



ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Парфенов А. И.

ГУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

*Парфенов Асфольд Иванович
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86
Тел.: 8 (495) 304-30-78
E-mail: gastroenter@rambler.ru*

РЕЗЮМЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) у беременных женщин по своим характеристикам не отличаются от общего населения, если они не переносили операций на тазовых органах. Женщины с первой беременностью, независимо от активности ВЗК, имеют повышенный риск неблагоприятной беременности и высокий риск родов. Большинство методов лечения являются совместимыми с беременностью и кормлением грудью. Женщинам, страдающим ВЗК, следует обсудить свои планы относительно беременности с врачом предварительно, с тем чтобы знать возможные опасности. Каждая больная ВЗК в период беременности должна наблюдаться гастроэнтерологом, акушером и педиатром, чтобы гарантировать покой матери и ребенка.

SUMMARY

Inflammatory bowel disease (IBD) in pregnant women in their characteristics do not differ from general population, unless they had operations on the pelvic organs. Women with a first pregnancy, regardless of the activity of IBD have an increased risk of adverse pregnancy and high risk births. Most treatment methods are compatible with pregnancy and breastfeeding. Women affected by IBD should discuss their plans for pregnancy with the doctor first in order to know the possible dangers. Every patient in the IBD during pregnancy must be observed by a gastroenterologist, accoucheur and pediatrician to ensure peace of mother and child.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) встречаются в любом возрасте, но пик заболеваемости приходится на второе и третье десятилетия, т. е. совпадает с максимальной способностью к деторождению. Риск развития болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК) у потомков больных ВЗК в 13 раз выше по сравнению с общей популяцией [1]. У человека, один из родителей которого болен БК или ЯК, риск заболеть ВЗК повышается соответственно до 5 и 1,6%. Если же оба родителя страдают ВЗК, то этот риск достигает 35% [2]. Поэтому свыше 80% больных после установления диагноза ВЗК опасаются иметь потомство [3]. Своевременно выполненная колэктомия с формированием ректального мешка может быть методом выбора для сохранения

детородной функции, но большинство женщин категорически отказываются от оперативного лечения.

Опасности, связанные с риском наследования и рецидивом ВЗК в период беременности и у потомства, могут сказываться на лечении заболевания во время беременности и кормления грудью. Поэтому беременные женщины, страдающие ВЗК, нуждаются в наблюдении гастроэнтеролога, гинеколога, акушера и педиатра.

Таким образом, наиболее актуальное значение имеют следующие социально значимые направления исследования этой проблемы: 1) влияние ВЗК на способность к деторождению, беременность и развитие ребенка; 2) влияние беременности на дальнейшее течение ВЗК у больной женщины; 3) влияние

противовоспалительной терапии на ребенка; 4) влияние диагностических процедур на беременность.

1. ВЛИЯНИЕ ВЗК НА БЕРЕМЕННОСТЬ И РЕБЕНКА

Еще в 1980-х гг. О. Н. Nielsen и соавт. и М. Morales и соавт. при ретроспективном исследовании установили, что беременность у женщин еще до заболевания ВЗК отличалась более высокой частотой эмбриональных нарушений [4] и преждевременных родов [5]. Беременность у больных ВЗК чаще заканчивалась преждевременными родами, рождением ребенка с низким весом или с врожденными аномалиями [6; 7]. У новорожденных доказан повышенный риск укорочения конечностей (OR = 6.2; 95% CI: 2,9–13,1), атрезии мочевых путей (OR = 3.3; 95% CI: 1,1–9,5) и множественных врожденных уродств (OR = 2,6; 95% CI: 1,3–5,4) [8; 9]. Несколько другие данные приводят U. Mahadevan и соавт. Изучив когорту женщин с ВЗК ($n = 461$) в сравнении с контролем ($n = 495$), авторы установили, что женщины с ВЗК с большей вероятностью имели самопроизвольный аборт (OR = 1,65; 95% CI: 1,09–2,48) и неблагоприятные результаты беременности (мертвый ребенок, рождение прежде срока, низкий вес младенца (OR = 1,54; 95% CI: 1,00–2,38). В то же время они не выявили различий в частоте врожденных уродств между контролем и пациентами с ВЗК как в целом, так и в группах с ЯК и БК [10]. Риск преждевременных родов отчетливо увеличивается лишь при тяжелом течении болезни (OR = 3,4 (95% CI: 1,1–10,6) [11; 12]. Значительно возрастает у женщин с тяжелым течением ВЗК и частота бесплодия [13].

У больных ЯК, перенесших колэктомия с формированием ректального мешка, частота бесплодия колеблется в пределах 26–48% по сравнению с 12–15% неоперированных больных [14]. К тому же после обширной резекции ободочной кишки, удаления прямой кишки и создания ректального мешка образуются массивные спайки в малом тазу, способствующие трубному бесплодию [15] и сексуальной дисфункции [16]. Большинство женщин с ВЗК испытывают снижение либидо и боли (по сравнению с 40% женщин в общей популяции) [14; 17]. Причина бесплодия может быть связана и с повышением соотношения Th1/Th²-цитокинов, свойственным ВЗК [18]. Защита плода от материнской иммунной агрессии коррелируется у здоровых женщин с изменением профиля Th² цитокинов [19]. Этим объясняется снижение способности к беременности у женщин с ВЗК и ее повышение под влиянием антицитокиновой терапии [20]. Причину улучшения детородной функции авторы объясняют изменением баланса Th1/Th² под влиянием анти-ФНО агентов.

2. ВЛИЯНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА ВЗК

В 1980-х гг. считали, что беременные женщины, страдающие БК или ЯК, подвержены риску рецидива в течение года с той же вероятностью,

что и небеременные женщины (34 и 32% соответственно) [21; 22]. Позднее появились сообщения, показывающие, что женщины в период беременности реже подвержены рецидивам ВЗК и других аутоиммунных заболеваний [23; 24]. Эта тенденция продолжается и в последующие 3 года после родов [25]. Физиологические объяснения этого явления объясняются тем, что аллоантигены HLA класса II матери и отца не равны у плода и вызывают защитный ответ иммунной системы. Некоторые авторы связывают снижение активности болезни в течение беременности с прекращением курения табака [26; 27].

Влияние способов родов. Считается, что обычные роды у пациенток с БК перинальной области не ведут к ее обострению [28]. Есть также данные, что обычные роды представляют риск для тех, у кого сформирован илеоанальный мешочек [29]. Поэтому в этих случаях предпочтение отдается кесареву сечению.

Послеродовой период. В послеродовом периоде рецидивы ВЗК обычно связывают с прекращением лечения на период кормления грудью [30], возобновлением курения [27] и гормональными изменениями [31]. Тем не менее если больные, получают необходимую поддерживающую терапию, то послеродовой период не представляет для них особого риска для рецидива болезни по сравнению со всем населением [32].

Кормление грудью. Хотя кормление грудью обеспечивает новорожденному идеальное питание и формирование иммунитета, тем не менее опасность передачи лекарств через грудное молоко младенцу служит основной причиной отказа от кормления грудью или отказа от лечения. Кормление грудью может оказывать влияние на активность ВЗК матери, как это наблюдается при других аутоиммунных заболеваниях [33]. Одна гипотеза предполагает роль пролактина, который увеличен в период кормления грудью и обладает свойством повышать активность провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α [34]. Но имеются и подтверждения защитной роли кормления грудью. Риск обострения ВЗК после родов у женщин, кормивших грудью своих детей, был ниже по сравнению с теми, кто не кормил, OR = 0,58 (95% CI: 0,24–1,43) [35]. Поэтому влияние этого фактора на рецидива ВЗК, так же как и на развития ВЗК у ребенка, остается неизвестным.

3. ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА РЕБЕНКА

Проблема лечения ВЗК в период беременности вызывает беспокойство у женщин, и многие из них готовы прекратить лечение, если оно может оказать неблагоприятное влияние на ребенка.

КАТЕГОРИИ ЛЕКАРСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ПО КЛАССИФИКАЦИИ FDA США	
Категории	Характеристика
A	Возможный вред плоду незначительный Доказано контролируруемыми экспериментальными исследованиями на животных и клиническими наблюдениями у женщин
B	A. Контролируемые экспериментальные исследования на животных не обнаруживают риска для плода, но отсутствуют контролируемые клинические исследования у женщин B. Исследования, проведенные на животных, обнаруживают побочные эффекты, но они не подтверждаются контролируемыми исследованиями у женщин в первом триместре
C	A. Исследования, проведенные на животных, обнаруживают побочные эффекты, но контролируемые исследования у женщин не проводились B. Исследования у животных и людей не проводились, но потенциальная польза превышает риск
D	Доказан 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

Поэтому необходима хорошая связь между пациентом, гастроэнтерологом, акушером и педиатром. Она важна для обеспечения нормального течения беременности и нормального развития плода.

Сейчас уже хорошо известно, что лечение ВЗК во время беременности и кормления грудью менее рискованно, нежели естественное течение болезни. Исключение составляет метотрексат, который является абсолютно противопоказанным. Комитетом по применению лекарственных препаратов США (FDA) предложена классификация лекарств при использовании в период беременности. Все лекарственные средства подразделены на 5 категорий в зависимости от возможного вреда, наносимого плоду. Характеристика категорий представлена в *таблице*.

АМИНОСАЛИЦИЛАТЫ

Препараты аминсалициловой кислоты имеет низкий риск для использования в период беременности и входят в категорию В (сульфасалазин, месалазин и балсалазин), за исключением олсалазина, который является препаратом категории С.

Сульфасалазин. Препарат ухудшает усвоение фолатов. Рекомендуется одновременно назначать не менее 2 мг фолиевой кислоты ежедневно в преднатальный период и весь период беременности. Для ребенка в период кормления грудью сульфасалазин не опасен из-за незначительного уровня поступления его в грудное молоко. Редко у младенцев возможна диарея, ассоциированная с препаратом [36].

КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Кортикостероиды входят в категорию С и могут применяться в первый триместр беременности с предосторожностями вследствие опасности расщелин губы и неба у новорожденных с OR = 3,35 (95% CI: 1,97–5,69) [37] и риском, хотя и низким, тяжелых уродств (OR = 1,45; 95% CI: 0,80–2,60). В контролируемых исследованиях отмечены увеличение

частоты основных аномалий в 2,5 раза [38] и случаи надпочечниковой недостаточности у новорожденных, матери которых получали преднизон внутрь по 32 мг и клизмы с гидрокортизоном по 100 мг ежедневно [39]. У некоторых развивался в дальнейшем гестационный диабет.

Таким образом, использование кортикостероидов представляет маленький риск для развивающегося младенца, и мать должна быть информирована об опасности этой терапии. Появились единичные сообщения о безопасности будезонида [40] при БК.

ИММУНОСУПРЕССОРЫ

Метотрексат. Метотрексат относится к препаратам категории беременности X и не должен использоваться в лечении женщин во время беременности. Его тератогенность объясняется антагонизмом к фолиевой кислоте, которую обязательно назначают беременным женщинам в течение всего периода органогенеза. Для так называемого эмбрионального синдрома аминоптерина/метотрексата характерны множественные врожденные аномалии, эмбриопатии, внутриматочное замедление роста, уменьшение костной массы, супраорбитальная гипоплазия, недоразвитие ушных раковин, умственная отсталость и др. Применение метотрексата во второй и третий триместры может вызывать смерть плода [41]. Следует подчеркнуть, что препарат может сохраняться в тканях долгое время. Поэтому беременности должно предшествовать по крайней мере 6 месяцев после отмены метотрексата.

Метотрексат как цитостатический препарат, нарушающий клеточный метаболизм, противопоказан и в период в кормления грудью.

Азатиоприн/6-меркаптопурин. 6-меркаптопурин (6МП) и его аналог имуран (азатиоприн — АЗА) относятся к препаратам категории D при беременности. Они широко используются при лечении ВЗК, других аутоиммунных заболеваний и после трансплантации органов. 6МП и АЗА являются

тератогенными по данным изучения на животных: увеличивают частоту небных расщелин, открытого глаза, скелетных и мочеполовых аномалий, замеченных в опытах на мышах и крысах [42]. У людей передача АЗА может произойти трансплацентарно и трансамниотично [43]. Печень плода в период раннего эмбрионального развития испытывает дефицит фосфоорилаз, которая требуется для метаболизма АЗА и 6МП, что может сказаться на плоде в период органогенеза. Сравнение женщин, получавших АЗА или 6МП, с общим населением установило у них высокий риск врожденных уродств: OR = 6,7 (95% CI: 1,4–32,4) [44]. Имеются исследования, подтверждающие высокую вероятность преждевременных родов [45], тройной увеличенный риск появления желудочковых и предсердных дефектов перегородки (OR = 3,18; 95% CI: 1,45–6,04) [46].

Кормление грудью теперь считают совместимым с использованием АЗА, так как ребенок мало подвержен воздействию препарата. Данные ограничены маленькими исследованиями. Moretti и др. сообщили, что две из четырех женщин, кормящих грудью на АЗА, не имели никаких осложнений [47]. Уровни метаболита препарата незначительны или не обнаруживались у кормящихся грудью младенцев [48].

Таким образом, лечение АЗА и 6МП не является абсолютным противопоказанием для кормления грудью. Учитывая риск и выгоду от кормления грудью, кормящим матерям советуют ждать 4 часа после сна, прежде чем приступить к кормлению.

Циклоспорин (ЦС). Препарат относится к категории С. Метаанализ результатов беременности у 410 женщин после терапии ЦС не выявил увеличения числа уродств по сравнению с общим населением [49]. Имеются сообщения, демонстрирующие эффективность циклоспорина при ЯК, позволившего благополучно завершить беременность [50; 51]. ЦС также эффективен для лечения больных, перенесших колэктомия в период беременности, а также больных с фульминантной формой ЯК, рефрактерного к кортикостероидам [52]. ЦС экстрагируется в грудное молоко в высоких концентрациях и противопоказан при кормлении грудью, если у матери развивается нейтропения.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Инфликсимаб (ИНФ). ИНФ — химерные анти-ФНО моноклональные IGG1 антитела, используемые при лечении ВЗК. ИНФ — препарат категории В при беременности. Он не проникает через плаценту в первый триместр, т.е. в течение критического периода органогенеза, и обнаруживается в плоде во второй и третий триместры [53] и спустя 6 месяцев после рождения [54]. ИНФ — препарат низкого риска в течение всего периода беременности. Не было обнаружено различий в частоте осложнений у новорожденных между теми, матери которых получали ИНФ (6,9%), и теми, кто его не получал (10%) [55]. ИНФ не был обнаружен в грудном молоке [56].

Эффект влияния ИНФ на иммунную систему младенца неизвестен. У взрослых механизм антицитокиновой терапии осуществляется через фолликулярные стволовые клетки, предполагается, что тот же самый эффект происходит и у новорожденных [57].

Адалимумаб (АД). АД — препарат категории В, применяется в терапии БК, в том числе и в период беременности. Не обнаружено различий в частоте преждевременных родов, мертворожденных и врожденных уродств у пациенток с БК, получавших адалимумаб, по сравнению с общим населением [58; 59].

ИНФ и АД можно применять в первый и второй триместры. В период ремиссии последнюю дозу ИНФ назначают в пределах 30 недель беременности и затем немедленно после родов [32]. Последнюю дозу АД назначают приблизительно через 32 недели беременности и затем немедленно после родов. В случае рецидива ВЗК в период беременности возрастает риск неблагоприятных родов для матери. Риск увеличивается и при нарастании антител к ИНФ и АД. В этом случае очередную дозу ИНФ следует отсрочить на 2–4 недели. Если же в этот период развивается рецидив ВЗК, то или продолжают анти-ФНО терапию, или назначают стероиды вплоть до родов.

Цертолизумаб Пегол (ЦЗП). ЦЗП — пегилированный Fab-фрагмент гуманизированного анти-ФНО-альфа — моноклонального антитела, которое является эффективным в лечении БК [60]. В отличие от ИНФ и АД Цертолизумаб Пегол активно не транспортируется через плаценту. У десяти пациенток с БК, получавших ЦЗП в течение всей беременности, обнаружена высокая концентрация препарата в сыворотке крови матери и низкая в пуповинной крови младенцев в день рождения [61]. Это, вероятно, связано с тем, что Fab-фрагменты в небольшом количестве могут пересечь плаценту пассивно. Поэтому необходимы дальнейшие исследования по установлению их безопасности для плода.

АНТИБИОТИКИ

Метронидазол — препарат категории В, имеет низкий риск неблагоприятного влияния на течение беременности. Использование в преднатальном периоде не ведет к врожденным дефектам, что доказано двумя метаисследованиями [62; 63], двумя ретроспективными когортными исследованиями [64; 65] и контролируемым изучением 228 женщин, получавших метронидазол в течение всей беременности [66]. Анализ контрольных случаев, основанных на наблюдении младенцев, матери которых получали метронидазол в первый триместр беременности, показал несколько более высокую частоту заячьей губы, расщелины неба и низкий тератогенный риск [67].

Метронидазол переходит в грудное молоко. Поэтому Американская академия педиатрии рекомендует отказываться в кормлении грудью в течение 12–24 часов, если препарат дается один раз [68]. Долговременного использования метронидазола нужно избегать вследствие потенциальных токсических эффектов.

Квинолоны. Ципрофлоксацин, левофлоксацин и норфлоксацин относятся к категории С. Квинолоны могут повреждать суставы, т. к. имеют высокий тропизм к тканям кости и хряща, что приводит к заболеваниям суставов у детей [69]. Однако исследования влияния их на плод не показали увеличенного риска в отношении врожденных уродств у младенцев, рожденных женщинами, получавших квинолоны [70; 71]. Поэтому препараты этого ряда можно рекомендовать при необходимости длительного лечения больных ВЗК, но в период беременности могут быть разрешены только короткие курсы терапии.

Амоксицилин. Препарат категории В при беременности. Применяется как альтернативный антибиотик для лечения инфильтратов [72], его можно безопасно использовать в течение кормления грудью.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

У беременной женщины с ВЗК иногда может развиться осложнение, требующее госпитализации и оперативного лечения. При отсутствии эффекта от медикаментозной терапии и развитии опасных для жизни токсической дилатации, кишечной непроходимости или тяжелого кишечного кровотечения больной показано срочное оперативное вмешательство.

Неакушерские операции беременные женщины лучше всего переносят во втором триместре [73]. Если это колэктомия и она проводится в течение третьего триместра, то ее риск низкий в отношении как больной, так и плода [74]. Женщинам с беременностью менее 28 недель с целью декомпрессии пораженной кишки следует накладывать колостому или илеостому с последующей отсроченной проктоколэктомией и формированием илеоректального мешка. В более поздние сроки больным одновременно с колэктомией производят кесарево сечение [75].

4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

Рентгеноскопия. Рентгенологическое исследование беременной женщине с ВЗК следует назначать только для исключения опасного для жизни осложнения типа токсического мегаколона, перфорации, острого аппендицита и др. вариантов «острого живота». Наиболее высокая тератогенная восприимчивость плода к радиации выше 0,15 Gy возникает в период беременности от 2 до 20 недель. Йодсодержащие контрасты не являются

тератогенными, но их также не следует применять из-за теоретического риска эмбрионального гипотиреоза. МРТ также надо избегать.

Эндоскопия. Эндоскопическая оценка, как правило, бывает необходима в случаях первичной диагностики ВЗК, подозрении на рецидив БК в труднодоступных отделах кишки или значительном ректальном кровотечении. Наименее рискованной процедурой является сигмоидоскопия. Если необходима премедикация, то предпочтительнее меперидин (категория В), нежели фентанил (категория С). Следует избегать мидазолама (категория D). Биполярное прижигание представляет меньший риск, нежели моноприжигание. Больная должна всегда находиться в левой боковой позиции, чтобы избежать сжатия полой вены и аорты [76].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы и собственный опыт дают основание считать, что у беременных женщин риск рецидива ВЗК несколько выше, чем в общей популяции. Особенно риск рецидивов повышается у больных с тяжелой формой ЯК и БК, перенесших оперативные вмешательства.

К группе беременных с высоким риском неблагоприятных результатов должны относиться женщины с первой беременностью независимо от активности ВЗК. Остальные, как правило, нормально переносят беременность и рожают здоровых младенцев. Поэтому пациенткам с ВЗК не следует препятствовать рождению ребенка.

Большинство методов лечения ВЗК имеют низкий риск опасности при беременности, за исключением метотрексата. Доказана существенная связь медикаментозных средств, применяемых в стандартной терапии ВЗК с врожденными аномалиями. Тем не менее приоритетным в выборе медикаментозной терапии должно оставаться здоровье матери.

Прекращение лечения или кормления грудью часто является причиной рецидива ВЗК. В то же время необходимые инвазивные исследования, в том числе эндоскопия, хирургическое лечение и применение новых способов лечения могут быть благополучно выполнены в течение беременности.

При обсуждении с больной возможности беременности необходимо максимально объективно оценивать степень тяжести ВЗК. Низкий риск лекарственных средств, адекватное лечение и охранительный режим должны способствовать длительной ремиссии. Метотрексат должен быть прекращен за 6 месяцев до попытки забеременеть. Лечение аminosалицилатами, АЗА, 6МП и анти-ФНО препаратами необходимо продолжать в течение предшествующего периода и беременности. Если больная получала сульфасалазин, то его следует заменить на месалазин с целью исключения его антифолатного влияния. В случае отсутствия эффекта от лечения месалазином можно рекомендовать

комбинацию АЗА и ИНФ с последующей постепенной отменой АЗА с целью минимизировать риск для плода.

В первый триместр не следует по возможности назначать кортикостероиды и антибиотики, которые несут в себе некоторый риск врожденных уродств. Однако в случае рецидива ВЗК стероиды могут использоваться в любом периоде беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Orholm M., Fonager K., Sorensen H. T.* Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94, № 11. — P. 3236–3238.
2. *Bennett R. A., Rubin P. H., Present D. H.* Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 100, № 6. — P. 1638–1643.
3. *Marri S. R., Ahn C., Buchman A. L.* Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2007. — Vol. 13, № 5. — P. 591–599.
4. *Morales M., Berney T., Jenny A. et al.* Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy // *Hepatogastroenterology.* — 2000. — 47, № 36. — P. 1595–1598.
5. *Nielsen O. H., Andreasson B., Bondesen S., Jarnum S.* Pregnancy in ulcerative colitis // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1983. — Vol. 18, № 6. — P. 735–742.
6. *Lin H. C., Chiu C. C., Chen S. F. et al.* Ulcerative colitis and pregnancy outcomes in an Asian population // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, № 2. — P. 387–394.
7. *Dotan I., Alper A., Rachmilewitz D. et al.* The effect of inflammatory bowel disease during pregnancy on long-term health and illness in children of IBD patients — a multicenter Israeli study // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136, № 5, Suppl. 1. — A-15.
8. *Dominitz J. A., Young J. C., Boyko E. J.* Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97, № 3. — P. 641–648.
9. *Norgard B., Puhoe E., Pedersen L. et al.* Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case-control study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98, № 9. — P. 2006–2010.
10. *Mahadevan U., Sandborn W. J., Li D. K. et al.* Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 133, № 4. — P. 1106–1112.
11. *Bush M. C., Patel S., Lapinski R. H., Stone J. L.* Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* — 2004. — Vol. 15, № 4. — P. 237–241.
12. *Fedorow D. M., Persaud D., Nimrod C. A.* Inflammatory bowel disease: a controlled study of late pregnancy outcome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 160, № 4. — P. 998–1001.
13. *Olsen K. O., Juul S., Berndtsson I. et al.* Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 122, № 1. — P. 15–19.
14. *Cornish J. A., Tan E., Teare J. et al.* The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review // *Dis. Colon Rectum.* — 2007. — Vol. 50, № 8. — P. 1128–1138.
15. *Arkurun C., McComb P.* Crohn's disease and tubal infertility: the effect of adhesion formation // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 27, № 1. — P. 12–13.
16. *Mountfield R., Bampton P., Prosser R. et al.* Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2009. — Vol. 15, № 5. — P. 720–725.
17. *Stein S. L., Michelassi F.* How can fecundity be preserved in patients undergoing pelvic surgery? // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 5, № 6. — P. 308–309.
18. *Hill J. A., Polgar K., Anderson D. J.* T-helper 1-type immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortion // *JAMA.* — 1995. — Vol. 273, № 24. — P. 1933–1936.
19. *Lin H., Mosmann T. R., Guilbert L. et al.* Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal — fetal interface // *J. Immunol.* — 1993. — Vol. 151, № 9. — P. 4562–4573.
20. *Winger E. E., Reed J. L., Ashoush S. et al.* Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in women undergoing IVF // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2009. — Vol. 61, № 2. — P. 113–120.
21. *Morales M., Berney T., Jenny A. et al.* Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy // *Hepatogastroenterology.* — 2000. — Vol. 47, № 36. — P. 1595–1598.
22. *Nielsen O. H., Andreasson B., Bondesen S. et al.* Pregnancy in Crohn's disease // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1984. — Vol. 19, № 6. — P. 724–732.
23. *Nelson J. L., Hughes K. A., Smith A. G. et al.* Maternal — fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329, № 7. — P. 466–471.
24. *Cholongitas E., Papatheodoridis G. V., Zappoli P. et al.* Combined HLA-DR and -DQ disparity is associated with a stable course of ulcerative colitis after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis // *Liver Transpl.* — 2007. — Vol. 13, № 4. — P. 52–557.
25. *Riis L., Vind I., Politi P. et al.* Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101, № 7. — P. 1539–1545.
26. *Agret F., Cosnes J., Hassani Z. et al.* Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease // *Aliment Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21, № 5. — P. 509–513.
27. *Ubina-Aznar E., De Sola-Earle C., Rivera-Irigoin R. et al.* Crohn's disease and pregnancy. A descriptive and retrospective study // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 29, № 5. — P. 277–280.
28. *Beniada A., Benoist G., Maurel J., Dreyfus M.* Inflammatory bowel disease and pregnancy: report of 76 cases and review of the literature // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* — 2005. — Vol. 34, № 6. — P. 581–588.
29. *Hahnloser D., Pemberton J. H., Wolff B. G. et al.* Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes // *Dis. Colon Rectum.* — 2004. — Vol. 47, № 7. — P. 1127–1135.
30. *Kane S., Lemieux N.* The role of breastfeeding in postpartum disease activity in women with inflammatory bowel disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100, № 1. — P. 102–105.
31. *Salem M. L.* Estrogen, a double-edged sword: modulation of TH1— and TH2-mediated inflammations by differential regulation of TH1/TH2 cytokine production // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.* — 2004. — Vol. 3, № 1. — P. 97–104.
32. *Kwan L. Y., Mahadevan U.* Inflammatory Bowel Disease and Pregnancy: An Update // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* — 2010; 6, № 4. — P. 643–657.
33. *Barrett J. H., Brennan P., Fiddler M., Silman A.* Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 43, № 5. — P. 1010–1015.
34. *Berczi I.* The role of the growth and lactogenic hormone family in immune function // *Neuroimmunomodulation.* — 1994, № 4. — P. 201–216.
35. *Moffatt D. C., Ilyckyj A., Bernstein C. N.* A population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease: initiation, duration, and effect on disease in the postpartum period // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104, № 10. — P. 2517–2523.
36. *Nelis G. F.* Diarrhoea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk // *Lancet.* — 1989. — Vol. 1, № 8634. — P. 383.
37. *Park-Wyllie L., Mazzotta P., Pastuszak A. et al.* Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies // *Teratology.* — 2000. — Vol. 62, № 6. — P. 385–392.
38. *Gur C., Diav-Citrin O., Shechtman S. et al.* Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study // *Reprod. Toxicol.* — 2004. — Vol. 18, № 1. — P. 93–101.
39. *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. — Vol. 94, № 4. — P. 306–309.
40. *Beaulieu D. B., Ananthkrishnan A. N., Issa M. et al.* Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2009. — Vol. 15, № 1. — P. 25–28.

41. Briggs G. Drugs in Pregnancy and Lactation/Briggs G., Yaffe Sumner F.R. (eds.). — PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
42. Polifka J.E., Friedman J.M. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine // *Teratology*. — 2002. — Vol. 65, № 5. — P. 240–261.
43. de Boer N.K., Jarbandhan S.V., de Graaf P. et al. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101, № 6. — P. 1390–1392.
44. Norgard B., Pedersen L., Fonager K. et al. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study // *Aliment Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17, № 6. — P. 827–834.
45. Norgard B., Pedersen L., Christensen L.A., Sorensen H. T. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102, № 7. — P. 1406–1413.
46. Cleary B.J., Kallen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* — 2009. — Vol. 85, № 7. — P. 647–654.
47. Moretti M.E., Verjee Z., Ito S., Koren G. Breast-feeding during maternal use of azathioprine // *Ann. Pharmacother.* — 2006. — Vol. 40, № 12. — P. 2269–2272.
48. Christensen L.A., Dahlerup J.F., Nielsen M.J. et al. Azathioprine treatment during lactation // *Aliment Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 28, № 10. — P. 1209–1213.
49. Bar Oz B., Hackman R., Einarson T., Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis // *Transplantation*. — 2001. — Vol. 71, № 8. — P. 1051–1055.
50. Reindl W., Schmid R.M., Huber W. Cyclosporin A treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy: report of two cases // *Gut*. — 2007. — Vol. 56, № 7. — P. 1019.
51. Reddy D., Murphy S.J., Kane S.V. et al. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103, № 5. — P. 1203–1209.
52. Branche J., Cortot A., Bourreille A. et al. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2009. — Vol. 15, № 7. — P. 1044–1048.
53. Simister N.E. Placental transport of immunoglobulin G // *Vaccine*. — 2003. — Vol. 21, № 24. — P. 3365–3369.
54. Mahadevan U., Terdiman J., Church J. et al. Infliximab levels in infants born to women with inflammatory bowel disease // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 132, № 4 Suppl. 2. — A144.
55. Lichtenstein G., Cohen R.D., Feagan B.G. et al. Safety of infliximab in Crohn's disease: data from the 5000-patient TREAT registry // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 126, № 4 Suppl. — A54.
56. Kane S., Ford J., Cohen R., Wagner C. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 43, № 7. — P. 613–616.
57. Anolik J.H., Ravikumar R., Barnard J. et al. Cutting edge: anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis inhibits memory B lymphocytes via effects on lymphoid germinal centers and follicular dendritic cell networks // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 180, № 2. — P. 688–692.
58. Coburn L.A., Wise P.E., Schwartz D.A. The successful use of adalimumab to treat active Crohn's disease of an ileoanal pouch during pregnancy // *Dig. Dis. Sci.* — 2006. — Vol. 51, № 11. — P. 2045–2047.
59. Mishkin D.S., Van Deinse W., Becker J.M., Farraye F.A. Successful use of adalimumab (Humira) for Crohn's disease in pregnancy // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2006. — Vol. 12, № 8. — P. 827–828.
60. Lichtenstein G.R., Thomsen O.O., Schreiber S. et al. Continuous therapy with certolizumab pegol maintains remission of patients with Crohn's disease for up to 18 months // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — DOI: 10.1016/j.cgh.2010.01.014.
61. Mahadevan U., Siegel C., Abreu M. Certolizumab use in pregnancy: low levels detected in cord blood // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 136, № 5. — P. 960.
62. Burtin P., Taddio A., Ariburnu O. et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 172, № 2 Pt 1. — P. 525–529.
63. Caro-Paton T., Carvajal A., Martin de Diego I. et al. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 44, № 2. — P. 179–182.
64. Piper J.M., Mitchel E.F., Ray W.A. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association // *Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 82, № 3. — P. 348–352.
65. Sorensen H. T., Larsen H., Jensen E. S. et al. Safety of metronidazole during pregnancy: a cohort study of risk of congenital abnormalities, preterm delivery and low birth weight in 124 women // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1999. — Vol. 44, № 6. — P. 854–856.
66. Diav-Citrin O., Shechtman S., Gotteiner T. et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study // *Teratology*. — 2001. — Vol. 63, № 5. — P. 186–192.
67. Czeizel A.E., Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1998. — Vol. 105, № 3. — P. 322–327.
68. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Naloxone use in newborns // *Pediatrics*. — 1980. — Vol. 65, № 3. — P. 667–669.
69. Niebyl J.R. Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation // *Am. J. Perinatol.* — 2003. — Vol. 20, № 8. — P. 405–414.
70. Larsen H., Nielsen G.L., Schonheyder H. C. et al. Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones // *Int. J. Antimicrob. Agents*. — 2001. — Vol. 18, № 3. — P. 259–262.
71. Loebstein R., Addis A., Ho E. et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1998. — Vol. 42, № 6. — P. 1336–1339.
72. Berkovitch M., Diav-Citrin O., Greenberg R. et al. First-trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 58, № 3. — P. 298–302.
73. Kilpatrick C. C., Monga M. Approach to the acute abdomen in pregnancy // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* — 2007. — Vol. 34, № 3. — P. 389–402.
74. Dozois E.J., Wolff B.G., Tremaine W.J. et al. Maternal and fetal outcome after colectomy for fulminant ulcerative colitis during pregnancy: case series and literature review // *Dis. Colon Rectum*. — 2005. — Vol. 49, № 1. — P. 64–73.
75. Haq A.I., Sahai A., Hallwoth S. et al. Synchronous colectomy and caesarean section for fulminant ulcerative colitis: case report and review of the literature // *Int. J. Colorectal Dis.* — 2005. — Vol. 21, № 5. — P. 465–469.
76. Qureshi W.A., Rajan E., Adler D.G. et al. ASGE guideline: guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women // *Gastrointest. Endosc.* — 2005. — Vol. 61, № 3. — P. 357–362.