

Вопросы репродуктивного здоровья у пациенток с псориазом (обзор литературы)

Л. С. Круглова, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹

А. А. Осина, аспирант кафедры¹

А. А. Хотко, к.м.н., доцент, зам. гл. врача²

¹Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

²ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

Reproductive health issues in patients with psoriasis (literature review)

L.S. Kruglova, A.A. Osina, A.A. Khotko

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow; Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar; Russia

Резюме

Среди пациентов с псориазом приблизительно 50% составляют женщины, почти 75% из них находятся в возрасте до 40 лет. Таким образом, большинство женщин с псориазом обладают детородным потенциалом. При наступлении беременности у 22% пациенток сохраняется активность псориаза, характерная течению до наступления беременности, у 23% женщин отмечается ухудшение течения заболевания. В статье приводятся современные данные по тактике ведения беременных пациенток с псориазом. Для улучшения исходов беременности у пациенток с псориазом важно не допустить обострения заболевания. Выбор лекарственной терапии в этом случае основывается на оценке соотношения риска нежелательного воздействия препаратов на развивающийся плод и риска развития обострения псориаза, которое может стать причиной неблагоприятного исхода беременности. Несмотря на то что доступный клинический опыт применения генно-инженерных препаратов все еще ограничен, с определенной долей уверенности можно говорить об отсутствии повышения рисков неблагоприятных исходов беременности, ассоциированных с терапией цертолизумаба пэгол.

Ключевые слова: псориаз, беременность, генно-инженерные препараты, цертолизумаба пэгол.

Summary

Among patients with psoriasis, approximately 50% are women and almost 75% of them are under the age of 40 years. Thus, most women with psoriasis have childbearing potential. When pregnancy occurs in 22% of patients, the activity of psoriasis persists, characteristic of the course before pregnancy, in 23% of women, the course of the disease worsens. The article provides up-to-date data on the management of pregnant patients with psoriasis. To improve pregnancy outcomes in patients with psoriasis, it is important to prevent exacerbation of the disease. The choice of drug therapy in this case is based on an assessment of the ratio of the risk of undesirable effects of the drugs on the developing fetus and the risk of the development of exacerbation of psoriasis, which can cause an adverse pregnancy outcome. Despite the fact that the available clinical experience of using genetically engineered drugs is still limited, with a certain degree of confidence we can say that there is no increase in the risk of adverse pregnancy outcomes associated with therapy with certolizumab pegol.

Key words: psoriasis, pregnancy, genetically engineered drugs, certolizumab pegol.

Введение

Псориаз — распространенное генетически детерминированное воспалительное иммунозависимое хроническое заболевание кожи и других органов и систем [1]. В последние годы многочисленные исследования показали, что псориаз является системным воспалительным заболеванием, которое часто ассоциируется с различной коморбидной патологией. Среди пациентов с псориазом приблизительно 50% составляют женщины, почти 75% из них находятся в возрасте до 40 лет [2, 3]. Таким образом, большинство женщин с псориазом обладают детородным потенциалом. При наступлении беременности у 22% пациенток сохраняется активность псориаза, характерная течению до наступления беременности, у 23% женщин отмечает-

ся ухудшение течения заболевания [4]. Поскольку обострение псориаза может быть ассоциировано с развитием неблагоприятных исходов беременности [5], особенно важно контролировать активность заболевания как на этапе планирования, так и в течение всей беременности. Однако лечение псориаза у беременных и кормящих женщин затруднено ввиду фармакологических запретов и ограничений, существующих у основных системных и топических препаратов [4]. Также следует принять во внимание тот факт, что согласно статистике половина всех наступивших беременностей являются незапланированными [6], поэтому перед врачами встает вопрос назначения пациенткам в возрасте 18–45 лет препаратов, эффективно снижающих ак-

тивность основного заболевания, которые можно без ограничений применять на всем протяжении беременности [7].

Пациентам с тяжелым поражением кожи назначают базисные препараты системного действия, включая ретиноиды, метотрексат и циклоспорин. Если контроль поражений кожи с помощью препаратов системного действия невозможен, рассматривают вопрос перехода на терапию генно-инженерными биологическими препаратами, которые в целом демонстрируют более высокую эффективность, чем препараты системного действия. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), применяемые в настоящее время для лечения псориаза, включают блокаторы фактора некроза опухоли (ФНО)- α , а также ингибитор интер-

лейкинов -12, -23 и ингибиторы интерлейкина-17. Таким образом, можно предположить, что в ближайшие годы будет все больше пациенток с псориазом, которые беременны или желают забеременеть во время лечения биологическими препаратами. При необходимости продолжения терапии во время беременности предпочтительными являются препараты, эффективно снижающие активность заболевания и обладающие приемлемым профилем переносимости для матери и ребенка.

Псориаз и беременность

Беременность характеризуется сложными гормональными и иммунными изменениями в организме матери. Во время беременности в нем происходит переключение продукции цитокинов с типа Th-1 на Th-2 под влиянием прогестерона через индукцию прогестерониндуцированного блокирующего фактора в лимфоцитах. С этим сдвигом течение некоторых Th2-опосредованных заболеваний, таких как красная волчанка, ухудшается во время беременности [8].

Другие субпопуляции Т-клеток, связанные с аутоиммунными заболеваниями, включают Th-17- и Т-регуляторные (T_{reg}) клетки. Псориаз считается в первую очередь Th17-опосредованным заболеванием с некоторым участием Th-1, и поскольку активность этих лимфоцитов подавляется во время беременности, состояние пациенток может улучшиться. Псориаз имеет тенденцию к улучшению течения примерно у половины беременных пациенток, но у другой половины течение псориаза не претерпевает изменений или даже ухудшается во время беременности [4, 9]. У 65% пациенток происходит обострение псориаза в течение шести недель после родов [4].

Сопутствующие псориазу заболевания, такие как диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистые и депрессия, также могут увеличить риск отрицательных исходов родов. Проспективное когортное исследование у беременных с псориазом в сравнении с беременными женщинами, у которых не было аутоиммунного заболевания, показало, что пациентки с псориазом чаще курят в течение первого триместра беременности, имеют избыточный вес или ожи-

рение, а также установленный диагноз «депрессия». Данные пациентки реже принимали пренатальные витамины или фолиевую кислоту на этапе планирования беременности, что, в свою очередь, могло увеличить риск неблагоприятных исходов беременности [10].

Имеются данные, что исходы беременности, как правило, хуже у пациенток с псориазом. Исследование, которое было представлено в 2012 году Европейской академией дерматологии, показало, что у женщин в возрасте 35 лет и старше, страдающих псориазом, беременность протекала с большим количеством осложнений, а также с более низким процентом живорожденных детей по сравнению с пациентками аналогичного возраста без заболевания [11]. По результатам более ранних исследований, в ходе которых был проведен анализ течения беременности у пациенток с псориазом, были представлены довольно противоречивые данные в отношении неблагоприятных исходов беременности, таких как преждевременные роды, низкая масса тела при рождении, привычное невынашивание и повышение количества оперативных родов, причем некоторые исследования поддерживают и другие опровергают данные выводы [12–14]. Однако авторы недавнего систематического обзора на тему псориаза и неблагоприятных исходов беременности отмечают, что в более поздней литературе говорится о наличии связи между степенью тяжести псориаза, беременностью и развитием неблагоприятных исходов. Авторы приходят к выводу, что дисрегуляция иммунной системы при псориазе, вероятно, является фактором риска [9].

Для улучшения исходов беременности у пациенток с псориазом важно не допустить обострения заболевания. Выбор лекарственной терапии в этом случае основывается на оценке соотношения риска нежелательного воздействия препаратов на развивающийся плод и риска развития обострения псориаза, которое может стать причиной неблагоприятного исхода беременности [15]. Когда речь идет о возможных рисках для плода, прежде всего оцениваются тератогенный эффект и частота невынашивания на фоне терапии. Некоторые препараты, применяющиеся для лечения псориаза,

обладают выраженным тератогенным действием. К ним относятся, прежде всего, метотрексат и ацитретин. Так, при применении метотрексата пороки развития встречаются у 6,6% детей (в общей популяции примерно у 3%), а частота невынашивания составляет 42% (по сравнению с 10–15% в общей популяции) [16–18]. Прием кортикостероидов считается безопасным во время беременности: они частично инактивируются в плаценте, и имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют об отсутствии повышенного риска пороков развития [19]. Однако не следует упускать из виду повышение риска развития гестационного диабета и инфекций при краткосрочном применении кортикостероидов, а также гипертензии, диабета и остеопороза при долгосрочном их применении [20].

ГИБП для лечения псориаза появились относительно недавно, поэтому данные об их применении во время беременности ограничены. Больше всего данных исследований и постмаркетинговых наблюдений накоплено для ингибиторов ФНОα (адалimumаб, инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол). Систематический анализ опубликованных данных об исходах 2492 беременностей, протекавших на фоне приема ингибиторов ФНОα в первом триместре, показал отсутствие повышенного риска невынашивания или тератогенного действия [15]. Такие же выводы были сделаны по результатам мета-анализа [20]. В отношении ГИБП с другим механизмом действия (ингибиторы интерлейкинов -17, -12, -23) нет достаточных данных о применении в первом триместре беременности. Воздействие ГИБП на плод при применении во втором и третьем триместрах зависит от уровня трансплацентарного переноса препарата. Все применяющиеся в данный момент ГИБП относятся к иммуноглобулинам класса G (или, как в случае этанерцепта, к рекомбинантным белкам, слитым с Fc-фрагментом иммуноглобулина класса G1). Активный перенос материнских иммуноглобулинов G, а также ГИБП начинается во втором триместре беременности и достигает пика в конце третьего триместра [21–23]. В синцитиотрофобластах плаценты экспрессируется неонатальный Fc-рецептор, который связывается с Fc-фрагментом

иммуноглобулинов G и облегчает транспорт материнских IgG в кровеносное русло плода. Из четырех подклассов IgG (G1–G4) наиболее эффективно транспортируются IgG1 и IgG4 [24]. К IgG1-классу относятся такие ГИБП, как адалимумаб, инфликсимаб, секукинумаб и устекинумаб; к IgG4 относится иксекизумаб. Трансплацентарный перенос иммуноглобулинов происходит настолько активно, что уровень IgG1 в крови плода часто превышает концентрацию в крови матери [25]. Ингибиторы ФНО α с разной молекулярной структурой по-разному преодолевают плацентарный барьер. Инфликсимаб и адалимумаб представляют собой полноразмерные IgG1, этанерцепт является рекомбинантным белком, состоящим из фрагмента рецептора ФНО- α и Fc-фрагмента IgG1, а цертолизумаба пэгол представляет собой пэгилированный антигенсвязывающий (Fab') фрагмент антитела к ФНО- α , не содержащий Fc-часть [26]. Активнее всего происходит перенос полноразмерных IgG1 (инфликсимаба и адалимумаба), менее активно переносится этанерцепт, а цертолизумаба пэгол, не содержащий Fc-фрагмент, не может связаться с неонатальным Fc-рецептором и транспортироваться через плаценту по Fc-зависимому механизму [25]. Проспективное исследование 80 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), получавших адалимумаб и инфликсимаб, выявило обратную корреляцию между временем последнего введения препарата во время беременности и концентрацией препарата в пуповинной крови плода [27]. В ходе исследования, проведенного в США в 2013 году с участием 31 пациентки с воспалительными заболеваниями кишечника, 11 из которых принимали инфликсимаб, 10 — адалимумаб, 10 — цертолизумаба пэгол, концентрацию адалимумаба, инфликсимаба и цертолизумаба пэгола измеряли в крови матери, в крови ребенка и в пуповинной крови во время родов. После родов один раз в месяц измеряли концентрацию препаратов в крови ребенка до снижения концентрации ниже определяемых значений. По результатам концентрация адалимумаба и инфликсимаба, но не цертолизумаба пэгола, в крови младенцев и в пуповинной крови превышала концентрацию

в крови матери в среднем в полтора, а в отдельных случаях в 2–4 раза. Также было установлено, что адалимумаб и инфликсимаб обнаруживались в крови ребенка на протяжении первых шести месяцев жизни [28]. Это объясняется большим временем полувыведения IgG из организма ребенка [29]. Так, инфликсимаб обнаруживается в крови детей через 6–12 месяцев после родов [27, 30].

Цертолизумаба пэгол благодаря особенностям своей молекулярной структуры не транспортируется через плаценту по Fc-зависимому механизму. Уровень трансплацентарного переноса цертолизумаба пэгола изучали в рамках недавнего исследования CRIB, в которое было включено 16 пациенток (11 с ревматоидным артритом, 1 с псориатическим артритом, 1 с анкилозирующим спондилитом и 3 с болезнью Крона) на сроке беременности более 30 недель. Пациентки получали цертолизумаба пэгол по рекомендации лечащего врача в соответствии с одобренными показаниями. Последнее введение препарата перед родами проводилось не более чем за 35 дней до родов. В день родов брали образцы крови у матери, ребенка и из пуповины, еще по два образца крови брали у каждого ребенка через 4 и 8 недель после рождения. Исследование показало, что у 13 из 14 новорожденных и у всех детей через 4 и 8 недель после родов концентрация цертолизумаба в крови ниже предела количественного определения (менее 0,032 мкг/мл) по сравнению со средним уровнем материнской плазмы приблизительно 33 мкг/мл [31]. Это говорит о том, что цертолизумаба пэгол не проникает через плаценту или проникает на очень низком уровне и может применяться на поздних сроках беременности без потенциального воздействия на плод [31].

По данным проспективного анализа более чем 500 исходов беременности, протекавшей на фоне терапии цертолизумаба пэголом, в 85% случаев беременность разрешилась рождением живого ребенка. Из 459 рожденных детей было зарегистрировано восемь случаев тяжелых пороков развития (1,7%) [32, 33]. Это соответствует частоте, встречающейся в общей популяции (частота невынашивания — 10–15%; частота пороков развития — 3%) [17, 18].

Несмотря на то что доступный клинический опыт все еще ограничен, с определенной долей уверенности можно говорить об отсутствии повышения рисков неблагоприятных исходов беременности, ассоциированных с терапией цертолизумаба пэголом.

Проникающие через плаценту и накапливающиеся в организме младенца ГИБП могут оказывать влияние на иммунную систему ребенка, однако данные об этом весьма ограничены. Возможные риски включают развитие инфекций и неадекватную реакцию на вакцинацию, особенно когда речь идет о применении живых вакцин. Можно предположить, что в этом аспекте цертолизумаба пэгол будет отличаться от других ГИБП, однако данные по длительному наблюдению за младенцами, родившимися от матерей, получавших ЦЗП во время беременности, пока ограничены, поэтому по общей рекомендации вакцинацию ребенка живыми вакцинами (например, БЦЖ) следует отложить на шесть месяцев [15, 25].

После родов, как правило, происходит обострение псориаза, при этом многие пациентки настаивают на продолжении грудного вскармливания, полезного как для ребенка, так и для самой матери. У ребенка грудное вскармливание снижает риск развития инфекций, атопического дерматита, астмы, ожирения, диабета и других заболеваний, а у матери лактация снижает риск развития диабета второго типа, рака яичников, рака молочной железы и послеродовой депрессии [34, 35]. Проникновение препаратов в грудное молоко определяется размером и липофильностью молекулы [36]. Крупные молекулы ГИБП плохо проникают в грудное молоко (на фоне активного транспорта материнских иммуноглобулинов класса A) и обладают низкой биодоступностью из-за протеклиза в желудочно-кишечном тракте младенца [37]. Однако наличие у человека на клетках кишечного эпителия неонатальных Fc-рецепторов может обеспечивать перенос непереваренных иммуноглобулинов из ЖКТ в кровь младенца [38]. Возможность попадания цертолизумаба пэгола в грудное молоко изучали в рамках исследования CRADLE. В исследовании принимали участие 17 пациенток (7 с ревматоидным артритом, 3 с псориатическим артритом, 2 с анки-

лозирующим спондилитом, 5 с болезнью Крона). С момента родов каждая из них получила по меньшей мере три дозы цертолизумаба пэггола. Перед приемом очередной дозы (день 0) была взята проба грудного молока. Затем отбор проб проводили каждые два дня до 14-го дня, когда вводили следующую дозу. Для определения содержания цертолизумаба пэггола в молоке использовали специально разработанный и валидированный для исследования молока тест. Нижний предел определения концентрации цертолизумаба пэггола в молоке составлял 0,032 мкг/мл. По результатам, концентрация цертолизумаба пэггола в грудном молоке в половине образцов (в 77 из 137 образцов) была ниже предела количественного определения (0,032 мкг/мл). В остальных образцах содержание цертолизумаба пэггола было также ничтожно мало (менее 0,076 мкг/мл) и составляло менее 1% от терапевтической концентрации в крови матери. Средняя суточная доза цертолизумаба пэггола, получаемая младенцем, была минимальной (0–0,0104 мг/кг в день; медиана относительной детской дозы ЦЗП [0,15%] была в безопасном диапазоне для грудного вскармливания [менее 10%]) [39]. Таким образом, с учетом полученных данных, низкой биодоступности ЦЗП и отсутствия Fc-фрагмента, разрешается продолжать терапию цертолизумаба пэгголом во время лактации [39].

Применение ГИБП дает возможность эффективно снизить и контролировать активность псориаза даже у пациентов с тяжелой формой заболевания, позволяя им жить полноценной жизнью и планировать семью. При назначении терапии пациенткам репродуктивного возраста следует учитывать возможность незапланированного возникновения беременности и выбирать препарат, который обеспечит эффективный контроль заболевания матери на всем протяжении беременности и будет оказывать минимальное воздействие на развивающегося ребенка. Для эффективного ведения пациенток с псориазом репродуктивного возраста необходимы: продолжение образовательной деятельности среди медицинских специалистов и пациентов; междис-

циплинарный подход с участием дерматовенеролога, акушера-гинеколога, психолога, педиатра и др., разработка практических рекомендаций, которые помогут медицинским специалистам выбирать оптимальную терапию на этапе планирования, во время беременности и в период кормления грудью.

Список литературы

- World Health Organization. *Global Report on Psoriasis*. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2016.
- Kurizky P. S., Ferreira C de C., Nogueira L. S. C., da Mota L. M. H. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis during pregnancy and breastfeeding. *An. Bras. Dermatol.* 2015; 90: 367–375.
- Tauscher A. E., Fleischer A. B., Phelps K. C., Feldman S. R. Psoriasis and pregnancy. *J. Cutan. Med. Surg.* 2002; 6: 561–570.
- Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and postpartum. *Arch Dermatol.* 2005; 141 (5): 601–6.
- Bröms G., Haerskjöld A., Granath F., Kieler H., Pedersen L., Berglind I. A. Effect of maternal psoriasis on pregnancy and birth outcomes: A population-based cohort study from Denmark and Sweden. *Acta Derm Venereol.* 2018; 98 (8): 728–734.
- Kavanaugh, A., Cush, J., Ahmed, M. et al. Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: The management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2015; 67: 313–325.
- Абдулганиева Д. И. Вопросы репродукции у пациенток с иммуновоспалительными заболеваниями. *Opinion Leader* 10. 2018. *Ревматология*: 34–36.
- Ruiz V., Manubens E., Puig L. Psoriasis in pregnancy: A review (I) *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105: 734–743.
- Bobotis R., Gulliver W. P., Monaghan K., Lynde C., Fleming P. Psoriasis and adverse pregnancy outcomes: A systematic review of observational studies. *Br J Dermatol.* 2016; 175: 464–472.
- Bandoli G., Johnson D. L., Jones K. L., Lopez Jimenez J., Salas E., Mirrasoul N. Potentially modifiable risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2010; 163: 334–339.
- Powers J. Abstract presented at: 21st Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012. Psoriasis is significantly associated with lower rates of pregnancy and live births. [Prague, Czech Republic: Abstract P921.
- Ben-David G., Sheiner E., Hallak M., Levy A. Pregnancy outcome in women with psoriasis. *J Reprod Med.* 2008; 53: 183–187.
- Lima X. T., Janakiraman V., Hughes M. D., Kimball A. B. The impact of psoriasis on pregnancy outcomes. *J Invest Dermatol.* 2012; 132: 85–91.
- Yang Y. W., Chen C. S., Chen Y. H., Lin H. C. Psoriasis and pregnancy outcomes: A nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64: 71–77.
- Skorpen G. C. et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (5): 795–810.
- Weber-Schoendorfer C. et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: A prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66 (5): 1101–10.
- Centre for Disease Control and Prevention. 2017. Доступно по ссылке: www.cdc.gov/ Дата последнего доступа: 18.02.2019.
- Oliver A., Overton C. Diagnosis and management of miscarriage. *Practitioner.* 2014; 258 (1771): 25–8, 3.
- Østensen M, Förger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol.* 2013; 13 (3): 470–5.
- Komaki F, Komaki Y, Micic D, et al. Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor-alpha use in females with immune mediated diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun* 2017; 76: 38–52.
- Hazes J., Coulie P., Geenen V, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50 (11): 1955–68.
- Malek A., Sager R., Kuhn P., Nicolaides K., Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 1996; 36: 248–55.
- Chambers C. D., Johnson D. L. Emerging data on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha medications in pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012; 94: 607–611.
- Wakefield L, Stephens S, Foulkes R, Nesbitt A., Bourne T. The use of surrogate antibodies to evaluate the developmental and reproductive toxicity potential of an anti-TNF alpha PEGylated Fab' monoclonal antibody. *Toxicol Sci.* 2011; 122: 170–176.
- Förger F. Treatment with biologics during pregnancy in patients with rheumatic diseases. *Rheumatologia.* 2017; 55 (2): 57–58.
- Shim H. One target different effects: comparison of distinct therapeutic antibodies against the same targets. *Exp Mol Med.* 2011; 43: 539–549.
- Julsgaard M., Christensen L., Gibson P., Geary R., Fallingborg J., Hvas C. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology.* 2016; 151: 110–119.
- Mahadevan U. et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (3): 286–292.
- Sarvas H. et al. Half-life of the maternal IgG1 allotype in infants *J Clin Imm* 1993; 13: 145–151.
- Vasilaukas E., Church J., Silverman N. et al. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1255–125.
- Mariette X., Förger F., Abraham B., et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: Results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77: 228–233.
- Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Sep; 70 (9): 1399–1407.
- Clowse M.E.B. et al. Characteristics and outcomes of prospectively reported pregnancies exposed to certolizumab pegol from a safety database // *Ann. Rheum. Dis.* 2018. 77 (Suppl.): A149.
- Jain V., Gordon C. Managing pregnancy in inflammatory rheumatological diseases. *Arthritis Res Ther* 2011; 13 (1): 206.
- Montoya J et al. Patients with ankylosing spondylitis have been breast fed less often than healthy controls: a case-control retrospective study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75 (5): 879–882.
- Hale TW and Hartmann PE. The Transfer of Medications into Human Milk in *Textbook of Human Lactation.* 2007; Chapter 24: 472–474.
- Brandtzaeg P. The secretory immune system of lactating human mammary glands compared with other exocrine organs. *Ann NY Acad Sci.* 1983; 409: 353–82
- Zelikin A., Enhardt C., Healy A. Materials and methods for delivery of biological drugs. *Nature Chemistry* 2016; 8 (11): 997–1007.
- Clowse MEB, Förger F, Hwang C. et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, post-marketing, multicenter, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1890–1896.

