

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист-
гастроэнтеролог
Департамента здравоохранения
города Москвы


О.В. Князев

«21» февраля 2024 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 4



«12» марта 2024 г.

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА
И БЕРЕМЕННОСТЬ**

Методические рекомендации № 16

УДК 616.34-002

ББК 54.133

В77

Учреждения разработчики:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы».

Авторы:

Фадеева Нина Александровна, к.м.н., зав. отделением гастроэнтерологии

Артыкова Гузель Бахадуровна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения

Парфенов Асфольд Иванович, д.м.н., профессор, зав. отделом патологии кишечника

Никольская Карине Аксельевна, к.м.н., заведующая организационно-методическим отделом по гастроэнтерологии Департамента здравоохранения города Москвы

Лищинская Альбина Александровна, к.м.н., с.н.с. отдела патологии кишечника

Князев Олег Владимирович, д.м.н., зав. отделением патологии кишечника

Рецензенты:

Мнацаканян Марина Генриковна, д.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии, профессор кафедры госпитальной терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ПМГМУ им. И.М. Сеченова;

Власов Игорь Сергеевич, заместитель директора по акушерско-гинекологической помощи ГБУ «Центр мониторинга и развития медицинской помощи города Москвы».

Воспалительные заболевания кишечника и беременность: методические рекомендации / составители: Н.А. Фадеева, Г.Б. Артыкова, А.И. Парфенов [и др.]. – М.: ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ», 2024- 46 с.

Данные методические рекомендации проходят в рамках научно-исследовательской работы «Новые подходы к диагностике и лечению болезней кишечника».

Методические рекомендации предназначены для использования в практической работе для гастроэнтерологов, акушеров-гинекологов, терапевтов, врачей общей практики.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Авторы несут ответственность за предоставленные данные в методических рекомендациях.

ISBN _____

© Департамент здравоохранения
города Москвы, 2024

© ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, 2024

© Коллектив авторов, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение	6
2. Сексуальная дисфункция и вопросы планирования беременности у пациентов с ВЗК..6	
2.1 Сексуальная дисфункция у пациентов с ВЗК.....	6
2.2 Контрацепция у пациентов с ВЗК.....	7
2.3 Влияние ВЗК на потомство.....	8
2.4 Консультирование пациентов с ВЗК перед планированием беременности.....	8
2.5 Добровольная бездетность.....	10
3. Фертильность у пациентов с ВЗК.....	11
3.1 Влияние активности ВЗК на фертильность.....	11
3.2 Влияние лекарственной терапии ВЗК на фертильность.....	12
3.3 Влияние хирургического лечения на фертильность.....	15
3.4 Методы экстракорпорального оплодотворения у пациентов с ВЗК.....	15
4. Ведение пациентов с ВЗК во время беременности.....	16
4.1 Влияние беременности на течение ВЗК.....	16
4.2 Мониторинг ВЗК во время беременности.....	17
4.3 Тромбоэмболические осложнения (ТЭО) во время беременности.....	19
4.4 Хирургическое лечение ВЗК во время беременности.....	21
5. Лекарственная терапия у пациентов с ВЗК во время беременности.....	22
6. Ведение пациентов с ВЗК в послеродовом периоде.....	31
6.1 Риск обострения заболевания в послеродовом периоде.....	31
6.2 Возобновление генно-инженерной биологической терапии в послеродовом периоде.....	32
6.3 Влияние внутриутробного воздействия препаратов для лечения ВЗК на график, эффективность и безопасность прививок в первый год жизни ребенка.....	33
7. Грудное вскармливание и ВЗК	34
7.1 Безопасность препаратов для лечения ВЗК при грудном вскармливании.....	34
7.2 Грудное вскармливание и активность ВЗК.....	36
7.3 Грудное вскармливание и риск ВЗК у потомства.....	36
8. Аспекты психологического консультирования пациентов с ВЗК во время беременности и грудного вскармливания.....	37
9. Заключение.....	38
Список литературы.....	39

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем документе использованы ссылки на следующие нормативные документы (стандарты):

ГОСТ 2.105-95 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам.

ГОСТ 7.9-95 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ГОСТ 7.0-99 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому - делу. Информационно-библиотечная деятельность, библиография. Термины и определения.

ГОСТ 7.32-2001 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ ИСО 8601-2001 Система стандартов по информации, библиотечному издательскому делу. Представление дат и времени. Общие требования.

ГОСТ 7.1-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.60-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Основные виды. Термины и определения.

ГОСТ Р 7.0.1-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Знак охраны авторского права. Общие требования и правила оформления.

ГОСТ Р 7.0.4-2006 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Выходные сведения. Общие требования и правила оформления.

ГОСТ Р 7.0.49-2007 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Государственный рубрикатор научно-технической информации. Структура, правила использования и ведения.

ГОСТ Р 7.0.53-2007 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Международный стандартный книжный номер. Использование и издательское оформление.

ГОСТ Р 7.0.5-2008 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления.

ГОСТ Р 7.0.12-2011 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на русском языке. Общие требования и правила.

СОКРАЩЕНИЯ

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ВТЭ – венозная тромбоэмболия

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ГКС – глюкокортикостероиды

ИМТ – индекс массы тела

ИЛ – интерлейкины

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

КС – колоноскопия

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТ – метотрексат

НМГ – низкомолекулярные гепарины

ПРД – послеродовая депрессия

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

РС – ректосигмоскопия

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФК – фекальный кальпротектин

ФНО – фактор некроза опухоли

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЯК – язвенный колит

Введение

Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) являются хроническими аутоиммунными воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) неизвестной этиологии. Распространенность и заболеваемость ВЗК превалирует у пациентов молодого репродуктивного возраста. Согласно данным многочисленных эпидемиологических исследований, первый пик заболеваемости отмечается в молодом детородном возрасте между 20 и 30 годами жизни, а второй пик приходится на возраст 60–70 лет. Вопрос о деторождении для женщин, страдающих ВЗК, до настоящего времени решался неоднозначно. В свою очередь, отказ от рождения ребенка часто становится причиной психосоциальных и эмоциональных проблем. В настоящее время в современной медицине накоплено достаточно опыта, позволяющего предоставить пациентам с ВЗК возможность нормального течения беременности и рождения здоровых детей. Тем не менее существуют особенности сексуальной функции, фертильности, контрацепции, планирования и ведения беременности у пациентов с ВЗК, в связи с чем возрастает актуальность данных вопросов. Однако к сегодняшнему дню накоплено достаточно материала благодаря мировым исследованиям, описанным в литературе. Несмотря на неясность этиологии ВЗК, достигнутые успехи в изучении механизмов развития данных заболеваний дали возможность разработать программы патогенетической терапии и совершенствовать методы лечения. Благодаря этому может быть использован весь спектр лекарственных препаратов: от препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и до генно-инженерной биологической терапии у пациентов, составляющих особую группу – беременных [1–3].

2. Сексуальная дисфункция и вопросы планирования беременности у пациентов с ВЗК

2.1. Сексуальная дисфункция у пациентов с ВЗК

Существует повышенная распространенность сексуальной дисфункции у пациентов с ВЗК. Причин может быть множество, в том числе обострение заболевания, психосоциальные факторы, заболевания органов малого таза и побочные эффекты лекарств. Активность заболевания в том числе может ухудшать способность к зачатию в связи с астеническим синдромом (усталость, утомляемость), перианальными поражениями, а также в связи с беспокойством пациента по поводу внешнего образа тела и интимных отношений. Депрессия также может служить причиной сексуальной дисфункции у пациентов с ВЗК [8].

В Европе проведено исследование ИМРАСТ, отразившее влияние ВЗК на жизнь пациентов, в котором около 40 % пациентов сообщили, что активность болезни негативно

влияет на интимные отношения [7]. Отмечается также возможная связь медикаментозного воздействия на сексуальную дисфункцию у пациентов с ВЗК. Стероиды могут усугубить сексуальную дисфункцию из-за побочных эффектов, таких как увеличение веса, акне и гипертрихоз. В литературе приведены данные о негативном влиянии приема сульфасалазина и метотрексата на эректильную функцию у мужчин [8, 9]. Напротив, иммуносупрессоры и биологические препараты не имеют подтверждающих данных в этом контексте.

Таким образом, по данным консенсуса Европейского общества по изучению ЯК и БК с EL3 степенью доказательности, у пациентов с ВЗК отмечен повышенный риск сексуальной дисфункции, особенно у женщин, а также у женщин с активным заболеванием или перианальными поражениями [3].

2.2. Контрацепция при ВЗК

Одним из важных вопросов у женщин репродуктивного возраста является проблема контрацепции от нежелательной беременности. Наиболее эффективным современным методом предотвращения беременности является гормональная контрацепция. Проблеме безопасности и приемлемости контрацептивных средств уделяется пристальное внимание во всем мире. Наиболее информативными являются критерии ВОЗ (США, 2010 г. (CDC, 2010), Великобритания, 2009 г. (RCOG, 2009)) и Руководство по сексуальному и репродуктивному здоровью у лиц с воспалительным заболеванием и кишечника (Великобритания) [10]. Представленные в документах критерии оценивают приемлемость различных методов контрацепции в зависимости от состояния здоровья женщин.

Длительное время вопрос безопасности приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) у женщин с ВЗК являлся предметом дискуссий. Ранее высказывалось мнение о повышении риска развития БК у женщин на фоне приема КОК. Предполагалось, что у пациенток, принимавших КОК до развития ВЗК, эстрогены, входящие в состав КОК, могли приводить к развитию микротромбозов и множественных микроинфарктов в стенке кишечника. Однако результаты последних проспективных исследований свидетельствуют об отсутствии влияния КОК на активность ЯК и БК [82].

Эффективность КОК может быть снижена у пациенток с БК тонкой кишки или с обширной резекцией тонкой кишки в анамнезе, так как всасывание ОК в основном происходит в тонкой кишке. Однако неизвестно, влияет ли само заболевание на эффективность оральной контрацепции. По последним данным 2022 г., прием КОК у женщин репродуктивного возраста с ВЗК имеет схожую эффективность, безопасность с

применением у женщин, не имеющих ВЗК, и не сопряжен с высоким риском обострения [81]. Однако перед назначением и во время приема КОК следует тщательно оценивать риски тромбозов и тромбоэмболических осложнений с проведением соответствующего обследования, а именно коагулограммы, уровня Д-димера, ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) вен нижних конечностей, генетический анализ крови на риск тромбофилии. Выбор метода контрацепции у женщин с ВЗК в том числе зависит от наличия мальабсорбции, длительной иммобилизации, необходимости хирургического лечения, первичного склерозирующего холангита (ПСХ) и остеопороза/остеопении.

2.3. ВЗК у потомства

В исследованиях последовательно описывается повышенный риск возникновения ЯК и БК у первой линии потомства среди всех случаев ВЗК в сравнении с общей популяцией. Примерно у 12–20 % пациентов с ВЗК прослеживается отягощенный семейный анамнез. Заболеваемость ВЗК в первой линии потомства и отягощенный семейный анамнез считается одним из самых высоких рисков возникновения ВЗК у потомства [11]. Поэтому не удивителен страх пациентов с ВЗК к деторождению; требуется особый подход к разъяснению всех рисков, возможности беременности и рождения здоровых детей.

Оценка риска проводится с учетом этнической принадлежности, населения, степени родства; повышенный риск наследования ВЗК имеют пациенты со светлым цветом кожи, евреи ашкенази, младенческий возраст и более молодой возраст, дети, чьи родители оба имеют ВЗК, или у нескольких членов семьи которых имеется отягощенный семейный анамнез ВЗК [12].

Согласно исследованиям, при наличии ВЗК у обоих родителей риск возникновения ВЗК у потомства составляет приблизительно 30 % [13].

2.4. Консультирование пациентов с ВЗК, планирующих беременность

Все пациенты с ВЗК, которые планируют беременность, должны получить консультацию до зачатия, включая общую и специфичную для ВЗК информацию о прегравидарной подготовке. Однако не все беременности запланированы, в связи с чем врачи должны обсуждать зачатие и беременность со всеми женщинами с ВЗК детородного возраста. Своевременно полученная квалифицированная информация позволит потенциальным родителям определить риски наследования ВЗК для потомства, достичь ремиссии заболевания перед беременностью, вовремя провести мониторинг недостатков макро- и микронутриентов, а также отменить прием потенциально тератогенных препаратов.

В период планирования беременности важным аспектом является обсуждение с пациентами, имеющими ВЗК, не только необходимости контроля активности заболевания, но и ведение здорового образа жизни. Беременным женщинам с ВЗК стоит уделять особое внимание питанию. Согласно Европейскому сообществу по питанию (ESPEN), определенной диеты для пациентов с ВЗК не существует [14]. Предпочтительно сбалансированное питание с достаточным количеством белков, жиров, углеводов, сезонность продуктов, баланс в микронутриентах и витаминах, получаемых алиментарным путем. Для пациентов с ВЗК, планирующих беременность, немаловажным является мониторинг анемии, белково-энергетической недостаточности, дефицита или избытка массы тела, железодефицита и своевременная коррекция данных состояний [15, 16].

На этапе планирования беременности женщине стоит отказаться от курения, употребления алкогольных напитков, так как доказано пагубное влияние вредных привычек на зачатие и развитие плода и без наличия ВЗК у матери в анамнезе.

Пациенткам, планирующим беременность, следует рекомендовать прием фолиевой кислоты 400–800 мкг/сут. Более высокие дозы добавок фолиевой кислоты (2 мг/сут) должны быть назначены женщинам, принимающим препараты 5-АСК [17].

Активное заболевание при зачатии повышает риск неблагоприятных исходов для плода, такие как преждевременные роды, маловесность при рождении и др. И наоборот, ремиссия ВЗК при зачатии связана с исходами беременности, аналогичными общей популяции. В связи с чем пациентам с ВЗК следует приложить все усилия для достижения ремиссии заболевания перед зачатием [18].

Разъяснение врачом особенностей патогенеза ВЗК в период беременности повышает уровень осведомленности в этой сфере и способствует приверженности терапии ВЗК во время беременности (табл. 1).

Таблица 1. Основные аспекты при консультировании пациентов с ВЗК перед планированием, во время беременности и в послеродовом периоде

Планирование беременности
Обсудить наследование заболевания
Прекращение курения, употребления алкоголя, наркотических веществ
Скрининговое обследование у гинеколога (цитология)
Вакцинация
Скрининг анемии и дефицита витаминов

Прием фолиевой кислоты
Отмена тератогенных препаратов (прекратить прием метотрексата, ингибиторов янускиназа)
Оценка активности заболевания, оптимизация терапии для достижения ремиссии ВЗК
Составление индивидуального плана для контроля заболевания (мониторинг) и коррекции терапии во время беременности
Обсуждение рисков/пользы терапии ВЗК во время беременности и в период лактации
Во время беременности
Обсуждение рисков/пользы терапии ВЗК во время беременности и в период лактации
Мониторинг уровня фекального кальпротектина и УЗИ кишечника
Мониторинг адекватного набора веса
Обсуждение безопасности вакцинации ребенка после рождения
Обсуждение плана лечения с семейным доктором и акушером-гинекологом
В послеродовом периоде
Незамедлительно возобновить терапию ВЗК, если она была приостановлена во время беременности
Обсудить безопасность препаратов во время грудного вскармливания
Вакцинация ребенка
Скрининг проблем с психическим здоровьем в послеродовом периоде

2.5. Добровольная бездетность

Способность к зачатию у пациенток с неактивными ВЗК не отличается от общей популяции [19]. Тем не менее данная группа пациенток имеет меньше детей, чем до возникновения заболевания, и в сравнении с общей популяцией. Это может быть также связано с добровольным отказом от деторождения на фоне заболевания и применением контрацепции.

С другой стороны, снижение частоты беременностей у пациенток с ВЗК может быть связано с активной фазой заболевания, на фоне которой может возникать нарушение менструального цикла – вторичная аменорея. Прием глюкокортикостероидов (ГКС) при обострении ВЗК может также приводить к лекарственно-опосредованной аменорее.

Согласно литературным данным по состоянию на 2022 г., пациенты с ВЗК, а именно с БК, чаще выбирают добровольный отказ от деторождения в сравнении с общей

популяцией [3]. Отсутствие у пациентов с ВЗК знаний о беременности влечет за собой беспокойство о собственном состоянии в этот период, а также опасение за будущее потомство, что, в свою очередь, может повлиять на добровольную бездетность. Таким образом, необходимо просвещение и обучение пациентов с ВЗК как во время планирования зачатия, так и в период беременности и в течение послеродового периода.

3. Фертильность у пациентов с ВЗК

На этапе ведения пациенток с ВЗК фертильного возраста зачастую возникают следующие вопросы: возможно ли нормальное течение беременности при ВЗК, каково влияние ВЗК на беременность, прием лекарственных препаратов, возможные осложнения и др.

Беременные пациентки с ВЗК составляют особую группу, требующую комплексного мультидисциплинарного подхода с периода планирования беременности и до окончания лактации. Это связано с высокими рисками осложнений беременности, такими как невынашивание, преждевременные роды, внутриутробная задержка развития плода, недостаточный вес плода, которые напрямую зависят от степени активности воспалительных изменений в кишечнике [20].

3.1. Влияние активности ВЗК на течение беременности

У женщин с ВЗК отмечено меньше шансов иметь биологических детей, в частности, из-за добровольного отказа от деторождения, психосоциальных причин, связанных с заболеванием, ограничением фертильности, и возможности зачатия в связи с хирургическими вмешательствами в анамнезе. У пациентов с активным заболеванием системное воспаление может привести к неблагоприятным условиям для успешного зачатия, а симптомы могут привести к менее частой половой жизни.

В 2015 г. в Великобритании опубликовано популяционное исследование, включающее 9639 пациентов женского пола молодого возраста с ВЗК, по результатам которого отмечено снижение общего коэффициента фертильности в течение 9-месячного периода после обострения [21]. Помимо этого, существуют данные, согласно которым пациентки с высокоактивным ВЗК имеют раннее снижение фолликулярного резерва яичников. Пациенты мужского пола с активным заболеванием чаще сообщали о трудностях с зачатием по сравнению с пациентами в стадии ремиссии. Следует отметить, что снизить способность к зачатию может не только высокая активность самого процесса в кишечнике при ВЗК, но и его осложнения, такие как абсцессы, свищи. Эти осложнения

приводят к развитию спаечного процесса в малом тазу и нарушениям функции яичников, труб, матки и влагалища, что, в свою очередь, может влиять на развитие бесплодия. [22]

Таким образом, активное заболевание связано со снижением фертильности у женщин и мужчин с ВЗК (УДЗ). Достижение клинической ремиссии может повысить вероятность успешного зачатия [3].

3.2. Влияние лекарственной терапии ВЗК на фертильность

В проспективном исследовании от 2016 г. Nassan F.L. и коллеги оценивали влияние дибутилфталата, содержащегося в оболочке препаратов 5-АСК (месалазин), на качество спермы у мужчин с ВЗК. Полученные данные свидетельствовали о снижении нескольких параметров спермы в анализах, в частности снижение подвижности сперматозоидов [84]. Таким образом, пациентам следует избегать приема препаратов 5-АСК (месалазин), содержащих фталаты, в связи с влиянием на качество спермы в дополнение к уже известному риску пороков развития мочеполового тракта.

Согласно метаанализу, основанному на 4 исследованиях, в которых сравнивали прием сульфасалазина в дозировке 2–4 г/день в сравнении с месалазином, появились убедительные доказательства аномалий сперматозоидов, а именно более низкое количество сперматозоидов, более низкая подвижность сперматозоидов (астенозооспермия), а также повышенный риск олигоспермии [23].

Таким образом, пациентов мужского пола, получающих сульфасалазин, следует перевести на месалазин в период планирования беременности. По данным систематического обзора, включавшего 14 обсервационных исследований, негативного влияния тиопуринов на зачатие не выявлено [24].

Метотрексат (МТ) может вызывать аберрации в ДНК сперматозоидов посредством окислительного стресса в исследованиях на животных, по данным исследований [25]. Однако опубликовано исследование от 2021 г., в котором не выявлено каких-либо аберраций ДНК при применении низких доз МТ [26].

В табл. 2 представлены основные препараты, используемые в лечении ВЗК, их влияние на фертильность, согласно последним научным данным.

Таблица 2. Влияние лекарственной терапии ВЗК на фертильность

Лекарственный препарат	Влияние на фертильность
Сульфасалазин	и Может вызвать мужское бесплодие из-за

аминосалицилаты (5-АСК)	уменьшения количества сперматозоидов (олигоспермия), но обычно это проходит в течение 2–3 мес после прекращения приема препарата. Сульфасалазин не влияет на фертильность у женщин. Препараты 5-АСК (месалазин) не влияют на фертильность у мужчин и женщин
Метотрексат	Не следует принимать ни мужчинам, ни женщинам при попытке забеременеть, а также беременным женщинам, так как это может увеличить риск врожденных дефектов. Мужчины и женщины должны использовать контрацепцию во время лечения метотрексатом и избегать беременности в течение как минимум 3–6 мес после прекращения лечения
Азатиоприн и 6-меркаптопурин	Не доказано негативное влияние на фертильность. Большинство врачей рекомендуют женщинам продолжать прием этих препаратов во время беременности в качестве противорецидивной терапии. Стоит учитывать побочные эффекты препаратов. Строгий контроль анализов крови
Ингибиторы ФНО-альфа (Инфликсимаб, Адалимумаб, Голимумаб, Цертолизумаба пэгол)	Долгосрочные эффекты этих препаратов до конца не изучены. Однако есть данные о низком риске влияния на зачатие и продолжения лечения во время беременности, по крайней мере в I и II триместрах. Несколько исследований показали, что Инфликсимаб может влиять на подвижность сперматозоидов, но неясно, действительно ли это снижает мужскую фертильность. Производители по-прежнему рекомендуют соблюдать осторожность и использовать противозачаточные средства, чтобы избежать

			<p>беременности.</p> <p>Продолжение генно-инженерной биологической терапии данными препаратами в период планирования и во время беременности обсуждается индивидуально с каждым пациентом, с тщательной оценкой риска и пользы как для плода, так и для пациентки с ВЗК</p>
Ингибитор (Устекинумаб)	Ил-12,	23	<p>Влияние этого препарата на фертильность и беременность еще не известно.</p> <p>Таким образом, на фоне терапии Устекинумабом следует использовать надежные методы контрацепции и продолжать контрацепцию в течение как минимум 15 нед после приема последней дозы</p>
Анти-интегрины (Ведолизумаб)			<p>Влияние Ведолизумаба на фертильность и беременность до конца не изучено.</p> <p>На фоне терапии следует использовать надежные методы контрацепции и продолжать контрацепцию в течение как минимум 5 мес после последнего введения препарата.</p> <p>Продолжение генно-инженерной биологической терапии данным препаратом в период планирования и во время беременности обсуждается индивидуально с каждым пациентом, с тщательной оценкой риска и пользы как для плода, так и для пациентки с ВЗК</p>

3.3. Влияние хирургического лечения на фертильность

Согласно последним данным 17–48 % пациенток, ранее перенесших хирургические вмешательства, имеют существенное снижение способности к зачатию [21, 27].

Существует связь между операциями, связанными с ВЗК, и частотой выкидышей, родоразрешений с помощью кесарева сечения и использованием вспомогательных репродуктивных технологий [28].

Несколько метаанализов и исследований показали, что хирургическое формирование илеоанального анастомоза приводит к увеличению частоты бесплодия в 2–5 раз, этот риск еще выше в первый год после проведения операции [29].

Лапароскопическое формирование илеоанального анастомоза, по-видимому, связано с более низким уровнем бесплодия по сравнению с открытыми операциями, вероятно, из-за уменьшения образования спаек в брюшной полости. Не было обнаружено различий в показателях фертильности между пациентами, перенесшими лапароскопическую аппендэктомию и лапароскопическое формирование подвздошно-анального анастомоза. После операции формирования илеоанального анастомоза снижение фертильности более выражено у пациенток женского пола по сравнению с пациентами мужского пола. Существует более выраженное снижение фертильности у пациентов с несостоятельностью резервуара, особенно у пациенток женского пола [30].

Таким образом, у пациенток с ВЗК предпочтительно рассмотреть проведение лапароскопической колэктомии, поскольку эта процедура позволяет избежать рассечения и реконструкции таза, тем самым предотвращая образование спаек в малом тазу, наблюдаемых при открытых операциях.

3.4. Методы экстракорпорального оплодотворения у пациентов с ВЗК

Высокая частота развития бесплодия у пациенток с ВЗК ставит вопрос о возможности применения у этой категории женщин вспомогательных реконструктивных технологий (ВРТ). В настоящее время наличие у пациентки ВЗК часто воспринимается репродуктологами как абсолютное противопоказание к проведению программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Однако за рубежом ВРТ широко применяют у женщин с ВЗК, по данным литературы, программы ЭКО проводятся у 24–40 %. Таким образом, для решения вопроса о возможности проведения ЭКО необходимо руководствоваться существующим соматическим статусом женщины и степенью активности ВЗК. Превалирует мнение, что применение ВРТ у женщин с ВЗК при условии контроля над активностью заболевания не увеличивает риск развития обострения заболевания и тромбоэмболических осложнений [31].

Когортные исследования показали, что частота наступления беременности и рождения живого ребенка после ЭКО у пациенток с ЯК и БК сравнима с контрольной группой. Однако в этом исследовании предшествовавшая операция у женщин с БК приводила к снижению вероятности живорождения при каждом переносе эмбриона [32].

Применение ГКС до вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с БК и ЯК уменьшали вероятность живорождения после проведения ЭКО. Женщины, перенесшие

колпроктэктомии с формированием илеоанального резервуара по поводу ЯК, в 3 раза чаще используют экстракорпоральное оплодотворение, чем пациентки с ВЗК, перенесшие колпроктэктомии с формированием илеостомы. Тем не менее у данной группы пациенток вероятность живорождения после ЭКО сопоставима с вероятностью живорождения после ЭКО в популяции [33].

Таким образом, эффективность попытки ЭКО у женщин с ЯК и БК не отличается от общей популяции [31].

4. Ведение пациентов с ВЗК во время беременности

4.1. Влияние беременности на течение ВЗК

Беременность – очень эмоциональный и уязвимый период, особенно для тех, у кого диагностировано хроническое заболевание. Чтобы обеспечить стабильную среду для пациенток, в лечении должна участвовать междисциплинарная команда специалистов со знаниями о ВЗК, которая должна поддерживать тесные отношения с потенциальными родителями. В идеале беременные пациентки, особенно с признаками неблагоприятного течения заболевания, должны регулярно обсуждаться с многопрофильной командой, включающей гастроэнтеролога, гинеколога, педиатра, психолога, диетолога и хирурга, в зависимости от триместра и личной ситуации пациентки.

Хотя многие из важных аспектов, которые могут повлиять на исход беременности, такие как отказ от курения, вакцинация, здоровое питание и образ жизни, предположительно уже обсуждались в период до зачатия, непрерывное обучение пациенток по-прежнему имеет первостепенное значение для приверженности терапии.

Другим важным аспектом лечения ВЗК во время беременности является строгий мониторинг активности заболевания, позволяющий своевременно вмешаться и скорректировать терапию ВЗК.

Беременным женщинам с ВЗК следует уделять особое внимание питанию. Прибавка в весе во время беременности имеет решающее значение, так как недостаточный набор веса связан с неблагоприятными исходами беременности [15].

Следует уделить внимание психическому и психологическому здоровью женщин, страдающих ВЗК, так как в этой группе пациенток был описан повышенный риск впервые выявленных психиатрических заболеваний в послеродовом периоде, таких как послеродовая депрессия, тревожные расстройства [34].

Особые обстоятельства во время беременности включают ношение стомы и перианальные поражения. Беременная пациентка с ВЗК со стомой нуждается в

специализированной помощи, так как может быть более высокий риск преждевременных родов и рождение детей с низкой массой тела. [83]

Серьезные осложнения стомы, такие как выпадение стомы, парастомальные грыжи и кишечная непроходимость, могут осложнить беременность. В таких ситуациях требуется регулярный мониторинг [42].

Пациентам с перианальными поражениями требуется своевременная консультация по способу родоразрешения, чтобы обсудить предпочтения пациента и риск повреждения сфинктеров прямой кишки с рисками кесарева сечения.

4.2. Мониторинг ВЗК во время беременности

Для диагностики ЯК и БК, контроля активности воспалительного процесса, течения заболевания и оценки ответа на терапию используется клиническая оценка симптомов, лабораторно-инструментальная диагностика, включающая эндоскопические, лучевые методы, гистологическое исследование. Степень выраженности воспаления в кишечнике измеряется индексами активности ВЗК (индекс Беста, индекс Harvey-Bradshaw, Mayo). Однако оценочные индексы не всегда объективно отражают степень активности воспалительного процесса в кишечнике [35].

Лабораторные методы исследования могут использоваться у беременных в полном объеме. Однако информативность стандартных диагностических маркеров активности ВЗК (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), общий белок, альбумин, С-реактивный белок) снижена во время беременности. С самого начала беременности возможно повышение С-реактивного белка в биохимическом анализе крови. Физиологическая гемодилюция в период беременности ведет к снижению уровней альбумина и гемоглобина. Также у пациенток выявляют умеренное повышение СОЭ и печеночных проб [36].

В свою очередь, неинвазивным методом обследования и маркером воспаления в кишечнике является исследование кала на кальпротектин. Исследование фекального кальпротектина (ФК) может быть использовано у пациентов с ВЗК на этапе прегравидарной подготовки и в период беременности. Выявление высокого уровня ФК во время планирования беременности, даже в случае клинической ремиссии, является указанием на необходимость сохранения или оптимизации терапии, целесообразность отсрочить беременность до достижения полной ремиссии ВЗК. Таким образом, определение ФК у пациенток во время беременности является неинвазивным и диагностически ценным методом обследования для оценки активности заболевания и прогноза реактивации ВЗК.

Ультразвуковая диагностика брюшной полости и кишечника – неинвазивный метод обследования, который безопасен для матери и плода. Благодаря ультразвуковому исследованию (УЗИ) можно оценить активность воспалительного процесса в кишечнике и протяженность поражений [37].

Эндоскопические методы исследования (эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), колоноскопия (КС), ректосигмоскопия (РС)) имеют низкий риск развития неблагоприятных эффектов в период беременности, однако могут быть сопряжены с техническими сложностями, а также плохой переносимостью пациентом. ЭГДС следует проводить с мониторингом сатурации, так как во время беременности часто появляется недостаточность нижнего пищеводного сфинктера, что ведет к риску аспирации. Со II триместра проведение КС и РС затруднено в связи со смещением толстой кишки беременной маткой. Эти исследования должны проводиться с крайней осторожностью, так как могут быть причиной возникновения схваток. Данных по поводу безопасности препаратов для подготовки во время беременности в настоящее время нет. Таким образом, применение эндоскопических методов диагностики должно проводиться только по строгим показаниям и с применением кардиотокографического контроля состояния матки и плода. Капсульная эндоскопия противопоказана во время беременности [38].

Лучевые методы диагностики ЖК и БК ассоциированы с тератогенным и мутагенным эффектом. Но могут быть использованы при наличии urgentных состояний по жизненным показаниям (токсический мегаколон, кишечная непроходимость). Магнитная резонансная томография (МРТ) не связана с ионизирующим излучением и поэтому может использоваться у беременных женщин, но без применения МР-контрастных препаратов, так как они обладают тератогенным эффектом за счет входящего в их состав галидония.

Во время беременности зачастую возникают вопросы о снижении дозировки или отмене препаратов с целью уменьшения лекарственной нагрузки на организм женщины. Однако при ВЗК это далеко не всегда оправдано. Динамическое определение ФК, неспецифических маркеров воспаления, УЗИ, оценка клинической картины являются важными для принятия решения о дальнейшем продолжении, показания к оптимизации или приостановке терапии.

4.3. Тромбоэмболические осложнения во время беременности

Пациенты с ВЗК имеют более высокий риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Поскольку беременность также связана с повышенным риском ТЭО, особенно при активном заболевании, перед зачатием рекомендуется провести скрининг дополнительных факторов риска по шкале Caprini (табл. 3), или по шкале Wells. Риск развития венозных

тромбоэмболических осложнений по Caprini: 0–1 балл – очень низкий (0,5 %); 2 балла – низкий (1,5 %); 3–4 балла – умеренный (3 %); >5 баллов – высокий (6 %).

Таблица 3. Шкала оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений Caprini

Критерий	Баллы
Возраст 41–60 лет	1
Возраст старше 75 лет	3
Варикозное расширение вен	1
Ожирение (индекс массы тела >25)	1
Личный анамнез ВТЭО	3
Семейный анамнез ВТЭО	3
Прием оральных контрацептивов или гормонозаместительная терапия	1
Беременность или послеродовой период	1
Острый инфаркт миокарда	1
Хроническая сердечная недостаточность (<1 мес назад)	1
Инсульт (<1 мес назад)	5
Острое поражение спинного мозга, паралич (<1 мес назад)	5
Сепсис (<1 мес назад)	1
Серьезное заболевание легких, включая пневмонию (<1 мес назад)	1
Нарушение функции дыхания	1
Онкология	2
Воспалительные заболевания кишечника в анамнезе	1
Перелом бедра, костей таза или голени (<1 мес назад)	5
Множественные травмы (<1 мес назад)	5
Запланированы малые хирургические операции	2
Ранее проведены обширные хирургические операции (<1 мес назад)	2
Большая открытая операция (>45 мин)	2
Артроскопическая операция	2
Лапароскопическая операция (>45 мин)	2
Эндопротезирование крупных суставов	5
Отек нижних конечностей в настоящий момент	1
Гипсовая повязка на ноги или ортопедический аппарат (<1 мес назад)	2
Катетер в центральной вене	2

Лейденская мутация	3
Мутация протромбина	3
Повышенный уровень гомоцистеина в плазме	3
Волчаночный антикоагулянт	3
Антитела антикардиолипина	3
Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ)	3

Тромбопрофилактику следует начинать, если считается, что у пациента имеется высокий риск ТЭО, более 3 баллов. Также во время планирования беременности можно провести генетическое исследование крови на выявление тромбофилий (F2, F5, MTHFR, F7, F13A1, FGB, ITGB, SERPINE1, ITGA) [39].

В систематическом обзоре с метаанализом оценивался риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациенток с ВЗК по сравнению со здоровыми пациентами во время беременности и после родов. Всего было включено 17 636 беременных с ВЗК и 11 251 778 беременных без ВЗК. Риск ВТЭ во время беременности был выше у пациенток с ВЗК. Кроме того, наблюдалась тенденция к более высокому риску ВТЭ, связанного с беременностью, во время обострений заболевания.

Несмотря на то что в метаанализе не наблюдалось существенных различий, предыдущие исследования показали, что обострение ВЗК во время беременности увеличивает риск ВТЭ [40].

Риск ВТЭ был выше у беременных женщин с ВЗК, у которых в анамнезе было курение, ИМТ >30 кг/м² и старший возраст матери.

В послеродовом периоде риск ВТЭ был выше у пациенток с ЯК по сравнению с БК. Кесарево сечение и госпитализация были связаны с повышенным риском ВТЭ [41].

Использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) считается безопасным во время беременности [39]. Нет подтверждений безопасности рутинного использования антагонистов витамина К, перорального приема тромбина или ингибиторов фактора Ха, фондапаринукса или данапароида при неосложненной ВТЭ, связанной с беременностью. У кормящих женщин возможен перекрестный переход с НМГ на варфарин. В целом антикоагулянтную терапию следует продолжать в течение 3 мес и по крайней мере до 6 нед после родов, если это показано.

Таким образом, беременность и ВЗК повышают риск развития ВТЭ. Оценку риска ВТЭ следует проводить до зачатия и во время беременности, особенно у пациенток с активным

заболеванием. НМГ рекомендуется после кесарева сечения, во время госпитализации по поводу обострений заболевания или при наличии других факторов риска ВТЭ.

4.4. Хирургическое лечение ВЗК во время беременности

Тяжелое прогрессирующее течение ВЗК представляет для плода больший риск, чем хирургическое лечение. Во время беременности показания для хирургического лечения те же, что и вне беременности. К ним относятся следующие осложнения: тяжелое желудочно-кишечное кровотечение, перфорация, свищи, абсцессы, кишечная непроходимость, токсический мегаколон. Также показанием для оперативного вмешательства является резистентность заболевания к консервативной терапии. Объем хирургического вмешательства может быть различным: резекция тонкой кишки и илеостомия, гемиколэктомия, проктоколэктомия. Чаще всего отдается предпочтение именно временной илеостомии, чтобы избежать возможные осложнения, связанные с наложением первичного анастомоза у беременной женщины. Наиболее безопасным является проведение хирургического вмешательства во II триместре беременности: именно в этом периоде риск выкидыша после операции минимален.

В систематическом обзоре были определены оптимальные стратегии хирургического лечения осложненных и фармакорезистентных ВЗК во время беременности и в послеродовом периоде [42]. Всего было включено 32 статьи, сообщающие о 86 случаях за 60-летний период (1955–2015). Наиболее частыми показаниями к хирургическому вмешательству по поводу ВЗК во время беременности были рефрактерный ЯК и перфорация тонкой кишки у больных БК.

Совсем недавно в отчете было описано 15 пациентов с болезнью Крона, перенесших операцию с 1992 по 2015 г. [43]. Большинство операций было выполнено по поводу пенетрации кишки или образования стриктур, а хирургический доступ был в основном через лапаротомию (11 случаев). Семь операций было выполнено в I триместре, семь – во II триместре и одна – в III триместре. Роды были естественными в половине случаев. Четыре кесарева сечения были выполнены одновременно с хирургией БК.

В недавно опубликованном общенациональном когортном исследовании на основе реестра, включавшем женщин, зарегистрированных в Датском национальном реестре пациентов и Датском медицинском реестре рождений, была изучена связь между неакушерской абдоминальной хирургией во время беременности и исходами родов [44]. Было проанализировано более 1 200 000 беременностей (4490 оперированных). Наибольший риск выкидыша наблюдался в течение первой недели после операции. Более 80 % выкидышей произошли после неакушерских абдоминальных операций в I триместре

беременности. В когорте исследования было 8556 пациентов с ВЗК (137 перенесли операцию). Эти осложнения операций следует интерпретировать с осторожностью, поскольку они могут быть связаны с основным заболеванием и общим состоянием пациента.

Таким образом, показания к операции у беременных с ВЗК такие же, как и у небеременных пациенток. Показание к хирургическому вмешательству, связанному с ВЗК, во время беременности должно быть определено, исходя из тяжести ВЗК и общего состояния матери. Срочное хирургическое вмешательство должно быть выполнено по клиническим показаниям независимо от гестационного срока.

Хирургическое лечение должно обсуждаться в междисциплинарной команде с участием гастроэнтеролога, колопроктолога, акушера-гинеколога и неонатолога.

5. Лекарственная терапия у пациентов с ВЗК во время беременности

Применение беременными большинства препаратов для лечения ВЗК сопряжено с низким риском неблагоприятного воздействия на плод, за исключением метотрексата и препаратов 5-АСК, содержащих дибутилфталат. Отмена анти-ФНО- α (ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа) или переход на монотерапию возможны лишь у ограниченного числа пациенток с низким риском реактивации ВЗК [1].

Согласно классификации FDA, лекарственные препараты делятся на категории безопасности во время беременности: А, В, С, D, X (табл. 4).

Таблица 4. Категории безопасности препаратов во время беременности (FDA, США)

А	Возможный вред плоду незначительный. Доказано контролируруемыми экспериментальными исследованиями на животных и клиническими наблюдениями у женщин
В	А. Контролируемые экспериментальные исследования на животных не обнаруживают риска для плода, но отсутствуют контролируемые клинические исследования у женщин. В. Исследования, проведенные на животных, обнаруживают побочные эффекты, но они не подтверждаются контролируруемыми исследованиями у женщин в I триместре
С	А. Исследования, проведенные на животных, обнаруживают побочные эффекты, но контролируемые исследования у женщин не проводились. В. Исследования у животных и людей не проводились, но потенциальная польза превышает риск

D	Показан риск для плода, но польза может превысить риск при наличии показаний к применению лекарственного препарата
X	Исследованиями, проведенными на животных, и клиническими наблюдениями доказаны нарушения развития плода. Лекарство противопоказано

Препараты 5-АСК

Лечение препаратами 5-АСК во время беременности не связано с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности или пороков развития [45]. Возможно применение данной группы в дозе до 5 г/сут максимально и ректально в виде суспензий, клизм и пены. Чтобы предотвратить токсичность лечения препаратами 5-АСК, препятствующими всасыванию фолиевой кислоты, рекомендуется дополнительный прием фолиевой кислоты в дозе 2 мг/день. Небезопасны препараты, содержащие фталевую кислоту в оболочке. При использовании аминсалицилата с дибутиловым покрытием следует рассмотреть вопрос о переходе на другую форму 5-АСК для беременных пациенток с ВЗК из-за возможности уrogenитальных пороков развития у потомства.

Согласно данным Европейского общества по изучению ВЗК от 2023 г., препараты 5-АСК считаются препаратами низкого риска во время беременности. В целом месалазины, не имеющие в составе дибутилового покрытия, не противопоказаны для приема в период зачатия и во время беременности и имеют низкий риск [3].

Беременным пациенткам, входящим в группу высокого риска преэклампсии, врачом акушером-гинекологом может быть рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты (АСК), согласно российским клиническим рекомендациям по ведению беременных с преэклампсией и эклампсией от 2021 г., а также данным Американской коллегии акушеров и гинекологов [88, 89]. Наличие хотя бы одного из следующих факторов относит пациентку к группе высокого риска: преэклампсия в анамнезе, многоплодная беременность, наличие артериальной гипертензии до беременности, наличие сахарного диабета до беременности, заболевания почек, аутоиммунные заболевания – системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром.

Антибактериальные препараты

Метронидазол и ципрофлоксацин являются наиболее часто используемыми антибиотиками при лечении обострений ЯК и БК, отдельных клинических состояний, таких как терминальный илеит, и перианальных поражениях у пациентов с БК [46].

Согласно критериям безопасности FDA применения препаратов во время беременности (см. табл. 4), все антибиотики группы пенициллинов, цефалоспоринов,

эритромицин, азитромицин, метронидазол, меропенем, нитрофураны, а также противогрибковые препараты (нистатин, амфотерицин В) относятся к категории В, тобрамицин, амикацин, канамицин, стрептомицин и тетрациклин – к категории D [47]. Имеются немногочисленные данные о безопасности применения антибиотиков у беременных с ВЗК. В исследовании «случай–контроль» сообщалось об орофациальных пороках развития плода, связанных с применением метронидазола. Также ретроспективное когортное исследование не выявило связи между лечением метронидазолом во время беременности с развитием преждевременных родов, низкой массой тела плода или врожденных аномалий [48].

С учетом побочного действия антимикробных препаратов на мать, плод и новорожденного вышеуказанные лекарственные средства могут быть разделены на 3 группы.

К I группе относят антибиотики, применение которых во время беременности противопоказано. В нее входят хлорамфеникол, тетрациклин, триметоприм, т. е. вещества, оказывающие эмбриотоксическое действие. Также в данную группу включены фторхинолоны, у которых в эксперименте обнаружено действие на хрящевую ткань суставов.

Во II группу включены антибактериальные препараты, которые во время беременности следует применять с осторожностью: аминогликозиды, сульфаниламиды, нитрофураны, а также ряд антибиотиков, действие которых на плод изучено недостаточно. Препараты этой группы назначают беременным только по строгим показаниям при тяжелых заболеваниях, возбудители которых устойчивы к другим антибиотикам, или в случаях, когда проводимое лечение неэффективно.

К III группе отнесены препараты, не оказывающие эмбриотоксического действия, – пенициллины, цефалоспорины, макролиды. Данные антибиотики можно считать препаратами выбора при лечении инфекционной патологии у беременных [49].

В исследованиях на животных была показана связь между применением фторхинолонов и скелетно-мышечными аномалиями. Кроме того, из-за высокого сродства к костям и хрящам фторхинолоны могут вызывать артропатию у детей. По этой причине следует избегать этого класса антибиотиков, а именно цiproфлоксацина, в течение первых 3 мес беременности. Таким образом, учитывая ограниченность имеющихся данных, при необходимости можно рассмотреть короткий курс цiproфлоксацина во время I триместра беременности, длительный прием данного антибактериального препарата во время беременности не рекомендован [50].

Таким образом, согласно рекомендациям Европейского общества по изучению ЖК и БК, в случае терминального илеита и перианальных поражений метронидазол и ципрофлоксацин можно назначать пациенткам с ВЗК во время беременности коротким курсом.

Данные о безопасности применения рифаксимины во время беременности ограничены. Известно, что препарат является тератогенным для животных, в связи с чем его назначение во время беременности противопоказано [3].

Глюкокортикостероиды

Существует немало возражений в связи с применением ГКС у беременных пациенток с ВЗК. Краткосрочное применение системных ГКС, как правило, не связано с неблагоприятными исходами беременности. Хотя в некоторых небольших исследованиях предполагался возможный риск орофациальных пороков развития у детей беременных женщин, получавших системные ГКС в I триместре, в последующем крупное исследование не выявило какого-либо повышенного риска орофациальных пороков развития [51].

В литературе описано неонатальное угнетение надпочечников из-за применения системных ГКС, в особенности на поздних сроках беременности. Длительное применение высоких доз стероидов в поздние сроки беременности может привести к задержке внутриутробного роста плода, гипогликемии и надпочечниковым кризам при рождении. Таким детям зачастую требуется заместительная гормональная терапия. Кроме того, воздействие системных ГКС во время II или III триместров было связано с серьезными инфекциями у детей в возрасте 9 и 12 мес [52].

Однако применение высоких доз ГКС в ревматологии, гематологии, при трансплантации органов, пульмонологии не показало значимого ущерба для плода и новорожденного.

Следует отметить, что, помимо рисков для плода при назначении системных ГКС, существуют потенциальные побочные эффекты для матери. К ним относят артериальную гипертензию, гестационный сахарный диабет, преэклампсию. Длительный прием и частые повторные курсы системных ГКС повышают риски возникновения данных побочных эффектов [53].

С другой стороны, в последние годы при ВЗК все чаще назначается топическая форма ГКС – будесонид или будесонид ММХ, которые обладают малой частотой системных побочных эффектов и не были связаны с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности.

Хотя краткосрочное применение ГКС, включая будесонид, в целом можно рассматривать как средство с низким риском побочных эффектов во время беременности для купирования обострений, следует учитывать риск осложнений со стороны матери и плода.

Таким образом, предоставленные данные подчеркивают важность адекватного контроля заболевания во время беременности и стратегий по уменьшению частоты назначений ГКС. Прием ГКС коротким сроком, как правило, не связан риском с неблагоприятных исходов беременности.

Тиопурины

В контролируемых исследованиях и метаанализах не сообщалось о повышенном риске неблагоприятных исходов беременности у пациенток с ВЗК, получавших во время беременности тиопурины. Также выявили, что комбинированная терапия тиопуринами с биологическими препаратами во время беременности не была связана с увеличением неблагоприятных исходов для матери или плода при рождении. Продолжение приема азатиоприна возможно во время беременности, однако необходимо прекратить его прием при комбинации с препаратами анти-ФНО- α .

Сообщаемые неблагоприятные исходы беременности, такие как повышенная частота самопроизвольных выкидышей, преждевременные роды и низкая масса тела, могут быть вызваны основным заболеванием, а не применением тиопуринов [54].

Прием тиопуринов (азатиоприн) относительно безопасен при беременности и лактации. Согласно исследованиям, риск врожденных дефектов развития у плода не повышен (ОР 1,37 – 95 % 0,92–2,05) по сравнению с больными ВЗК, не принимавшими азатиоприн. Однако риск дефектов развития незначительно повышен по сравнению со здоровыми (ОР 1,45 – 95 % 1,07–1,96) [55].

Азатиоприн выделяется с грудным молоком, но концентрация довольно низка, и максимальная секреция отмечена в течение 4 ч после приема препарата внутрь, метаболиты в сыворотке ребенка не обнаруживаются, в связи с чем прием азатиоприна во время беременности и лактации был одобрен Консенсусом Торонто по диагностике и лечению ВЗК, а также Европейским консенсусом 2016 г. Согласно данным Европейского консенсуса по лечению ВЗК у беременных от 2022 г., не противопоказано продолжение лечения тиопуринами на протяжении всей беременности [3]. Необходимо помнить о строгом своевременном мониторинговании показателей общего анализа крови (риск цитопении), биохимического анализа крови (гепатотоксичность), тестирования на латентную туберкулезную инфекцию, герпетические инфекции на всем протяжении

лечения тиопуринами. В двух когортных исследованиях оценивались метаболиты тиопуринов в сыворотке крови беременных женщин, в ходе которых было продемонстрировано увеличение уровня 6-меркаптопурина во II триместре беременности и снижение 6-тиогуаниновых нуклеотидов, что может приводить к повышенному риску гепатотоксичности [56].

Метотрексат, циклоспорин

Метотрексат обладает мутагенным и тератогенным действием, в связи с чем препарат противопоказан при беременности. Поэтому рекомендуются барьерные методы контрацепции во время терапии метотрексатом. В частности, во время I триместра использование метотрексата может привести к выкидышу, задержке роста плода, врожденным порокам развития (включая черепно-лицевые аномалии), дефектам конечностей и аномалиям центральной нервной системы [57]. Пациентам с ВЗК, получающим терапию метотрексатом, следует отменить прием препарата за 6 мес до зачатия.

В свою очередь, циклоспорин относится к категории безопасности С по FDA и является препаратом низкого риска развития мальформаций. Существуют ограниченные данные о применении циклоспорина при тяжелом течении ВЗК, которые демонстрируют повышение риска преждевременных родов, задержки внутриутробного роста плода. Однако не ясно, является ли это следствием применения препарата или обусловлено тяжелым течением самого заболевания.

Генно-инженерная биологическая терапия

В настоящее время в терапии ЯК и БК используется несколько групп препаратов, к которым относят анти-ФНО- α , селективные таргетные препараты анти-интегрины, ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 12, 23, синтетические таргетные препараты ингибиторы янус-киназ.

В группу ингибиторов ФНО- α входят Инфликсимаб, Адалимумаб, Голимумаб, Цертолизумаба пэгол.

Существующие данные свидетельствуют о том, что использование анти-ФНО- α имеет низкий риск и не связано с неблагоприятными исходами беременности, врожденными аномалиями, преждевременными родами [58]. Хотя в некоторых исследованиях сообщалось о побочных эффектах, таких как задержка роста плода, но это могло быть связано, скорее, с активностью основного заболевания, чем с применением анти-ФНО- α .

К группе селективных таргетных препаратов, блокирующих интегрин, относят Ведолизумаб, к группе ингибиторов ИЛ-12, 23 – Устекинумаб. Исследования на животных не выявили признаков неблагоприятного воздействия на пре- или постнатальное развитие плода после применения Ведолизумаба и Устекинумаба [59].

Опубликовано несколько исследований, включающих пациенток, получавших Ведолизумаб или Устекинумаб во время беременности; в большинстве случаев беременность протекала без осложнений [60]. Тем не менее из-за ограниченности данных рекомендуется тщательное наблюдение беременных пациенток, получающих Ведолизумаб или Устекинумаб.

Тофацитиниб оказывает тератогенное действие и вызывает пороки развития мягких тканей, а также пороки развития скелета. В связи с недостатком данных о влиянии длительного приема препарата пациентам с ВЗК применение ингибиторов янус-киназ (Тофацитиниба и Упадацитиниба) во время беременности противопоказано.

Также не рекомендуется прием Тофацитиниба и Упадацитиниба при лактации [3].

В табл. 5 представлены возможные эффекты, а также степень безопасности препаратов при стандартной терапии ВЗК во время беременности и в период лактации с указанием категории безопасности по FDA.

Таблица 5. Возможные эффекты и степень безопасности препаратов стандартной терапии ВЗК при их применении во время беременности и в период лактации

Препарат	Категория безопасности FDA	Беременность	Лактация
Сульфасалазин	В	Риск развития ядерной желтухи у недоношенных. Назначается с приемом фолиевой кислоты 2 мг/сут	Безопасен. Необходимо снижение доз при желтухе новорожденных
Месалазин	В	Безопасно в дозах, не превышающих 3 г/сут. Более высокие дозы потенциально нефротоксичны	Безопасен

Месалазин-Асакол (содержит в оболочке фталаты)	С	Тератогенен у животных. Риск преждевременного полового созревания у потомства – переход на другой препарат внутри класса	Рекомендуется переход на другой препарат внутри класса
ГК	С	Возможно, безопасны. Риск развития расщелины нёба на фоне приема высоких доз в I триместре. Депрессия коры надпочечников плода при приеме высоких доз на поздних сроках беременности	Безопасен
Азатиоприн, 6-МП	D	Потенциальный риск развития пороков плода, невынашивания беременности, внутриутробной задержки роста плода, иммуносупрессии	Низкий риск, возможно, лечение совместимо с кормлением грудью
Метотрексат	Х	Противопоказан из-за высокого риска мутагенных и тератогенных эффектов	Противопоказан
Циклоспорин	С	Возможен риск преждевременных родов и маловесности плода	Не рекомендуется
Тофацитиниб	С	Данные ограничены. Необходимо выбирать терапию другими препаратами, особенно в I триместре беременности	Не рекомендуется

Метронидазол	В	Безопасен короткими курсами (менее 10 дней) во II и III триместрах. Не рекомендуется длительный прием высоких доз	Не рекомендуется
Ципрофлоксацин	С	Дефекты развития хрящевой, костной тканей. Не рекомендуется длительный прием	Мало данных о безопасности у людей. Не рекомендуется
Рифаксимин	С	Нет данных о безопасности у людей. Тератогенен у животных	Нет данных о применении у людей

По Рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации, AGA, 2019 г., во время беременности и грудного вскармливания может быть продолжен прием генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ), указанных в табл. 6 [61].

Таблица 6. Возможность и продолжительность применения ГИБТ во время беременности и лактации

Препарат	Беременность	Лактация
Тофацитиниб	Данные ограничены. Необходимо выбирать терапию другими препаратами, особенно в I триместре беременности	Не рекомендуется
Адалимумаб	Последняя инъекция за 2–3 нед до ПДР	Совместимы с лактацией
Цертолизумаба пэгол	Можно применять в	

	течение всей беременности	
Голимумаб	Последняя инъекция за 4–6 нед до ПДР	
Инфликсимаб	Последняя инъекция за 4–6 нед до ПДР	
Устекинумаб	Последняя инъекция за 6–10 нед до ПДР	
Ведолизумаб		

6. Ведение пациентов с ВЗК в послеродовом периоде

6.1. Риск обострения заболевания в послеродовом периоде

Исследования, проведенные для оценки риска обострения ВЗК в послеродовом периоде, малочисленны и различаются по итоговым данным. По данным литературы, частота рецидивов в послеродовом периоде варьирует между 25 и 50 % случаев [62].

Предикторами обострения ВЗК являются активность заболевания во время III триместра беременности, эскалация терапии во время беременности и после родов, длительный анамнез заболевания, в частности, при БК [63].

Согласно данным метаанализа, проведенного в 2021 г., в которое включено 27 наблюдательных исследований с участием 3825 пациенток, предикторами обострения ВЗК после родов являлись стриктурирующий и пенетрирующий фенотипы БК, высокая активность заболевания при зачатии и во время беременности, а также отмена биологической терапии в III триместре [64].

В последнее время появились данные, указывающие на положительное влияние беременности в отношении дальнейшего течения заболевания. В первые 3 года после родов обострения заболевания возникают реже, чем до беременности.

Интересными оказались и данные исследования, продемонстрировавшие улучшение качества жизни у пациенток с ВЗК во время беременности. Предполагается, что свойственная физиологической беременности иммуносупрессия со смещением баланса цитокинов в сторону противовоспалительного Th2 иммунного ответа может оказывать параллельное модулирующее воздействие и на воспалительный процесс в кишечнике.

Долгое время считалось, что прерывание беременности может улучшить течение ВЗК. Однако, согласно последним данным, прерывание беременности при обострении ВЗК

нецелесообразно, так как это не только не изменит к лучшему течение болезни, но может способствовать повышению активности заболевания. Наличие активного ВЗК на фоне одной беременности не является предиктором его реактивации при последующих беременностях.

Согласно данным Европейского общества по изучению ЯК и БК, у пациенток с БК не отмечено повышенного риска обострения заболевания в послеродовом периоде. И наоборот, у пациенток с ЯК не исключается более высокий риск обострения после родов [3].

6.2. Возобновление генно-инженерной биологической терапии в послеродовом периоде

Учитывая риск обострения ВЗК в послеродовой период, рекомендовано продолжить генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ) на протяжении всей беременности, а также послеродовом периоде, за исключением случаев возникновения послеродовых осложнений (например, инфекция, которая служит противопоказанием к биологической терапии). Низкие уровни концентрации биологических препаратов, поступающих с грудным молоком, не приводят к негативным последствиям для младенцев, и преимущества грудного вскармливания в целом перевешивают этот риск [65].

Если ГИБТ была приостановлена во время беременности, например, во II или III триместрах по решению пациентки или при хорошо контролируемом заболевании, ее можно возобновить в послеродовом периоде. В идеале биологическую терапию следует возобновить как можно скорее после родов. Хотя имеются данные о риске обострения после прекращения применения препаратов анти-ФНО- α вне беременности, данных о риске короткого перерыва в биологической терапии во время беременности немного. Повторное введение того же анти-ФНО- α препарата после короткого периода прекращения приема (например, после прекращения терапии во время беременности) оказалось эффективным у большинства пациентов [66].

Нет доступных данных, которые могли бы определить наилучший подход к возобновлению ГИБТ после прекращения терапии. Таким образом, реиндукция или возобновление того же поддерживающего режима является индивидуальным решением и должно учитывать продолжительность перерыва в приеме лекарств, активность заболевания и тип биологических препаратов.

Согласно последним литературным данным, для пациенток, которые продолжают ГИБТ в течение всей беременности, терапию биологическими препаратами следует продолжать непрерывно в послеродовом периоде, если нет противопоказаний к их

применению [59]. Для пациенток, которые прервали лечение во время беременности, ГИБТ следует возобновить после родов как можно скорее. Решение о реиндукции или продолжении предыдущей поддерживающей терапии зависит от индивидуальной ситуации.

6.3. Влияние внутриутробного воздействия препаратов для лечения ВЗК на график, эффективность и безопасность прививок в первый год жизни

Было проведено несколько небольших исследований для оценки эффективности и безопасности вакцин у младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию анти-ФНО- α и азатиоприна. В большинстве исследований реакцию на вакцину измеряли в разном возрасте, что затрудняет интерпретацию результатов [67].

Хотя два исследования показали неадекватную реакцию на вакцинацию у некоторых детей, выводы нельзя было сделать из-за небольшого размера исследования [66]. В одном исследовании сравнивали реакцию на вакцинацию против *Haemophilus influenzae* (гемофильной палочки) типа В и столбняка у 42 детей, подвергшихся воздействию ГИБТ во внутриутробном периоде, и детей, подвергшихся воздействию других иммунодепрессантов или не получавших иммунодепрессантов. Значимых различий обнаружено не было.

Исследование эффективности вакцинации против гепатита В у детей, рожденных от матерей с ВЗК, не выявило разницы между реакцией на вакцинацию против гепатита В у 15 детей, подвергшихся воздействию анти-ФНО- α , по сравнению с 12 детьми, не подвергшимися воздействию анти-ФНО- α [69].

Исследование с участием 90 младенцев, подвергшихся воздействию анти-ФНО- α , где вакцинация против туберкулеза проводилась в среднем в возрасте 6 мес (диапазон 0,25–11 мес), выявило очень низкую частоту незначительных побочных эффектов (3,3 %). Сообщалось о восьми реакциях на противотуберкулезную вакцину, а именно о четырех фатальных диссеминированных БЦЖ-инфекциях у младенцев, подвергавшихся внутриутробному воздействию препаратом анти-ФНО- α , включая инфликсимаб, адалимумаб, и один неуточненный препарат анти-ФНО- α [70].

В заключение следует отметить, что о побочных эффектах инактивированных вакцин не сообщалось. Однако на основании имеющихся данных невозможно сделать окончательный вывод об эффективности вакцинации детей у женщин с ВЗК, подвергшихся воздействию иммунодепрессантов или ГИБТ в период внутриутробного развития. Учитывая немногочисленные сообщения о летальных исходах после вакцинации БЦЖ, недостаточно доказательств, чтобы изменить текущую рекомендацию о

том, чтобы воздерживаться от введения живых вакцин в течение первых 6–12 мес жизни или до тех пор, пока биологические препараты не перестанут обнаруживаться в крови младенцев. Два недавних исследования показали очень быстрое выведение Ведолизумаба у новорожденных, что позволяет предположить, что живые вакцины с 6-месячного возраста у детей, подвергавшихся воздействию Ведолизумаба, можно считать безопасными [56].

Применение инактивированных вакцин рекомендуется в соответствии с национальными рекомендациями [3]. Детям, подвергшимся внутриутробному воздействию биопрепаратов, следует воздержаться от введения живых аттенуированных вакцин в течение первого года жизни или до тех пор, пока биопрепарат не перестанет обнаруживаться в крови ребенка.

7. Грудное вскармливание и ВЗК

Грудное вскармливание не ассоциировано с повышением риска обострений заболевания и даже может иметь защитный эффект в отношении реактивации ЯК и БК в течение первого года после родов. В наблюдаемой нами группе лишь 53 % женщин кормили детей грудью. Причиной отказа от грудного вскармливания явились как недостаточная лактация, медицинские противопоказания, рекомендации врачей, так и нежелание самой женщины. Как уже было сказано, родовой стресс может провоцировать реактивацию заболевания, а неадекватное лечение – способствовать развитию тяжелого обострения ВЗК. В этой ситуации особую роль играет проведение соответствующей терапии с сохранением по возможности грудного вскармливания. Кроме того, по нашим данным, триггером обострения заболевания в ряде случаев может явиться и прекращение грудного вскармливания при установившейся лактации. В связи с этим этот период требует особого внимания и обязательной медикаментозной терапии ВЗК.

7.1. Безопасность препаратов для лечения ВЗК при грудном вскармливании

Грудное вскармливание важно для здоровья и развития ребенка и является предпочтительным методом кормления.

Препараты 5-АСК считаются малоопасными при грудном вскармливании, хотя сообщалось о некоторых случаях диареи у младенцев [71].

Сульфасалазин считается препаратом низкого риска при грудном вскармливании [72].

Системные ГКС обнаруживаются в очень низких концентрациях в грудном молоке. В случае применения высоких доз ГКС для матери отказ от грудного вскармливания в течение 4 ч после введения препарата должен заметно снизить дозу, получаемую

младенцем. Однако эта рекомендация необходима только в случае длительного лечения высокими дозами системных ГКС [73].

Минимальные количества метаболитов азатиоприна или 6-меркаптопурина обнаруживаются в грудном молоке [74]. Многоцентровое проспективное обсервационное исследование женщин с ВЗК и их младенцев, находящихся на грудном вскармливании, показало, что частота инфекций не отличались среди младенцев, матери которых не получали иммунодепрессанты. Данные показывают, что биологические препараты и иммунодепрессанты совместимы с грудным вскармливанием.

В грудном молоке иммуноглобулины преимущественно относятся к секреторному классу IgA; перенос иммуноглобулинов IgG происходит в минимальных количествах. Учитывая, что биологические препараты, используемые для лечения ВЗК (Инфликсимаб, Адалимумаб, Цертолизумаба пегол, Голимумаб, Устекинумаб, Ведолизумаб), представляют собой моноклональные антитела IgG1, секрета и перенос в грудное молоко должны быть минимальными [65]. Пиковая концентрация биологических препаратов в грудном молоке составляет менее 1 % от концентрации в материнской сыворотке. Это значительно ниже рекомендованных допустимых пороговых значений.

В многоцентровом проспективном обсервационном исследовании женщин с ВЗК и их младенцев риск инфицирования младенцев и достижение в течение первых 12 мес жизни были одинаковыми у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, которые подвергались воздействию биологических препаратов, и младенцев, которые не подвергались воздействию биологических препаратов [75].

Метотрексат противопоказан при грудном вскармливании, так как он частично метаболизируется до активного метаболита 7-гидроксиметотрексата, который обнаруживается в грудном молоке [76].

Нет доступных данных о применении Тофацитиниба во время грудного вскармливания у женщин с ВЗК, но производитель не запрещает грудное вскармливание. Следует прекратить прием Тофацитиниба как минимум за 18 ч до кормления.

Препараты, которые считаются препаратами с низким риском при беременности, также считаются препаратами с низким риском и при грудном вскармливании, поэтому их прием можно продолжать [3].

7.2. Грудное вскармливание и активность ВЗК

Лактация приводит к повышению уровня пролактина, гормона, который повышает выработку ФНО и теоретически может привести к повышению активности заболевания у

женщин, кормящих грудью [77]. Однако данные о влиянии грудного вскармливания на активность заболевания у женщин с ВЗК ограничены.

Одно ретроспективное исследование 105 пациенток с ВЗК выявило, грудное вскармливание снижало активность заболевания в послеродовом периоде. Но эта связь не была значимой при поправке на прекращение приема лекарств. В двух других ретроспективных исследованиях, включавших 258 и 132 пациентки с ВЗК, не было обнаружено связи между грудным вскармливанием и клинической активностью заболевания [78].

Эти исследования различаются частотой кормления грудью у пациентов с ВЗК и методологией оценки активности заболевания. Кроме того, эти исследования были ретроспективными и, следовательно, были склонны к ошибкам.

7.3. Грудное вскармливание и риск ВЗК у потомства

Некоторые исследования показали, что грудное вскармливание может снизить риск развития ВЗК у детей. Ни одно исследование не было сосредоточено конкретно на популяции высокого риска потомства пациентов с ВЗК [79].

Были обнаружены ограниченные доказательства того, что среди младенцев, находящихся на грудном вскармливании, более короткая продолжительность грудного вскармливания была связана с более высоким риском развития ВЗК. Этот метаанализ указал на отсутствие данных о продолжительности исключительно грудного вскармливания в большинстве исследований «случай–контроль». Более того, ни в одной статье не изучалось влияние количества грудного молока на детей, находящихся на смешанном вскармливании [80].

Таким образом, имеющихся в настоящее время данных о взаимосвязи между грудным вскармливанием и развитием ВЗК недостаточно для разработки конкретных рекомендаций.

8. Аспекты психологического консультирования пациентов с ВЗК во время беременности и грудного вскармливания

Беременность – очень чувствительный период в психической жизни женщины. Само состояние беременности вносит серьезные изменения в образ жизни любой женщины, ее восприятие мира и самой себя в этом мире. Несмотря на планирование беременности, продолжая работать, общаться, решать многочисленные жизненные проблемы, женщина сталкивается с острым и хроническим стрессом. Учитывая, что в современном мире зачатие, вынашивание ребенка и роды происходят в условиях

психосоциального стресса, большое значение в литературе приобретает термин «адаптация к беременности» [85].

Пациентки с ВЗК чаще сталкиваются со стрессовыми ситуациями, в том числе связанными с заболеванием. На этапе планирования беременности женщины с ЯК и БК могут столкнуться с обострением заболевания, готовности к зачатию, вопросами продолжения приема препаратов и многими другими. В связи с этим у женщин с ВЗК наблюдается повышенный уровень тревоги, алекситимии. Наличие хронического заболевания, необходимость постоянного медицинского наблюдения, непрерывного приема лекарственной терапии могут приводить к депрессии беременных. По данным метаанализа от 2023 г., депрессия во время беременности повышает риск возникновения послеродовой депрессии (ПРД) [86]. Плохая социальная поддержка или ее отсутствие также являются предпосылками к ПРД [87].

Женщины с ВЗК, безусловно, составляют группу риска осложненной беременности и требуют тщательного наблюдения акушера-гинеколога, гастроэнтеролога, колопроктолога, клинического психолога.

В разработке схем ведения пациенток с ВЗК необходимо учитывать качество жизни, психическое состояние женщин, в связи с чем неотъемлемой частью является психологическое консультирование беременных с ЯК и БК как при планировании, так и во время беременности, и в послеродовом периоде. Таким образом, важным является не только назначение адекватной противовоспалительной терапии ВЗК, но социальной адаптации и психологической поддержки данных пациентов.

Заключение

У большинства женщин с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) беременность протекает нормально и заканчивается рождением здорового ребенка. Исследования показали, что примерно у 80 % пациенток зачатие происходит в период ремиссии заболевания. В таких случаях ремиссия заболевания, как правило, сохраняется на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде. Однако активное заболевание представляет риск для нормального протекания беременности и иногда может привести к госпитализации пациентки. Кроме того, у небольшого числа женщин во время беременности может произойти манифестация ВЗК, что также требует госпитализации.

Несмотря на достижения в области медикаментозной терапии ВЗК, беременные пациентки по-прежнему имеют повышенный риск неблагоприятных исходов беременности, включая кесарево сечение, гестационный диабет, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, мертворождение и низкую массу новорожденного для данного гестационного возраста. Однако многие неблагоприятные исходы, по-видимому, связаны с активностью ВЗК, а не с генно-инженерными биологическими препаратами или терапией тиопуринами, использование которых считается безопасным во время беременности. Для выявления специфических для ВЗК предикторов осложнений беременности необходимы дополнительные крупные проспективные исследования. Валидированные прогностические модели, позволяющие стратифицировать отдельных пациенток с ВЗК по риску обострения ВЗК и неблагоприятного исхода беременности до зачатия, значительно облегчат пренатальное консультирование в этой популяции.

Для того чтобы свести к минимуму риск госпитализации пациенток с ВЗК в стационар, гастроэнтерологи обязательно должны консультировать пациенток, планирующих беременность, обсуждать потенциальные риски обострения ВЗК в период беременности, регулярность посещения врача и важность соблюдения установленного плана лечения. Также следует обсудить важность не только регулярного акушерского, но и гастроэнтерологического мониторинга (обычно в каждом триместре).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шельгин, Ю. А., Ивашкин, В. Т., Белоусова, Е. А., Решетов, И. В., Маев, И. В., Ачкасов, С. И. и др. Клинические рекомендации: Язвенный колит (K51), взрослые. Колопроктология. 2023;22(1):10-44. – doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44.
2. Ивашкин, В. Т., Шельгин, Ю. А., Абдулганиева, Д. И., Абдулхаков, Р. А., Алексеева, О. П., Алексеенко, С. А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). Колопроктология. 2020;19(2):8-38. – doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-3.
3. Torres, J., Chaparro, M., Julsgaard, M., Katsanos, K., Zelinkova, Z., Agrawal, M. et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023;17(1):1-27. – doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac115.
4. Успенская, Ю. Б. Воспалительные заболевания кишечника и беременность: научно-практическая монография. – М. : Прима Принт, 2015. – 40 с.
5. Успенская, Ю. Б. Воспалительные заболевания кишечника у женщин репродуктивного возраста: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007.
6. Roseira, J., Magro, F., Fernandes, S. et al. Sexual quality of life in inflammatory bowel disease: a multicenter, national-level study. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26:746–55. – doi:10.1093/ibd/izz185.
7. Ghosh, S., Mitchell, R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations [EFCCA] patient survey. *J Crohns Colitis*. 2007;1:10–20. – doi:10.1016/j.crohns.2007.06.005.
8. Blackburn, W. D., Alarcón, G. S. Impotence in three rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 1989;32:1341–2. – doi:10.1002/anr.1780321029.
9. Reland, A., Jewell, D. P. Sulfasalazine-induced impotence: a beneficial resolution with olsalazine? // *J Clin Gastroenterol*. 1989; 11:711.
10. FSRH Guideline Sexual and Reproductive Health for Individuals with Inflammatory Bowel Disease. 2016.
11. Orholm, M., Munkholm, P., Langholz E. et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 1991;324:84–8. – doi:10.1056/nejm199101103240203.
12. Joossens, M., Van Steen, K., Branche, J. et al. Familial aggregation and antimicrobial response dose-dependently affect the risk for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:58–67. – doi:10.1002/ibd.20985.

13. Laharie, D., Debeugny, S., Peeters, M. et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology* 2001;120:816–9. – doi:10.1053/gast.2001.22574.
14. Bischoff, S., Escher, J., Hébuterne, X., Kłęk, S., Krznaric, Z., Schneider, S. et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical nutrition*. 2020;39(3):632–653. – doi.org/10.1016/j.clnu.2019.11.002.
15. Bengtson, M. B., Aamodt, G., Mahadevan, U. et al. Inadequate gestational weight gain, the hidden link between maternal IBD and adverse pregnancy outcomes: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1225–33. – doi:10.1097/mib.0000000000001123.
16. Bengtson, M. B., Martin, C. F., Aamodt, G. et al. Inadequate gestational weight gain predicts adverse pregnancy outcomes in mothers with inflammatory bowel disease: results from a prospective US pregnancy cohort. *Dig Dis Sci*. 2017;62:2063–9. – doi:10.1007/s10620-017-4547-5.
17. 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. *Gastroenterology*. 2019;156:1508–24. – doi:10.1053/j.gastro.2018.12.022.
18. 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*. 2013;38:460–6. – doi:10.1111/apt.12417.
19. Tavernier, N., Fumery, M., Peyrin-Biroulet, L. et al. Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:847–53. – doi:10.1111/apt.12478.
20. Abdul Sultan, A., West, J., Ban, L., Humes, D., Tata, L. J., Fleming, K. M. et al. Adverse Pregnancy Outcomes Among Women with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study from England. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jul;22(7):1621-30.
21. 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*. 2015;42:855–66. – doi:10.1111/apt.13354.
22. Ananthakrishnan, A. N., Martin, C., Kane, S. et al. Paternal disease activity is associated with difficulty in conception among men with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:203–4. – doi:10.1016/j.cgh.2018.04.001.
23. Banerjee, A., Scarpa, M., Pathak, S. et al. Inflammatory bowel disease therapies adversely affect fertility in men: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Metab*

- Immune Disord Drug Targets. 2019;19:959–74. – doi:10.2174/1871530319666190313112110.
24. Simsek, M., Lambalk, C. B., Wilschut, J. A. et al. The associations of thiopurines with male fertility and paternally exposed offspring: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2018;24:192–206. – doi:10.1093/humupd/dmx034.
 25. Ley, D., Jones, J., Parrish, J. et al. Methotrexate reduces DNA integrity in sperm from men with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2018;154:2064–7.e3. – doi:10.1053/j.gastro.2018.02.025.
 26. Grosen, A., Bellaguarda, E., Nersting, J. et al. Low-dose methotrexate therapy does not affect semen parameters and sperm DNA. *Inflamm Bowel Dis*. 2021. – doi:10.1093/ibd/izab205.
 27. Lee, S., Crowe, M., Seow, C. H. et al. The impact of surgical therapies for inflammatory bowel disease on female fertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7:CD012711. – doi:10.1002/14651858.CD012711.pub2.
 28. Rajaratnam, S. G., Eglinton, T. W., Hider, P. et al. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis*. 2011; 26:1365–74. – doi:10.1007/s00384-011-1274-9.
 29. Johnson, P., Richard, C., Ravid, A. et al. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1119–26. – doi:10.1007/s10350-004-0570-7.
 30. Pachler, F. R., Bisgaard, T., Mark-Christensen, A. et al. Impact on fertility after failure of restorative proctocolectomy in men and women with ulcerative colitis: a 17-year cohort study. *Dis Colon Rectum*. 2020; 63:816–22. – doi:10.1097/DCR.0000000000001640.
 31. Oza, S. S., Pabby, V., Dodge, L. E. et al. Factors associated with the success of in vitro fertilization in women with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2016; 61:2381–8. – doi:10.1007/s10620-016-4076-7.
 32. Nørgård, B. M., Larsen, P. V., Fedder, J. et al. Live birth and adverse birth outcomes in women with ulcerative colitis and Crohn’s disease receiving assisted reproduction: a 20-year nationwide cohort study. *Gut*. 2016; 65:767–76. – doi:10.1136/gutjnl-2015-311246.
 33. Pachler, F. R., Toft, G., Bisgaard, T. et al. Use and success of in vitro fertilisation following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. A nationwide 17-year cohort study. *J Crohns Colitis*. 2019; 13:1283–6. – doi:10.1093/ecco-jcc/jjz055.

34. Vigod, S. N., Kurdyak, P., Brown, H. K. et al. Inflammatory bowel disease and new-onset psychiatric disorders in pregnancy and post partum: a population-based cohort study. *Gut*. 2019; 68:1597–605. – doi:10.1136/gutjnl-2018-317610.
35. Tandon, P., Leung, K., Yusuf, A. et al. Noninvasive methods for assessing inflammatory bowel disease activity in pregnancy: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53:574–81. – doi:10.1097/MCG.0000000000001244.
36. Klajnbard, A., Szecsi, P. B., Colov, N. P. et al. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48:237–48. – doi:10.1515/CCLM.2010.033.
37. Uspenskaya, Y. B., Belogubova, S. J. Diagnostic possibilities of fecal calprotectin application in patients with inflammatory bowel diseases during pregnancy (literature review and clinical observations). *Koloproktologia*. 2018;(2):95-101. – doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-2-95-101. (In Russ.)
38. Ludvigsson, J. F., Lebwohl, B., Ekbom, A. et al. Outcomes of pregnancies for women undergoing endoscopy while they were pregnant: a nationwide cohort study. *Gastroenterology*. 2017;152:554–63 e559. – doi:10.1053/j.gastro.2016.10.016.
39. Bates, S. M., Rajasekhar, A., Middeldorp, S. et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. 2018;2:3317–59. – doi:10.1182/bloodadvances.2018024802.
40. Hansen, A. T., Erichsen, R., Horváth-Puhó, E. et al. Inflammatory bowel disease and venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period. *J Thromb Haemost*. 2017;15:702–8. – doi:10.1111/jth.13638.
41. Kim, Y. H., Pfaller, B., Marson, A. et al. The risk of venous thromboembolism in women with inflammatory bowel disease during pregnancy and the postpartum period: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019;98:17309. – doi:10.1097/MD.00000000000017309.
42. Killeen, S., Gunn, J., Hartley, J. Surgical management of complicated and medically refractory inflammatory bowel disease during pregnancy. *Colorectal Dis*. 2017;19:123–38. – doi:10.1111/codi.13413.
43. Germain, A., Chateau, T., Beyer-Berjot, L. et al. Surgery for Crohn's disease during pregnancy: A nationwide survey. *United Eur Gastroenterol J*. 2020;8:736–40. – doi:10.1177/2050640620921060.

44. Rasmussen, A. S., Christiansen, C. F., Ulrichsen, S. P. et al. Non-obstetric abdominal surgery during pregnancy and birth outcomes: a Danish registry-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99:469–76. – doi:10.1111/aogs.13775.
45. Cornish, J., Tan, E., Teare, J. et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut.* 2007;56:830–7. – doi:10.1136/gut.2006.108324.
46. Gionchetti, P., Dignass, A., Danese, S. et al. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease 2016. Part 2: surgical management and special situations. *J Crohns Colitis.* 2017; 11:135–49. – doi:10.1093/ecco-jcc/jjw169.
47. Серова, В. Н., Сухих, Г. Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. – ГЭОТАР-Медиа. 2014;4:1024.
48. Sheehy, O., Santos, F., Ferreira, E. et al. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. *Curr Drug Saf.* 2015;10:170–9. – doi:10.2174/157488631002150515124548.
49. Medication Guidelines For Obstetrics and Gynaecology. Antimicrobial safety In Pregnancy and Lactation. HSE Clinical Programme in Obstetrics and Gynaecology. 2017; 2(1):10-69.
50. Yefet, E., Schwartz, N., Chazan, B. et al. The safety of quinolones and fluoroquinolones in pregnancy: a meta-analysis. *BJOG.* 2018; 125:1069–76. – doi:10.1111/1471-0528.15119.
51. Hviid, A, Molgaard-Nielsen, D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ* 2011; 183:796–804. – doi:10.1503/cmaj.101063.
52. Homar, V, Grosek, S, Battelino, T. High-dose methylprednisolone in a pregnant woman with Crohn’s disease and adrenal suppression in her newborn. *Neonatology* 2008;94:306–9. – doi:10.1159/000151652.
53. Odufalu, F. D., Long, M., Lin, K. et al. Exposure to corticosteroids in pregnancy is associated with adverse perinatal outcomes among infants of mothers with inflammatory bowel disease: results from the PIANO registry. *Gut.* 2022;71(9):1766–1772. – doi:10.1136/gutjnl-2021-325317.
54. Cleary, B. J., Kallen, B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85:647–54. – doi:10.1002/bdra.20583
55. Hutson, J. R., Matlow, J. N., Moretti, M. E., Koren, G. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2013 Jan;33(1):1-8. – doi: 10.3109/01443615.2012.716106.

56. Flanagan, E. et al. Maternal thiopurine metabolism during pregnancy in inflammatory bowel disease and clearance of thiopurine metabolites and outcomes in exposed neonates. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2021;53(7):810-820.
57. Kozłowski, R. D., Steinbrunner, J. V., MacKenzie, A. H. et al. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med*. 1990; 88:589–92. – doi:10.1016/0002-9343[90]90522-f.
58. Julsgaard, M., Christensen, L. A., Gibson, P. R. et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology*. 2016;151:110–9. – doi:10.1053/j.gastro.2016.04.002
59. Mahadevan, U., Vermeire, S., Lasch, K. et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45:941–50. – doi:10.1111/apt.13960.
60. Wils, P., Seksik, P., Stefanescu, C. et al. Safety of ustekinumab or vedolizumab in pregnant inflammatory bowel disease patients: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53:460–70. – doi:10.1111/apt.16192.
61. Mahadevan, U. et al. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Apr;220(4):308-323. – doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.027.
62. Julsgaard, M., Nørgaard, M., Hvas, C. L. et al. Self-reported adherence to medical treatment, breastfeeding behaviour, and disease activity during the postpartum period in women with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49:958–66. – doi:10.3109/00365521.2014.920913.
63. Yu, A., Friedman, S., Ananthakrishnan, A. N. Incidence and predictors of flares in the postpartum year among women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26:1926–32. – doi:10.1093/ibd/izz313.
64. Malhi, G., Tandon, P., Perlmutter, J. W. et al. Risk factors for postpartum disease activity in women with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2021. – doi:10.1093/ibd/izab206.
65. 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*. 2018;155:696–704. – doi:10.1053/j.gastro.2018.05.040.

66. de Lima, A., Zelinkova, Z., van der Ent, C. et al. Tailored anti-TNF therapy during pregnancy in patients with IBD: maternal and fetal safety. *Gut*. 2016;65:1261–8. – doi:10.1136/gutjnl-2015-309321.
67. Duricova, D., Dvorakova, E., Hradsky, O. et al. Safety of anti-TNF-alpha therapy during pregnancy on long-term outcome of exposed children: a controlled, multicenter observation. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:789–96. – doi:10.1093/ibd/izy294.
68. Beaulieu, D. B., Ananthakrishnan, A. N., Martin, C. et al. Use of biologic therapy by pregnant women with inflammatory bowel disease does not affect infant response to vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:99–105. – doi:10.1016/j.cgh.2017.08.041.
69. Wieringa, J. W., van Beek, R. H. T., Rövekamp, L. W. et al. Response to vaccination in infants exposed to antitumor necrosis factor alpha In Utero. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40:912–6. – doi:10.1097/inf.0000000000003271.
70. Goulden, B., Chua, N., Parker, E. et al. A systematic review of live vaccine outcomes in infants exposed to biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in utero. *Rheumatology*. 2022. – doi:10.1093/rheumatology/keac141.
71. Nelis, G. F. Diarrhoea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk. *Lancet*. 1989;1:383. – doi:10.1016/s0140-6736[89]91754-6.
72. Esbjörner, E., Järnerot, G., Wranne, L. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. *Acta Paediatr Scand*. 1987;76:137–42. – doi:10.1111/j.1651-2227.1987.tb10430.x.
73. Ost, L., Wettrell, G., Björkhem, I. et al. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr*. 1985;106:1008–11. – doi:10.1016/s0022-3476[85]80259-6.
74. Christensen, L. A., Dahlerup, J. F., Nielsen, M. J. et al. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1209–13. – doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03843.x.
75. Julsgaard, M., Baumgart, D. C., Baunwall, S. M. et al. Vedolizumab clearance in neonates, susceptibility to infections and developmental milestones: a prospective multicentre population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54:1320–9. – doi:10.1111/apt.16593.
76. Johns, D. G., Rutherford, L. D., Leighton, P. C. et al. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol*. 1972;112:978–80. – doi:10.1016/0002-9378[72]90824-1.

77. Tang, C., Li, Y., Lin, X. et al. Prolactin increases tumor necrosis factor alpha expression in peripheral CD14 monocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Cell Immunol.* 2014;290:164–8. – doi:10.1016/j.cellimm.2014.06.005.
78. Mañosa, M., Navarro-Llavat, M., Marín, L. et al. Fecundity, pregnancy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:427–32. – doi:10.3109/00365521.2013.772229.
79. Baron, S., Turck, D., Leplat, C. et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut.* 2005;54:357–63. – doi:10.1136/gut.2004.054353.
80. Güngör, D., Nadaud, P., Dreibelbis, C. et al. Infant milk-feeding practices and diagnosed celiac disease and inflammatory bowel disease in offspring: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2019;109:838s–51s. – doi:10.1093/ajcn/nqy371.
81. Nader D Daoud, Hassan Ghaz et al. Oral Contraceptive Pills Are an Effective Method of Preventing Pregnancy in Women With Crohn's Disease, *Crohn's & Colitis* 360, Volume 4, Issue 1, 01.2022, otab078. – doi.org/10.1093/crocol/otab078.
82. Zapata, L. B., Paulen, M. E., Cansino, C. et al. Contraceptive use among women with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Contraception* 2010; 82:72–85. – doi:[10.1016/j.contraception.2010.02.012](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.02.012).
83. Chaparro, M., Kunovský, L., Aguas, M. et al. Surgery due to inflammatory bowel disease during pregnancy: mothers and offspring outcomes from an ECCO CONFER Multicentre Case Series [Scar Study]. *J Crohns Colitis* 2022. – doi:10.1093/ecco-jcc/jjac050.
84. Nassan, F. L., Coull, B. A., Skakkebaek, N. E. et al. A crossover-crossback prospective study of dibutyl-phthalate exposure from mesalamine medications and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Environ Int* 2016; 95:120–30. – doi:10.1016/j.envint.2016.08.006.
85. Ветчанина, Е. Г. Психологические состояния беременных женщин в условиях острого и хронического стресса и особенности их психокоррекции: автореф. дис. ... канд. психол. наук. – М., 2003. – 24 с.
86. Liu, X, Wang, S, Wang, G. Prevalence and Risk Factors of Postpartum Depression in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Nurs.* 2022 Oct;31(19-20):2665-2677. – doi: 10.1111/jocn.16121. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34750904.
87. Ghaedrahmati, M., Kazemi, A., Kheirabadi, G., Ebrahimi, A., Bahrami, M. Postpartum depression risk factors: A narrative review. *J Educ Health Promot.* 2017 Aug 9;6:60. – doi: 10.4103/jehp.jehp_9_16. PMID: 28852652.
88. Клинические рекомендации. Преэклампсия, эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде 2021 г.

89. ACOG. Hypertension in pregnancy. Task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122–1131. DOI: 10.1097/01.aog.0000437382.03963.88.