4 [10-12].

Применение НПВП при беременности:

- неселективные ингибиторы ЦОГ не тератогенны и могут применяться в I и II триместрах беременности;
- после 20 недели гестации все НПВП (исключая аспирин в дозе менее 100мг/сут) могут вызывать сужение артериального протока и ухудшать функцию почек у плода, приводя к развитию легочной гипертензии и маловодию. Данные эффекты дозозависимы и подвергаются обратному развитию при отмене препарата;
- все НПВП (кроме аспирина) следует отменить на 32 неделе беременности. При необходимости продолжения лечения – строгий УЗИ-контроль за состоянием плода;
- нет достоверных данных о селективных ингибиторах ЦОГ-2, поэтому они должны отменяться при беременности.

Библиографическая ссылка:

Мишина Ю.В., Барсукова Ю.В. Ревматоидные заболевания и беременность (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 3-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5056.pdf> (дата обращения: 26.12.2014).

Терапевтический алгоритм активного РА при беременности

Степень активности	Проявления	Лечение	Примечания
Ремиссия	Нет	Не проводится	-
Низкая	Боль Моноартрит Полиартрит	Парацетамол в/с ГК НПВП ПЗ < 10 мг/сут гидроксихлорохин (200-400 мг/сут)	1-4 г./сут НПВП отменить на 32 неделе гестации
Умеренная	Полиартрит	ПЗ 10-20 мг/сут гидроксихлорохин сульфасалазин	<2г/сут+фолиевая кислота
Высокая	Полиартрит с системными проявлениями	ПЗ 20-60 мг/сут Сульфасалазин Ингибиторы ФНО- α	Ингибиторы ФНО- α отменить на 30 неделе гестации. Возможно проведение терапии цертолизумабом ? Отсрочить вакцинацию новорожденного ?

Выделяют следующие особенности ведения родов у больных РА: при активном РА с применением комбинированной терапии проводится плановая госпитализация в родильный дом не позднее 36-37 недели гестации. Родоразрешение, как правило, естественное. Показаниями для оперативного лечения являются:

- плохо контролируемая активность РА с поражением внутренних органов;
- нарушение функции тазобедренных и коленных суставов (при асептическом некрозе суставов);
- сопутствующий АФС с симптомами поражения ЦНС;
- гестационные и неонатальные нарушения (в том числе неонатальная волчанка плода).

Послеродовое обострение РА наблюдается в течение первых 3-4 месяцев у 90% больных, нередко по активности аналогичное наблюдаемому до гестации. В 40% случаев обострения бывают средней степени тяжести [5]. Для предупреждения обострений РА необходимо начать эффективную терапию при первых признаках рецидива. Как же лекарственная терапия совместима с грудным кормлением? Увеличивается ли риск обострения РА у матери и каким образом проникновение лекарств в грудное молоко воздействует на ребенка?

Безопасность грудного вскармливания для новорожденных при лекарственной терапии их матерей определяется содержанием в грудном молоке лекарства (совершенно безопасным считается содержание препарата менее 10% терапевтической дозы ребенка или если терапевтическая доза для ребенка неизвестна – 0,1% материнской дозы, стандартизированной по весу). При применении умеренных доз ЛС грудное вскармливание разрешается, при этом кормление грудью непосредственно перед приемом препарата может помочь снизить передачу НПВП младенцу. Установлено, что с грудным кормлением совместимы НПВП, ГКС, антималярийные препараты, сульфасалазин.

Таблица 5

Применение НПВП и парацетамола при лактации

ПРЕПАРАТ	СЕКРЕЦИЯ В ГРУДНОЕ МОЛОКО	ДЕЙСТВИЕ НА МЛАДЕНЦА
Ибупрофен	0,01% материнской дозы в расчете на массу тела. 0,06% терапевтической дозы ребенка	Нет
Диклофенак	До 0,2% материнской дозы в расчете на массу тела. 1% терапевтической дозы ребенка	?
Индометацин	0,3-0,5-1% материнской дозы в расчете на массу тела. 1% терапевтической дозы ребенка	Случай эпилепсии
Кеторол	0,2% материнской дозы в расчете на массу тела.	?
Напроксен	2-3% материнской дозы в расчете на массу тела.	Случай анемии и кровотечения
Пироксикам	3,5-6,3% материнской дозы в расчете на массу тела.	Нет
Целекоксиб	0,2-0,3% материнской дозы в расчете на массу тела.	Нет
Парацетамол	1-2% материнской дозы в расчете на массу тела. Менее 5% терапевтической дозы ребенка	Случаи кожной сыпи

Библиографическая ссылка:

Мишина Ю.В., Барсукова Ю.В. Ревматоидные заболевания и беременность (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 3-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5056.pdf> (дата обращения: 26.12.2014).

Применение ФНО- α при лактации не рекомендуется из-за недостаточной изученности [15, 16].

Таблица 6

Применение ФНО- α при лактации

Препарат	Обнаружение в молоке	Действие на младенца
Инфликсимаб	Нет	Побочные эффекты не сообщались
Адалимумаб	Да	Побочные эффекты не сообщались
Этанерцепт	Да	Побочные эффекты не сообщались

Учитывая вышеперечисленные факторы, рекомендуемый план наблюдения за беременными с РА заключается в следующем:

- наблюдение осуществляется при тесном контакте пациентки с ревматологом, акушером-гинекологом и другими специалистами;
- предполагается не менее 5 посещений ревматолога: а) на этапе планирования, б) в каждом триместре беременности, в) после родов;
- при каждом визите проводится: осмотр пациентки, контроль АД, анализа крови (лаб+б/х), ОАМ, коррекция терапии;
- до зачатия и при необходимости в динамике гестационного процесса исследуется иммунологический анализ крови (включая определение Ro/SSA, La/SSB-антитела и АФЛ);
- УЗИ матки и плода осуществляется в каждом триместре беременности; доплерометрия маточно-плацентарого и пупочного кровотоков – с 20 недели гестации (особенно важно для пациенток с высокими титрами АФЛ);
- динамическое ЭхоКГ плода проводится с 18 недели гестации у беременных с Ro/SSA, La/SSB-антителами;
- госпитализация в родильный дом может быть плановой.

Таким образом, для успешного лечения и ведения беременных РЗ пациенток не только ревматологам, но и врачам других специальностей необходимы глубокие знания по данной проблеме и накопление богатого практического опыта.

Литература

1. Chakravarty E.F., Nelson L., Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 54(3). P. 899–907.
2. Chambers C.D., Johnson D.L., Robinson L.K. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy // *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 62. P. 1494–503.
3. Chambers C.D., Koren G., Tutuncu Z.N., Johnson D., Jones K.L. Are new agents used to treat rheumatoid arthritis safe to take during pregnancy? // *Can. Fam. Physician.* 2007. Vol. 53(3). P. 409–412.
4. Chambers C.D., Tutuncu Z.N., Johnson D., Jones K.L. Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data // *Arthritis Res. Ther.* 2006. Vol. 8(4). P. 215.
5. Häupl T., ØStensen M., Grützkau A. Reactivation of rheumatoid arthritis after pregnancy: Increased phagocyte and recurring lymphocyte gene activity // *Arthritis Rheumatism.* 2008. Vol. 58. P. 2981–2992.
6. Keeling S.O., Oswald A.E. Pregnancy and rheumatic disease: “by the book” or “by the doc” // *Clin. Rheumatol.* 2009. Vol. 28(1). P. 1–9.
7. de Man Y.A., Bakker-Jonges L.E., Goorbergh C.M. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. P. 420–423.
8. de Man Y.A., Hazes J.M., van der Heide H. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol.60. P. 3196–206.
9. de Man Y.A., Dolhain R.J., van de Geijn F.E., Willemsen S.P., Hazes J.M. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study // *Arthritis Rheumatism.* 2008. Vol. 59(9). P. 1241–1248.
10. Martinez Lopez J.A., Loza E., Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding) // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009. Vol. 27. P. 678–84.

Библиографическая ссылка:

Мишина Ю.В., Барсукова Ю.В. Ревматоидные заболевания и беременность (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 3-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5056.pdf> (дата обращения: 26.12.2014).

11. Mitchell K., Kaul M., Clowse M.E.B. The management of rheumatic diseases in pregnancy // *Scand. J. Rheumatol.* 2010. Vol. 39(2). P. 99–108.
12. Ostensen M., Forger F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011. Vol. 23(3). P. 293–298.
13. Ostensen M., Brucato A., Carp H., Chambers C. Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases // *Rheumatol. (Oxford)*. 2011. Vol. 50(4). P. 657–664.
14. Ostensen M., Villiger P.M. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy // *Semin. Immunopathol.* 2007. Vol. 29. P. 185–191.
15. Skomsvoll J.F., Wallenius M., Koksvik H.S. Drug insight: anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2007. Vol. 3. P. 156–164.
16. Winger E.E., Reed J.L. Was risk properly assessed in Carter, et al's safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy? // *J. Rheumatol.* 2009. Vol. 36. P. 2122.

References

1. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):899-907.
2. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1494-503.
3. Chambers CD, Koren G, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. Are new agents used to treat rheumatoid arthritis safe to take during pregnancy? *Can. Fam. Physician.* 2007;53(3):409-12.
4. Chambers CD, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data. *Arthritis Res. Ther.* 2006;8(4):215.
5. Häupl T, ØStensen M, Grützkau A. Reactivation of rheumatoid arthritis after pregnancy: Increased phagocyte and recurring lymphocyte gene activity. *Arthritis Rheumatism.* 2008;58:2981-92.
6. Keeling SO, Oswald AE. Pregnancy and rheumatic disease: "by the book" or "by the doc". *Clin. Rheumatol.* 2009;28(1):1-9.
7. de Man YA, Bakker-Jonges LE, Goorbergh CM. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69:420-3.
8. de Man YA, Hazes JM, van der Heide H. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3196-206.
9. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheumatism.* 2008;59(9):1241-8.
10. Martinez Lopez JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009;27:678-84.
11. Mitchell K, Kaul M, Clowse MEB. The management of rheumatic diseases in pregnancy. *Scand. J. Rheumatol.* 2010;39(2):99-108.
12. Ostensen M, Forger F. Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011;23(3):293-8.
13. Ostensen M, Brucato A, Carp H, Chambers C. Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol. (Oxford)*. 2011;50(4):657-64.
14. Ostensen M, Villiger PM. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Semin. Immunopathol.* 2007;29:185-91.
15. Skomsvoll JF, Wallenius M, Koksvik HS. Drug insight: anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2007;3:156-64.
16. Winger EE, Reed JL. Was risk properly assessed in Carter, et al's safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy? *J. Rheumatol.* 2009;36:2122.

Библиографическая ссылка:

Мишина Ю.В., Барсукова Ю.В. Ревматоидные заболевания и беременность (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 3-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5056.pdf> (дата обращения: 26.12.2014).