

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## Inflammatory bowel diseases and pregnancy – treatment and complications

Aušrinė Kubiliūtė<sup>1</sup>, Ema Adomavičiūtė<sup>1</sup>, Vytautas Kiudelis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Faculty of Medicine, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

<sup>2</sup>*Department of Gastroenterology, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas Clinics, Kaunas, Lithuania*

### Abstract

**Background.** Inflammatory bowel diseases (IBD), including ulcerative colitis (UC) and Crohn’s disease (CD), are chronic, relapsing inflammatory conditions of the intestinal mucosa that significantly affect health. Although the exact etiology remains unclear, IBD is believed to result from an altered immune response to intestinal antigens in genetically predisposed individuals. Since around 50% of IBD cases are diagnosed in women of reproductive age, concerns arise regarding its impact on pregnancy outcomes and treatment safety.

**Aim:** to evaluate the safety of IBD medications during pregnancy, their effects on fetal development, and pregnancy complications associated with IBD.

**Methods.** A literature review was conducted using PubMed and Google Scholar. A total of 37 scientific publications (2014–2024) were analyzed using predefined keywords: “inflammatory bowel disease,” “ulcerative colitis,” “Crohn’s disease,” “pregnancy,” “medication,” “treatment.”

**Results.** Most IBD medications, including aminosalicylates, corticosteroids, thiopurines, antibiotics, calcineurin inhibitors, S1P receptor modulators, and biologics, are considered safe during pregnancy. However, methotrexate, JAK inhibitors, and ozanimod are contraindicated due to teratogenic effects. The most common IBD-related pregnancy complications include low birth weight, preterm delivery, miscarriage, stillbirth, and increased Cesarean section rates. Active disease increases complication risks.

**Conclusions.** Pregnant women with IBD are at higher risk of complications, especially with uncontrolled disease. While most treatments are safe, teratogenic drugs should be avoided. Effective disease management, requiring close collaboration between gastroenterologists and obstetricians, is essential for better pregnancy outcomes.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn’s disease, pregnancy, treatment, medication.

# Uždegiminės žarnyno ligos ir nėštumas – gydymo taktika ir komplikacijos

Aušrinė Kubiliūtė<sup>1</sup>, Ema Adomavičiūtė<sup>1</sup>, Vytautas Kiudelis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

<sup>2</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Gastroenterologijos klinika, Kauno klinikos, Kaunas, Lietuva

## Santrauka

**Įvadas.** Uždegiminės žarnyno ligos (UŽL) – opinis kolitas (OK) ir Krono liga (KL), yra lėtiniai, recidyvuojantys žarnyno gleivinės uždegimai, turintys įtakos paciento bendrai sveikatos būklei. Nors UŽL etiologija vis dar nėra aiški, manoma, kad ligai atsirasti turi įtakos pakitęs imuninės sistemos atsakas į žarnyno spindyje esančius antigenus asmenims, turintiems genetinę predispoziciją. 50% UŽL atvejų diagnozuojami vaisingo amžiaus pacientams, tad tai kelią susirūpinimą dėl UŽL bei gydymui vartojamų vaistų įtakos moters nėštumui.

**Darbo tikslas.** Apžvelgti UŽL medikamentinio gydymo grupių saugumą nėštumo metu, jų poveikį vaisiaus vystymuisi bei pagrindines nėštumo komplikacijas, susijusias su UŽL.

**Metodai.** Atlikta literatūros apžvalga, naudojantis PubMed ir Google Scholar duomenų bazėmis. Analizuotos 37 mokslinės publikacijos (2014–2024 m.), pasitelkiant raktažodžius: „inflammatory bowel disease“, „ulcerative colitis“, „Crohn’s disease“, „pregnancy“, „medication“, „treatment.“

**Rezultatai.** Dauguma UŽL gydymui skirtų vaistų, tokių kaip aminosalicilatai, kortikosteroidai, tiopurinai, antibiotikai, kalcineurino inhibitoriai, S1P receptoriaus modulatoriai ir biologinė terapija, yra saugūs vartoti nėštumo metu. Tačiau metotreksatas, JAK inhibitoriai ir ozanimodas yra kontraindikuotini dėl teratogeninio poveikio vaisiui. Literatūroje aprašytos dažniausios nėštumo komplikacijos, susijusios su UŽL, yra mažas gimimo svoris, prieššlaikinis gimdymas, persileidimas, negyvagimio gimimas ir cezario pjūvio operacijos poreikis. Aktyvi ligos eiga nėštumo metu didina komplikacijų riziką.

**Išvados.** Nėščiosios, sergančios UŽL, turi didesnę nėštumo komplikacijų riziką, ypač jei liga nėra tinkamai valdoma. Dauguma UŽL gydymui skirtų vaistų yra saugūs nėštumo metu, tačiau būtina vengti teratogeninių medikamentų. Efektyvi ligos kontrolė, užtikrinama glaudžiai bendradarbiaujant akušeriams – ginekologams ir gastroenterologams, yra esminė siekiant sumažinti komplikacijų riziką ir užtikrinti sėkmingą nėštumo eigą.

**Raktažodžiai:** uždegiminės žarnyno ligos, opinis kolitas, Krono liga, nėštumas, gydymas, vaistai

## 1. Įvadas

Uždegiminės žarnyno ligos (UŽL) – tai lėtinis recidyvuojantis žarnyno gleivinės uždegimas, pasireiškiantis pilvo skausmu, viduriavimu, krauju išmatose, svorio kritimu bei kitais sisteminiiais simptomais. Nors UŽL etiologija iš esmės nėra žinoma, manoma, jog ji sudaryta iš sudėtingos genetinės predispozicijos, aplinkos veiksnių, žarnyno mikrobiotos ir imuninio atsako sąveikos [1]. Patofiziologiškai uždegimas stebimas dėl makrofagų ir neutrofilų, gaminančių citokinus, proteolizinius fermentus ir laisvuosius radikalus, suaktyvėjimo [2]. Uždegiminėms žarnyno ligoms priskiriamas opinis kolitas (OK), Krono liga (KL), bei šiuo metu ir mikroskopinis kolitas.

Opiniam kolitui būdingas storosios žarnos gleivinės sluoksnio uždegimas, kuris prasideda tiesiojoje žarnoje ir gali plisti proksimaliai ir apimti visą gaubtinę žarną [3]. Priešingai nei opinis kolitas, Krono liga gali pažeisti visą virškinamąjį traktą nuo burnos iki tiesiosios žarnos bei žarnos pažeidimas yra transmuralus. Pagrindiniai OK ir KL simptomai panašūs, tačiau KL labiau būdinga malnutricija dėl plonosios žarnos pažaidos, fistulės, perianaliniai pažeidimai, daugiau nei 50% sergančių žmonių kenčia nuo folio rūgšties ir vitamino D trūkumo [4]. OK sergantys dažniau skundžiasi kraujavimu iš tiesiosios žarnos, geležies trūkumu, intermituojančiu skausmu, atsirandančiu kartu su suintensyvėjusia žarnyno peristaltika, skirtingai nuo Krono ligos, plonoji žarna lieka nepaveikta uždegimo [4].

Sergamumas UŽL daugelyje regionų padidėjo – remiantis sisteme Global Burden of Disease analize, pagal amžių standartizuotas paplitimo rodiklis laikotarpiu 1990 – 2017 m. pasaulyje išaugo nuo 79,5 iki 84,3 100 tūkst. gyventojų [5]. 50% UŽL atvejų diagnozuojami vaisingo amžiaus asmenims, jaunesniems nei 35 metai. Apie 25% moterų pastoja pirmą kartą jau po ligos diagnozės [6,7]. Tai kelia

susirūpinimą dėl UŽL ir jų gydymo įtakos nėštumui. Atlikti tyrimai rodo, jog moterys, sergančios UŽL, turi tendenciją gimdyti mažiau vaikų nei sveikos moterys. Tačiau daugumai moterų, turinčių šią ligą, nėštumo eiga būna sklandi ir jos pagimdo sveiką kūdikį. Nepaisant to, multiprofesinis indėlis yra labai svarbus, siekiant padėti pacientėms išlaikyti lėtinę ligą remisijoje, informuoti apie jos gydymą bei taip išvengti nėštumo komplikacijų ir pagimdyti sveiką naujagimį [6,7].

## 2. Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimo metodas - literatūros apžvalga. Mokslinės literatūros paieška atlikta PubMed duomenų bazėje bei specializuotoje informacijos paieškos sistemoje Google Scholar, naudojant iš anksto numatytus raktažodžius ir jų kombinacijas anglų kalba: „inflammatory bowel disease“, „ulcerative colitis“, „Crohn’s disease“, „pregnancy“, „medication“, „treatment“. Atrinktos publikacijos anglų kalba nuo 2014 m. iki 2024 m. Išanalizuotos 37 mokslinės publikacijos.

## 3. Tyrimo rezultatai

### 3.1. Nėštumas ir uždegiminės žarnyno ligos – gydymo taktika

Medikamentinis UŽL gydymas yra skirtas sukontroliuoti uždegimą ir imuninį atsaką. Dažniausios vartojamos vaistų grupės: aminosalicilatai, kortikosteroidai, tiopurinai, bei tumoro nekrozės faktoriaus alfa inhibitoriai. Tačiau remiantis Kanadoje tyrimo metu atliktoje apklausoje, nėščiosios visgi renkasi nutraukti UŽL medikamentinį gydymą nėštumo laikotarpiu, dėl nerimo, susijusio su vaistų saugumu bei teratogeniniu poveikiu vaisiui [8]. Pagal UŽL gydymo rekomendacijas, moterys, jau vartojančios vaistus, turi tęsti gydymą ir nėštumo metu, kad būtų išlaikyta ligos remisija. Taigi specialistų konsultacijos, planuojant nėštumą yra būtinos,

siekiant informuoti pacientes apie tolimesnę UŽL gydymo eigą [8].

Pirmiausia, prieš planuojant nėštumą, svarbu pasiekti ligos remisiją, kai bent tris mėnesius iki apvaisinimo nėra vartojami steroidai, nes aktyvi ligos forma yra pagrindinis rizikos veiksnys nėštumo komplikacijoms. Taip pat tris mėnesius iki pastojimo turėtų būti nutraukiamas metotreksatas bei ftalatais dengti aminosalicilatai dėl jų sukeliama teratogeninio efekto vaisiui [9].

Toliau apžvelgiamas UŽL medikamentinio gydymo saugumas nėščiosioms ir pateikiama apibendrinta 1 lentelė.

#### **Aminosalicilatai**

Vieno pagrindinių UŽL vaistų – aminosalicilatų (sulfsazalinas, mesazalinas) vartojimas nėštumo metu laikomas saugiu ir keliose atliktose meta – analizėse nebuvo nustatyta ankstyvųjų nėštumo pasekmių, tokių kaip persileidimas ar ektopinis nėštumas. 2022 m. Danijoje atliktas kohortinis tyrimas, kurio metu buvo tirta 3618 kūdikių, kurių mamos vartojo aminosalicilatus ir 7128 kūdikiai, kurių mamos nevarchojo šių vaistų, taip pat neatskleidė reikšmingų neigiamų pokyčių gimdymo eigoje ar kūdikių sveikatoje [10,11]. Vienas iš aminosalicilatų – sulfsazalinas sąveikauja su folio rūgštimi, taigi nėščiosios, geriančios šį vaistą, pirmame trimestre turėtų vartoti didesnes folio rūgšties papildų dozes (2 – 5 mg per dieną) [9].

#### **Kortikosteroidai**

Šie vaistai UŽL gydyme vartojami, kai liga suaktyvėja arba yra blogai kontroliuojama, bet ne kaip palaikomoji terapija. Visi kortikosteroidai praeina pro placentos barjerą, tačiau placentos 11 – hidroksigenazė greitai juos paverčia mažiau aktyvesniais metabolitais, todėl vaisiaus kraujyje koncentracija sumažėja [6]. The Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Outcome registro rezultatai parodė padidėjusią motinos gestacinio diabeto ir vaisiaus mažo gimimo

svorio riziką, vartojant kortikosteroidus, nepriklausomai nuo ligos aktyvumo. Tačiau kituose tyrimuose buvo ištirta, kad rezultatai dėl neigiamo poveikio yra netikslūs, dėl aktyvios ligos nėštumo periodu [12]. Seniau atlikti tyrimai kėlė susirūpinimą dėl kortikosteroidų vartojimo sukeltų vaisiaus burnos – veido apsigimimų, tačiau naujausiuose atvejo kontrolės ir didelės populiacijos tyrimuose statistiškai reikšmingos apsigimimų rizikos dėl kortikosteroidų vartojimo nerasta. Taigi sunku atskirti kortikosteroidų vartojimo žalą nuo aktyvios UŽL fazės nėštumo laikotarpiu sukeltų komplikacijų, tačiau, esant poreikiui, nėščiosioms kortikosteroidų terapija yra efektyvi ir saugi [6,11].

#### **Tiopurinai**

Azatioprinas (AZA) ir jo metabolitas 6-merkaptopurinas (6 – MP) yra vieni iš įprastų vaistų gydant ir užtikrinant UŽL remisiją. Nustatyta, jog AZA prasiskverbia pro placentą, o jo metabolitai randami vaisiaus kraujyje eritrocituose. Nors tyrimuose buvo įrodyta lengva anemija naujagimiams, kurių mamos vartojo tiopurinus, tačiau neigiamų baigčių nenustatyta [9,11]. Tiopurinų vartojimo nėštumo metu saugumo įrodymai vis dar išlieka prieštaringi. 2021 m. prancūzų atliktame kohortiniame tyrime rasta didesnė rizika nėščiosioms, kurioms buvo taikoma tiopurinų monoterapija, pagimdyti negyvą arba per didelio gimimo svorio kūdikį bei prasidėti prieššlaikiniam gimdymui [13]. Tačiau 2021 m. JAV atliktame tyrime nerasta sąsajų tarp tiopurinų vartojimo ir prieššlaikinio gimdymo, apsigimimų, persileidimo ar mažo vaisiaus svorio [14]. Kituose tyrimuose taip pat nerasta padidėjusios nėštumo komplikacijų rizikos, o daugelio kintamųjų analizė parodė, kad gydymas tiopuriniais buvo susijęs su sumažėjusiu savaiminių abortų dažniu ir retesnėmis akušerinėmis komplikacijomis [12]. Taigi pasvėrus naudos ir žalos santykį rekomenduojama tęsti azatioprino ar 6 – merkaptopurino vartojimą viso

nėštumo metu remisijai palaikyti ir ligos paūmėjimams išvengti.

### **Biologinė terapija:**

#### **Tumoro nekrozės faktoriaus alfa inhibitoriai (TNF alfa inhibitoriai)**

Nustatyta, kad infliximabas ir adalimumabas prasiskverbia per placentą maždaug antrojo trimestro pabaigoje, tačiau naujagimių kraujyje šių vaistų lygis normalizuojasi praėjus 6–12 mėnesiams po gimdymo. Dėl šios priežasties buvo rekomenduota neskirti TNF alfa inhibitorių trečiąjį trimestrą [9]. Tačiau Prancūzijoje paskelbtame tyrime buvo tirti 5293 nėštumai, kurių metu buvo vartoti TNF alfa inhibitoriai. Vienoje grupėje TNF alfa inhibitorių vartojimas buvo nutrauktas po 24 nėštumo savaitių, o kitoje buvo tęstas ir po 24 savaitių. Ši analizė atskleidė, kad pacientėms, kurios ir toliau vartojo TNF alfa inhibitorius po 24 nėštumo savaitės, sumažėjo UŽL paūmėjimo ir naujagimių neišnešiotumo rizika [15]. Keliuose kituose didelių imčių tyrimuose taip pat nerasta statistiškai reikšmingos sąsajos tarp TNF alfa inhibitorių vartojimo ir nėštumo komplikacijų ar poveikio naujagimiams [13,14].

Kūdikių, nėštumo metu veiktų TNF alfa inhibitoriais, vakcinacija reikalauja ypatingo dėmesio. Gyvos susilpnintos vakcinos yra kontraindikuotinos, nes gali sukelti rimtų komplikacijų. Aprašytas atvejis, kai BCG vakcina, suleista kūdikiui, kurio motina vartojo TNF alfa inhibitorius, sukėlė mirtiną infekciją, pabrėžia būtinybę laikytis griežtų skiepavimo rekomendacijų. Ši patirtis siekia užtikrinti kūdikio imuninės sistemos saugumą ir veiksmingą atsaką į vakcinas [16].

#### **Anti – integrinai (vedolizumabas)**

Vedolizumabas, anti – integrinų grupės biologinis vaistas, naudojamas Krono ligai ir opiniam kolitui gydyti, yra selektyviai nukreiptas į uždegiminio atsako reguliavimą žarnyne, taip sumažina

sisteminių komplikacijų riziką. Tyrimai rodo, kad vedolizumabas nėra susijęs su didesniu apsigimimų ar negyvo vaisiaus gimimo rizikos padidėjimu, tačiau persileidimų ir priešlaikinių gimdymų dažnis gali būti didesnis nei vartojant TNF alfa inhibitorių grupės vaistus (atitinkamai 18 ir 19%, palyginti su 7 ir 8% TNF alfa inhibitorių grupėje) [16]. Be to, nors vedolizumabas tik minimaliai praeina placentos barjerą pirmąjį nėštumo trimestrą, trečiąjį trimestrą placentos pralaidumas didėja, o tai gali turėti įtakos naujagimio imuninei funkcijai [17]. Kita vertus, tyrimai pabrėžia, kad vedolizumabas yra veiksminga alternatyva pacientėms, kurioms TNF alfa inhibitorių terapija nėra tinkama, ir daugeliu atvejų nėštumo eigai didelės įtakos nedaro [16]. Vedolizumabas yra svarbus pasirinkimas gydant uždegimines žarnyno ligas, jo vartojimas nėštumo metu turėtų būti individualizuotas, atsižvelgiant į ligos aktyvumą, paciento būklę ir kitų terapijos galimybių prieinamumą. Ateityje reikalingi didesnės apimties tyrimai, siekiant tiksliau įvertinti šio vaisto saugumą nėštumo metu [16].

#### **Anti – interleukinai (estekinumabas, risankizumabas)**

Anti – interleukinų grupės biologiniai vaistai, tokie kaip estekinumabas ir risankizumabas, yra taip pat skirti UŽL kontrolei. Estekinumabas veikia slopindamas interleukinus IL-12 ir IL-23, o risankizumabas selektyviai taikosi į IL-23 [17]. Tyrimai rodo, kad estekinumabas yra saugus vartoti nėštumo metu: sisteminė apžvalga parodė, kad jo naudojimas nėra susijęs su padidėjusia persileidimo (apie 5%), priešlaikinio gimdymo (10–15%) ar apsigimimų rizika. Svarbu pažymėti, kad šie vaistai per placentą perduodami trečiąjį trimestrą, todėl naujagimio kraujyje jų galima aptikti iki kelių mėnesių po gimimo. Dėl šios priežasties kūdikiai, kurių motinos nėštumo metu vartojo anti – interleukinus, laikomi imunosupresuotais, ir jiems rekomenduojama atidėti gyvųjų vakcinų skiepimą,

kol vaisto lygis kraujyje sumažės iki saugaus ir naujagimio imuninė sistema galės tinkamai reaguoti į vakcinaciją [17]. Tuo tarpu apie risankizumabo vartojimą nėštumo metu duomenų dar trūksta, tačiau pirminiai rezultatai rodo teigiamą poveikį uždegimo kontrolei, nors didesnio masto tyrimai būtini siekiant įvertinti ilgalaikes pasekmes [16]. Atsižvelgiant į tai, kad aktyvi UŽL nėštumo metu gali padidinti mažo gimimo svorio kūdikių riziką net 2–3 kartus, šių vaistų vartojimas turi būti kruopščiai įvertintas individualizuotai, siekiant užtikrinti saugią nėštumo eigą tiek motinai, tiek vaisiui [17].

**JAK inhibitoriai (tofacitinibas, filgotinibas, upadacitinibas).** JAK inhibitoriai, tokie kaip tofacitinibas, filgotinibas ir upadacitinibas, yra nauja vaistų grupė, skirta UŽL gydymui. Jie veikia, reguliuodami JAK-STAT kelią, kuris kontroliuoja citokinų poveikį ląstelėms. Nors JAK inhibitoriai yra veiksmingi gydant UŽL, jų vartojimas nėštumo metu kelia susirūpinimą. Tyrimai rodo, kad JAK inhibitoriai gali turėti teratogeninį poveikį, kuris buvo pastebėtas tyrimuose su gyvūnais, kur fiksuotas padidėjęs vaisiaus apsigimimų dažnis. Dėl šios priežasties gairėse rekomenduojama vengti šių vaistų vartojimo nėštumo metu [16].

Duomenys rodo, kad tofacitinibas, patvirtintas opiniam kolitui gydyti, gali būti susijęs su padidėjusia persileidimo (apie 12 – 15%) ir apsigimimų rizika [17]. Filgotinibo atveju duomenų apie jo vartojimo poveikį vaisiui labai trūksta, o upadacitinibo tyrimų metu 52% pacientų pasiekė remisiją, tačiau nėra aišku, kaip vaisto vartojimas nėštumo metu gali paveikti vaisiaus vystymąsi [17]. Atsižvelgiant į tai, JAK inhibitoriai yra kontraindikuotini nėštumo laikotarpiu, ypač kai yra prieinami kiti veiksmingi ir saugesni gydymo būdai, pavyzdžiui, TNF alfa inhibitoriai ar anti – integrinai.

#### **Metotreksatas**

Kontraindikuotinas vaistas, kurio vartoti negalima 3 mėnesius iki pastojimo bei visą nėštumo laikotarpį.

[18]. Jis yra teratogeniškas ir siejamas su persileidimo rizika. JAV buvo tiriama naujagimiai, kurių mamos vartojo metotreksatą 3 mėnesius iki pastojimo ir visą likusį nėštumą. Rezultatai parodė, jog iš 16 naujagimių, 11 gimė su širdies ydomis [19]. Kito tyrimo metu pastebėta, jog persileidimo rizika nėščiosioms, vartojusioms metotreksatą po pastojimo, buvo 20.7% palyginus su sveikomis, vaisto nevartojančiomis moterimis, kurioms persileidimo rizika buvo 7.1% [20].

#### **S1P receptoriaus modulatorius (ozanimodas).**

Šio vaisto veikimo mechanizmas susijęs su procesais, svarbiais embriogenezėje, tokiais kaip angiogenezė, kardiogenezė, galūnių ir nervų sistemos vystymasis. Klinikiniai tyrimai dėl ozanimodo poveikio nėštumo metu yra riboti. Duomenų apie nėštumo baigtis pacientėms, gydytoms ozanimodu, yra labai mažai ir jie daugiausia gauti iš išsėtinės sklerozės bei opinio kolito klinikinių tyrimų [21]. Remiantis naujausiais ozanimodo klinikinės plėtros programos duomenimis, tarp pacienčių, sergančių OK, nė viena gimdyvė nepatyrė įgimtų vaisiaus anomalijų ar priešlaikinio gimdymo, tačiau spontaniniai abortai sudarė 15% nėštumų. Nepaisant to, kad OK aktyvumas gali padidinti neigiamų nėštumo baigčių riziką, šių atvejų išvengta, tikėtina dėl ligos kontrolės gydant ozanimodu [21]. Atsižvelgiant į tai, kad nėra pakankamai tyrimų su žmonėmis, ozanimodo vartojimas nėštumo metu yra kontraindikuotinas [16].

#### **Antibiotikai**

Metronidazolis ir ciprofloksacinas yra dažniausiai naudojami Krono ligos atveju, esant perianaliniams ar periintestinaliniams abscesams. Nors duomenys apie antibiotikų vartojimą nėštumo metu UŽL pacientėms yra minimalūs, atliktos dvi metanalizės ir retrospektyvinis kohortos tyrimas neatskleidė ryšio tarp metronidazolio vartojimo įvairiais nėštumo trimestrais ir priešlaikinio gimdymo, mažo

gimimo svorio bei įgimtų vaisiaus anomalijų [16]. Dar viena įrodymais pagrįsta analizė, apimanti kohortinius, atvejo kontrolės tyrimus ir metaanalizes, patvirtino, kad metronidazolio vartojimas nėštumo metu nėra susijęs su padidėjusia prieššlaikinio gimdymo ar įgimtų anomalijų rizika. Tyrimuose su gyvūnais buvo rastas ryšys tarp fluorochinolonų vartojimo ir raumenų bei skeleto anomalijų [16]. Be to, fluorochinolonai, dėl stipraus afiniteto kaulams ir kremzlėms, gali sukelti sąnarių pažeidimus vaikams. Dėl šios priežasties šių antibiotikų vartojimo reikėtų vengti pirmąjį nėštumo trimestrą. Vis dėlto, trijų metaanalizių duomenimis, chinolonų, fluorochinolonų ar ciprofloksacino vartojimas pirmojo nėštumo trimestro metu nebuvo statistiškai reikšmingai susijęs su padidėjusia didelių įgimtų anomalijų ar neigiamų nėštumo baigčių rizika [16]. Atsižvelgiant į ribotą turimų duomenų apimtį, esant indikacijoms, trumpalaikė ciprofloksacino terapija gali būti apsvarstyta pirmojo nėštumo trimestro laikotarpiu [16].

#### **Kalcineurino inhibitoriai**

Takrolimuzas ir ciklosporinas naudojami kaip „gelbėjimo“ terapija, esant sunkiam opinio kolito

epizodui. Tačiau duomenys apie jų poveikį nėštumo baigtims daugiausia gauti iš pacienčių, kurioms buvo atlikta transplantacija. Nustatyta, kad ciklosporinas nėra susijęs su padidėjusia įgimtų anomalijų rizika [16]. Įrodymai apie ciklosporino vartojimą nėščioms moterims, sergančioms UŽL, apsiriboja nedidele serija atvejų, kai moterims buvo sunkūs ligos paūmėjimai nėštumo metu. Paskelbtas tik vienas atvejo aprašymas apie OK sergančią pacientę, gydytą takrolimuzu, kurio metu įgimtų anomalijų nenustatyta, tačiau baigtis buvo ap sunkinta prieššlaikiniu gimdymu ir mažu gimimo svoriu [16]. Tačiau sunku atskirti, kokią įtaką šiems rezultatams turėjo pati sunki ligos eiga, o kokią – vaisto poveikis. Atsižvelgiant į žinomą ciklosporino šalutinių poveikių profilį, jo vartojimas nėštumo metu gali būti svarstomas tik atlikus kruopštų rizikos ir naudos įvertinimą [16].

Taigi UŽL gydymas nėštumo metu yra būtinas norint valdyti ligą ir išlaikyti remisiją. Nors nėščiosios dažnai baiminasi dėl vaistų poveikio, tyrimai rodo, kad dauguma vartojamų vaistų yra saugūs.

<b>Vaistų grupė</b>	<b>Rizika nėštumui ir vaisiui</b>
Aminosalicilatai	Maža rizika
Anti – integrinai (vedolizumabas)	Maža rizika, trūksta duomenų
Anti – interleukinai (estekinumabas, risankizumabas)	Maža rizika, trūksta duomenų
Antibiotikai (metronidazolis ir ciprofloksacinas)	Maža rizika, vengti ciprofloksacino I trimestre
JAK inhibitoriai (tofacitinibas, filgotinibas, upadacitinibas)	Kontraindikuotini
Kalcineurino inhibitoriai	Maža rizika, trūksta duomenų
Kortikosteroidai	Maža rizika
Metotreksatas	Kontraindikuotinas
S1P receptoriaus modulatorius (ozanimodas)	Kontraindikuotinas
Tiopurinai	Maža rizika
TNF alfa inhibitoriai	Maža rizika

*1 lentelė. Vaistų vartojimo rizika nėštumui ir vaisiui*

### 3.2. Nėštumas ir uždegiminės žarnyno ligos – komplikacijos

UŽL, įskaitant Krono ligą ir opinį kolitą, gali turėti reikšmingą poveikį nėštumo eigai. Nors dauguma moterų, sergančių UŽL, gali sėkmingai išnešioti kūdikį, ligos aktyvumas gali padidinti komplikacijų riziką. Tokios būklės kaip priešlaikinis gimdymas, cezario pjūvio operacijos poreikis bei kitos nėštumo komplikacijos dažniau pasireiškia moterims, sergančioms UŽL, ypač ligos paūmėjimo metu [22].

**Priešlaikinis gimdymas (gimdymas prieš 37 nėštumo savaitę)** – viena iš pagrindinių nėštumo komplikacijų, dažnai pastebima moterims, sergančioms UŽL. Pastaraisiais metais atlikti tyrimai aiškiai rodo, kad UŽL sergančioms moterims yra didesnė rizika patirti priešlaikinį gimdymą, lyginant su sveikomis moterimis. Pavyzdžiui, atlikta meta – analizė, į kurią buvo įtrauktos 3907 nėščiosios, sergančios UŽL, nustatė, kad šios moterys buvo beveik du kartus labiau linkusios į priešlaikinį gimdymą, palyginus su kontroline grupe, kuri nesirgo UŽL [23]. Tyrime, atliktame Italijoje su 478 nėščiosiomis, taip pat pastebėta, jog moterys, sergančios UŽL, dažniau patiria komplikaciją – intrauterinį vaisiaus augimo sulėtėjimą (IVAS), o tai gali būti ankstyvo gimdymo priežastis [23]. Kitas didelės apimties kohortinis tyrimas, atliktas Švedijoje, kuriame buvo įtrauktos daugiau nei 1833 moterys, sergančios UŽL, parodė, kad priešlaikinio gimdymo rizika, sergant UŽL, buvo beveik tris kartus didesnė, lyginant su kontroline grupe [24]. European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) leidinyje 2020 m. atlikta didelio masto tyrimų analizė pateikia daug statistinių duomenų apie nėštumo komplikacijas sergant UŽL ir parodo, kokias rizikas sukelia ši liga. Tyrime nustatyta, kad UŽL sergančioms moterims, ypač toms, kurių liga yra aktyvi, yra didesnė priešlaikinio gimdymo rizika. Ji padidėja iki 1,9

karto moterims, kurių liga buvo aktyvi viso nėštumo metu, palyginti su moterimis, kurių UŽL buvo remisijoje [25]. Ligos aktyvumo ir priešlaikinio gimdymo sąsają taip pat įrodo ir Danijoje atliktas tyrimas – pastebėta, jog moterys, sergančios aktyvia ligos forma nėštumo metu, turi didesnę tikimybę patirti priešlaikinį gimdymą [26]. Tyrimas, atliktas Kanadoje, atskleidė, kad UŽL sergančioms moterims, gimdžiusioms prieš 37 nėštumo savaitę, buvo didesnė tikimybė susilaukti neišnešiotų kūdikių, o jų augimas buvo lėtesnis nei sveikų nėščiųjų grupėje [27]. Kiti veiksniai – moters amžius, buvusių nėštumų komplikacijos taip pat gali prisidėti prie ankstyvo gimdymo tikimybės. Taigi kiekviena nėštumo situacija yra individuali ir priešlaikinio gimdymo rizika gali skirtis priklausomai nuo moters sveikatos būklės, UŽL tipo bei gydymo.

**Persileidimas (vaisiaus praradimas iki 20 nėštumo savaitės)** – dar viena komplikacija, su kuria gali susidurti moterys, sergančios UŽL. Nors tikslus UŽL poveikis persileidimo rizikai vis dar tyrinėjamas, kai kurie naujausi tyrimai pateikia įrodymų, kad ši rizika yra padidėjusi. Tyrimas, publikuotas žurnale *Digestive Diseases and Sciences* parodė, kad moterims, sergančioms UŽL, buvo beveik tris kartus didesnė persileidimo rizika, palyginus su sveikomis moterimis. Tyrimas taip pat atskleidė, kad moterims, kurių UŽL buvo aktyvi nėštumo metu, persileidimo rizika buvo daug didesnė, lyginant su tomis, kurios buvo remisijos stadijoje [28,29].

**Negyvo vaisiaus gimimas (vaisiaus mirtis po 20 nėštumo savaitės)** – sunki komplikacija, kurią gali patirti moterys, sergančios UŽL. Šios komplikacijos rizika, nors ir retesnė nei persileidimas, taip pat yra didesnė tarp šių moterų. 2015 m. atliktas tyrimas parodė, kad moterys, sergančios aktyvia Krono liga ar opinio kolitu, susiduria su maždaug 2,5 karto



didesne negyvo vaisiaus gimimo rizika, palyginus su sveikomis moterimis [29]. Jungtinėje Karalystėje atliktame tyrime pastebėta, jog ši komplikacija pasireiškia 5 kartus dažniau moterims, sergančioms UŽL, nei sveikoms nėščiosioms [30]. Danijoje atliktame tyrime pastebėta, jog ligos remisija nėštumo metu sumažina negyvo vaisiaus gimimo riziką [26].

Taigi moterims, sergančioms uždegiminėmis žarnyno ligomis, yra didesnė rizika patirti persileidimą ar negyvo vaisiaus gimimą, ypač jei liga yra aktyvi nėštumo metu, o efektyvi UŽL kontrolė yra esminis veiksnys, siekiant sumažinti šių nėštumo komplikacijų tikimybę.

**Cezario pjūvio operacijos poreikis** – UŽL sergančioms nėščiosioms dažniau yra atliekama cezario pjūvio (CP) operacija. Švedijoje atliktame tyrime šis dažnis siekia net 2 kartus, palyginus su sveikomis moterimis. Panašios tendencijos stebimos ir Jungtinėje Karalystėje. Ten nėštumo užbaigimo CPO dažnis padidėja 1,43 karto. Taip pat CP dažniau atliekamas moterims, sergančioms KL nei OK. Tačiau CP operacijos gali sukelti komplikacijas. Danijoje atliktame tyrime atskleista, jog pacientėms, sergančioms UŽL, dažniau prireikia žarnyno operacijos, ligai sukontroliuoti, praėjus iki 30 dienų po atliktos CPO, palyginus su gimdymu natūraliais takais [22,30,31]. ECCO Journal pateiktoje tyrimų analizėje taip pat rasta, kad moterims, sergančioms UŽL, reikšmingai dažniau atliekamos CP operacijos, palyginus su sveikų moterų populiacija [25]. Remiantis ECCO gairėmis, esant lengvai UŽL eigai rekomenduojamas gimdymas natūraliais takais, o esant perianaliniams pažeidimams arba aktyviems tiesiosios žarnos pažeidimams – CP operacija. Taip pat CP operacija pasirenkama tada, kai pacientei jau anksčiau, dėl UŽL, buvo atliktos žarnyno rezekcijos ar ileostomos. [32,33]. Taigi

moterims, sergančioms UŽL, o ypač Krono liga, dažniau atliekamos cezario pjūvio operacijos.

**Mažas gimimo svoris (mažiau nei 2500 g)** – dažniausiai literatūroje aprašoma komplikacija. Tyrimo, atlikto Japonijoje, rezultatuose teigiama, jog mažas gimimo svoris dažniau pasireiškia naujagimiams, kurių motinos serga OK. Taip yra todėl, jog šios moterys sveria mažiau nei sveikos (sergančiųjų moterų KMI vidurkis buvo 22.8 kg/m<sup>2</sup>). Mažo gimimo svorio kūdikiai sudarė 36.4% visų kūdikių, gimusių moterims, esančioms aktyvioje UŽL stadijoje, o remisijoje - 12.5% [34]. Tyrimo, publikuotame žurnale *Inflammatory Bowel Diseases*, pastebėta, kad moterims, esančioms aktyvioje UŽL stadijoje 2,05 karto dažniau gimė mažo svorio kūdikis nei remisijoje esančioms moterims [35]. Kitame tyrime teigiama, jog moterys, aktyvioje stadijoje 3,8 karto dažniau buvo linkusios susilaukti mažo svorio kūdikio, nei esančios remisijoje [36]. Visuose aprašytuose tyrimuose mažas gimimo svoris buvo dažniausiai pasireiškianti komplikacija moterims, sergančioms UŽL ir ypač esančioms aktyvioje ligos stadijoje. Taigi nėščiosios, sergančios UŽL, gali patirti įvairių komplikacijų – priešlaikinis gimdymas, persileidimas, CPO, negyvo ar mažo gimimo svorio vaisiaus gimimas. Šios komplikacijos neretai yra siejamos su aktyvia ligos forma, tad akušeriai – ginekologai ir gastroenterologai turi glaudžiai bendradarbiauti, siekdami užtikrinti pacientėms reikalingą nuolatinę nėštumo stebėseną ir UŽL gydymo kontrolę, kad būtų sumažinta gimdymo komplikacijų rizika [37].

#### 4. Išvados

1. Uždegiminės žarnyno ligos (UŽL) yra dažnai diagnozuojamos reprodukcinio amžiaus moterims, kurių dalis pastoja jau po ligos diagnozės, o tai kelia papildomų iššūkių nėštumo eigai ir moters bei kūdikio sveikatai.

2. Aktyvi UŽL forma yra svarbus nėštumo komplikacijų rizikos veiksnys, padidinantis prieššlaikinio gimdymo, persileidimo, CPO, negyvo vaisiaus ir mažo gimimo svorio riziką.

3. Medikamentinis UŽL gydymas nėštumo laikotarpiu yra būtinas siekiant išlaikyti ligą remisijoje. Dauguma medikamentų, tokių kaip aminosalicilatai, kortikosteroidai, tiopurinai, antibiotikai, kalcineurino inhibitoriai ir tam tikra biologinė terapija, yra saugūs vartoti nėštumo metu, tačiau metotreksato, JAK inhibitorių ir ozanimodo vartojimas draudžiamas dėl teratogeninio poveikio vaisiui.

4. Nėščiosios, sergančios UŽL, turi būti nuolatos prižiūrimos gydytojų specialistų, įskaitant gastroenterologus ir akušerius – ginekologus, siekiant užtikrinti sklandžią nėštumo eigą ir ligos remisiją.

#### Literatūros šaltiniai

1. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 7;20(1):91–9.

2. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019 Jan 1 ; 2019(1):7247238.

3. Segal JP, Jean-Frédéric LeBlanc A, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clinical Medicine*. 2021 Mar 1;21(2):135.

4. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12(2):113.

5. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease

Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan 1;5(1):17.

6. Cao RH, Grimm MC. Pregnancy and medications in inflammatory bowel disease. *Obstet Med*. 2021 Mar 1;14(1):4.

7. Primrose N, Johnston E. Prescribing for pregnancy: inflammatory bowel disease. *Drug Ther Bull*. 2022 Feb 1;60(2):24–8.

8. Gallinger ZR, Rumman A, Nguyen GC. Perceptions and Attitudes Towards Medication Adherence during Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Aug 1;10(8):892–7.

9. Squirell E, Meade S, Leung Y. The Fundamentals of Inflammatory Bowel Disease Management in Pregnancy: A Practical Review for the Gastroenterologist. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2024 Feb 2 7(1):121.

10. Nørgård BM, Friedman S, Kjeldsen J, Nielsen J. The safety of paternal and maternal use of 5-aminosalicylic acid during conception and pregnancy: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Nov 1;56(9):1349–60.

11. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2015 Feb 1;9(2):107–24.

12. Chowdhury R, Kane S V. Pregnancy and Crohn's disease: concerns and assurance of medical therapy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2022;10.

13. Meyer A, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R. Comparative study of pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease treated with thiopurines and/or anti-TNF: a French nationwide study 2010–2018. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Aug 1;54(3):302–11.

14. Mahadevan U, Long MD, Kane S V., Roy A, Dubinsky MC, Sands BE, et al. Pregnancy and

Neonatal Outcomes After Fetal Exposure to Biologics and Thiopurines Among Women With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2021 Mar 1;160(4):1131–9.

15. Meyer A, Neumann A, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R. Benefits and Risks Associated With Continuation of Anti-Tumor Necrosis Factor After 24 Weeks of Pregnancy in Women With Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Emulation Trial. *Ann Intern Med*. 2022 Oct 1;175(10):1374–82.

16. 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. *J Crohns Colitis*. 2023 Jan 27;17(1):1–27.

17. Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jan 1;20(1):74-87.e3.

18. Stritzke AI, Seow CH. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Can Med Assoc J*. 2017;189:E669.

19. Dawson AL, Riehle-Colarusso T, Reefhuis J, Arena JF. Maternal Exposure to Methotrexate and Birth Defects: a Population-Based Study. *Am J Med Genet A*. 2014 ;0(9):2212.

20. Selinger CP, Nelson-Piercy C, Fraser A, Hall V, Limdi J, Smith L, et al. IBD in pregnancy: recent advances, practical management. *Frontline Gastroenterol*. 2021 May 1;12(3):214–24.

21. Dubinsky MC, Charles L, Selmaj KW, Comi G, Krakovich A, Rosen M, et al. Pregnancy Outcomes in the Ozanimod Clinical Development Program in Patients With Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, and Relapsing Multiple Sclerosis. *Inflamm Bowel Dis*. 2024 Dec 5 ; 30(12):2512–5.

22. Caballero-Mateos AM, Quesada-Caballero M, Cañadas-De la Fuente GA, Caballero-Vázquez

A, Contreras-Chova F. IBD and Motherhood: A Journey through Conception, Pregnancy and Beyond. *Journal of Clinical Medicine* 2023, Vol 12, Page 6192. 2023 Sep 25;12(19):6192.

23. Innocenti T, Roselli J, Taylor A, Dragoni G, Lynch EN, Campani C, et al. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease: Data from a large cohort survey. *J Dig Dis*. 2022 Aug 1;23(8–9):473–81.

24. Bröms G, Granath F, Linder M, Stephansson O, Elmberg M, Kieler H. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 ; 20(6):1091–8.

25. Kim MA, Kim YH, Chun J, Lee HS, Park SJ, Cheon JH, et al. The Influence of Disease Activity on Pregnancy Outcomes in Women With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Crohns Colitis*. 2021 May 4;15(5):719–32.

26. Vestergaard T, Julsgaard M, Røskov JF, Søren J, Vestergaard V, Helmig RB, et al. Predictors of disease activity during pregnancy in women with inflammatory bowel disease—a Danish cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57:335–44.

27. Nguyen DM, Tandon P, Govardhanam V, Hanna Y, Tao JJ, Cepo J, et al. A177 inadequate or excessive gestational weight gain in inflammatory bowel disease and impact on pregnancy and neonatal outcomes. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2022 Feb 21;5(Supplement\_1):57–8.

28. Prentice R, Wright EK, Flanagan E, Prideaux L, Goldberg R, Bell SJ. Preconception, antenatal and postpartum management of inflammatory bowel disease. *Aust J Gen Pract*. 2022 Oct 1;51(10):747–53.

29. O'Toole A, Nwanne O, Tomlinson T. Inflammatory Bowel Disease Increases Risk of

Adverse Pregnancy Outcomes: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2015 Sep 22 ;60(9):2750–61.

30. Lever G, Chipeta H, Glanville T, Selinger C. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes for Women with IBD in an Expert IBD Antenatal Clinic. *J Clin Med.* 2022 May 1;11(10):2919.

31. Friedman S, Zegers FD, Riis Jølving L, Nielsen J, Nørgård BM. Postpartum Surgical Complications in Women with Inflammatory Bowel Disease After Caesarian Section: A Danish Nationwide Cohort Study. *J Crohns Colitis* . 2022 May 10 ; 16(4):625–32.

32. Hossein-Javaheri N, Youssef M, Jeyakumar Y, Huang V, Tandon P. The Management of Inflammatory Bowel Disease during Reproductive Years: An Updated Narrative Review. *Reproductive Medicine* 2023, Vol 4, Pages 180-197. 2023 Aug 3;4(3):180–97.

33. Foulon A, Dupas JL, Sabbagh C, Chevreau J, Rebibo L, Brazier F, et al. Defining the Most Appropriate Delivery Mode in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 May 1 ; 23(5):712–20.

34. Ito A, Iizuka B, Omori T, Nakamura S, Tokushige K. Relationship between the Clinical Course of Ulcerative Colitis during Pregnancy and the Outcomes of Pregnancy: A Retrospective Evaluation. *Internal Medicine.* 2018 Jan 1;57(2):159.

35. Kammerlander H, Nielsen J, Kjeldsen J, Knudsen T, Friedman S, Nørgård B. The Effect of Disease Activity on Birth Outcomes in a Nationwide Cohort of Women with Moderate to Severe Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Jun 1;23(6):1011–8.

36. Kim MA, Kim YH, Chun J, Lee HS, Park SJ, Cheon JH, et al. The Influence of Disease Activity on Pregnancy Outcomes in Women With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review

and Meta-Analysis. *J Crohns Colitis.* 2021 May 4;15(5):719–32.

37. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C, Dubinsky M, et al. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 Mar 14; 25(4):627–41.