

# ОПТИМІЗАЦІЯ ПІДХОДІВ ДО АНТЕНАТАЛЬНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ КИШЕЧНИКА

## АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД



### О.В. БУЛАВЕНКО

д. мед. н., професор, завідувачка кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця  
ORCID: 0000-0003-1207-9046

### Д.Г. КОНЬКОВ

д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця  
ORCID: 0000-0002-9375-7509

### Н.В. КУЗЬМІНОВА

д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця  
ORCID: 0000-0003-4718-8218

### Т.В. ЛОБАСТОВА

к. мед. н., асистент кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця  
ORCID: 0000-0002-4480-5957

### І.В. ОЛЕКСІЄНКО

аспірантка кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця  
ORCID: 0000-0001-7016-1385

### Контакти:

Коньков Дмитро Геннадійович  
НМУ ім. М.І. Пирогова, кафедра акушерства і гінекології №1  
21018, Вінниця, Пирогова, 56  
Тел.: +38 (067) 935 12 12  
email: drdiokonkov@gmail.com

### ВСТУП

На рубежі XXI століття хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗЗК) стали глобальною хворобою із прискоренням захворюваності в індустріально розвинених країнах. Хоча рівень захворюваності в західних країнах стабілізується, тягар залишається важким, оскільки поширеність перевищує 0,3%. Ці дані підкреслюють необхідність досліджень щодо профілактики запальних захворювань кишечника та нововведень у системах охорони здоров'я для управління цим складним та вартісним захворюванням. ХЗЗК у жінок репродуктивного віку представлені переважно хворобою Крона (ХК) та виразковим колітом (ВК) [9, 29, 52, 57]. Пацієнтки з ХЗЗК часто непокояться про вплив захворювання на організм жінки під час вагітності та його наслідки для дитини. Згідно з даними літератури, 50% жінок із ХЗЗК страждали від безпліддя, 25% із них вважали, що важливіше терпіти симптоми хвороби кишечника, ніж піддавати плід наслідкам лікування, третина жінок вважала, що будь-які ліки, призначені при ХЗЗК, будуть небезпечними для їхньої дитини, а 75% жінок турбувало успадкування хвороби нащадками [20, 21, 43]. Ці занепокоєння можуть пояснити, чому деякі жінки припиняють лікування перед зачаттям або під час вагітності та лактації, незважаючи на все більшу кількість досліджень на підтвердження користі продовження медикаментозної терапії при ХЗЗК під час вагітності [42, 62, 63].

Медична література продемонструвала, що значні прогалини у знаннях щодо лікування ХЗЗК під час вагітності є як у пацієнток, так і в їхніх лікарів, що призводить до неправильного сприйняття терапії під час вагітності [20, 55]. «Добровільна бездітність» як наслідок страху перед безпліддям, сумнівів у здатності впоратися з вагітністю за наявності хвороби, спадковим характером захворювання та несприятливим впливом на плід; неналежний прийом ліків; самостійна модифікація або припинення терапії пацієнтками із ХЗЗК є суттєвими не лише медичними, але й соціальними проблемами, що наразі залишаються невирешеними [7, 61].

У 2015 р. Європейська організація з хвороби Крона та коліту (European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO) опублікувала другий кон-

сенсус з рекомендаціями стосовно прекоцепції та вагітності при ХЗЗК, який включає в основному дані, опубліковані до 2013 р. [63]. Нещодавно з'явилися важливі концепції, які стосуються контролю над випадками та великими когортними дослідженнями. Проблема покращення антенатального догляду за жінкою із ХЗЗК найкраще вирішиться за допомогою актуальної інформації, співпраці та спільного прийняття рішень. Цей аналітичний огляд літератури прагне розглянути наявні сучасні докази щодо оптимальної діагностики та лікування ХЗЗК до зачаття, під час вагітності та в післяпологовому періоді. Він включає вичерпні сучасні вказівки щодо показань, започаткування і моніторингу терапії ХЗЗК у прекоцепції та протягом вагітності, вітамінної та мінеральної підтримки, перипері- та післяопераційного лікування, а також структури і функцій мультидисциплінарної групи та інтеграції в наданні медичної допомоги.

**Метою огляду** є аналіз ефективності клінічного менеджменту хворих на ХЗЗК на етапі прекоцепції та під час вагітності.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час пошуку літератури були застосовані наукометричні бази Medline від PubMed (2010 р.), Кокранівська бібліотека, платформи ВООЗ. Пошук був адаптований для Embase (з 2014 р. до теперішнього часу) та Scopus (з 2015 р. до теперішнього часу). Використовували поєднання контрольованої лексики та ключових слів для прегравідарної підготовки, антенатального спостереження, перинатальної патології вагітності, ВК, ХК, аміносаліцилатів, кортикостероїдів та вітамінів. Результати пошуку були перевірені, щоб визначити включення відомого набору очікуваних цитат.

У подальшому ми переглянули результати та визначили стратегію аналізу отриманих даних. Обмеження були встановлені в результатах пошуку посилок на автора та роботи, опубліковані англійською мовою протягом 2010–2020 рр. Усі назви, що стосуються нашого дослідження, були отримані та переглянуті незалежно. Посилання з обраних досліджень та оглядових статей оцінювали вручну для виявлення можливого відповідного дослідження. Пошук

літератури та аналіз даних проводилися з березня до жовтня 2020 р.

**Критерії включення:** вплив ХЗЗК на фертильність; вплив вагітності на активність ХЗЗК; особливості обстеження жінок із ХЗЗК на етапі прекоцепції та під час вагітності; безпека використання препаратів для лікування ХЗЗК під час вагітності; вибір препаратів для попередження виникнення фетальної та гестаційної патології в жінок із ХЗЗК; особливості антенатального спостереження при ХЗЗК; спосіб розродження жінок із ХЗЗК. Ми виключили наступні дослідження: давніші від 10 років (з посиланнями до 2010 р.); написані іншими мовами, крім англійської; всі фармакологічні, природні та інші методи, не пов'язані безпосередньо з патологією вагітності; всі втручання, не пов'язані зі впливом на плід; коморбідні захворювання, що можуть призводити до обтяження перебігу вагітності; результати досліджень на тваринах.

**Вторинним методом,** використаним для проведення цього аналізу, була консультація з фахівцями-гастроентерологами. Експерти надали вказівки щодо пошукових термінів, висловили думки щодо поточної розробки продуктів та/або програм і рекомендували певні джерела українською та російською мовами.

**Критерії розгляду досліджень.** Усі перспективні рандомізовані контрольовані дослідження, що оцінювали вплив запальних захворювань кишечника на фертильність і результати вагітності, були прийнятими незалежно від статусу публікації. Доповіді про випробування, опубліковані як тези, теж були допущені до включення. Ми також зараховували кластерно-рандомізовані дослідження, але виключали квазі-рандомізовані.

**Типи учасниць.** Жінки у прегравідарному періоді. Вагітні жінки без обмеження тривалості періоду гестації. Водночас із огляду були виключені вагітні ВІЛ-інфіковані жінки, оскільки ризик перинатальних ускладнень в цій популяції більший порівняно з незараженими. Ми також виключили дослідження за участю жінок з високим ризиком порушення вітамінно-мінеральної саплементатії з інших причин.

#### Очікувані результати:

1. Гестаційно-залежне прогресування ХЗЗК.
2. Передчасні пологи (до 37 тижня вагітності).
3. Малий для гестаційного віку плід (МГВП).
4. Перинатальна захворюваність.
5. Неонатальна захворюваність.
6. Вроджені вади розвитку.
7. Побічні ефекти препаратів, що використовуються в терапії ХЗЗК.

**Аналіз чутливості.** Ми проаналізували 56 досліджень, які підлягали остаточному зарахуванню до систематичного огляду, включаючи 44 дослідження захворюваності та 12 досліджень поширеності ХЗЗК. Ми виключили дослідження з високим ризиком, проаналізувавши кожне з них, щоб оцінити, чи вплинуло подібне виключення на загальний результат.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнтів із ХЗЗК менше дітей у порівнянні із загальною популяцією, що частково пояснюється вибором деяких жінок та їхніх родин не мати потомства. Про добровільну відмову

від репродуктивних планів повідомили 17% жінок із ХЗЗК порівняно з 6% жінок у загальній популяції [51]. Цей вибір в основному обумовлений страхами і переживаннями, які часто є невиправданими, що підсилює важливість адекватного консультування в цій групі населення, щоб допомогти їм прийняти оптимальне рішення [43]. Систематичний огляд 11 досліджень не виявив підвищеного рівня безпліддя у жінок та чоловіків із ХЗЗК у стадії ремісії та без хірургічного втручання в анамнезі [43]. Однак вплив активності перебігу ХЗЗК та певних методів лікування є важливим як для чоловіків, так і для жінок з огляду на репродуктивні плани і результати подальшої вагітності.

Медикаментозна терапія ХЗЗК, включаючи всі біологічні методи лікування, стероїди, тіопурини, метотрексат і мезаламін, не зменшує показників фертильності [33, 43]. Проте у жінок із активною формою ХЗЗК може бути знижена фертильність, що пов'язано з диспареунією, важкими захворюваннями перианального та тазового відділів, оклюзією фаллопієвої труби внаслідок спайок таза та дисфункцією яєчників, пов'язаною з хронічними захворюваннями чи саме нутритивними проблемами [4, 12, 39]. Дані доказової медицини свідчать, що пацієнти, які перенесли проктоколектомію з анальним анастомозом клубової кишки (ААКК), проктотомією та постійними стомами, мають підвищений ризик безпліддя. Зниження репродуктивної функції в жінок відбувається головним чином через запалення, утворення периінтратубарного злукового процесу [49]. Вибір лапароскопічної методики порівняно з лапаротомією, ймовірно, зменшує ризик безпліддя, тому в разі наявних репродуктивних планів немає причин уникати необхідного оперативного втручання [6]. При неможливості завагітніти протягом 6 місяців слід направити жінку в центри репродуктивної медицини для оцінки фактора безпліддя, особливо якщо вона має в анамнезі відкриту хірургічну операцію на органах малого таза [48]. Жінки із ХЗЗК, у яких був проведений ААКК, мають вищий показник запліднення *in vitro*, порівнянний із жінками без ХЗЗК або з ХЗЗК, але без оперативного втручання [46].

Ризик рецидиву під час вагітності в жінок із ХЗЗК зі стабільним захворюванням становить приблизно 20–30%, що схоже на аналогічний результат серед невагітних пацієнок [51]. І навпаки, дві третини пацієнок із активним перебігом ХЗЗК при зачатті матимуть стійку клінічну маніфестацію захворювання під час вагітності [2, 53]. Отримані свідчення про те, що настання вагітності також знижує ризик тривалого рецидиву захворювання [51].

#### Період планування вагітності

Дані про частоту патологій плода достатньо контроверсійні, проте переважно повідомляється про низький ризик вад розвитку плода при ХЗЗК [53, 56, 64]. Результати сучасних досліджень свідчать про те, що більшість жінок із захворюванням у ремісії мали результати вагітності, подібні до жінок без ХЗЗК. У когортних дослідженнях повідомлялося про вдвічі підвищений ризик МГВП порівняно з пацієнтками без ХЗЗК [5]. Активний перебіг захворювання пов'язаний із вищими показниками несприятливих наслідків, таких як втрата плода та мертвонародження, передчасні пологи, МГВП, випадки тромбоемболічних подій, зростання частоти розродження

шляхом кесаревого розтину (КР), збільшення кількості госпіталізованих новонароджених та низький бал за шкалою Апгар [1, 26].

Несприятливі перинатальні ефекти також пов'язані зі ступенем активності ХЗЗК та її пролонгацією під час вагітності. Водночас важко визначити, чи впливає на це саме активність захворювання або інші фактори, що викликали акушерську і фетальну патологію, оскільки припинення лікування достовірно підвищує ризик перинатальних ускладнень з боку матері. Таким чином, необхідно проводити постійний моніторинг ХЗЗК до зачаття та намагатися утримувати жінку в стані ремісії, забезпечивши оптимальне харчування і адекватну вітамінно-мінеральну саплементацию під час вагітності.

## **Діагностика ХЗЗК у вагітних**

Діагноз активного захворювання у вагітних, хворих на ХЗЗК, може бути складним, оскільки на біологічні параметри, такі як С-реактивний білок, концентрація гемоглобіну, швидкість осідання еритроцитів і сироватковий альбумін, впливає сам гестаційний процес [53, 60]. Для прийняття відповідних рішень, отримання та підтримання ремісії надзвичайно важливо ретельно спостерігати за пацієнтками в пренатальний період. Одержані за останній час результати свідчать про те, що ендоскопія під час вагітності є відносно безпечною. Ендоскопічне дослідження протипоказане лише при акушерських ускладненнях, таких як відшарування плаценти, розриви плодових оболонок або тяжка прееклампсія. Однак показання до ендоскопії мають бути аргументованими, а процедуру повинні проводити досвідчені фахівці, що дозволить значно скоротити час процедури діагностичної маніпуляції. За можливості процедуру слід відкласти на період після I триместру через певні аспекти органогенезу. Вагітні повинні розташовуватися у лівому боковому положенні або відхилити вліво вагітну матку, щоб запобігти компресії аорти і нижньої порожнистої вени. Гнучку сигмоїдоскопію без попередньої седації можна робити за показаннями у будь-якому триместрі вагітності. Колоноскопію слід робити з контролем акушерської анестезії [51]. Необхідно уникати використання бензодіазепінів, але пропофол при проведенні анестезії слід вважати безпечним під час вагітності (однак його бажано не вводити протягом I триместру через недостатню кількість даних). Серцебиття плода слід виявляти до та після ендоскопії. Під час проведення згаданих процедур завжди повинна бути доступна підтримка з боку акушерської команди (медичний заклад III рівня надання перинатальної допомоги).

Найбезпечнішими методами візуалізації під час вагітності залишаються УЗД та МРТ. Однак огляд вмісту черевної порожнини за допомогою ультразвуку може бути обмежений, особливо у III триместрі. Якщо УЗД є безрезультатним або в разі складніших випадків ХЗЗК можна провести МРТ без контрасту. Застосування гадолінію під час вагітності протипоказане через відсутність даних про безпеку. Слід також уникати рентгенівської та комп'ютерної томографії черевної порожнини внаслідок побічних ефектів опромінення для плода.

С-реактивний білок і фекальний кальпротектин є корисними неінвазивними маркерами, що застосовуються в пацієнток із ХЗЗК з відносно хорошою кореляцією з активністю захворювання кишечника. Хоча їхня точність та кореляція з

активністю запальної хвороби кишечника під час вагітності визначені недостатньо, все ж таки більша кількість доказів свідчить про те, що фекальний кальпротектин може бути надійнішим біомаркером у всі гестаційні періоди та менш схильним до змін, ніж С-реактивний білок [8, 27].

## **Безпека терапії ХЗЗК під час вагітності**

Перспективна оцінка 30 вагітних, які приймали тіопурини, показала, що метаболізм тіопурину в матері змінювався під час вагітності, при цьому концентрація 6-тіогуаніну знижувалась, а концентрація 6-метилмеркаптопурину зростала з прогресуванням вагітності [23]. Біохімічна токсичність для матері не була спричинена перерахованими вище змінами, а метаболізм тіопурину повернувся до початкового рівня після пологів. Невелике дослідження показало, що рівень інфліксимабу підвищувався під час вагітності, тоді як рівень адаліумабу залишався стабільним [28, 58]. Експерти рекомендують у клінічній практиці перевіряти мінімальний рівень сироваткового показника інфліксимабу та адаліумабу в матері протягом II триместру і належним чином адаптувати його дозування протягом III триместру, щоб максимально збільшити інтервал перед пологами [14, 33].

Багато жінок із ХЗЗК припиняють приймати ліки до або під час вагітності через стурбованість щодо безпеки лікарських засобів. Це може призвести до підвищеного ризику рецидиву та небажаного результату вагітності [24, 45]. Вагітних і жінок, які годують груддю, зазвичай виключають із клінічних випробувань, а рандомізованих контрольованих досліджень щодо даних про безпеку лікарських засобів категорично не вистачає. Однак, згідно з кількома джерелами реєстру, когорти та баз даних, безпека препаратів для лікування ХЗЗК (окрім метотрексату) була підтверджена в останніх клінічних дослідженнях стосовно прекоцепції, вагітності та грудного вигодовування, навіть якщо загальні дані все ще є низькими, а сила для більшості рекомендацій все ще слабка.

Нещодавно Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration, FDA) США відмовилось від категорій літер продуктів (А, В, С, D й Х), замінивши їх на докладні підрозділи (людські, тваринні та фармакологічні), що описують наявну інформацію про потенційні ризики і переваги для матері, плода та дитей, які перебувають на грудному вигодовуванні [33].

Хворим на ХЗЗК зазвичай призначають метронідазол і ципрофлоксацин. Мета-аналіз експозиції хінолону в I триместрі не виявив особливого індивідуального підвищеного ризику [51]. І навпаки, застосування метронідазолу є суперечливим під час вагітності, оскільки дослідження «випадок-контроль» передбачало можливий підвищений ризик розвитку розщипин піднебіння плода при його використанні у I триместрі. Однак два мета-аналізи та один систематичний огляд не виявили підвищеного ризику вроджених вад розвитку плода [59]. Амоксицилін, потенційований клавулановою кислотою, вважається безпечним у II триместрі вагітності. Під час одного дослідження за участю жінок із передчасним розривом плідних оболонок повідомлялось, що профілактичне застосування препарату може бути пов'язано з підвищенням ризику некротизуючого ентероколіту в новонароджених. Спостереження за дітьми до 7-річного віку не виявило довготривалих наслід-



ків у випадку пренатального впливу клавуланату. Інші дослідники не відзначили підвищеного ризику некротизуючого ентероколіту після призначення матерям клавуланової кислоти з амоксициліном з приводу передчасного розриву плідних мембран. Як і при використанні інших лікарських засобів, слід уникати застосування амоксициліну в поєднанні з клавулановою кислотою у період вагітності, особливо в I триместрі, крім випадків, коли, на думку лікаря, таке призначення необхідне [18]. Слід також уникати прийому рифаксиміну під час вагітності, оскільки не опубліковано даних про його безпеку при вагітності у людей, а дослідження на тваринах виявили докази тератогенності. Проводиться кілька великих випробувань щодо використання пробіотиків під час вагітності; попередні дані свідчать про покращення певних результатів, включаючи передчасні пологи, алергію та інфекції у дітей [50].

Аміносаліцилати зазвичай використовуються для лікування спалахів легкого та помірного ВК і для підтримки ремісії. Аміносаліцилати, а саме сульфасалазин, вважаються безпечними під час вагітності у дозі до 3 г/добу, їх прийом слід продовжувати пацієнткам, ремісія в яких була отримана до моменту зачаття [11]. Сульфасалазин перешкоджає синтезу фолатів шляхом пригнічення синтезу дигідрофолатредуктази, тому жінки, які його приймають, повинні на прекоцепційному етапі (10–12 тижнів до вагітності) та під час вагітності отримувати високі дози фолієвої кислоти (до 2 мг/добу) для запобігання дефекту нервової трубки та інших фолатозалежних аномалій плода [44]. Пацієнтки із ХЗЗК можуть продовжувати отримувати похідні мезаламіну й під час вагітності, за винятком асаколу, який містить у своєму покритті дибутилфталат, асоційований із вродженими аномаліями в тварин у дозах, що перевищують терапевтичну дозу для людини більш ніж у 190 разів [15]. Мезаламінові супозиторії можна продовжувати використовувати без розвитку перинатального ризику.

Для лікування маніфестації ХЗЗК під час вагітності можуть знадобитися кортикостероїди. Давніші дослідження показали, що вплив стероїдів протягом I триместру може бути пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку розщелини піднебіння [51]. Однак про це не повідомлялось у дослідженні великої датської когорти пацієнок, які отримували різні форми кортикостероїдів протягом I триместру (відносний ризик (ВР) 1,05; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,80–1,38) [22]. У проспективному реєстровому дослідженні вагітності при ХЗЗК та результатів новонароджених (PIANO) використання стероїдів асоціювалося з підвищеним ризиком деяких побічних явищ у матері, як-от передчасних пологів (ВР 1,8; 95% ДІ 1,0–3,1), низької маси тіла плода (ВР 2,8; 95% ДІ 1,3–6,1) та гестаційного діабету (ВР 2,8; 95% ДІ 1,3–6,0) [31]. Тому пацієнтки, які отримують кортикостероїди під час вагітності, повинні постійно слідкувати за динамікою артеріального тиску, проходити тестування толерантності до глюкози та цервікометрію до 20 тижня вагітності.

Літературні дані про безпеку використання будесоніду під час вагітності більш обмежені, але цей препарат є безпечним варіантом лікування при ХК [51]. Використання стероїдів під час вагітності можливе, а користь від лікування ХЗЗК перевищує ризик побічного впливу. Натомість ефект активності захворювання від побічного ефекту препарату відокремити важко, оскільки застосування кортикостероїдів передбачає, що

захворювання не перебуває в стадії ремісії. Необхідно уникати тривалого впливу кортикостероїдів і не розглядати ці препарати як підтримуючу стратегію лікування ХЗЗК. Обраними молекулами повинні бути метилпреднізолон та гідрокортизон, оскільки їх посилений метаболізм зменшує ризик експозиції на плід порівняно з дексаметазоном або бетаметазоном.

Вплив метотрексату під час органогенезу може призвести до численних вад розвитку, головним чином кінцівок та черепа, відомих як ембріопатія метотрексату. Тому цей препарат протипоказаний під час зачаття та вагітності. Жінка репродуктивного віку при прийомі метотрексату повинна отримувати ефективну контрацепцію. Якщо випадково відбувається зачаття, слід обговорювати терапевтичний аборт, але його не обов'язково проводити. Крім того, після припинення лікування жінкам слід почекати 3–6 місяців перед спробою завагітніти через тривалий період напіввиведення препарату [65].

Тіопурини (азатиоприн та 6-меркаптопурин) перешкоджають синтезу нуклеїнової кислоти, спричинюючи пошкодження хромосом. Останні дослідження повідомляють про безпеку тіопуринів як щодо ризику вроджених вад розвитку, так й стосовно інших ускладнень з боку плода. Найсильніші дані на підтвердження безпеки отримані в результаті багаточетрового ретроспективного дослідження, що порівнювало активність захворювання та результати вагітності 187 пацієнок, які отримували тіопурини, та 318 пацієнок із ХЗЗК без експозиції. У цьому дослідженні не було виявлено різниці в ускладненнях вагітності серед груп, і багатофакторний аналіз засвідчив сприятливі результати вагітності, визначені як зниження рівня спонтанного викидня і відсутність акушерських ускладнень, пов'язаних із використанням тіопуринів [10]. У дослідженні реєстру PIANO не спостерігалось підвищеного ризику вроджених аномалій або ускладнень вагітності серед 335 вагітних, які зазнали впливу тіопурину [32]. Рекомендовано продовжувати монотерапію тіопурином під час вагітності, щоб зберегти ремісію, оскільки ризику маніфестації ХЗЗК, ймовірно, перевищують ризики, пов'язані із застосуванням тіопурину. Слід уникати початку лікування під час вагітності через тривалу затримку дії та непередбачуваний ризик розвитку медулярної супресії або панкреатиту.

Дані про інгібітор кальциневрину під час вагітності в основному екстраполюються з літератури з трансплантації. Систематичний огляд ХЗЗК повідомив про можливий зв'язок між використанням інгібітора кальциневрину та виникненням гестаційної гіпертензії, прееклампсії, гестаційного діабету, передчасних пологів та МГВП [53].

Керівництво ЕССО відзначає використання циклоспорину як ефективної терапії для уникнення колектомії у вагітних із стероїдостійким фульмінантним загостренням ВК, також ця виняткова стратегія повинна застосовуватися експертними центрами. Порівняно з циклоспорином такролімус має менший ризик гіпертензивних порушень у матері, але більший ризик розвитку гіперглікемії новонароджених [13].

Тофацитиніб використовується для лікування ревматоїдного і псоріатичного артрити та ВК. Як невелика молекула, тофацитиніб, ймовірно, проникає через плацентарний бар'єр. Немає контрольованих клінічних досліджень, спрямованих на визначення ефекту тофацитинібу у вагітних, і дані, зібрані

в перспективних дослідженнях, залишаються обмеженими. Зважаючи на порівняно невелику кількість випадків вагітності, про які повідомляється, висновки робити зарано, необхідні подальші дослідження.

Біологічні агенти – це імуноглобуліни типу G (IgG) або фрагменти, що різною мірою активно транспортуються через плаценту неонатальним рецептором Fc, який стає функціональним на 13 тижні гестації. 80% переносу відбувається протягом III триместру, концентрація IgG у плода збільшується логарифмічно з 20 гестаційного тижня до пологів [17]. Як наслідок такого активного транспорту через плаценту, концентрація біологічних препаратів у пуповинній крові може перевищувати материнський рівень до 4 разів при народженні та може бути виявлена у дітей до 12 місяців, викликаючи занепокоєння з приводу можливого несприятливого впливу на розвиток імунної системи немовляти [3]. На сьогоднішній день не спостерігалось зв'язку між вродженими вадами розвитку та використанням біологічних агентів.

Чотири інгібітори фактора некрозу пухлини-альфа (анти-ФНП-препарати), затверджені при ХЗЗК, – це інфліксимаб, адаліумаб, цертолізумабпегол, таголіумаб. Цертолізумабпегол відрізняється від інших тим, що є пегільованим Fab-фрагментом проти ФНП. Це призводить до клінічно незначного рівня анти-ФНП-препаратів у крові немовлят. Серія досліджень більш ніж 100 хворих із ХЗЗК, які були проліковані під час вагітності інфліксимабом [30], адаліумабом [25] та цертолізумабпеголом [36], не виявила негативного впливу на результати вагітності. Передбачається, що голіумаб має подібний профіль безпеки. На сьогоднішній день не знайдено жодних доказів зв'язку між лікуванням інгібіторами ФНП-а при ХЗЗК під час вагітності та ризиком вроджених аномалій. Понад 500 жінок, які перебували у реєстрі PIANO, зазнавали впливу вищезазначених препаратів проти ФНП під час вагітності, і жодного зв'язку підвищеного ризику їх прийому з несприятливими наслідками вагітності не спостерігалось [32]. Результати систематичного огляду [44] цілком узгоджуються з наведеними вище висновками, а саме відсутністю викиднів, передчасних пологів, мертвонародження, низької ваги при народженні, вроджених вад розвитку та/або інфекцій, зафіксованих навіть тоді, коли препарат вводили протягом III триместру. Недавній мета-аналіз 5 досліджень із 1216 пацієнтками з ХЗЗК не виявив збільшення несприятливих наслідків у жінок, які приймали анти-ФНП-препарати, порівняно з неекспонованим контролем (ВР 1,00; 95% ДІ 0,72–1,41), з урахуванням передчасних пологів (ВР 1,00; 95% ДІ 0,62–1,62), низької ваги при народженні (ВР 1,05; 95% ДІ 0,62–1,78) та вроджених аномалій (ВР 1,10; 95% ДІ 0,58–2,09) [41]. Однак у жінок, які отримували анти-ФНП-препарати в комбінації з тіопурином, був вищий ризик передчасних пологів (ВР 2,4; 95% ДІ 1,3–4,3) та інших ускладнень вагітності загалом (ВР 1,7; 95% ДІ 1,0–2,2) порівняно з жінками, які не приймали цих ліків [41]. Дані спостереження також, імовірно, відображали те, що ці пацієнтки мали активнішу форму захворювання.

Ведоліумаб – це селективне моноклональне антитіло IgG-1 до інтегрину  $\alpha 4\beta 7$ , схвалене для лікування ХЗЗК, ХК і ВК. На сьогоднішній день ми маємо обмежені дані про безпеку препарату під час вагітності. Нещодавня серія випадків описувала еволюцію вагітностей, при яких жінки отримували ве-

доліумаб. Жодних нових проблем безпеки щодо результатів вагітності жінок, які прямо чи опосередковано перебували під впливом даного препарату, не спостерігалось [35]. Нещодавно було проведено ретроспективне європейське дослідження, де гастроентерологів попросили повідомити про всі випадки вагітності серед користувачок ведоліумабу, а також про результати впливу на новонароджених. В результаті не було виявлено різниці в частоті викиднів між групою користувачок ведоліумабу та контрольною групою пацієнток, які приймали анти-ФНП-препарати (16% проти 13%,  $p = 0,71$ ), або контрольною групою пацієнток, які не приймали імунодепресори та біопрепарати (16% проти 10%,  $p = 0,236$ ). Після виключення пацієнток із активним захворюванням кількість викиднів була подібною між групою користувачок ведоліумабу та жінками з інших груп [40]. Отже, рушієм згаданого несприятливого результату вагітності, здається, було саме активне захворювання під час вагітності, а не ефект лікарського препарату. Проте в жінок дітородного віку найбільш доцільним варіантом лікування першої лінії є анти-ФНП-препарати, особливо цертолізумаб.

Слід зазначити, що **припинення терапії анти-ФНП-препаратами на початку вагітності створює низку проблем**. Припинення лікування пов'язано з вищим ризиком рецидиву під час вагітності та в післяпологовому періоді, а також збільшенням ризику вироблення антитіл через нижчий мінімальний рівень, що може призвести до втрати реакції на препарат після відновлення лікування.

Припинення прийому анти-ФНП-препаратів під час вагітності може розглядатися за певних обставин у пацієнток із ХЗЗК з дуже низьким ризиком рецидиву з об'єктивною стійкою ендоскопічною ремісією < 6 місяців до зачаття, відсутністю попередньої втрати відповіді на анти-ФНП-препарати або необхідністю оптимізації дози, відповідними терапевтичними рівнями до зачаття, відсутністю госпіталізації протягом останніх 3 років та попередньої резекції кишечника [62].

Як уже згадувалося, немає жодних доказів того, що продовження терапії анти-ФНП-препаратами під час вагітності негативно впливає на вагітність або неонатальні результати. У вагітних із активним захворюванням протягом II триместру користь від продовження терапії анти-ФНП-препаратом у III триместрі перевищує потенційний ризик [47]. Щоб мінімізувати трансплацентарний перенос напередодні пологів, дозування препарату можна регулювати, досягаючи найнижчої концентрації лікарських засобів у сироватці крові на передбачувану дату. Хоча ця стратегія, ймовірно, безпечна, надійних даних на її підтвердження немає, і саме тому більшість експертів погоджується припинити терапію в пацієнток із ремісією приблизно у 20 тижнів вагітності [51].

## Пологи у жінок з ХЗЗК

Пацієнтки із ХЗЗК мали вдвічі більше пологів шляхом КР, ніж жінки в загальній популяції [51]. Здебільшого КР пропонується або вимагається через невинуваті побоювання пацієнток, їхніх родин або тих, хто надає їм медичну допомогу. У більшості випадків протипоказань до вагінальних пологів немає, пацієнтки з ремісією ХЗЗК повинні мати можливість для успішного розродження природним шляхом. За можливості слід уникати епізіотомії, оскільки це може спричинити

подальші перианальні захворювання. Для жінок із активним ураженням перианальних або ректальних ділянок та відкритою ректовагінальною норичею на момент пологів має бути запланований КР. У цій популяції розтин повинен виконуватися досвідченим акушером, щоб зменшити ризик інтраопераційної травми органу. ААКК є відносним протипоказанням для вагінальних пологів [51].

### Післяпологовий період

Ризик рецидиву ХЗЗК у післяпологовому періоді набагато вищий, і головним чином є наслідком припинення терапії ХЗЗК під час вагітності з тривалим періодом до відновлення лікування після пологів. У вагітних із ХЗЗК французької когорти GETAID 14% жінок у ремісії, які припинили лікування анти-ФНП-препаратами до 30 тижня гестації, зазнали рецидиву протягом останнього триместру вагітності з ускладненим перебігом захворювання у 75% випадків (8 випадків недоношеності та 1 випадок колектомії при важкому гострому коліті), а в третини з них спостерігався рецидив протягом раннього післяпологового періоду до 3-го тижня. Частота рецидивів серед жінок, які продовжували анти-ФНП-терапію протягом всієї вагітності через рецидив захворювання, в ранньому післяпологовому періоді становила 26% [16, 54].

За відсутності інфекційних ускладнень біологічне лікування можна відновити через 24 години після вагінальних пологів та через 48 годин після КР. Для лікування дозуванням на основі ваги зазвичай рекомендується враховувати вагу матері перед вагітністю. Потім дозу коригують залежно від кількох факторів, включаючи активність захворювання, можливе стійке збільшення ваги після пологів та концентрації препарату в сироватці крові. Інші методи лікування ХЗЗК можуть бути продовжені в післяпологовому періоді. Метотрексат можна відновити після пологів, якщо жінка не годує груддю [34]. Після КР пацієнтки мають вищий ризик розвитку кишкової непрохідності, особливо жінки з ААКК. Заходи підтримки та раннє годування можуть зменшити цей ризик [19]. Пацієнтки зі стоною більш схильні до ризику її ускладнень під час вагітності та після пологів. Рекомендується уникати надмірного збільшення ваги під час вагітності та звертатися за порадою до колоректального хірурга. У разі КР достатньо простого опікриття стоми марлею для захисту операційного поля [66].

### Грудне вигодовування

Значна кількість жінок із ХЗЗК не годують дітей грудьми, незважаючи на доведену значну користь грудного вигодовування для матері і дитини. Зв'язок між грудним вигодовуванням та активністю захворювання зазвичай відображає наслідки припинення терапії ХЗЗК, оскільки 60% жінок припинили прийом ліків у післяпологовий період через страх їх проникнення у грудне молоко [51]. У реєстрі PIANO частота грудного вигодовування була значно нижчою серед жінок, які застосовували імуномодулятори та біологічні препарати [37]. Незважаючи на невелику кількість опублікованих результатів досліджень у цьому напрямку та відсутність довгострокових даних про безпеку використання препаратів, переважна більшість ліків, призначених для ХЗЗК, або не виявляються в грудному молоці, або містяться в ньому в концентраціях, які, ймовірно, не зашкодять немовляті.

Хоча це не є абсолютно необхідним, деякі експерти рекомендують уникати грудного вигодовування через 3–4 години після прийому тіопуринів та кортикостероїдів, щоб обмежити кількість ліків, які передаються дитині. У більшості досліджень концентрації біологічних агентів, що знаходяться в молоці, є мінімальними (< 1% від концентрації в сироватці крові), оскільки препарат розкладається в шлунку дитини, і жодної шкоди від грудного вигодовування на біологічній терапії не описано [38]. Жінкам, які отримують тофацитиніб, не рекомендується годувати груддю через відсутність даних про вплив даного препарату в період лактації. Рекомендована тривалість грудного вигодовування така ж, як і для жінок без ХЗЗК. Американська академія педіатрії (American Academy of Pediatrics, AAP) рекомендує всім матерям виключно грудне вигодовування протягом 6 місяців і його продовження протягом 1 року або довше за бажанням матері та дитини [51].

### Особливості догляду за немовлятами

Систематичний огляд використання анти-ФНП-препаратів під час вагітності у жінок із ХЗЗК не виявив підвищеного ризику інфікування в перший рік життя немовлят [45]. Рекомендується мінімізувати непотрібний вплив антибіотиків, оскільки це може збільшити ризик розвитку ХК пізніше в дитячому віці. Клінічно значущі рівні можуть бути виявлені в немовлят протягом 6 місяців після народження. Уникати використання живих вакцин у немовлят, які були піддані біологічній терапії в утробі протягом III триместру вагітності, рекомендується принаймні до 6 місяців життя, оскільки в цей період у них можуть бути виявлені значні рівні вакцин, що можуть призвести до клінічно значущої імуносупресії новонароджених.

Ризик розвитку ХЗЗК у дитини внаслідок хвороби батьків є низьким. Якщо у матері є ХК, вірогідність розвитку даної нозології в нащадка становить приблизно 5% протягом життя дитини, при ВК вірогідність складає приблизно 2%. Вкрай рідко ХЗЗК є в обох батьків, тому точні оцінки за цих обставин отримати важко. Однак у цій ситуації ймовірність розвитку ХЗЗК в дитини на певному етапі життя вища, ніж у випадку із захворюванням лише одного з батьків. Спосіб народження дитини (природним шляхом або за допомогою КР) не впливає на ризик розвитку ХЗЗК у майбутньому.

### ВИСНОВКИ

ХЗЗК в жінок репродуктивного віку ставлять важливі питання як перед пацієнтками, так і перед медичними працівниками щодо оптимального менеджменту прекоцепційного періоду, вагітності та грудного вигодовування. Відсутність інформації і поганий зв'язок між медиками може призвести до обмеження необхідних даних та суперечливих порад вагітній.

У більшості жінок із ХЗЗК вагітність перебігає нормально і вони народжують здорових дітей. Однак деякі дослідження пов'язують ХЗЗК із підвищеним ризиком ранніх передчасних пологів, низькою вагою немовляти при народженні. Найкращим предиктором результату вагітності, як правило, є низька активність захворювання під час зачаття.

Основна концепція ведення вагітних із ХЗЗК полягає в тому, що оптимізація здоров'я матері є критично важливою



для оптимізації здоров'я дитини, а користь від продовження медикаментозної терапії при ХЗЗК під час вагітності в більшості випадків перевищує можливі ризики. Ендоскопічні дослідження під час вагітності вважаються безпечними, із седацією або без неї, і не збільшують ризик перинатальних ускладнень.

Переваги грудного вигодовування значно перевищують ризики, асоційовані з більшістю ліків. Однак найкраще обговорити безпеку прийому препаратів від ХЗЗК при грудному вигодовуванні з гастроентерологом, який є ключовим ресурсом для забезпечення клінічних настанов у співпраці з акушером-гінекологом.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Abdul Sultan, A., West, J., Ban, L., et al. "Adverse pregnancy outcomes among women with inflammatory bowel disease: a population-based study from England." *Inflamm Bowel Dis* 22.7 (2016): 1621–30.
- Abhyankar, A., Ham, M., Moss, A.C. "Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease." *Aliment Pharmacol Ther* 38.5 (2013): 460–6.
- Arsenescu, R., Arsenescu, V., de Villiers, W.J. "TNF- $\alpha$  and the development of the neonatal immune system: implications for inhibitor use in pregnancy." *Am J Gastroenterol* 106.4 (2011): 559–62.
- Ban, L., Tata, L.J., Humes, D.J., et al. "Decreased fertility rates in 9639 women diagnosed with inflammatory bowel disease: a United Kingdom population-based cohort study." *Aliment Pharmacol Ther* 42.7 (2015): 855–66.
- Bashmakova, N.V., Volkova, N.Y., Gnato, E.P., et al. "Probiotics for prophylaxis of vulvovaginal candidiasis relapses (Results of the international multicenter open-label revolact study)." *Akusherstvo i Ginekologiya* 6 (2017): 135–42.
- Beyer-Berjot, L., Maggiori, L., Birnbaum, D., et al. "A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study." *Ann Surg* 258.2 (2013): 275–82.
- Blumenstein, I., Herrmann, E., Filmann, N., et al. "Female patients suffering from inflammatory bowel diseases are treated less frequently with immunosuppressive medication and have a higher disease activity: a subgroup analysis of a large multi-centre, prospective, internet-based study." *J Crohns Colitis* 5.3 (2011): 203–10.
- Bressler, B., Marshall, J.K., Bernstein, C.N., et al. "Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus." *Gastroenterology* 148.5 (2015): 1035–58.e3.
- Carroll, M.W., Kuenzige, M.E., Mack, D.R., et al. "The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Children and Adolescents with IBD." *J Can Assoc Gastroenterol* 2 Suppl 1 (2019): S49–S67.
- Casanova, M.J., Chaparro, M., Domènech, E., et al. "Safety of thiopurines and anti-TNF- $\alpha$  drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease." *Am J Gastroenterol* 108.3 (2013): 433–40.
- Cury, D.B., Moss, A.C. "Treatment of Crohn's disease in pregnant women: drug and multidisciplinary approaches." *World J Gastroenterol* 20.27 (2014): 8790–5.
- de Lima, A., Zelinkova, Z., Mulders, A.G., van der Woude, C.J. "Preconception care reduces relapse of inflammatory bowel disease during pregnancy." *Clin Gastroenterol Hepatol* 14.9 (2016): 1285–92.e1.
- Dignass, A., Lindsay, J.O., Sturm, A., et al. "Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management." *J Crohns Colitis* 6.10 (2012): 991–1030.
- Flanagan, E., Gibson, P., Ross, A., et al. "Stability of serum concentrations of infliximab and adalimumab across pregnancy in IBD." *J Crohns Colitis* 3 Suppl 1 (2019): S449–50.
- Gallinger, Z.R., Nguyen, G.C. "Presence of phthalates in gastrointestinal medications: is there a hidden danger?" *World J Gastroenterol* 19.41 (2013): 7042–7.
- Gallinger, Z.R., Rumman, A., Nguyen, G.C. "Perceptions and attitudes towards medication adherence during pregnancy in inflammatory bowel disease." *J Crohns Colitis* 10.8 (2016): 892–7.
- Gisbert, J.P., Chaparro, M. "Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease." *Am J Gastroenterol* 108.9 (2013): 1426–38.
- Clavulanic acid. Description (Ukrainian). [Electronic resource]. Available from: <http://utis.in.ua/clavulanic-acid>, last accessed Mar 23, 2021.
- Huang, H., Wang, H., He, M. "Early oral feeding compared with delayed oral feeding after cesarean section: a meta-analysis." *J Matern Fetal Neonatal Med* 29.3 (2016): 423–9.
- Huang, V., Leung, Y., Nguyen, C.C., Seow, C.H. "Management of inflammatory bowel disease in pregnancy: a practical approach to new guidelines." *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016 (2016): 9513742.
- Huang, V., Kroecker, K.L., Goodman, K., et al. "Physician knowledge of reproductive issues in inflammatory bowel disease is highly variable." *Journal of Crohn's and Colitis* 7 Suppl 1 (2013): S173–S174.
- Hviid, A., Molgaard-Nielsen, D. "Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts." *CMAJ* 183.7 (2011): 796–804.
- Jharap, B., de Boer, N.K., Stokkers, P., et al. "Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease." *Gut* 63.3 (2014): 451–7.
- Juulsgaard, M., Nørgaard, M., Hvas, C.L., et al. "Self-reported adherence to medical treatment prior to and during pregnancy among women with ulcerative colitis." *Inflamm Bowel Dis* 17.7 (2011): 1573–80.
- Jürgens, M., Brand, S., Filik, L., et al. "Safety of adalimumab in Crohn's disease during pregnancy: case report and review of the literature." *Inflamm Bowel Dis* 16.10 (2010): 1634–6.
- Kammerlander, H., Nielsen, J., Kjeldsen, J., et al. "The effect of disease activity on birth outcomes in a nationwide cohort of women with moderate to severe inflammatory bowel disease." *Inflamm Bowel Dis* 23.6 (2017): 1011–8.
- Kammerlander, H., Nielsen, J., Kjeldsen, J., et al. "Fecal calprotectin during pregnancy in women with moderate-severe inflammatory bowel disease." *Inflamm Bowel Dis* 24.4 (2018): 839–48.
- Kanis, S.L., de Lima-Karagiannis, A., van der Ent, C., et al. "Anti-TNF levels in cord blood at birth are associated with anti-TNF type." *J Crohn's Colitis* 12.8 (2018): 939–47.
- Kaplan, G.G., Bernstein, C.N., Coward, S., et al. "The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: Epidemiology." *J Can Assoc Gastroenterol* 2 Suppl 1 (2019): S6–S16.
- Lichtenstein, G.R., Feagan, B.G., Cohen, R.D., et al. "Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREATM registry." *Am J Gastroenterol* 107.9 (2012): 1409–22.
- Lin, K., Martin, C., Dassopoulos, T., et al. "Pregnancy outcomes amongst mothers with inflammatory bowel disease exposed to systemic corticosteroids: results of the PIANO registry [abstract]." *Gastroenterology* 146.5 (2014): 146.
- Mahadevan, U., Martin, C., Sandler, R., et al. "PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy [abstract]." *Gastroenterology* 142.5 (2012): 142.
- Mahadevan, U., McConnell, R.A., Chambers, C.D. "Drug safety and risk of adverse outcomes for pregnant patients with inflammatory bowel disease." *Gastroenterology* 152.2 (2017): 451–62.e2.
- Mahadevan, U., Robinson, C., Bernasko, N., et al. "Inflammatory bowel disease in pregnancy clinical care pathway: a report from the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group." *Inflamm Bowel Dis* 25.4 (2019): 627–41.
- Mahadevan, U., Vermeire, S., Lasch, K., et al. "Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease." *Aliment Pharmacol Ther* 45.7 (2017): 941–50.
- Mahadevan, U., Vermeire, S., Wolf, D., et al. "Pregnancy outcomes after exposure to certolizumab pegol: updated results from safety surveillance [abstract]." *Gastroenterology* 148.4 (2015): 148.
- Matro, R., Martin, C., Wolf, D., et al. "Detection of biologic agents in breast milk and implication for infection, growth and development in infants born to women with inflammatory bowel disease: results from the PIANO registry [abstract]." *Gastroenterology* 148.4 (2015): 148.
- Matro, R., Martin, C.F., Wolf, D., et al. "Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development." *Gastroenterology* 155.3 (2018): 696–704.
- McConnell, R.A., Mahadevan, U. "Pregnancy and the patient with inflammatory bowel disease: fertility, treatment, delivery, and complications." *Gastroenterol Clin North Am* 45.2 (2016): 285–301.
- Moens, A., van Hoeve, K., Humblet, E., et al. "Belgian IBD Research and Development group (BIRD). Outcome of pregnancies in female patients with inflammatory bowel diseases treated with vedolizumab." *J Crohns Colitis* 13.1 (2019): 12–8.
- Narula, N., Al-Dabbagh, R., Dhillion, L., et al. "Anti-TNF $\alpha$  therapies are safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis." *Inflamm Bowel Dis* 20.10 (2014): 1862–9.
- Ng, S.C., Shi, H.Y., Hamidi, N., et al. "Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies." *Lancet* 390.10114 (2018): 2769–78.
- Nguyen, G.C., Seow, C.H., Maxwell, C., et al. "IBD in pregnancy consensus group: canadian association of gastroenterology. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy." *Gastroenterology* 150.3 (2016): 734–57.e1.
- Nielsen, O.H., Loftus, E.V. Jr, Jess, T. "Safety of TNF- $\alpha$  inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review." *BMC Med* 11.1 (2013): 174.
- Nielsen, O.H., Maxwell, C., Hendel, J. "IBD medications during pregnancy and lactation." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11.2 (2014): 116–27.
- Pabby, V., Oza, S.S., Dodge, L.E., et al. "In vitro fertilization is successful in women with ulcerative colitis and ileal pouch anal anastomosis." *Am J Gastroenterol* 110.6 (2015): 792–7.
- Palomba, S., Sereni, G., Falbo, A., et al. "Inflammatory bowel diseases and human reproduction: a comprehensive evidence-based review." *World J Gastroenterol* 20.23 (2014): 7123–36.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. "Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion." *Fertil Steril* 98.2 (2012): 302–7.
- Rajaratnam, S.G., Eglinton, T.W., Hider, P., Fearnhead, N.S. "Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review." *Int J Colorectal Dis* 26.11 (2011): 1365–74.
- Reid, G., Kumar, H., Khan, A.I., et al. "The case in favour of probiotics before, during and after pregnancy: insights from the first 1,500 days." *Benef Microbes* 7.3 (2016): 353–62.
- Restellini, S., Biedermann, L., Hruz, P., et al. "Update on the management of inflammatory bowel disease during pregnancy and breastfeeding." *Digestion* 101 Suppl 1 (2020): 27–42.
- Salgado, V.C.L., Luiz, R.R., Boéchat, N.L.F., et al. "Risk factors associated with inflammatory bowel disease: A multicenter case-control study in Brazil." *World J Gastroenterol* 26.25 (2020): 3611–24.
- Schulze, H., Esters, P., Dignass, A. "Review article: the management of Crohn's disease and ulcerative colitis during pregnancy and lactation." *Aliment Pharmacol Ther* 40.9 (2014): 991–1008.
- Seirafi, M., de Vroey, B., Amiot, A., et al. "Factors associated with pregnancy outcome in anti-TNF treated women with inflammatory bowel disease." *Aliment Pharmacol Ther* 40.4 (2014): 363–73.
- Selinger, C.P., Eaden, J., Selby, W., et al. "Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views." *J Crohns Colitis* 7.6 (2013): e206–13.
- Selinger, C.P., Leong, R.W., Lal, S. "Pregnancy related issues in inflammatory bowel disease: evidence base and patients' perspective." *World J Gastroenterol* 18.21 (2012): 2600–8.
- Selvaratnam, S., Gullino, S., Shim, L., et al. "Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review." *World J Gastroenterol* 25.47 (2019): 6866–75.
- Seow, C.H., Leung, Y., Vande Castele, N., et al. "The effects of pregnancy on the pharmacokinetics of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease." *Aliment Pharmacol Ther* 45.10 (2017): 1329–38.
- Sheehy, O., Santos, F., Ferreira, E., Berard, A. "The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence." *Curr Drug Saf* 10.2 (2015): 170–9.
- Tatarchuk, T.F., Kalugina, L.V., Petrova, G.A., et al. "Vaginal discharge syndrome. Problem with many unknowns." *Reproductive Endocrinology* 53 (2020): 94–100.
- Toomey, D., Waldron, B. "Family planning and inflammatory bowel disease: the patient and the practitioner." *Family Practice*. 2013;30(1):64–68.
- Torres, J., Boyapati, R.K., Kennedy, N.A., et al. "Systematic review of effects of withdrawal of immunomodulators or biologic agents from patients with inflammatory bowel disease." *Gastroenterology* 149.7 (2015): 1716–1730.
- Van der Woude, C.J., Ardizzone, S., Bengtson, M.B., et al. "The second European evidence-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease." *Journal of Crohn's & Colitis* 9.2 (2015): 107–24.
- Vermeire, S., Carbonnel, F., Coulie, P.G., et al. "Management of inflammatory bowel disease in pregnancy." *J Crohn's Colitis* 6.8 (2012): 811–23.
- Weber-Schoendorfer, C., Chambers, C., Wacker, E., et al. "Network of French Pharmacovigilance Centers. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study." *Arthritis Rheumatol* 66.55 (2014): 1101–10.
- Whiteley, I., Gullick, J. "The embodied experience of pregnancy with an ileostomy." *J Clin Nurs* 27.21–22 (2018): 3931–44.



Подаруйте дитині більше,  
ніж просто красиві очі.

Ви можете вплинути на це набагато більше, ніж думаєте!<sup>3</sup>

**femibion®**  
Наталкер I та II



Оригінальний фолатний комплекс з Німеччини для тих,  
хто планує вагітність, вагітних та годуючих жінок<sup>2</sup>

<sup>1</sup> IMS Health дані баз OTCIMS I MIDAS в категорії «витамінізовані препарати» у 20-ти європейських країнах за період MAT 12/2015.

<sup>2</sup> Інструкція для застосування Femibion® Наталкер I та II: «...додатковою кислотою, 200 мг входить до складу виключно Femibion® Наталкер II (дивіться інструкцію для застосування). Koletzko B et al. Consensus Statement Dietary Fat Intakes for pregnancy and lactation. British Journal of Nutrition (2007, p1-5).

Виробник: Мерк КГАА & Со. Верк Шпітале, Австрія. (Merck KGaA & Co. Werk Spittal), Austria для компанії Мерк Зельбстмедікаціон ГмбХ, Німеччина (Merck Selbstmedikation GmbH), Germany

Не є лікарським засобом. Інформація про дієтету зазначає для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням будь ласка ознайомтеся з висновком державної санітарно-епідеміологічної експертизи.

Femibion Наталкер I: 30 таблеток в картонній упаковці, 1 блистер у картонній упаковці. Femibion Наталкер II: По 6 таблеток вкритих оболонкою і по 6 капсул у блистері; по 5 блистерів у картонній упаковці. Висновки державної санітарно-епідеміологічної експертизи

№ 3/8-А-1197-621266 від 05.04.2016. № 3/8-А-1197-621266 від 05.04.2016. Не є лікарським засобом. Інгредієнти таблеток: Навононач: Мікрокристалічна целюлоза, Кальцій-L-аскорбінова кислота (Вітамін С), D, L-альфа-токоферолу ацетат (Вітамін Е) (Мальтодекстрин, Модифікований крохмаль); Навононач: Гідроксипропілметилцелюлоза, Нікотинамід, Полісорбат 80, Гідроксипропілметилцелюлоза, Кальцій-D-пантотенат, D-Біотин (Мальтодекстрин); Барніак: Титану діоксид; Ціанокобаламін (Вітамін B12) (Мальтодекстрин); Агента, що протидіє злипання: Магнієві солі жирних кислот; Пироцикліну гідроксид (Вітамін B6); Рибофлавін (Вітамін B2); Ціанокобаламін (Вітамін B12); Зв'язуювач: Гліцерин; Кальцій-L-Метилфолат МЕТАФОЛІН®/Метафолін®; Фолієва кислота; Калій йодид; Барніак; Заліза оксид; склад капсули: ДГК (докозагексаєнова к-та) Вітамін Е (α-TE).



# МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ КОНСИЛІУМ

## ОПТИМІЗАЦІЯ ПІДХОДІВ ДО АНТЕНАТАЛЬНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ КИШЕЧНИКА

### Аналітичний огляд

**О.В. Булавенко**, д. мед. н., професор, зав. кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця  
**Д.Г. Коньков**, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця  
**Н.В. Кузьміна**, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця  
**Т.В. Лобастова**, к. мед. н., асистент кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця  
**І.В. Олексієнко**, аспірантка кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

Хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗК) вражають пацієнок у пік репродуктивного віку. Клінічна маніфестація ХЗК під час вагітності пов'язана з підвищеним ризиком несприятливих наслідків для матері та плода, включаючи недоношеність, низьку масу тіла при народженні та збільшення кількості показань до розродження шляхом кесаревого розтину. Тому оптимізація діагностики та терапії ХЗК до й під час вагітності мають важливе значення для поліпшення наслідків для матері та плода.

**Мета огляду:** проаналізувати ефективність клінічного менеджменту хворих на ХЗК на етапі прекоцепції та під час вагітності.

**Матеріали та методи.** Здійснений пошук у Кокранівській бібліотеці, на платформі ВООЗ, у клінічних рекомендаціях та довідковій базі досліджень Medline. Всі потенційні дослідження оцінювали клінічні рекомендації для жінок із ХЗК до зачаття, під час вагітності та грудного вигодовування. Рекомендації стосувалися необхідних лабораторно-інструментальних методів обстеження, терапевтичної стратегії, безпеки використання лікарських засобів для організму матері та плода, особливостей мультидисциплінарного антенатального нагляду, терміну та способу розродження вагітних із ХЗК.

**Результати.** Лікування на етапі планування і під час вагітності повинно бути мультидисциплінарним, із залученням гастроентеролога, акушера-гінеколога, лікаря первинної медичної допомоги, педіатра та, за необхідності, колоректального хірурга, а також зацікавлених осіб з боку представників асоціації пацієнок із ХЗК. Співкування між цими спеціалістами має вирішальне значення, щоб уникнути амбівалентного або суперечливого консультування, яке є додатковим джерелом тривоги для пацієнок, а також потенційно небезпечне в разі неоптимального попередження клінічної маніфестації ХЗК. Результати аналізу джерел доказової медицини дозволять запобігти лабораторній і терапевтичній поліпрагмазії та значно поліпшити результат вагітності.

**Висновки.** У більшості жінок із ХЗК вагітність перебігає нормально і вони народжують здорових дітей. Однак деякі дослідження пов'язують ХЗК із підвищеним ризиком ранніх передчасних пологів, низькою вагою немовляти при народженні. Розробка національної клінічної настанови дозволить оптимізувати та покращити якість надання перинатальної допомоги жінкам із ХЗК в Україні та знизити частоту акушерських, фетальних і неонатальних ускладнень.

**Ключові слова:** хронічні запальні захворювання кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, зачаття, вагітність, грудне вигодовування.

## OPTIMIZATION OF ANTENATAL MONITORING APPROACHES OF WOMEN WITH CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

### Analytical review

**O.V. Bulavenko**, MD, professor, head of the Obstetrics and Gynecology Department No. 2, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia  
**D.G. Konkov**, MD, professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia  
**N.V. Kuzmina**, MD, professor, Internal Medicine Department No. 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia  
**T.V. Lobastova**, PhD, assistant, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia  
**I.V. Olexsienko**, graduate student, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Chronic inflammatory bowel diseases (CIBD) affect patients at their peak of reproductive age. Clinical presentation of CIBD in pregnancy is associated with an increased risk of adverse effects in mother and fetus, including prematurity, low birth weight, increased indications for caesarean section. Thus optimizing of the CIBD diagnosis and treatment before and during pregnancy is essential to improve maternal and fetal outcomes.

**Research aim:** to analyze the effectiveness of the CIBD clinical management at the stage of preconception and during pregnancy.

**Materials and methods.** It was searched the Cochrane Library, WHO platform, clinical guidelines, and research reference database Medline. All potential studies have evaluated the clinical practice guidelines in women with CIBD for conception, pregnancy and breastfeeding. Recommendations related to the necessary laboratory and instrumental examination methods, therapeutic strategy, the safety of drugs for mother and fetus, the features of multidisciplinary antenatal observation, the timing and method of delivery of pregnant women with CIBD.

**Results.** Treatment in the planning phase and pregnancy should be multidisciplinary, involving a gastroenterologist, obstetrician-gynecologist, primary care physician, pediatrician and a colorectal surgeon if necessary, as well as stakeholders from the association of patients with CIBD. Communication between these professionals is critical to avoid ambivalent or even conflicting counseling, which is an additional source of anxiety for patients, and also potentially dangerous for suboptimal prevention of clinical CIBD manifestation. Obtained results of the analysis will prevent laboratory and therapeutic polypharmacy and significantly improve the pregnancy outcome.

**Conclusions.** Most women with CIBD had a physiological pregnancy and healthy children. However, some studies have linked CIBD to an increased risk of preterm birth and low birth weight infants. The development of national clinical guidelines will optimize and improve the quality of perinatal care to women with CIBD in the Ukraine, and will lead to a decrease in obstetric, fetal and neonatal complications.

**Keywords:** chronic inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, conception, pregnancy, breastfeeding.

## ОПТИМІЗАЦІЯ ПОДХОДІВ К АНТЕНАТАЛЬНОМУ НАБЛЮДЕННЮ ЖЕНЩИН С ХРОНІЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

### Аналітичний огляд

**О.В. Булавенко**, д. мед. н., професор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, г. Винница  
**Д.Г. Коньков**, д. мед. н., професор кафедры акушерства и гинекологии №1 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, г. Винница  
**Н.В. Кузьмина**, д. мед. н., профессор кафедры внутренней медицины №1 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, г. Винница  
**Т.В. Лобастова**, к. мед. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, г. Винница  
**И.В. Олексієнко**, аспирантка кафедры акушерства и гинекологии №2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, г. Винница

Хронические воспалительные заболевания кишечника (ХВЗК) поражают пациенток на пике репродуктивного возраста. Клиническая манифестация ХВЗК во время беременности связана с повышенным риском неблагоприятных последствий для матери и плода, включая недоношенность, низкую массу тела при рождении и увеличение количества показаний к родоразрешению путем кесарева сечения. Поэтому оптимизация диагностики и терапии ХВЗК до и во время беременности имеют важное значение для улучшения последствий для матери и плода.

**Цель обзора:** проанализировать эффективность клинического менеджмента больных ХВЗК на этапе прекоцепции и во время беременности.

**Материалы и методы.** Осуществлялся поиск в Кокрановской библиотеке, на платформе ВОЗ, в клинических рекомендациях и справочной базе исследований Medline. Все потенциальные исследования оценивали клинические рекомендации для женщин с ХВЗК во время зачатия, беременности и грудного вскармливания. Рекомендации касались необходимых лабораторно-инструментальных методов обследования, терапевтической стратегии, безопасности использования лекарственных средств для организма матери и плода, особенностей мультидисциплинарного антенатального наблюдения, срока и способа родоразрешения беременных с ХВЗК.

**Результаты.** Лечение на этапе планирования и во время беременности должно быть мультидисциплинарным, с привлечением гастроэнтеролога, акушера-гинеколога, врача первичной медицинской помощи, педиатра и, при необходимости, колоректального хирурга, а также заинтересованных лиц со стороны представителей ассоциации пациенток с ХВЗК. Общение между этими специалистами имеет решающее значение, чтобы избежать амбивалентного или противоречивого консультирования, которое является дополнительным источником тревоги для пациенток, а также потенциально опасно в случае неоптимального предупреждения клинической манифестации ХВЗК. Результаты анализа источников доказательной медицины позволят предотвратить лабораторную и терапевтическую полипрагмазию и значительно улучшить исход беременности.

**Выводы.** У большинства женщин с ХВЗК беременность протекает нормально и рождаются здоровые дети. Однако некоторые исследования связывают ХВЗК с повышенным риском преждевременных родов, низким весом ребенка при рождении. Разработка национальных клинических рекомендаций позволит оптимизировать и улучшить качество предоставления перинатальной помощи женщинам с ХВЗК в Украине и уменьшит частоту акушерских, фетальных и неонатальных осложнений.

**Ключевые слова:** хронические воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, зачатие, беременность, грудное вскармливание.