

## РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Грехов Р.А.<sup>1</sup>, Емельянов Н.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, e-mail: grekhoff@gmail.com;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, Волгоград, e-mail: post@volgmed.ru

Ревматоидный артрит оказывает влияние на все аспекты жизни больного, в том числе на репродуктивную функцию и качество сексуальной жизни. Это влияние многостороннее и включает как физические симптомы болезни, так и психологические изменения, а также гормональный дисбаланс и побочные эффекты медикаментозной терапии. В обзорной статье рассматриваются вопросы репродуктивного и сексуального здоровья больных ревматоидным артритом обоих полов, которые существенно влияют на качество жизни пациентов, но часто игнорируются медицинскими работниками. К сожалению, сексуальность продолжает оставаться табуированной темой, а вопросы фертильности больных до сих пор не привлекают внимания врачей-ревматологов. Нарушения репродуктивного здоровья у больных ревматоидным артритом не могут быть обусловлены только лишь физическими последствиями хронического заболевания суставов, исследование их причин требует целостного подхода, включая изучение социокультурных и психологических факторов. Лечение ревматоидного артрита у пациентов фертильного возраста, помимо борьбы с высокой активностью патологического процесса, обязательно должно учитывать гонадотоксическое действие противовоспалительных и цитотоксических препаратов, а также включать меры по планированию семьи, а при необходимости – лечение бесплодия и сексуальное консультирование.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, репродуктивная функция, фертильность, беременность, медикаментозная терапия, гонадотоксичность.

## REPRODUCTIVE HEALTH IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Grekhov R.A.<sup>1</sup>, Emelianov N.I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Science Institution Research Institute for clinical and experimental rheumatology named after A.B. Zborovskiy, Volgograd, e-mail: grekhoff@gmail.com;

<sup>2</sup>Volgograd State Medical University, Department of Hospital Therapy, Volgograd, e-mail: post@volgmed.ru

Rheumatoid arthritis affects all aspects of a patient's life, including reproductive function and quality of sexual life. This impact is multifaceted and includes both physical symptoms of the disease and psychological changes, as well as hormonal imbalances and side effects of drug therapy. The review article examines issues of reproductive and sexual health of patients with rheumatoid arthritis of both sexes, which significantly affect the quality of life of patients, but are often ignored by medical professionals. Unfortunately, sexuality continues to remain a taboo topic, and issues of fertility of patients still do not attract the attention of rheumatologists. Reproductive health disorders in patients with rheumatoid arthritis cannot be attributed solely to the physical consequences of chronic joint disease; the study of their causes requires a holistic approach, including the study of sociocultural and psychological factors. Treatment of rheumatoid arthritis in patients of fertile age, in addition to combating the high activity of the pathological process, must necessarily take into account the gonadotoxic effect of anti-inflammatory and cytotoxic drugs, and also include measures for family planning, and, if necessary, treatment of infertility and sexual consulting.

Keywords: rheumatoid arthritis, reproductive function, fertility, pregnancy, drug therapy, gonadotoxicity.

Цель: провести систематический обзор научных статей, опубликованных за последние 10 лет, по базам данных Embase (Elsevier) и eLibrary (РИНЦ) и проанализировать результаты исследований о влиянии ревматоидного артрита на репродуктивную функцию пациентов, фертильность, беременность и исходы родов.

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется системным воспалительным поражением суставов и внутренних органов, природа которого до сих пор остается неизвестной. Длительное течение заболевания приводит к ранней инвалидности и снижению продолжительности жизни пациентов. РА встречается в любом возрасте и у представителей обоего пола, но преимущественно у женщин (в 3 раза чаще, чем у мужчин), в основном в трудоспособном возрасте, и наиболее часто поражает женщин именно детородного возраста [1].

Фертильность женщин определяется как способность к зачатию после незащищенных половых актов в течение года. Количество детей у женщины зависит от исхода беременностей и может быть меньше, чем ожидалось, вследствие выкидышей, неонатальной и перинатальной смертности. У мужчин фертильность связана с количеством их детей и зависит от качества спермы и имеющихся сексуальных нарушений. Фертильность больных РА мало изучена, ранее считалось, что РА не оказывает прямого действия на репродуктивную способность пациентов, за исключением приема отдельных лекарственных средств (ЛС) [2].

***Фертильность у женщин с РА.*** О снижении фертильности у женщин с РА сообщалось в некоторых исследованиях [3]. Однако возникает вопрос о том, является ли снижение фертильности результатом патологического процесса при заболевании или оно связано с побочными эффектами медикаментозной терапии или индивидуальными решениями о размере семьи, так как ограничению числа детей при РА способствуют не только проблемы, связанные с болезнью, но и снижение возможности заботиться о маленьких детях, опасение негативного воздействия лекарственных препаратов на потомство, боязнь передачи болезни по наследству. Были отмечены нарушения фертильности, связанные с более длительным периодом времени, необходимым пациенткам с РА для наступления беременности [4] по сравнению со здоровыми женщинами, они также более часто проходили курс лечения бесплодия. В частности, 64 забеременевшим из 245 пациенток с РА (31%) потребовалось более 12 месяцев половой жизни до успешного зачатия [4]. Эти 64 женщины вместе с 40 женщинами, которые вообще не забеременели за период исследований, чаще были АНЦА-позитивными (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) и чаще принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и преднизолон. У 40 бесплодных женщин был значительно более высокий уровень активности заболевания, чем у тех, кто забеременел, и у них чаще был положительный ревматоидный фактор. Эти данные показали, что высокая активность заболевания, применение НПВП и преднизолона в суточной дозе  $>7,5$  мг коррелировали с длительным периодом до наступления беременности [3]. Женская фертильность снижается с возрастом, при этом после 30 лет заметно уменьшение количества фолликулов яичников. В нескольких исследованиях изучалось, может ли хроническое воспаление привести к снижению функции

и преждевременной недостаточности яичников как результат воздействия различных факторов, включая аутоантитела к ткани половых желез (аутоиммунный оофорит), или как побочный эффект лечения цитотоксическими препаратами. Учитывая, что регулярность менструаций не является надежным критерием, наиболее точным показателем овариального резерва стал антимюллеров гормон (АМГ), который секретируется фолликулами яичника и показывает репродуктивный потенциал женщины. Уровень АМГ в сыворотке достаточно стабилен в течение всего менструального цикла и используется для проверки способности яичников производить яйцеклетки. Сообщалось о противоречивых результатах относительно уровня АМГ в сыворотке крови женщин с РА. Было обнаружено значительное снижение уровня АМГ в сыворотке у пациенток, которые не получали терапии цитотоксическими препаратами, по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста [5]. Напротив, в другом исследовании уровень АМГ в сыворотке 72 женщин с впервые диагностированным РА, которые не получали фармакотерапию, существенно не отличался от уровня АМГ здоровых женщин того же возраста ни при постановке диагноза, ни через шесть месяцев после него [6].

**Фертильность у мужчин с РА.** В исследованиях фертильности мужчин использовали оценку различных параметров, таких как состояние половых желез, их гормональная функция, качество спермы, изменения яичек и антиспермальные антитела. У мужчин с РА обнаружен гипогонадизм с низким уровнем биодоступного тестостерона; более того, было показано, что хроническое воспаление влияет на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, а успешное лечение РА способствует улучшению функции яичек [7].

**Влияние противоревматических препаратов на фертильность.** Противоревматические препараты могут нарушать фертильность путем воздействия на овуляцию и сперматогенез или путем вмешательства в секрецию гормонов гипофиза и половых желез, а у женщин с РА бесплодие также может быть результатом воздействия препаратов, повышающих риск выкидыша. Результаты некоторых исследований влияния противоревматических препаратов на фертильность обсуждаются ниже.

Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) предложило оценивать степень риска применения медикаментов при беременности с использованием буквенных обозначений А, В, С, D и X [8].

В таблице 1 содержится информация о лекарственных средствах (ЛС), используемых для лечения РА.

Таблица 1

Риск применения некоторых ЛС при беременности согласно FDA (по П.А. Шестерня, 2017)

Риск	Характеристика	Препарат	Комментарии
------	----------------	----------	-------------

A	Адекватные контролируемые исследования не выявили риска для плода в I триместре и отсутствуют доказательства риска в дальнейшем	–	–
B	В эксперименте на животных нет данных о риске для плода; у женщин адекватные контролируемые клинические исследования не проводились	НПВП	Неселективные НПВП, кроме перечисленных в C (избегать применения в I и III триместре – категория D)
		Сульфасалазин	Может применяться в течение всего гестационного периода и лактации в дозе < 2 г/сут + фолиевая кислота 5 мг/сут
		Ингибиторы ФНО $\alpha$ : ЭТА, ИНФ, АДА, ЦЗП	–
		АНА	–
C	В эксперименте на животных выявлены побочные влияния на плод, у женщин адекватные контролируемые клинические исследования не проводились; потенциальная польза может превышать возможный риск	НПВП	Целекоксиб, диклофенак, кеторолак, пироксикам, эторикоксиб, мелоксикам, нимесулид
		ГКС	< 15 мг/сут (по преднизолону)
		Гидроксихлорохин, циклоспорин	Может применяться в течение всего гестационного периода и лактации в стандартных дозировках
		РТМ, АБЦ, ТЦЗ	–
D	Имеется практическое доказательство риска для плода, основанное на экспериментальных данных и клиническом опыте; потенциальная польза лекарства может оправдать его использование у беременных, несмотря на возможный риск	НПВП	Все НПВП во II триместре
		ГКС	Дексаметазон, бетаметазон, высокие дозы преднизолона
		Азатиоприн	< 2 мг/кг/сут
		Циклофосфамид	Только по жизненным показаниям
		Микофенолата мофетил	Отмена за 3 месяца
X	Тератогенное действие доказано как у животных, так и у человека. Возможный риск явно превосходит потенциальную пользу	МТ	Отмена за 3 месяца + фолиевая кислота 5 мг/сут на протяжении всей беременности
		Лефлуноמיד	Отмена за 3 месяца, процедура отмывания холестираминол

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, МТ – метотрексат, ИНФ – инфликсимаб, ЭТА – этернацепт, АДА – адалимумаб, ЦЗП – цертолизумаб пегол, АНА – анакинра, РТМ – ритуксимаб, АБЦ – абатацепт, ТЦЗ – тоцилизумаб.

**Метотрексат** используется для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата, дерматологических, желудочно-кишечных, онкологических состояний, а также в акушерстве для прерывания внематочной беременности. Исследование с участием женщин, получавших метотрексат при внематочной беременности, не показало его существенного влияния на овариальный резерв [9], точно так же не снижался уровень АМГ в сыворотке крови женщин с РА, получавших метотрексат [6]. Проспективное контролируемое исследование показало, что частота выкидышей у беременных, принимавших метотрексат в первом триместре, составила 42,5% по сравнению с 14,4% у беременных, подвергшихся воздействию метотрексата в течение 10 недель до зачатия [10]. Данные о возможном влиянии метотрексата на мужскую фертильность противоречивы – у мужчин, получавших метотрексат как часть цитотоксической комбинированной терапии рака, сообщалось об олигоспермии и азооспермии [11, 12].

**Сульфасалазин** не оказывает отрицательного влияния на женскую фертильность, не тератогенен, поэтому этот препарат можно принимать во время беременности [8]. У мужчин сульфасалазин может вызвать преходящее бесплодие вследствие олигоспермии, нарушения морфологии и снижения подвижности сперматозоидов. В частности, у мужчин с язвенным колитом при лечении сульфасалазином наблюдалась сниженная подвижность сперматозоидов как наиболее частая аномалия у 40–86% больных [13].

**Лефлуномид** отнесен к категории X по классификации FDA, рекомендованы его отмена за 3 месяца до планируемой беременности или процедура отмывания с помощью холестирамина для снижения уровня метаболитов препарата в крови. Мужчинам, получающим лефлуномид, в период лечения рекомендовано использовать средства контрацепции ввиду возможного фетотоксического действия препарата [14].

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)** бывают либо неселективными, либо селективными ингибиторами циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и ЦОГ 2 – ферментов, необходимых для синтеза простагландинов. Ингибирование синтеза простагландинов в преовуляторную фазу препятствует разрыву стенки фолликула и выходу яйцеклетки – этот феномен называется синдромом лютеинизации неовулировавшего фолликула (ЛНФ). Исследования с участием здоровых женщин и женщин с воспалительными заболеваниями суставов показали, что лечение стандартными дозами индометацина, напроксена, диклофенака, пироксикама, мелоксикама или рофекоксиба в преовуляторную фазу приводило к появлению ЛНФ в 50–100% случаев [15]. В проведенном исследовании синдром ЛНФ был выявлен при интравагинальном УЗИ у 35,6% пациенток, получавших НПВП, по сравнению с 3,4% среди женщин, не получавших НПВП. Следует отметить, что частота синдрома ЛНФ была значительно выше у женщин, получавших селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб, чем у женщин, получавших неселективные ингибиторы ЦОГ, такие как диклофенак, ибупрофен или кетопрофен [15]. Имеются ограниченные данные о влиянии НПВП (например, аспирин и индометацин) на функцию мужских гонад. В исследовании с участием мужчин, которые лечились от бесплодия в клинике и использовали безрецептурные НПВП в течение не менее 6 месяцев, наблюдались снижение объема семенной жидкости, концентрации, качества и подвижности сперматозоидов в зависимости от дозы [16]. Однако при изучении влияния парацетамола, аспирина и индометацина на семенники взрослого человека, вопрос о том, могут ли НПВП снижать фертильность у мужчин при РА, до конца не выяснен [17].

**Глюкокортикоиды.** Влияние глюкокортикоидов на фертильность связано с их воздействием на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось у пациентов и мужского, и женского пола, также глюкокортикоиды могут действовать непосредственно на гонады, взаимодействуя

с рецепторами, присутствующими как на клетках тестикул, так и на клетках яичников [18]. Длительное лечение высокими дозами глюкокортикоидов может ингибировать высвобождение лютеинизирующего гормона и фолликулинстимулирующего гормона, которые необходимы для овуляции. Исследование с участием здоровых женщин показало, что лечение триамцинолоном подавляло подъем уровня лютеинизирующего гормона в середине цикла и способствовало ингибированию овуляции [2]. У мужчин высокие дозы глюкокортикоидов могут снижать уровень тестостерона, а также уменьшать концентрацию сперматозоидов в семенной жидкости [19, 20, 21].

**Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)**, такие как моноклональные антитела и рекомбинантные белки, применяются в ревматологии не так давно, но с большим успехом воздействуют на основные звенья патогенеза РА; представляют новый класс ЛС, в том числе: ингибиторы  $\alpha$ -фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ) – инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, этанерцепт, цертолизумаб пегол; ингибитор рецепторов интерлейкина-6 – тоцилизумаб; блокатор интерлейкина-1 – анакинра; блокатор активации Т-лимфоцитов – абатацепт и анти-В-лимфоцитарный препарат – ритуксимаб [10]. Было установлено, что все ГИБП, а также ингибиторы Янус-киназ (тофацитиниб и барицитиниб) обладают хорошей эффективностью и безопасностью [22] и терапия ГИБП не сопровождается снижением числа беременностей или количества рожденных детей [14]. С учетом физиологической роли ФНО $\alpha$  в сперматогенезе существовали опасения по поводу лечения пациентов мужского пола, поскольку ФНО $\alpha$  продуцируется герминативными клетками яичка, в физиологических дозах ингибирует апоптоз и способствует выживанию этих клеток, но высокие дозы ингибиторов ФНО $\alpha$  нарушают сперматогенез. Однако сравнительные исследования мужчин, получавших ингибиторы ФНО $\alpha$ , и здоровых мужчин не выявили нарушений качества спермы после лечения [23, 24].

**Консультирование и лечение.** Фертильность больных РА часто игнорируется медицинскими работниками [25]. Недостаточные коммуникативные навыки врачей, отсутствие подготовки в области сексологии и репродукции мешают открытому общению с пациентами по вопросам репродукции [26]. Такие ассоциации, как Arthritis Foundation (США) и Arthritis Care (Великобритания), предлагают брошюры для образования пациентов [27].

При появлении проблем с фертильностью больного следует направить к специалисту по репродукции. Пациентов нужно информировать, что беременность возможна даже при сниженной репродуктивной функции, например при снижении овариального резерва или нарушении сперматогенеза, так как шанс иметь детей значительно увеличивается с помощью вспомогательных репродуктивных технологий [27]. Пока не выяснен вклад РА в развитие преждевременной недостаточности яичников аутоиммунного генеза [28].

Медикаментозная терапия может влиять на фертильность из-за тератогенности или токсичного воздействия применяемых препаратов на половые железы. В этом случае необходимо отложить беременность и установить безопасный интервал между прекращением приема препарата и зачатием. В некоторых случаях коррекция дозировки препарата и сроков медикаментозного лечения может снизить неблагоприятное воздействие препаратов на фертильность, например лечение неселективным ингибитором циклооксигеназы в самой низкой эффективной дозе с перерывом в середине цикла уменьшает риск ингибирования овуляции [29].

Данные о влиянии противоревматических препаратов на фертильность ограничены. Цитостатические препараты, применяющиеся в ревматологии, могут вызывать значительное снижение фертильности у обоих полов [30]. В таких случаях пациентам необходимо объяснить возможность сохранения фертильности и рекомендовать криоконсервацию яйцеклеток и спермы для их возможного использования в репродуктивных технологиях [31, 32]. Исследования других препаратов имеют серьезные недостатки, поскольку они либо не были предназначены для изучения фертильности, либо не учитывали возможные искажающие факторы (например, проблемы с фертильностью партнера, активность заболевания, предшествующие урогенитальные заболевания) или личный выбор, а также редко касались пациентов с РА мужского пола. Побочные эффекты лекарств иногда были основаны на теоретических предположениях, а не на результатах клинических испытаний. Недостаток исследований особенно касается таких «старых лекарств», как НПВП, глюкокортикоиды и метотрексат, которые десятилетиями использовались в ревматологии [33, 34, 35].

Нарушения репродуктивной функции, которые наблюдаются у больных РА, зависят от нескольких факторов, показанных на рисунке.



*Факторы, влияющие на репродуктивное здоровье больных РА [31]*

**Выводы.** Проведенные исследования свидетельствуют о том, что фертильность у женщин с РА снижена по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного возраста. Такие факторы, как невынашивание беременности, неонатальная и перинатальная смертность, а также наличие аутоантител, которые вредны для беременности и для плода, по-видимому, способствуют снижению фертильности у женщин с РА. Сниженный овариальный резерв, препараты, подавляющие овуляцию или токсичные для яичников, тератогенные препараты, медицинские рекомендации отложить зачатие вплоть до наступления ремиссии и личные опасения пациенток могут привести к отсрочке или отсутствию зачатия. Пациентки с РА иногда рассматривают добровольную бездетность из-за беспокойства о неблагоприятных репродуктивных исходах или боязни наследственной передачи болезни детям. Немногочисленные исследования фертильности мужчин с РА показали нарушение функции гонад, которое приводит к снижению качества спермы и уровня тестостерона. Нет данных об уменьшении числа детей в семьях мужчин с РА и о проблемах, связанных с зачатием потомства. Поэтому исследования сексуальности и фертильности пациентов с РА остаются актуальными. Первым шагом к решению имеющихся проблем являются осознание важности этих до сих пор табуированных аспектов здоровья человека и готовность обсуждать эту тему с больными РА.



## Список литературы

1. Кошелева Н.М., Матьянова Е.В., Федорова Е.В., Клименченко Н.И. Исходы беременности у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Часть I. Материнские исходы // Научно-практическая ревматология. 2019. Т. 57. № 2. С.180–185. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-180-185.
2. Петров Ю.А. Семья и здоровье. М.: Медицинская книга, 2020. 2-е изд., 320 с.
3. Brouwer J., Hazes J.M.W., Laven J.S.E., Dolhain R.J.E.M. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. P. 1836–1841. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205383.
4. Brouwer J., Fleurbaaij R., Hazes J.M., Dolhain R.J., Laven J.S. Subfertility in rheumatoid arthritis is often unexplained or caused by anovulation // Arthritis Care Res (Hoboken). 2017. Vol. 69. Is. 8. P. 1142–1149. DOI: 10.1002/acr.23124 (2016).
5. Henes M., Froeschlin J., Taran F.A., Brucker S., Rall K.K., Xenitidis T., Igney-Oertel A., Lawrenz B., Henes J.C. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behcet's disease and spondyloarthritis on anti-Mullerian hormone levels // Rheumatology (Oxford) 2015. Vol. 54. P. 1709–1712. DOI: 10.1093/rheumatology/kev124.
6. Brouwer J., Laven J.S.E., Hazes J.M.W., Schipper I., Dolhain R.J.E.M. Levels of serum anti-Mullerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2013. Vol. 65. P. 1534–1538. DOI: 10.1002/acr.22013.
7. Tiseo B.C., Cocuzza M., Bonfa E., Srougi M., Silva C.A. Male fertility potential alteration in rheumatic diseases: a systematic review // Int. Braz. J. Urol. 2016. Vol. 42. P. 11–21. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0595.
8. Шестерня П.А., Петрова М.М., Васильева А.О. Новые горизонты применения генно-инженерных биологических препаратов при беременности у больных ревматическими заболеваниями. // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 5. С. 105-112. DOI: 10.17116/terarkh2017895105-112.
9. Hill M.J., Cooper J.C., Levy G., Alford C., Richter K.S., DeCherney A.H., Katz C.L., D Levens E., Wolff E.F. Ovarian reserve and subsequent assisted reproduction outcomes after methotrexate therapy for ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location // Fertil. Steril. 2014. Vol. 101. P. 413–419. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.027.
10. Weber-Schoendorfer C., Chambers C., Wacker E., Beghin D., Bernard N., Shechtman S., Johnson D., Cuppers-Maarschalkerweerd B., Pistelli A., Clementi M., Winterfeld U., Eleftheriou G., Pupco A., Kao K., Malm H., Elefant E., Koren G., Vial T., Ornoy A., Meister R., Schaefer C.

Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study // *Arthritis Rheumatol.* 2014. Vol. 66. P. 1101–1110. DOI: 10.1002/art.38368.

11. Green D.M., Liu W., Kutteh W.H., Ke R.W., Shelton K.C., Sklar C.A., Chemaitilly W., Pui C.-H., Klosky J.L., Spunt S.L., Metzger M.L., Srivastava D.K., Ness K.K., Robison L.L., Hudson M.M. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15. P. 1215–1223. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70408-5.

12. French A., Koren G. Effect of methotrexate on male fertility // *Can. Fam. Physician.* 2003. Vol. 49. P. 577–578.

13. Riley S.A., Lecarpentier J., Mani V., Goodman M.J., Mandal B.K., Turnberg L.A. Sulphasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: results of mesalazine substitution // *Gut.* 1987. Vol. 28. P. 1008–1012. DOI: 10.1136/gut.28.8.1008.

14. Ушкалова Е.А., Романова О.Л., Илларионова Т.С. Фармакотерапия ревматоидного артрита у беременных женщин // *Consilium Medicum.* 2010. Т. 13. № 6. С. 58-61.

15. Micu M.C., 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. Vol. 63. P. 1334–1338. DOI: 10.1002/acr.20510.

16. Martini A.C., Molina R.I., Tissera A.D., Ruiz R.D., de Cuneo M.F. Analysis of semen from patients chronically treated with low or moderate doses of aspirin-like drugs // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 80. P. 221. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00550-8.

17. Albert O., Desdoits-Lethimonier C., Lesné L., Legrand A., Guillé F., Bensalah K., Dejuq-Rainsford N., Jégou B. Paracetamol, aspirin and indomethacin display endocrine disrupting properties in the adult human testis in vitro // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. P. 1890–1898. DOI: 10.1093/humrep/det112.

18. Flint J., Panchal S., Hurrell A., van de Venne M., Gayed M., Schreiber K., Arthanari S., Cunningham J., Flanders L., Moore L., Crossley A., Purushotham N., Desai A., Piper M., Nisar M., Khamashta M., Williams D., Gordon C., Giles I. 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. Vol. 55. P. 1693–1697. DOI: 10.1093/rheumatology/kev404.

19. Tainio J., Jahnukainen K., Nurmio M., Pakarinen M., Jalanko H., Jahnukainen T. Testicular function, semen quality and fertility in young men after renal transplantation during childhood or adolescence // *Transplantation.* 2014. Vol. 98. P. 987–993. DOI: 10.1097/TP.000000000000173.

20. Whirledge S., Cidlowski J.A. Glucocorticoids, stress, and fertility // *Minerva Endocrinol.* 2010. Vol. 35. P. 109–125.
21. Tengstrand B., Carlström K., Hafström I. Gonadal hormones in men with rheumatoid arthritis—from onset through 2 years // *J. Rheumatol.* 2009. Vol. 36. P. 887–892. DOI: 10.3899/jrheum.080558.
22. Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит» (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2021 г.). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402775973/literatury> (дата обращения: 27.11.2023).
23. Ramonda R., Foresta C., Ortolan A., Bertoldo A., Oliviero F., Lorenzin M., Pizzol D., Punzi L., Garolla A. Influence of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on testicular function and semen in spondyloarthritis patients // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101. P. 359–365. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.048.
24. Micu M.C., Micu R., Surd S., Gîrlovanu M., Bolboacă S.D., Ostensen M. TNF- $\alpha$  inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment // *Rheumatology (Oxford)*. 2014. Vol. 53. P. 1250–1255. DOI: 10.1093/rheumatology/keu007.
25. Chakravarty E., Clowse M.E.B., Pushparajah D.S., Mertens S., Gordon C. Family planning and pregnancy issues for women with systemic inflammatory diseases: patient and physician perspectives // *BMJ Open*. 2014. Vol. 4 Is. 2. P. e004081. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004081.
26. Almeida P.H., de Castro Ferreira C., Kurizky P.S., Muniz L.F., Mota L.M. How the rheumatologist can guide the patient with rheumatoid arthritis on sexual function // *Rev. Bras. Reumatol.* 2015. Vol. 55. P. 458–463. DOI: 10.1016/j.rbr.2014.08.009.
27. Nahata L., Ziniel S.I., Garvey K.C., Yu R.N., Cohen L.E. Fertility and sexual function: a gap in training in pediatric endocrinology // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 30. P. 3–10. DOI: 10.1515/jpem-2016-0044.
28. Паневин Т.С., Юренева С.В., Зоткин Е.Г., Кошелева Н.М. Менопаузальная гормонотерапия при ревматоидном артрите // *Проблемы репродукции*. 2022. Т. 28. № 1. С. 149–158. DOI: 10.17116/repro202228011149.
29. Ding J., Shang X., Zhang Z., Jing H., Shao J., Fei Q., Rayburn E.R., Li H. FDA-approved medications that impair human spermatogenesis // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. P. 10714–10725. DOI: 10.18632/oncotarget.12956.
30. Akawatcharangura P., Taechakraichana N., Osiri M. Prevalence of premature ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with immunosuppressive agents in Thailand // *Lupus*. 2016. Vol. 25. P. 436–444. DOI: 10.1177/0961203315617539.

31. Østensen M. Sexual and reproductive health in rheumatic disease // *Nat Rev Rheumatol*. 2017. Vol. 13. P. 485–493. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.102.
32. Мысаева Г.М., Горемыкина М.В., Манабаева Г.К. Ревматоидный артрит и фертильность: обзор литературы // *Наука и здравоохранение*. 2019. № 2 (21). [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/revmatoidnyy-artrit-i-fertilnost-obzor-literatury> (дата обращения: 27.11.2023).
33. 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. Vol. 26. Is. 3. P. 299-301. DOI: 10.1097/bor.0000000000000061.
34. Ackerman I.N., Ngian G.-S., Van Doornum S., Briggs A.M. A systematic review of interventions to improve knowledge and self-management skills concerning contraception, pregnancy and breastfeeding in people with rheumatoid arthritis // *Clin Rheumatol*. 2016. Vol. 35. Is. 1. P.33-41. DOI: 10.1007/s10067-015-3131-7.
35. Krause M.L., Makol A. Management of rheumatoid arthritis during pregnancy: challenges and solutions // *Open Access Rheumatol*. 2016. Vol. 23. P. 23-36. DOI: 10.2147/OARRR.S85340.