

Получена: 22 декабря 2018 / Принята: 15 января 2019 / Опубликовано online: 30 апреля 2019

УДК 616.72-002.77+612.663

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Гаухар М. Мысаева¹, Майя В. Горемыкина², Гульшат К. Манабаева¹

¹ Кафедра перинатологии, ² Кафедра ревматологии и неинфекционных болезней,
 НАО «Медицинский университет Семей»,
 г. Семей, Республика Казахстан

Резюме

Актуальность: Ревматоидный артрит - хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, приводящее к инвалидности, которое встречается у женщин, преимущественно, детородного возраста в три раза чаще, чем мужчин. К сожалению, при этом вопрос о деторождении может быть связан не только с активностью болезни, но и наличием комплексной медицинской помощи и знанием фармакологических методов лечения. Поэтому многие женщины изо всех сил пытаются найти адекватную информацию о планировании беременности, родов и лактации.

Доступность и расширенный выбор фармакотерапии способны поддержать оптимальный уровень течения заболевания до зачатия и улучшить физическое состояние, чтобы успешно преодолевать проблемы, но требуют детального понимания их рисков и безопасности при беременности и грудном вскармливании.

Цель: поиск и обзор релевантных источников по вопросу фертильности у больных ревматоидным артритом.

Стратегия поиска: поиск и обзор литературы был осуществлен в базах данных PubMed (MEDLINE) глубиной 20 лет по ключевым словам. *Критерии включения:* отчеты рандомизированных и когортных исследований, проведенных на больших популяциях, обзоры, так же публикации с четко сформулированными и статистически доказанными выводами. С целью проведения литературного обзора изучалась литература на английском языке. *Критерии исключения:* статьи, описывающие единичные случаи, резюме докладов, личные сообщения и газетные публикации, тезисы, личные сообщения.

Результаты поиска: Описаны различные ситуационные проблемы, с которыми сталкиваются ревматологи в оказании помощи женщинам репродуктивной возрастной группы, заинтересованным в создании семьи. Пересматриваются современные решения, основанные на фактических данных, в которых особое внимание уделяется безопасному использованию противоревматических препаратов, модифицирующих болезнь, и модификаторам биологического ответа для оказания помощи ревматологам в уходе за беременными и кормящими женщинами с РА.

Заключение: К сожалению, вопрос фертильности у больных РА сравнительно мало изучен. При этом женщины с РА имеют более высокий риск неблагоприятных исходов беременности, и, следовательно, необходимо проводить тщательный дородовой и послеродовой мониторинг с целью уменьшения осложнений. Вынашиванию беременности должны предшествовать тщательное планирование с учетом фармакотерапии и полная клиническая ремиссия ревматоидного артрита.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы изучить эти данные в отношении тяжести заболевания, используемых лекарств и наличия других сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, беременность, фертильность, бесплодие, treat to target.

Summary

RHEUMATOID ARTHRITIS AND FERTILITY: LITERATURE REVIEW

Gaukhar M. Myssayeva¹, Maya V. Goremykina², Gulshat K. Manabayeva¹

¹ Department of Perinatology, ² Rheumatology and Non Infectious Diseases Department,
 NCJSC "Semey medical university",
 Semey, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory autoimmune disease that leads to disability, which occurs in women of predominantly childbearing age three times more often than men. Unfortunately, the issue of childbirth can be associated not only with the activity of the disease, but also with the availability of comprehensive medical care and knowledge of pharmacological treatment methods. Therefore, many women are struggling to find adequate information about planning pregnancy, childbirth and lactation.

Availability and advanced choice of pharmacotherapy can maintain the optimal level of the disease before pregnancy and improve physical condition in order to successfully overcome the problems, but require a detailed understanding of their risks and safety during pregnancy and breastfeeding.

Aim: search and review relevant sources on fertility in patients with rheumatoid arthritis.

Search strategy: In order to select and summarize the sources, a search of the literature for 20 years of the PubMed (MEDLINE) database was conducted by keywords. *Criteria for inclusion:* reports of randomized and cohort studies conducted on large populations, reviews, as well as publications with well-formulated and statistically proven findings in English language. *Criteria for exclusion:* articles describing isolated cases, summaries of reports, private messages and newspaper publications, abstracts, personal messages.

Searching results: Review describes the various situational problems that rheumatologists face in assisting women of the reproductive age group interested in creating a family. Modern evidence-based solutions are being reviewed, emphasizing the safe use of antirheumatic disease modifying agents and biological response modifiers to assist rheumatologists in caring for pregnant and lactating women with RA.

Conclusion: Unfortunately, the issue of fertility in patients with RA is relatively insufficiently explored. At the same time, women with RA have a higher risk of adverse pregnancy outcomes, and, therefore, it is necessary to carry out careful prenatal and postnatal monitoring in order to reduce complications. Pregnancy should be preceded by careful planning, taking into account pharmacotherapy and complete clinical remission of rheumatoid arthritis.

Further research is needed to examine data regarding the severity of the disease, the drugs used and the presence of other concomitant diseases.

Key words: *rheumatoid arthritis, pregnancy, fertility, infertility, treat to target.*

Түйіндеме

РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТ ЖӘНЕ ФЕРТИЛЬДІК ҚАБІЛЕТІ: ӘДЕБИЕТТЕРДІ ШОЛУ

Гаухар М. Мысаева¹, Майя В. Горемыкина², Гульшат К. Манабаева¹
¹ Перинатология кафедрасы, ² Ревматология және жұқпалы емес аурулар кафедрасы,
КеАҚ "Семей медицина университеті", Семей қ, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Ревматоидты артрит – мүгедектікке әкелетін созылмалы аутоиммунды қабыну ауру болып табылады, сонымен қатар науқастардың арасында репродуктивті жастағы әйелдер ер адамдарға қарағанда 3 есе көп науқастанады. Өкінішке орай, босану мәселесі аурудың белсенділігіне ғана емес, сондай-ақ кешенді медициналық көмекке және фармакологиялық емдеу әдістерін білуге де байланысты болуы мүмкін. Сондықтан көптеген әйелдер жүктілікті, босануды және лактацияны жоспарлау туралы жеткілікті ақпаратты табуға тырысады.

Аталған мәселелерді шешу үшін, қол жетімді және кең ауқымды фармакотерапияны таңдау мүмкіншілігі, жүктілікке дейінгі және жалпы жүктілік кезіндегі физикалық жағдайды оңтайлы деңгейде ұстап тұруға мүмкіндік береді, бірақ жүктілік және лактация кезінде аталған фармакотерапия қаншалықты қауіпсіз әрі қандай тәуекелдер барын толық әрі терең қарастыруды талап етеді.

Мақсаты: Ревматоидты артритпен науқастардың фертильдік қабілеті туралы әдебиеттерді іздеу және шолу.

Іздеу стратегиясы: Дерек көздерін таңдау және жинақтау үшін PubMed (MEDLINE) дерекқорының әдебиеттерінен түйінді сөздерді еңгізу арқылы жүргізілді. *Іріктеу критерилері:* үлкен популяцияларда, жүйелі шолуларда, мақалалардың толық нұсқаларында жүргізілген рандомизацияланған және когорттық зерттеулерден алынған есептер, сондай-ақ нақты тұжырымдалған және статистикалық дәлелденген тұжырымдары бар ағылшын тілдегі жарияланымдар. *Ерекшелік критерийлері:* оқшауланған жағдайларды сипаттайтын мақалалар, есептердің жиынтығы, жеке хабарламалар мен газеттер басылымдары, рефераттар, жеке хабарламалар.

Іздеу нәтижесі: Әдеби шолуда әйелдерге көмек көрсетуде кездесетін әртүрлі жағдайлық мәселелер сипатталады. Қазіргі заманғы дәлелді шешімдер қаралды, РА-пен жүкті және бала емізетін әйелдерге қамқорлық жасауға көмектесу үшін ауруды модификациялаушы антиревматикалық препараттар мен биологиялық жауапты модификаторларының қауіпсіз пайдаланылуына назар аударылды.

Қорытынды: Өкінішке орай, РА науқастарында фертильдік қабілеті туралы мәселесі аз зерттелген. Сонымен бірге, РА бар әйелдерде жүктіліктің қаупі жоғары, сондықтан асқынуларды азайту үшін мұқият пренатальдық және босанғаннан кейінгі мониторинг жүргізу қажет. Жүктілік алдында фармакотерапияны және ревматоидті артрит толық клиникалық ремиссиясын ескере отырып, мұқият жоспарлау керек.

Осы кезде, препараттар пайдалыну және қосалқы аурулардың болуына қатысты деректерді тексеру үшін қосымша зерттеулер жүргізу қажет.

Түйінді сөздер: *ревматоидты артрит, жүктілік, фертильдік қабілеті, бедеулік, treat to target.*

Библиографическая ссылка:

Мысаева Г.М., Горемыкина М.В., Манабаева Г.К. Ревматоидный артрит и фертильность: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2019. 2 (Т.21). С. 38-43.

Myssayeva G.M., Goremykina M.V., Manabayeva G.K. Rheumatoid arthritis and fertility: literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 2, pp. 38-43.

Мысаева Г.М., Горемыкина М.В., Манабаева Г.К. Ревматоидты артрит және фертильдік қабілеті: әдебиеттерді шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 2 (Т.21). Б. 38-43.

Актуальность. Ревматоидный артрит (РА) представляет собой пожизненное системное аутоиммунное заболевание, которое поражает женщин в три раза чаще, чем мужчин, часто в репродуктивном возрасте [41]. К примеру, в США годовая заболеваемость равна 8,7 на 100 000 человек в возрасте от 18 до 34 лет и увеличивается до 36,2 на 100 000 человек в возрасте от 35 до 44 лет [28]. Понимание проблем, связанных с репродуктивным здоровьем у таких пациентов, имеет решающее значение для медицинских работников. Для женщин, живущих с хронической болезнью, такой как РА, при фармакотерапии, в целом приятный опыт планирования родительства может быть связан с рядом неопределенностей и важных решений, которые необходимо принять в контексте планирования семьи. Они связаны не только с их способностью мыслить, поддерживать успешное течение беременности, наследуемость болезни и риски лечения для потомства, но также и чувство вины и неуверенность в себе в отношении их физических и функциональных возможностей в качестве родителя и способность заботиться о детях, семье и самих себе. Несомненно, существует четкая необходимость поддержки столь уязвимых женщин на этом важном этапе их жизни.

В этом обзоре описываются различные ситуационные проблемы, с которыми сталкиваются ревматологи в оказании помощи женщинам репродуктивной возрастной группы, заинтересованным в создании семьи.

Пересматриваются современные решения, основанные на фактических данных, в которых особое внимание уделяется безопасному использованию противоревматических препаратов, модифицирующих болезнь, и модификаторам биологического ответа для оказания помощи ревматоидологам в уходе за беременными и кормящими женщинами с РА.

Цель: поиск и обзор релевантных источников по вопросу фертильности у больных ревматоидным артритом.

Стратегия поиска. С целью отбора и обобщения источников был проведен поиск актуальной литературы базы данных PubMed (MEDLINE) глубиной поиска 20 лет (1999 – 2018 гг.) с использованием ключевых слов словаря MeSH (ревматоидный артрит, беременность, фертильность, бесплодие, treat to target) без ограничения исследований по географическому признаку. *Критерии включения:* отчеты рандомизированных и когортных исследований, проведенных на больших популяциях, обзоры, так же публикации с четко сформулированными и статистически доказанными выводами. С целью проведения литературного обзора изучалась литература на английском языке.

Критерии исключения: статьи, описывающие единичные случаи, резюме докладов, личные сообщения и газетные публикации, тезисы, личные сообщения, а также экспериментальные работы на животных.

Всего было найдено 248 источников, из которых для последующего анализа были отобраны 42.

Результаты поиска и их обсуждение.

Современное состояние проблемы фертильности при ревматоидном артрите.

В последние годы управление РА коренным образом изменилось. Наличие новых методов лечения значительно улучшило результаты лечения пациентов. К сожалению, данные о безопасности использования препаратов во время предгравидарной подготовки, беременности и лактации по-прежнему ограничены. Таким образом, требуется тщательное планирование для стабилизации активности болезни до зачатия и изменения схем лечения. Хотя ранее считалось, что более 75% пациентов испытывают ремиссию заболевания во время беременности, это было во многом основано на субъективных параметрах, отзыве пациента / врача, небольших когортах и ретроспективных исследованиях [9]. Применение подтвержденных показателей активности болезни в последних исследованиях подтвердило, что лишь 20-40% пациентов с РА достигают ремиссии в третьем триместре. Несмотря на то, что лишь половина пациенток могут иметь низкую активность заболевания, 20% будут иметь тяжелую или умеренную активность в течение беременности и могут потребовать дальнейшего терапевтического вмешательства [26].

К тому же многие женщины также испытывают вспышки заболевания в послеродовом периоде, нарушающие их способность заботиться о себе и их младенцах. Женщины с РА имеют более высокий риск неблагоприятных исходов беременности, и, следовательно, необходимо проводить тщательный дородовой и послеродовой мониторинг для уменьшения осложнений. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы изучить эти данные в отношении тяжести заболевания, используемых лекарств и наличия других сопутствующих заболеваний [25].

Понимание краткосрочных и долгосрочных целей, для обеспечения благоприятных результатов беременности имеет решающее значение для обеспечения надлежащего консультирования и разработки планов управления. Тесная связь между пациентами, их ревматологами и акушер-гинекологами необходима для разработки индивидуальных планов не только для лечения активного заболевания, но и для поддержания ремиссии болезни на стадии предварительного зачатия, беременности и послеродового периода.

Бесплодие у женщин с РА является малоизученным, но при этом распространенным явлением. Хотя исследования основных причин продолжаются, врачи могут обсудить эту тему с пациентами, помогая тем самым создавать им семьи, которые они желают [33].

Для всех пациенток репродуктивного возраста с диагнозом РА важен сбор полного репродуктивного анамнеза, а также наличие желания иметь детей во время лечения. Женщины, которые в настоящее время не заинтересованы в беременности, но желают забеременеть в будущем, должны быть надлежащим образом проинформированы о потенциальной безопасности, рисках или тератогенности лекарств, которые они используют для лечения РА. Консультирование по контрацепции, таким образом, становится необходимым и должно быть

индивидуализировано [31]. Фармакокинетика препарата также должна учитываться при консультировании женщин о сроках безопасного наступления беременности [11, 12, 37].

Факторы, влияющие на фертильность при ревматоидном артрите.

Множественные факторы влияют на количество детей, у женщин с РА. Согласно проведенным исследованиям норвежского реестра, при оценке паритета у женщин с воспалительным артритом по сравнению с контрольными группой, более вероятно, что женщины с воспалительным артритом останутся бездетными по сравнению с контролем [40]. Кроме того, при проведении поперечного исследования отмечалось сокращение паритета беременности и родов женщин с установленным диагнозом РА до беременности по сравнению с пациентками имеющими по меньшей мере одного ребенка до диагноза РА [16, 24]. Только 1/5 часть опрошенных сообщили, что РА оказывает влияние на их решения о планировании семьи с учетом проблем, которые включали функциональную способность заботиться о своем ребенке, лекарствах и возможной наследуемости РА. Женщины в возрасте от 19 до 44 лет, которые считали РА как влияющий фактор в области планирования семьи, имели меньшее количество беременностей и меньшее количество детей по сравнению другими [2, 24]. При этом с точки зрения генетической наследуемости риск для потомства у пациентов с РА выше в три раза, чем у населения в целом [13].

В продольном исследовании среди женщин с РА, которые проявили интерес к большему числу детей, 55% сообщили о том, что имеют меньше детей, чем было желаемо. Женщины, сообщившие о проблемах с заболеванием или препаратами, оказывающими негативное воздействие на ребенка, имели меньшее количество беременностей. У пациенток, имевших меньшее количество детей, отмечались более высокие показатели бесплодия, но при этом не было различий в количестве самопроизвольных или медицинских абортов [8].

Исследования показывают, что фертильность при РА по-видимому не связана с уменьшением резерва яичников, оцениваемого с помощью уровней антимюллерова гормона (АМГ) [5]. Исследование Eudy A.M. показало, что уровень АМГ был несколько ниже у женщин с РА чем в контрольной группе, но причины бесплодия среди женщин с РА остаются неизвестными [4, 10, 19].

Датская национальная когорта беременных, родивших в период с 1996 по 2002 год показала [22], что женщины с началом РА до зачатия были более склонны к лечению бесплодия (9,8% против 7,6%). В нидерландское исследование PARA были включены женщины, которые были беременны или пытались забеременеть [6]. Из 245 пациенток у 42% беременность наступила более чем через 12 месяцев. Активность болезни, измеренная по показателю активности заболевания в 28 суставах (DAS28), была выше среди женщин, которые не планировали, и пациентов с более длительным сроком до беременности. Другими факторами, связанными с

более длительным сроком до наступления беременности, были возраст, нулевой паритет и использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и преднизона (0,75 мг/сут). При этом не было установлено, что время наступления беременности не связано с ревматоидным фактором (РФ) или антицитруллиновым белковым антителом или длительностью заболевания [6].

Другое исследование показало, что вспомогательные репродуктивные технологии более вероятно использовались у пациенток с РА (5,6% против 2,4%) [29]. Wallenius et al. отмечали, что женщины с воспалительным артритом, использовали вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) чаще (3,9% против 1,6%), но это не было статистически значимым с учетом возраста матери [39]. Вероятность рождения живого ребенка была значительно снижена у женщин с ревматоидным артритом, после применения ВРТ, по сравнению с женщинами без ревматоидного артрита. Результат исследования Norgard B.M. показал, что проблема была связана с нарушением вероятности имплантации эмбриона. Роль использования кортикостероидов до переноса эмбрионов должна стать предметом дальнейших исследований [30].

К сожалению, вопрос фертильности у больных РА сравнительно мало изучен. Считается, что РА не оказывает прямого воздействия на фертильность и репродуктивная способность у больных РА не отличается от таковой в общей популяции. Из факторов, способных повлиять на репродуктивную функцию у больных РА, особое значение придается приему отдельных лекарственных средств. Снижение фертильности возникает при дебюте и высокой активности заболевания в детском и подростковом возрасте, и как следствие, возникновение ановуляторного и нерегулярного менструального цикла, которым способствует длительное лечение цитотоксическими препаратами и глюкокортикоидами [1, 7, 8, 20].

Необъяснимая субфертильность чаще диагностируется у пациенток с РА, чем в общей популяции, и связана с предгравидарным применением НПВП. Несмотря на более высокую частоту возникновения бесплодия у женщин с РА, результаты лечения бесплодия у этих женщин благоприятны [7].

Некоторые нестероидные противовоспалительные препараты также могут обуславливать снижение фертильности, поскольку они задерживают развитие фолликулов и подавляют активность ресничек фаллопиевых труб. Сульфасалазин также может влияет на фертильность, вызывая олигоспермию и уменьшая подвижность сперматозоидов. Эти нарушения исчезают через 3 месяца после отмены препарата [35]. Метотрексат и циклофосфамид уменьшают продукцию спермы у мужчин, а у женщин циклофосфамид может вызывать гибель яйцеклетки. Учитывая неясные доказательства, пациенты, получающие лечение МТХ, должны быть проконсультированы о вероятности побочных эффектов МТХ и роли криоконсервации сперматозоидов [17, 42]. Не отмечено снижение фертильности при приеме таких препаратов как азатиоприн, 6-меркаптопурин и циклоспорин А [21].

Эффект микофенолата мофетила изучен недостаточно. Не ухудшает фертильность согласно проведенным исследованиям инфликсимаб [34]. Ингибиторы ФНО способны поддерживать ремиссию у ревматологических больных и могут использоваться в первой половине беременности [32]. Когортное исследование Genest G., Spitzer K.A. показало, что женщины, которые прекратили свой терапию ингибиторами ФНО во время беременности, имели более высокий риск возникновения пери- или послеродовых вспышек по сравнению с теми, кто продолжал лечение на протяжении всей беременности [14].

Восемьдесят восемь живорождений из 130 беременностей были зарегистрированы в исследовании Британского общества ревматологических биологических регистров у пациентов, которые получали анти-ФНО до или во время беременности. Частота самопроизвольных абортов была самой высокой среди пациентов, подвергшихся воздействию анти-ФНО на момент зачатия (с MTX / LEF 33% и без MTX / LEF 24%). Это по сравнению с 17% самопроизвольных абортов у пациентов с предшествующим воздействием анти-ФНО и 10% самопроизвольных абортов в контрольной группе. Хотя результаты, полученные до настоящего времени, были многообещающими, нельзя сделать какие-либо уверенные выводы о безопасности анти-ФНО во время беременности. И, не имея убедительных доказательств, требуется придерживаться принципов, которые предполагают, что эти препараты следует избегать во время зачатия [38]. Учитывая влияние активного заболевания на фертильность и беременность, пациентам рекомендуется таргетная терапия [23, 27].

Снижение фертильности наблюдается при РА в сочетании с синдромом Шегрена (СШ) или антифосфолипидным синдромом (АФС), так как сопутствующая патология может оказывать влияние на репродуктивную функцию больной. Так, прослежена ассоциация СШ с эндометриозом, влияющего на фертильность [18, 36]. Развитие при АФС яичникового венозного тромбоза также способно вызывать снижение на фертильности [3]. Вместе с тем наличие антифосфолипидных антител также может ассоциироваться с бесплодием, при этом точные патогенетические механизмы их действия не установлены [15].

Преимущества и недостатки: В нашем обзоре была представлена информация о статьях из одной базы данных PubMed, что с одной стороны является ограничением нашего литературного обзора. В тоже время были проанализированы все имеющиеся там оригинальные статьи за 20-летний период с 1999 по 2018 год, что, несомненно, является его преимуществом. Ограниченное количество оригинальных публикаций говорит об актуальности представленной темы.

Выводы. К сожалению, вопрос фертильности у больных РА сравнительно мало изучен, это подтверждается малым количеством оригинальных исследований. При этом женщины с РА имеют более высокий риск неблагоприятных исходов беременности, и, следовательно, необходимо проводить тщательный

дородовой и послеродовой мониторинг с целью уменьшения этих осложнений. Вынашиванию беременности должны предшествовать тщательное планирование с учетом фармакотерапии и полная клиническая ремиссия ревматоидного артрита.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы изучить эти данные в отношении тяжести заболевания, используемых лекарств и наличия других сопутствующих заболеваний.

Вклад авторов и конфликт интересов: авторы в равной мере принимали участие в написании статьи и декларируют отсутствие конфликта интересов.

Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование: Финансирование исследования сторонними организациями не осуществлялось.

Литература:

1. Akintayo R.O. et al. Is rheumatoid arthritis an innocent bystander in female reproductive problems? A comparative study of fertility in Nigerian women with and without rheumatoid arthritis // Eur. J. Rheumatol. 2018. Т. 5. № 3. С. 179–183.
2. Alvarez-Nemegyei J. et al. [Pregnancy outcomes before and after the onset of rheumatoid arthritis]. // Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. Т. 49. № 6. С. 599–604.
3. André M. et al. Ovarian vein thrombosis in the antiphospholipid syndrome. // Arthritis Rheum. 2004. Т. 50. № 1. С. 183–6.
4. Bermas B.L., Sammaritano L.R. Fertility and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // Fertil. Res. Pract. 2015. Т. 1. № 1. С. 13.
5. Brouwer J. et al. Levels of Serum Anti-Müllerian Hormone, a Marker for Ovarian Reserve, in Women With Rheumatoid Arthritis // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2013. Т. 65. № 9. С. 1534–1538.
6. Brouwer J. et al. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication // Ann. Rheum. Dis. 2015. Т. 74. № 10. С. 1836–1841.
7. Brouwer J. et al. Subfertility in Women With Rheumatoid Arthritis and the Outcome of Fertility Assessments // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2017. Т. 69. № 8. С. 1142–1149.
8. Clowse M.E.B. et al. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2012. Т. 64. № 5. С. 668–674.
9. Cush J.J., Kavanaugh A. Editorial: pregnancy and rheumatoid arthritis - do not let the perfect become the enemy of the good. // Curr. Opin. Rheumatol. 2014. Т. 26. № 3. С. 299–301.
10. Eudy A.M. et al. Fertility and Ovarian Reserve among Women with Rheumatoid Arthritis // J. Rheumatol. 2018. С. jrheum.180176.
11. Fautrel B., Benhamou M. Rhumatisme inflammatoire chronique et procréation // Gynécologie Obs. Fertil. 2007. Т. 35. № 9. С. 848–852.
12. Florea A., Job-Deslandre C. Polyarthrite rhumatoïde et grossesse // Presse Med. 2008. Т. 37. № 11. С. 1644–1651.
13. Frisell T. et al. Familial Risks and Heritability of Rheumatoid Arthritis: Role of Rheumatoid Factor/Anti-

Citrullinated Protein Antibody Status, Number and Type of Affected Relatives, Sex, and Age // *Arthritis Rheum.* 2013. T. 65. № 11. C. 2773–2782.

14. *Genest G., Spitzer K.A., Laskin C.A.* Maternal and Fetal Outcomes in a Cohort of Patients Exposed to Tumor Necrosis Factor Inhibitors throughout Pregnancy // *J. Rheumatol.* 2018. T. 45. № 8. C. 1109–1115.

15. *Guballa N. et al.* Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome // *Arthritis Rheum.* 2000. T. 43. № 3. C. 550–556.

16. *Gupta R. et al.* A comparative study of pregnancy outcomes and menstrual irregularities in northern Indian patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* 2010. T. 30. № 12. C. 1581–1585.

17. *Gutierrez J.C., Hwang K.* The toxicity of methotrexate in male fertility and paternal teratogenicity // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2017. T. 13. № 1. C. 51–58.

18. *Haga H.J. et al.* Reproduction and gynaecological manifestations in women with primary Sjögren's syndrome: a case-control study. // *Scand. J. Rheumatol.* 2005. T. 34. № 1. C. 45–8.

19. *Henes M. et al.* Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels: Fig. 1 // *Rheumatology.* 2015. T. 54. № 9. C. 1709–1712.

20. *Huong D.L. et al.* Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. // *J. Rheumatol.* 2002. T. 29. № 12. C. 2571–6.

21. *Janssen N.M., Genta M.S.* The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. // *Arch. Intern. Med.* 2000. T. 160. № 5. C. 610–9.

22. *Jawaheer D. et al.* Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2011. T. 63. № 6. C. 1517–1521.

23. *Jong P.H.P., Dolhain R.J.E.M.* Fertility, Pregnancy, and Lactation in Rheumatoid Arthritis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2017. T. 43. № 2. C. 227–237.

24. *Katz P.P.* Childbearing decisions and family size among women with rheumatoid arthritis // *Arthritis Care Res.* 2006. T. 55. № 2. C. 217–223.

25. *Kishore S., Mittal V., Majithia V.* Obstetric outcomes in women with rheumatoid arthritis: Results from Nationwide Inpatient Sample Database 2003–2011 // *Semin. Arthritis Rheum.* 2019.

26. *Man Y.A. De et al.* Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: Results of a national prospective study // *Arthritis Rheum.* 2009. T. 60. № 11. C. 3196–3206.

27. *Murashima A.* [Treatment of patients with rheumatoid arthritis who desire to become pregnant–

successful pregnancy in three cases treated with etanercept]. // *Nihon Rinsho.* 2008. T. 66. № 11. C. 2215–20.

28. *Myasoedova E. et al.* Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? Results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007 // *Arthritis Rheum.* 2010. T. 62. № 6. C. 1576–1582.

29. *Nørgaard M. et al.* Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study // *J. Intern. Med.* 2010. T. 268. № 4. C. 329–337.

30. *Nørgård B.M. et al.* Decreased chance of a live born child in women with rheumatoid arthritis after assisted reproduction treatment: a nationwide cohort study // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. T. 78. № 3. C. 328–334.

31. *Østensen M.* Contraception and pregnancy counselling in rheumatoid arthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014. T. 26. № 3. C. 302–307.

32. *Østensen M. et al.* State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases // *Autoimmun. Rev.* 2015. T. 14. № 5. C. 376–386.

33. *Provost M., Eaton J.L., Clowse M.E.B.* Fertility and infertility in rheumatoid arthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014. T. 26. № 3. C. 308–314.

34. *Skomsvoll J.F. et al.* Drug insight: Anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation. // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2007. T. 3. № 3. C. 156–64.

35. *Stone S., Khamashta M.A., Nelson-Piercy C.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? // *Drug Saf.* 2002. T. 25. № 8. C. 545–51.

36. *Takaya M. et al.* Sjögren's syndrome and pregnancy. // *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 1991. T. 16. № 2. C. 83–8.

37. *Tandon V.R. et al.* Pregnancy and rheumatoid arthritis. // *Indian J. Med. Sci.* 2006. T. 60. № 8. C. 334–44.

38. *Verstappen S.M.M. et al.* Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. T. 70. № 5. C. 823–6.

39. *Wallenius M. et al.* Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth // *Arthritis Rheum.* 2011. T. 63. № 6. C. 1534–1542.

40. *Wallenius M. et al.* Parity in patients with chronic inflammatory arthritides childless at time of diagnosis // *Scand. J. Rheumatol.* 2012. T. 41. № 3. C. 202–207.

41. *Wallenius M. et al.* Rheumatoid arthritis and outcomes in first and subsequent births based on data from a national birth registry // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2014. T. 93. № 3. C. 302–307.

42. Treatment of rheumatoid arthritis: unknown long-term effects. // *Prescrire Int.* 2001. T. 10. № 52. C. 55–61.

Контактная информация:

Мысаева Гаухар Муратовна – ассистент кафедры перинатологии, PhD докторант 3 года обучения по специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103.

e-mail: gauhar_myssaeva@mail.ru

Телефон: 87076621600