

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-147-159>



# Лекарственная терапия воспалительных заболеваний кишечника у беременных. Обзор актуальных данных по безопасности и эффективности

Успенская Ю.Б.<sup>1</sup>, Нанаева Б.А.<sup>2</sup>, Олейник В.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «Медсанчасть №14» (клиника Рассвет) (Столярный пер., д. 3, г. Москва, 123022, Россия)

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

**РЕЗЮМЕ** Пик заболеваемости язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) во всем мире приходится на детородный возраст. Высокая активность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) во время беременности является фактором риска развития акушерских осложнений, в связи с чем необходим контроль над течением заболеваний. Из-за недостатка информации о безопасности лекарственная терапия часто необоснованно отменяется во время беременности. В публикации приводятся современные данные о безопасности у беременных базовой и таргетной терапии ЯК и БК.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** язвенный колит, болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, беременность

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Успенская Ю.Б., Нанаева Б.А., Олейник В.А. Лекарственная терапия воспалительных заболеваний кишечника у беременных. Обзор актуальных данных по безопасности и эффективности. *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 1, с. 147–159. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-147-159>

## Conservative treatment of inflammatory bowel diseases during pregnancy. Review of current safety and efficacy data

Yulia B. Uspenskaya<sup>1</sup>, Bella A. Nanaeva<sup>2</sup>, Victoria A. Oleynik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>LLC «Medical Unit № 14» (Clinic «Rassvet») (Stolyarny lane, 3, Moscow, 123022, Russia)

<sup>2</sup>Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

**ABSTRACT** The incidence of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) worldwide falls on the childbearing age. High activity of inflammatory bowel diseases (IBD) during pregnancy is a risk factor for the development of obstetric complications, and therefore it is necessary to control the course of diseases. Due to the lack of safety information, drug therapy is often unreasonably canceled during pregnancy. The publication provides up-to-date on the safety of basic and targeted therapy of UC and CD in pregnant.

**KEYWORDS:** ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel diseases, pregnancy.

**CONFLICT OF INTEREST:** The authors declare no conflict of interest.

**FOR CITATION:** Uspenskaya Yu.B., Nanaeva B.A., Oleynik V.A. Conservative treatment of inflammatory bowel diseases during pregnancy. Review of current safety and efficacy data *Koloproktologia*. 2023;22(1):147–159. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-147-159>

**АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:** Нанаева Бэлла Александровна, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (499) 199-66-19; e-mail: [nanaeva\\_ba@gnck.ru](mailto:nanaeva_ba@gnck.ru)

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Bella A. Nanaeva, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: [nanaeva\\_ba@gnck.ru](mailto:nanaeva_ba@gnck.ru)

Дата поступления — 12.12.2022

Received — 12.12.2022

После доработки — 26.12.2022

Revised — 26.12.2022

Принято к публикации — 20.02.2023

Accepted for publication — 20.02.2023

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ****ВЗК** — воспалительные заболевания кишечника**5-АСК** — 5-аминосалициловой кислоты**ГИБП** — генно-инженерная биологическая терапия

В XXI веке распространенность ВЗК приобретает глобальный характер, поражая этнические группы и регионы, которые ранее были не подвержены данным заболеваниям. Наиболее высока распространенность ЯК и БК в индустриально развитых и развивающихся странах [1]. По мнению экспертов, пик распространенности ВЗК еще не достигнут. Наиболее уязвимой для ВЗК является возрастная группа 20–39 лет, т.е. лица детородного, социально активного возраста. Примерно половину из этого числа составляют женщины. Современная терапия ВЗК в значительной степени расширила возможности контроля за течением заболеваний и во многих случаях позволяет достигать стойкой ремиссии и ведения пациентами нормальной социально активной жизни, одной из составляющей которых является деторождение. В связи с этим, вопросы репродуктивного здоровья у пациенток с ВЗК становятся все более актуальными. Распространенность ВЗК в западных странах составляет 0,5% [2]. В США ВЗК страдают около 800 000 женщин [3]. В России данные о распространенности ВЗК разрознены и ограничены лишь некоторыми отдельными регионами.

Беременность у женщин с ВЗК, как и при многих хронических иммуно-воспалительных заболеваниях, связана с повышенным риском развития акушерских осложнений [4–7]. К этим осложнениям относят самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды и маловесность плода относительно гестационного срока. Однако следует отметить, что риск этих осложнений напрямую связан с активностью воспаления в кишечнике. Исходы беременностей, протекающих на фоне стойкой ремиссии ЯК и БК, в целом не отличаются от здоровой популяции [8].

Течение ЯК и БК во время беременности во многом определяется воспалительным статусом заболеваний на момент зачатия. Так, активность воспалительного процесса в кишечнике при зачатии в двух третях случаев является предиктором персистирования воспаления или его усиления [9–11]. Длительная стойкая ремиссия при наступлении беременности коррелирует с ее сохранением в 80% случаев на протяжении всего периода гестации. К факторам, дополнительно способствующим рецидивам ВЗК во время беременности, относят отмену поддерживающей лекарственной терапии, обострение заболевания в предыдущую беременность, наличие ЯК, длительное или осложненное течение БК, требующее назначения иммуносупрессивной терапии [3,12]. Эти данные стали основой для рекомендаций об оптимальном планировании

беременности на период стойкой, контролируемой ремиссии ЯК и БК [9,10].

Лекарственная терапия ВЗК во время беременности направлена не только на контроль активности воспаления в кишечнике, но и опосредованно играет существенную роль в поддержании нормального течения беременности и предотвращении перинатальных осложнений.

Известно из практики, что лечение во время беременности продолжает лишь половина ранее приведенных к лекарственной терапии женщин [13]. Объяснением этому может быть недостаточная информированность о безопасности лекарственной терапии ВЗК в период беременности. Опубликованные в 2021 году группой немецких исследователей результаты опроса 533 женщин с ВЗК подтвердили недостаточный уровень знаний у женщин с ЯК и БК о вопросах планирования беременности при их заболевании. Из общего числа участниц опроса 36% женщин высказались об опасении возможных неблагоприятных последствий приема лекарственных препаратов для плода, среди которых самыми частыми были страх врожденных пороков развития, выкидыша, а также возможности наследования потомством заболевания матери [14].

За последние годы объем данных о безопасности лекарственной терапии ВЗК у беременных непрерывно пополняется. В представленной статье обсуждается современная фармакотерапия ЯК и БК во время беременности и в период грудного вскармливания.

**Препараты 5-АСК и сульфасалазин**

Месалазины или препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) преодолевают плацентарный барьер и определяются в плодовом кровотоке в минимальных количествах благодаря их быстрому метаболизму и почечному клиренсу. Согласно данным метаанализа, применение данной группы препаратов не связано с увеличением рисков аномалий развития плода, невынашивания беременности и преждевременных родов [15]. Ограничение к применению имеют пероральные препараты, содержащие в оболочке дибутилфталат. В эксперименте у животных были продемонстрированы случаи нарушения развития мочеполовой системы и скелета, а также у человека — расстройства функции щитовидной железы и формирования репродуктивной системы [16–18]. Сульфасалазин, помимо молекулы месалазина, имеет в составе сульфапиридин, который проникает через плаценту и обнаруживается в пуповинной крови. Нежелательным свойством сульфасалазина у беременных является его способность нарушать обмен фолиевой кислоты, и, хотя не были зарегистрированы случаи тератогенных и эмбриотоксических эффектов, должен применяться в комбинации с фолиевой

кислотой в дозе 2 мг/сут. или заменяться на препараты месалазина [9,19].

### Глюкокортикоиды

Системные стероиды применяются для индукции ремиссии ВЗК средней и тяжелой степени. Препарат проникает через плацентарный барьер, но, благодаря быстрой конверсии плацентарными ферментами в менее активные метаболиты, оказывается в пуповинной крови в низких концентрациях [20]. В ранних исследованиях высказывались опасения о взаимосвязи применения глюкокортикоидов в первом триместре беременности с формированием пороков развития лица, а именно расщелин неба. В более позднем большом популяционном исследовании [21], включившем 51973 беременностей у женщин, получавших в первом триместре глюкокортикоиды, эти данные не подтвердились.

В то же время в ряде исследований применение глюкокортикоидов в высоких дозах длительными курсами было связано с повышением риска гестационного сахарного диабета, преждевременных родов, низкой массы тела и надпочечниковой супрессии у новорожденного [22–24]. Принимая во внимание, что глюкокортикоиды назначаются при высокой активности заболеваний, в большинстве случаев сложно дифференцировать истинную причину развития этих осложнений.

**Будесонид** — топический глюкокортикоид, значительно, до 80–90% метаболизирующийся при первом прохождении через печень. В рекомендуемых дозах (3–9 мг в сутки) препарат обладает значительно меньшим числом системных побочных эффектов, характерных для системных глюкокортикоидов. Можно предположить, что благодаря этим особенностям метаболизма, будесонид меньше проникает в плодовой кровоток в сравнении с системными стероидами [25]. Данные литературы о применении будесонида во время беременности у пациенток с ВЗК ограничены небольшими сериями наблюдений. Так, в одном из опубликованных исследований [26] с наблюдением 6 пациенток с БК, принимавших будесонид во время беременности, не было отмечено повышения рисков развития гестационного сахарного диабета, врожденных пороков развития плода, артериальной гипертензии или надпочечниковой супрессии. Также, по данным недавно опубликованного исследования [27], прием будесонида во время беременности у 5 пациенток с аутоиммунным гепатитом не был связан с развитием неблагоприятных побочных эффектов со стороны плода и исходов беременности.

Несмотря на то, что ограниченные данные свидетельствуют о возможных нежелательных эффектах глюкокортикоидов во время беременности, следует принимать во внимание, что высокая активность воспаления в кишечнике сама по себе представляет

более значимый риск по развитию осложнений. В связи с этим, при наличии показаний, глюкокортикоиды могут быть назначены с осторожностью в отношении развития гестационного сахарного диабета, преэклампсии у матери и надпочечниковой недостаточности у новорожденного [9,28,29].

### Тиопурины

Тиопурины обладают низким риском неблагоприятного воздействия на течение беременности и развития плода [30,31]. Азатиоприн и его метаболиты способны транспортироваться через плаценту в плодовой кровоток, при этом концентрации этих веществ в пуповинной крови существенно меньше, чем в материнской [32]. Кроме того, было показано, что активность некоторых ферментов, участвующих в метаболизме лекарств, в том числе азатиоприна, во время беременности существенно увеличивается. В результате этого баланс метаболитов тиопуринов смещается от 6-тиогуаниннуклеотида в сторону менее токсичного и фармакологически неактивного 6-метилмеркаптопурина [33]. В неонатальной печени не экспрессируется фермент инозинатфосфорилаза, конвертирующей азатиоприн в его активные метаболиты, что можно расценивать как еще один фактор протекции плода от клинических эффектов препарата [34].

Продemonстрированное в ранних исследованиях влияние азатиоприна на развитие анемии/цитопении у новорожденных в более поздних исследованиях не было подтверждено [33]. В двух метаанализах 2013 г. продемонстрированы минимальные риски приема азатиоприна во время беременности. В первом из них не было обнаружено различий в частоте врожденных пороков развития плода, маловесности новорожденного (< 2500 гр.) в сравнении с беременными, не принимавшими тиопурины [31]. Значимые различия были отмечены в частоте врожденных пороков развития в сравнении с общей популяцией, которые не были достоверными при сопоставлении с пациентками с ВЗК. Во втором метаанализе данные риски для плода не подтвердились [35]. Вместе с тем, в обоих метаанализах было обнаружено увеличение частоты преждевременных родов (ранее 37 недель беременности), которое, по мнению авторов, было ассоциировано с высокой активностью ВЗК в период беременности.

В проспективном когортном исследовании с участием 309 беременных пациенток с ВЗК, 35% из которых принимали тиопурины, не было обнаружено увеличения случаев невынашивания беременности, неблагоприятных исходов беременности и заболеваемости у детей на первом году жизни [36]. Эти данные подтверждены в метаанализе, опубликованном в 2021 году [37]. Авторами анализировались исходы беременности у 1201 пациентки с ВЗК, получавших

на протяжении гестации тиопурины в сравнении с 4189 женщинами, принимавшими другую терапию по поводу ЯК и БК. Частота врожденных аномалий развития у плода, маловесности при рождении и низкой массы тела для гестационного возраста были сопоставимы в двух группах.

Американская гастроэнтерологическая ассоциация, Торонто консенсус по ведению беременности у женщин с ВЗК и Европейская организация по изучению ЯК и БК (ECCO) рекомендуют продолжение приема тиопуринов во время беременности [29,30,38]. Аналогичного мнения придерживается и Европейская Противоревматическая Лига (EULAR), которая не отмечает достаточных оснований для прекращения приема тиопуринов во время беременности и рекомендует продолжение их прием в дозе, не превышающей 2 мг/кг массы тела [39]. Российские клинические рекомендации Ассоциации ревматологов также относят тиопурины к препаратам безопасным во время беременности [40,41]. Однако тиопурины не рекомендуется впервые назначать во время беременности из-за рисков развития панкреатита, лейкопении и отсроченного ответа на терапию [9]. Также в связи с повышением риска инфекций у ребенка на первой году жизни, что показано в ряде исследований [30,42], не рекомендуется комбинированная терапия ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  и тиопуринами. Тем не менее решение об отмене тиопуринов должно приниматься индивидуально с учетом показаний к комбинированной терапии и тяжести течения заболевания [9].

**Метотрексат и циклоспорин** не рекомендуются в период беременности в связи с высоким риском тератогенности. Пациенткам с ВЗК, которые принимают метотрексат и планируют беременность, рекомендуется прекратить прием, по крайней мере, за 3 месяца до попытки забеременеть, чтобы свести к минимуму риск тератогенности [29,38].

#### **Рифаксимин**

Препарат применяется при лечении ВЗК, в том числе при лечении хронических резервуаритов [43]. Согласно инструкции производителя, в эксперименте, назначение рифаксими́на животным во время беременности в дозах, многократно превышающих терапевтические, приводило к развитию тератогенных эффектов [44]. Рифаксимин является антибиотиком широкого спектра действия с низкой способностью к кишечной абсорбции и, предположительно, не достигает клинически значимых концентраций в материнской крови или в грудном молоке [45,46]. В связи с тем, что число публикаций о применении рифаксими́на у человека во время беременности крайне мало, вопрос о его назначении должен решаться индивидуально с обсуждением мультидисциплинарной врачебной командой.

#### **Генно-инженерная биологическая терапия**

Препараты генно-инженерной биологической терапии (ГИБП) представляют собой моноклональные антитела IgG, которые способны преодолевать плаценту, начиная с середины второго триместра. Активный транспорт ГИБП осуществляется при помощи неонатального Fc-рецептора, расположенного в плаценте. В первом триместре беременности Fc-рецептор не экспрессируется клетками синцитиотрофобласта, а с середины второго триместра беременности его экспрессия линейно возрастает [47]. С этого момента на протяжении беременности и до момента родов параллельно увеличивается трансплацентарный транспорт и концентрация ГИБП в кровотоке у плода. Структуру IgG имеют инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб и устекинумаб. Цертолизумаб пэгол не имеет в своей молекуле необходимого для активного переноса через плаценту Fc-фрагмента и преодолевает ее в минимальных количествах за счет пассивного транспорта [48].

#### **Ингибиторы фактора некроза опухоли $\alpha$**

Уровни ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (анти-ФНО) в пуповинной крови коррелируют со сроком беременности и на момент рождения превышают материнскую сывороточную концентрацию [48,49]. Клиренс анти-ФНО у детей в первые месяцы жизни более медленный, чем у взрослых, что связывают с незрелостью ретикуло-эндотелиальной системы. Молекулы моноклональных антител находятся в кровотоке у ребенка до полугода. Описаны наблюдения, когда инфликсимаб определялся у ребенка до года [48,49].

Цертолизумаб пэгол, благодаря своей структуре редуцированного антитела, практически не преодолевает плаценту, и его соотношение в крови новорожденного к материнской концентрации составляет 0.0009. Эти минимальные клинически не значимые концентрации являются доводом в пользу возможности продолжения беременными женщинами приема цертолизумаба пэгол до родоразрешения [50].

К настоящему времени накоплены значительные данные о безопасности приема беременными анти-ФНО препаратов. Так, в метаанализе и систематическом обзоре [51] с анализом более 1500 беременностей на фоне анти-ФНО не подтверждены риски, связанные с осложнениями беременности, выкидышами, преждевременными родами, врожденными пороками развития и внутриутробной задержкой роста плода. В проспективном американском PIANO-регистре (Pregnancy and Neonatal Outcomes in Women with IBD) [52], включающем данные о течении беременности более, чем у 1000 пациенток с ВЗК с последующим четырехлетним наблюдением здоровья детей, получавших внутриутробно анти-ФНО, не было обнаружено увеличения частоты инфекций и задержки

развития. В крупном многоцентровом проспективном обсервационном исследовании Mahadevan U. и соавт. оценивались исходы 1490 беременностей у пациенток с ВЗК по пяти параметрам (врожденные пороки развития, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, низкая масса тела плода и частота инфекций у ребенка) при применении матерью во время беременности тиопуринов, биологических препаратов или их комбинации [53]. В этом же исследовании на протяжении года проводилось наблюдение за состоянием здоровья, в том числе частотой инфекций и психомоторным развитием, у 1010 детей. В целом по частоте пороков развития плода, самопроизвольных выкидышей, маловесности плода, инфекций на первом году жизни ребенка и преждевременных родов, группа не отличалась от общепопуляционной. В то же время активность заболевания у матери напрямую коррелировала с частотой самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов и инфекций на первом году жизни ребенка. При анализе течения ВЗК во время беременности было обнаружено, что у пациенток с ЯК чаще наблюдалось повышение активности заболевания, чем у женщин с БК. При этом вероятность возникновения обострения во время беременности была выше у пациенток, не получавших иммуносупрессивную терапию тиопуринами или анти-ФНО. Также не было отмечено взаимосвязи между частотой возникновения осложнений беременности и классом ГИБП. Аналогично не выявлена корреляция врожденных пороков развития и принимаемых препаратов или нозологического типа заболевания (ЯК или БК). Эти результаты указывают как на важность контроля активности заболевания во время беременности, так и на безопасность применения биологической терапии и тиопуринов в этот период [53]. В европейском ретроспективном многоцентровом исследовании TEDDY [54] сравнивались исходы беременности и состояние здоровья у 388 детей, чьи матери получали во время беременности анти-ФНО терапию, с 453 детей, чьи матери этой терапии не получали. Частота инфекций в двух группах детей на протяжении 4 лет наблюдения не различалась. В то же время преждевременные роды оказались связаны с развитием тяжелых инфекций (1,6% vs. 2,8%, ОР 1,2 [95% ДИ: 0,8–1,8]). В группах сравнения не было зарегистрировано различий в частоте акушерских осложнений, среди которых преждевременное излитие околоплодных вод, предлежания плаценты, хориоамнионита, эклампсии и внутриутробной задержки роста плода. Стоит отметить, что ранее превалировало твердое убеждение о необходимости прекращения применения анти-ФНО терапии во II-III триместре из-за опасения потенциальных рисков неонатальной иммуносупрессии и влияния на последующее формирование

иммунной системы плода по мере увеличения транспорта препаратов через плаценту во второй половине беременности.

Это нашло отражение в зарубежных консенсусах Британского Общества Ревматологов (BSR), ECCO, EULAR, Американской коллегии ревматологов и отечественных клинических рекомендациях по лечению анкилозирующего спондилита и ревматоидного артрита, опубликованных в 2018 и 2020 гг., соответственно [28,39,40,41,55]. Вместе с тем исследования последних нескольких лет ставят под сомнение обоснованность опасения рисков продолжительного курса биологической терапии во время беременности. Результаты долгосрочного 5-летнего наблюдения за состоянием здоровья 1000 детей от матерей с ВЗК, 20% из которых получали анти-ФНО на протяжении беременности, продемонстрировали ассоциации применения ГИБП матерью с увеличением у детей риска инфекционных заболеваний, нежелательных реакций на вакцинацию, задержки развития, аутоиммунных и онкологических заболеваний [56]. Аналогичные данные были получены и в другом ретроспективном исследовании [53] с участием 869 женщин с ВЗК, в котором не подтверждены риски для плода и осложнений беременности при продолжении анти-ФНО монотерапии или в комбинации с тиопуринами во втором и третьем триместрах беременности. При ретроспективном анализе Национальной базы данных системы здравоохранения Франции, применение анти-ФНО в период беременности у 1457 пациенток не коррелировало с увеличением перинатальных рисков и инфекционной заболеваемости на первом году жизни ребенка [57]. Еще одним аргументом в пользу целесообразности продолжения биологической терапии во время беременности оказались данные о повышении частоты обострений на поздних сроках беременности после ее отмены [57]. Эти данные подтверждены в двух недавно опубликованных исследованиях Truta B. и соавт., в которых оценивались исходы беременности у пациенток с ВЗК при «ранней» (более 90 дней), и «поздней» (менее 90 дней до предполагаемой даты родов) отмене инфликсимаба или адалимумаба [58,59]. При «раннем» прекращении введения анти-ФНО наблюдалось увеличение частоты реактивации ВЗК на поздних сроках беременности или повышение активности воспаления при исходном отсутствии ремиссии, требовавших назначения глюкокортикоидов. Реактивация заболевания в группе пациенток с ранней приостановкой введения препаратов достоверно коррелировала с увеличением частоты преждевременных родов. Важно отметить, что в группе больных с поздней отменой ГИБП частота осложнений беременности, ее невынашивания, внутриутробной задержки роста плода, врожденных пороков развития плода не отличалась от

общепопуляционной. Полученные в исследованиях данные, по мнению авторов, указывают на отсутствие положительных эффектов в отношении плода при ранней отмене инфликсимаба и адалимумаба. В противоположность этому, продолжение терапии в третьем триместре беременности способствует поддержанию ремиссии ВЗК и минимизирует риск их обострений [58].

Приведенные данные о безопасности анти-ФНО явились основанием для рекомендаций Американской гастроэнтерологической ассоциации о продолжении терапии ГИБП на протяжении всей беременности с последним их введением перед родами в срок, равный интервалу планового введения препарата [9]. Британское общество гастроэнтерологов и ЕССО советуют обсуждать с беременными женщинами возможные риски и пользу продолжения терапии анти-ФНО, но в то же время рекомендуют продолжать данную терапию на протяжении беременности пациенткам с активными ВЗК или имеющим высокий риск обострения заболевания [28,43].

Что касается **голимумаба**, публикаций о применении во время беременности в доступной литературе существенно меньше в сравнении с исследованиями других анти-ФНО, однако они свидетельствуют о низком риске неблагоприятных исходов для беременности и плода [60,61].

#### **Биосимиляры**

Биосимиляры, благодаря их ценовой доступности, все шире входят в клиническую практику. В литературе появляются первые сообщения о наблюдениях беременностей у женщин, получавших биоаналоги анти-ФНО этот период. В первом опубликованном ретроспективном исследовании оценивалось течение беременности у 18 пациенток, получавших биосимиляры инфликсимаба, адалимумаба и этанерцепта по разным показаниям [55]. В исследовании были включены 9 женщин, страдающих ревматологическими заболеваниями (анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, псориатический артрит), 6 — с ВЗК и 2 пациентки — с сочетанными формами аутоиммунно-воспалительных заболеваний. Применение биосимиляров не ассоциировалось с увеличением случаев врожденных пороков развития плода, преждевременных родов и других перинатальных осложнений. Прекращение применения препаратов анти-ФНО во время беременности напрямую коррелировало с родами на более ранних сроках беременности, а также обострением заболеваний матери во время беременности или в послеродовом периоде. В другом, опубликованном в форме абстракта исследовании [62], представлены данные о применении биосимиляра инфликсимаба (CT-P13) у 20 беременных пациенток с ВЗК. В 19 случаях беременность

завершилась рождением доношенных живых, здоровых детей, в 1 случае — преждевременные роды живым плодом, и в одном случае зафиксирован самопроизвольный выкидыш. В группе наблюдения не было отмечено случаев перинатальных осложнений и тяжелых пороков развития плода, за исключением 1 случая расщелины неба. Эти результаты соответствуют имеющимся данным о безопасности оригинальных анти-ФНО и отсутствии рисков врожденных аномалий развития, перинатальных и акушерских осложнений [10,63,64]. По мнению авторов исследований, полученные результаты, несмотря на ограниченность числа наблюдений, демонстрируют первые убедительные доказательства безопасности и необходимости применения биосимиляров беременными женщинами, сопоставимых с показанной для оригинальных анти-ФНО препаратов [55,62]. Без сомнения, требуется продолжение набора доказательной базы для окончательного подтверждения начальных оптимистичных данных о безопасности биосимиляров во время беременности.

#### **Ведолизумаб**

Ведолизумаб — гуманизированное моноклональное антитело, которое специфически связывается с  $\alpha 4\beta 7$ -интегрином, расположенном на лимфоцитах. Накопленных к настоящему времени данных о безопасности ведолизумаба значительно меньше, чем имеется в отношении анти-ФНО, и они в основном ограничены небольшими когортами наблюдений. Как и другие ГИБП, имеющие структуру IgG1, ведолизумаб преодолевает плацентарный барьер, однако обнаруживается в пуповинной крови в концентрациях, меньше материнских [65,66]. В исследовании Mitrova K. и соавт., соотношение пуповинной и материнской концентраций ведолизумаба на момент родов составило 0,59 [67]. В эксперименте на животных введение препарата в супрафизиологических дозах не было связано с нарушениями пре- и постнатального развития [68].

В 2019 году опубликованы результаты ретроспективного случай-контроль многоцентрового международного исследования по безопасности применения ведолизумаба у беременных CONCEIVE [69]. В данном исследовании [69] не обнаружены доказательства неблагоприятных эффектов применения ведолизумаба в отношении течения и исходов беременности и здоровья ребенка на первом году жизни. Частота самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, врожденных пороков развития плода, веса плода при рождении и оценке по шкале Апгар, а также показатели здоровья детей на 1 году жизни, частота у них онкологических и инфекционных заболеваний достоверно не различались с показателями у женщин с ВЗК, получавших анти-ФНО или базовую терапию ВЗК.

В другом исследовании [70] анализировалось течение и исходы беременности у 24 беременных, принимавших ведолизумаб, в сравнении с 82 женщинами, получавшими лечение анти-ФНО и 224 беременными пациентками, находившимися на базовой терапии ВЗК. В основном группу ведолизумаба составили пациентки, страдавшие БК и имевшие более тяжелое, рефрактерное течение заболевания и имевшие в анамнезе неэффективность одного или более биологических препаратов. В этой группе отмечалась более высокая, в сравнении с другими группами наблюдения, частота обострений ВЗК на момент зачатия — 30% случаев. У пациенток, получавших ведолизумаб, достоверно чаще отмечены самопроизвольные выкидыши (20,8%) и преждевременные роды (20%). Такой высокий показатель невынашивания беременности, по мнению авторов, мог быть связан с исходно высокой активностью заболеваний у большего числа пациенток в данной группе, которая доказано взаимосвязана с осложнениями беременности у пациенток с ВЗК. В этой группе пациенток имели место и другие независимые факторы риска невынашивания беременности: более старший возраст и применение вспомогательных репродуктивных технологий. По заключению авторов, применение ведолизумаба в данном исследовании не было взаимосвязано с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности.

В другом проспективном исследовании [67] с участием 39 пациенток, применение ведолизумаба на протяжении беременности не было ассоциировано с увеличением риска невынашивания беременности, внутриутробной задержки роста плода, врожденных пороков развития плода, а также нарушений психомоторного развития, инфекционных, аллергических заболеваний у ребенка в течение первого года жизни. В систематическом обзоре и метаанализе 2020 года, было показано увеличение частоты преждевременных родов и самопроизвольных выкидышей, ассоциированных с приемом ведолизумаба в сравнении с приемом анти-ФНО [71]. По мнению исследователей, это может быть связано с меньшей численностью наблюдений беременностей на фоне ведолизумаба, более тяжелым фенотипом заболеваний и старшим возрастом пациенток.

### **Устекинумаб**

Устекинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG1, мишенью которого является субъединица p40, общая для рецепторов ИЛ-12 и ИЛ-23. Как и другие генно-инженерные препараты, устекинумаб преодолевает плацентарный барьер, начиная со второй половины беременности. На момент родов его уровень максимален и соотношение плодового и материнского уровней устекинумаба в крови составляет 1.67 [67].

В эксперименте на животных устекинумаб не повышал рисков пороков развития плода и нарушения неонатального развития у потомства [72]. Данные обсервационных исследований немногочисленны и не демонстрируют повышения числа случаев нежелательных эффектов во время беременности и увеличения инфекционных осложнений у детей, чьи матери во время беременности принимали устекинумаб [43,53,61,73,74]. Применение препарата во втором и третьем триместрах беременности в ряде исследований также не повышало частоту неблагоприятных исходов беременности [75,76].

В 2022 г. опубликованы материалы глобальной базы данных безопасности устекинумаба о всех зарегистрированных в мире случаях использования препарата во время беременности [77]. В общей сложности исходы 420 беременностей не отличались от общей популяции. Не было отмечено увеличения частоты самопроизвольных выкидышей, врожденных пороков развития плода, преждевременных родов и мертворождения. Исходы беременности также были схожими, вне зависимости от показаний для назначения устекинумаба, длительности его применения во время беременности и назначаемой дозы (45 мг и 90 мг). В международных рекомендациях относительно возможности продолжения приема ведолизумаба и устекинумаба нет единства мнений. В консенсусе ECCO 2015 г. информация об устекинумабе и ведолизумабе во время беременности отсутствует. К моменту публикации в 2016 г. Североамериканского консенсуса в Торонто наблюдения беременности на фоне применения препарата были единичными. На тот момент предлагалось приостанавливать введение ведолизумаба и устекинумаба с наступлением беременности. Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации опубликованы спустя 5 лет, в 2019 г., когда информация о безопасности этих препаратов во время беременности существенно пополнилась [9]. Это стало основанием для рекомендаций о безопасности продолжения терапии ведолизумабом и устекинумабом на протяжении гестации [9]. Итальянская группа экспертов по изучению ВЗК в выпущенном в 2022 г. обзоре предлагает обсуждать возможность применения ведолизумаба и устекинумаба во время беременности в индивидуальных случаях при наличии показаний [78]. Несмотря на имеющиеся на момент публикации позитивные данные о безопасности ведолизумаба и устекинумаба, для окончательного понимания их влияния на исходы беременности и рутинных рекомендаций о применении требуются дальнейшие исследования.

### **Тофацитиниб**

Тофацитиниб благодаря малым размерам способен свободно диффундировать через плаценту и проникать в плодовый кровоток. В эксперименте

на животных в супратерапевтических дозах во время беременности тофацитиниб повышал риск развития пороков у потомства [79]. Первые немногочисленные данные клинических и постмаркетинговых исследований не продемонстрировали увеличения перинатальных и материнских рисков в сравнении с общей популяцией [52,80]. Тем не менее, в настоящее время применение тофацитиниба во время беременности, до получения достаточного количества данных о его безопасности, противопоказано [34]. Согласно инструкции производителя, после приема последней дозы препарата, женщинам детородного возраста следует использовать надежную контрацепцию на протяжении 4–6 недель.

### **Грудное вскармливание**

Лекарственная терапия в послеродовом периоде и в периоде грудного вскармливания не теряет своей значимости из-за высокой вероятности реактивации воспалительного процесса в кишечнике, в особенности у пациенток с ЖК [81]. Причинами обострений ВЗК после родов или увеличения активности воспаления могут быть гормональные влияния, прекращение приема лекарственной терапии, психозомоциональные факторы [82]. Женщины с ВЗК чаще, чем в общей популяции, отказываются от грудного вскармливания из-за опасения возникновения неблагоприятных эффектов у ребенка на лекарственные препараты, секретируемые в грудное молоко [83]. Около 56% женщин с ВЗК считают препараты для лечения их заболевания противопоказанными в период грудного вскармливания [84]. В то же время грудное вскармливание имеет неоспоримую пользу как для матери, так и для ребенка. Согласно данным систематических обзоров, грудное вскармливание может частично до 30% нивелировать риск раннего ВЗК у детей от родителей с ВЗК [85]. Вероятность развития нежелательных эффектов лекарственной терапии, принимаемой матерью, у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, определяется токсичностью и способностью препаратов секретироваться в грудное молоко, достигая клинически значимых уровней.

Большинство препаратов, применяемых при лечении ВЗК, определяются в грудном молоке в безопасных для ребенка концентрациях.

**Месалазины** минимально экскретируются в грудное молоко, достигая менее 0,1% материнской плазменной концентрации, которая не имеет клинической значимости [86]. В то же время уровни сульфасалазина в грудном молоке при приеме матерью сульфасалазина значимо выше, чем месалазинов [87]. Описаны наблюдения случаев лихорадки, кровавой диареи и рвоты у детей при приеме матерью сульфасалазина [88]. В связи с этим более безопасным считается заменять сульфасалазин кормящим матерям на препараты месалазина. Международные

рекомендации определяют месалазины, как препараты, совместимые и безопасные во время грудного вскармливания [28].

**Азатиоприн** обнаруживается в грудном молоке в следовых количествах, составляющих менее 10% материнского сывороточного уровня [89]. Пиковая концентрация азатиоприна в грудном молоке достигается через 4 часа после приема препарата. В обсервационном исследовании случай-контроль у 15 детей, чьи матери принимали на фоне грудного вскармливания азатиоприн, не отмечалось отклонений в физическом и психическом развитии, а также увеличения риска инфекций [90].

**Метотрексат и циклоспорин** противопоказаны во время грудного вскармливания. Метотрексат секретируется в грудное молоко и может накапливаться в тканях у ребенка с развитием иммуносупрессии, нейтропении и имеет потенциал в отношении развития онкологических процессов [7]. Кормление грудью на фоне приема циклоспорина, согласно последним рекомендациям Американской педиатрической ассоциации, противопоказано [7].

**Глюкокортикоиды** определяются в грудном молоке в низких концентрациях, которые максимальны в первые 4 часа после их перорального приема. В связи с этим рекомендуется соблюдать 4-часовой интервал между приемом кортикостероидов и кормлением грудью [91]. При внутривенном введении преднизолон его концентрация в грудном молоке составляет лишь 0,025% от материнской и не расценивается как клинически значимая для ребенка [92].

**Антибактериальные препараты (метронидазол и ципрофлоксацин)** способны к экскреции в грудное молоко, в связи с чем их применение не рекомендуется [13,92]. Короткие курсы приема с соблюдением мер предосторожности считаются допустимыми. Согласно рекомендациям Американской академии педиатров, кормление грудью признано безопасным спустя 12–24 часа после однократно принятого метронидазола в дозе 2 г и через 48 часов после приема последней дозы ципрофлоксацина [13,93].

**Генно-инженерные биологические препараты** представляют собой крупные молекулы с высокой молекулярной массой, которые плохо проникают в грудное молоко. В исследованиях, которые оценивали содержание анти-ФНО в грудном молоке, уровень препаратов составлял около 1% от сывороточной материнской концентрации [94–96]. В исследовании Matro R., и соавт., частота инфекций на первом году жизни и отклонений в психомоторном развитии у детей от матерей с ВЗК, получавших и не получавших ГИБП (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб или устекинумаб), достоверно не различалась [97]. Попадая в желудочно-кишечный тракт ребенка, ГИБП подвергаются протеолизу пищеварительными

ферментами, и лишь незначительная часть из них абсорбируется и затем попадает в системный кровоток. Теоретически, эти следовые концентрации не несут клинически значимых рисков для ребенка [9].

Как в случае трансплацентарного переноса, отсутствие в структуре молекулы цертолизумаба Fc-фрагмента определяет его меньшую, в сравнении с другими анти-ФНО, секрецию в грудное молоко. В исследовании CRADLE цертолизумаб пэгол обнаруживался в грудном молоке женщин, страдающих БК, ревматоидным артритом, аксиальным спондилоартритом или псориатическим артритом, в 0,15% — от его сывороточной концентрации [98].

Международные европейские и американские рекомендации последних лет определяют применение анти-ФНО как безопасное и совместимое с грудным вскармливанием [9,79,99]. Отечественные клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России также относят анти-ФНО к безопасным во время лактации [40,41]. Исключением является голимумаб из-за малочисленности публикаций о его применении в период грудного вскармливания.

Данные о безопасности голимумаба, ведолизумаба и устекинумаба при грудном вскармливании пока ограничены.

В работе Sun W., и соавт. средний уровень ведолизумаба в грудном молоке у 11 лактирующих женщин с ВЗК составил 0,4–2,2% от материнской сывороточной концентрации [100]. В двух других небольших исследованиях максимальные концентрации ведолизумаба в грудном молоке также были низкими и составили 1% или менее от содержания в сыворотке крови [101,102].

Европейские эксперты в опубликованных рекомендациях (объединенный консенсус австрийского общества гастроэнтерологов, гепатологов, ревматологов и реабилитологов 2019 г.; обзор итальянской группы по изучению ВЗК 2021 г.) занимают более осторожную позицию в отношении безопасности ведолизумаба и устекинумаба и не рекомендуют грудное вскармливание на фоне их приема [78,99]. Однако в рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации применение всех ГИБП отнесено к совместимому с грудным вскармливанием [9].

### Вакцинация

Анти-ФНО препараты, ведолизумаб и устекинумаб циркулируют длительно в организме ребенка, способны потенциально оказывать иммуносупрессивное влияние на продукцию антител в ответ на вакцины. Это напрямую связано со способностью иммунной системы ребенка как к формированию адекватного поствакцинального ответа, так и возможной уязвимостью при введении живых вакцин. В исследованиях уровень антител в ответ на инактивированные

вакцины и анатоксины (например, противостолбнячный) у детей, чьи матери получали во время беременности ГИБП, не отличался от контрольной группы [103].

Данные регистра Голландской Национальной Программы вакцинации указывают на отсутствие различий в показателях эффективности и безопасности вакцинации от вирусного гепатита В детей, получавших внутриутробно анти-ФНО матери, в сравнении с контрольной группой [104]. Эти данные обосновывают возможность иммунизации обсуждаемой когорты детей инактивированными вакцинами согласно национальному стандартному графику вакцинации [103]. В мультицентровом исследовании с участием 28 гастроэнтерологических клиник Франции оценивалась реакция на живые вакцины (БЦЖ-бацилла Кальмета-Герена, ротавирус, MMR-комбинированная вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи) у детей от 143 матерей, получавших анти-ФНО во время беременности. Целью исследования было оценить частоту вакцинаций живыми вакцинами детей до и после 6 месяцев жизни, на фоне грудного вскармливания матерью, принимающей ГИБП, и выявить частоту нежелательных эффектов [105]. Половина женщин из наблюдаемой группы кормила детей грудью без развития каких-либо осложнений при проведении вакцинации. До рекомендуемого срока введения, ранее 6 мес., БЦЖ вводилась в 19 (16%) случаях, ротавирусная вакцина — в 5 случаях и MMR — в 6 случаях. Была зарегистрирована 1 поствакцинальная реакция на БЦЖ в виде абсцесса в месте введения и в 1 случае — отмечено повышение температуры. Рекомендации о необходимости коррекции графика вакцинации исходили, преимущественно, от гастроэнтерологов (в 86% случаев) и значительно реже — от акушеров и педиатров (23% и 12% случаев, соответственно). Это подчеркивает необходимость лучшего информирования акушеров и педиатров об особенностях вакцинации детей, находившихся внутриутробно под влиянием получаемых матерью ГИБП [105]. Таким образом, вакцинацию живыми вакцинами рекомендуется проводить не ранее первого полугодия жизни детей, рожденных от матерей, получавших терапию ГИБП, а от введения ротавирусной вакцины следует отказаться из-за отсутствия клинически значимой пользы после 6 месяцев жизни [43].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственная терапия ЯК и БК во время беременности обеспечивает не только контроль за активностью заболеваний, но и опосредованно вносит вклад в предотвращение осложнений беременности

и антенатального периода. Большая часть препаратов для лечения ВЗК является совместимой с беременностью и грудным вскармливанием.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Успенская Ю.Б., Нанаева Б.А.  
Сбор и обработка материалов: Успенская Ю.Б., Нанаева Б.А.

Написание текста: Успенская Ю.Б.

Редактирование: Нанаева Б.А., Олейник В.А.

## AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Yulia B. Uspenskaya, Bella A. Nanaeva

Collection and processing of the material: Yulia B. Uspenskaya, Bella A. Nanaeva

Writing of the text: Yulia B. Uspenskaya

Editing: Bella A. Nanaeva, Victoria A. Oleynik

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Успенская Юлия Борисовна — д.м.н., ведущий гастроэнтеролог ООО «Медсанчасть №14»; ORCID: 0000-0002-5714-3462

Нанаева Бэлла Александровна — к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих»; ORCID: 0000-0003-1697-4670

Олейник Виктория Андреевна — младший научный сотрудник отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих»; ORCID: 0000-0002-3146-0400

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Yulia B. Uspenskaya — 0000-0002-5714-3462

Bella A. Nanaeva — 0000-0003-1697-4670

Victoria A. Oleynik — 0000-0002-3146-0400

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;18(1):56–66. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33033392; PMCID: PMC7542092. doi: [10.1038/s41575-020-00360-x](https://doi.org/10.1038/s41575-020-00360-x)
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46–54. e42; quiz e30. Epub 2011 Oct 14. PMID: 22001864. doi: [10.1053/j.gastro.2011.10.001](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001)
- Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, et al. European Crohn-Colitis Organisation-ECCO-Study Group of Epidemiology Committee-EpiCom. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Sep;38(5):501–12. Epub 2013 Jul 15. PMID: 23855425. doi: [10.1111/apt.12412](https://doi.org/10.1111/apt.12412)
- Dickson I. Pregnancy safe and beneficial for women with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):454.
- Eisfeld H, Glimm AM, Burmester GR, et al. Pregnancy outcome in women with different rheumatic diseases: a retrospective analysis. *Scand J Rheumatol*. 2021 Jul;50(4):299–306. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33622159. doi: [10.1080/03009742.2020.1849788](https://doi.org/10.1080/03009742.2020.1849788)
- Molnár T, Farkas K, Nagy F, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment: a case-control study. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(11):1302–1306.
- Sachs HC; Committee On Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics*. 2013 Sep;132(3):e796–809. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23979084. doi: [10.1542/peds.2013-1985](https://doi.org/10.1542/peds.2013-1985)
- McConnell RA, Mahadevan U. Pregnancy and the Patient with Inflammatory Bowel Disease: Fertility, Treatment, Delivery, and Complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016 Jun;45(2):285–301. PMID: 27261899. doi: [10.1016/j.gtc.2016.02.006](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.02.006)
- 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 Apr;156(5):1508–1524. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30658060. doi: [10.1053/j.gastro.2018.12.022](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.022)
- Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, et al. Biologics for inflammatory bowel disease and their safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;20:74–87.
- Lee HH, Bae JM, Lee BI, et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a 10-year nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 May;51(9):861–869. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32266739. doi: [10.1111/apt.15654](https://doi.org/10.1111/apt.15654)
- Rottenstreich A, Fridman Lev S, Rotem R, et al. Disease flare at prior pregnancy and disease activity at conception are important determinants of disease relapse at subsequent pregnancy in women with inflammatory bowel diseases. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Jun;301(6):1449–1454. Epub 2020 May 6. PMID: 32377786. doi: [10.1007/s00404-020-05557-8](https://doi.org/10.1007/s00404-020-05557-8)
- Laube R, Paramsothy S, Leong RW. Use of medications during pregnancy and breastfeeding for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2021 Mar;20(3):275–292. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33412078. doi: [10.1080/14740338.2021.1873948](https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1873948)
- Walldorf J, Pijan E, Greinert R, et al. Family planning with inflammatory bowel disease: the challenge of childlessness and parent concerns. *Z Gastroenterol*. 2021 Aug;59(8):841–850. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33735917. doi: [10.1055/a-1404-3610](https://doi.org/10.1055/a-1404-3610)
- Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, et al. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2008;25:271–275.
- Hernandez-Diaz S, Mitchell AA, Kelley KE, et al. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. *Environ Health Perspect*. 2009;117:185–189. 32.
- Jurewicz J, Hanke W. Exposure to phthalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health*. 2011;24:115–141.
- Singh A, Martin CF, Kane SV, et al. Is asacol use associated with congenital anomalies? Results from a nationwide prospective pregnancy registry: su1030. *Gastroenterology*. 2013;144. doi: [10.1053/j.gastro.2012.10.005](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.005)
- Baggott J, Morgan S, Ha T, et al. Inhibition of folate-dependent enzymes by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem J*. 1992;282:197–202.
- Shannahan SE, Erlich JM, Peppercorn MA. Insights into the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:175628481985223.
- Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ*. 2011;183:796–804.

22. Leung YP, Kaplan GG, Coward S, et al. Intrapartum corticosteroid use significantly increases the risk of gestational diabetes in women with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9:223–230.
23. Lin K, Martin CF, Dassopoulos T, et al. Pregnancy outcomes amongst mothers with inflammatory bowel disease exposed to systemic corticosteroids: results of the PIANO registry. *Gastroenterology*. 2014;146:S1.
24. Truta B, Althumairi A, Canner J, et al. Potential risks of immunosuppressant drugs to the pregnant patient. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:S966.
25. Fedorak RN, Bistriz L. Targeted delivery, safety, and efficacy of oral enteric-coated formulations of budesonide. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;57:303–316.
26. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jan;15(1):25–8. PMID: 18680195. doi: [10.1002/ibd.20640](https://doi.org/10.1002/ibd.20640)
27. Rahim MN, Ran S, Shah S, et al. Safety and Efficacy of Budesonide During Pregnancy in Women With Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*. 2021 Jun;73(6):2601–2606. Epub 2021 May 24. PMID: 33188708. doi: [10.1002/hep.31634](https://doi.org/10.1002/hep.31634)
28. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. ECCO: The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. 2018. <https://gastro-pregnancy.com/spetsialistam/2-j-konsensus-ecco-po-reproduktivnomu-zdorovyu-zhenshin-s-vzk>
29. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. IBD in Pregnancy Consensus Group; Canadian Association of Gastroenterology. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*. 2016 Mar;150(3):734–757.e1. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26688268. doi: [10.1053/j.gastro.2015.12.003](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.003)
30. Cleary BJ, Kallen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009;85:647–654.
31. Hutson JR, Matlow JN, Moretti ME, Koren G. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2013;33(1):1–8. doi: [10.3109/01443615.2012.716106](https://doi.org/10.3109/01443615.2012.716106)
32. de Boer NK, Jarbandhan SV, de Graaf P, et al. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(6):1390–1392. doi: [10.1111/j.1572-0241.2006.00538.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00538.x)
33. Jharap B, de Boer NK, Stokkers P, et al. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2014;63(3):451–457. doi: [10.1136/gutjnl-2012-303615](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303615)
34. Selinger CP, Nelson-Piercy C, Fraser A, et al. IBD in pregnancy: recent advances, practical management. *Frontline Gastroenterol*. 2020 May 19;12(3):214–224. PMID: 33912333; PMCID: PMC8040511. doi: [10.1136/flgastro-2019-101371](https://doi.org/10.1136/flgastro-2019-101371)
35. Akbari M, Shah S, Velayos FS, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(1):15–22. doi: [10.1002/ibd.22948](https://doi.org/10.1002/ibd.22948)
36. Kanis SL, de Lima-Karagiannis A, de Boer NK, et al. Use of thiopurines during conception and pregnancy is not associated with adverse pregnancy outcomes or health of infants at one year in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(8):1232–1241.e1. doi: [10.1016/j.cgh.2017.02.041](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.02.041)
37. Zhang Y, Li D, Guo H, et al. Association between Thiopurines Use and Pregnancy Outcomes in Female Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Curr Pharm Des*. 2021;27(19):2317–2324. PMID: 32938343. doi: [10.2174/1381612826666200916144249](https://doi.org/10.2174/1381612826666200916144249)
38. Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug safety and risk of adverse outcomes for pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):451–462.e. doi: [10.1053/j.gastro.2016.10.013](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.013)
39. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795–810. doi: [10.1136/annrheumdis-2015-208840](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208840)
40. Анкилозирующий спондилит: клинические рекомендации. 2018. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/175> (Дата доступа: 3.08.2022). / Ankylosing spondylitis: clinical guidelines. 2018. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/175> (Date: 3.08.2022). (in Russ.).
41. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. Ассоциация ревматологов России. 2018 г. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/173> / Clinical recommendations. Rheumatoid arthritis. Association of Rheumatologists of Russia. 2018 г. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/173> (in Russ.).
42. Broms G, Granath F, Linder M, et al. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1091–1098.
43. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1–s106. Epub 2019 Sep 27. Erratum in: *Gut*. 2021 Apr;70(4):1. PMID: 31562236; PMCID: PMC6872448. doi: [10.1136/gutjnl-2019-318484](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484)
44. Государственный реестр лекарственных средств. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1d87cc12-bf19-4072-82fe-88ea48f6eb4d](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1d87cc12-bf19-4072-82fe-88ea48f6eb4d) / State Register of Medicines. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1d87cc12-bf19-4072-82fe-88ea48f6eb4d](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1d87cc12-bf19-4072-82fe-88ea48f6eb4d) (in Russ.).
45. Adachi J, DuPont H. Rifaximin: a novel nonabsorbed rifamycin for gastrointestinal disorders. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006;42:541–547.
46. Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy*. 2005;51(Suppl 1):36–66.
47. Simister N. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*. 2003;21:3365–9.
48. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:quiz e24:286–92.
49. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. 2016;151:110–9.
50. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):228–233. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29030361; PMCID: PMC5867410. doi: [10.1136/annrheumdis-2017-212196](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212196)
51. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2769–2778. Epub 2017 Oct 16. Erratum in: *Lancet*. 2020 Oct 3;396(10256):e56. PMID: 29050646. doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
52. Mahadevan U, Martin C, Kane SV, et al. Do infant serum levels of biologic agents at birth correlate with risk of adverse outcomes? Results from the PIANO Registry. *Gastroenterology*. 2016;150:S91–S92.
53. Mahadevan U, Long MD, Kane SV, et al. Pregnancy and neonatal outcomes after fetal exposure to biologics and thiopurines among women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol*. 2021;160(4):1131–9.
54. Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, et al. Long-Term Safety of In Utero Exposure to Anti-TNFα Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Results from the Multicenter European

- TEDDY Study. *Am J Gastroenterol*. 2018 Mar;113(3):396–403. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29460920. doi: [10.1038/ajg.2017.501](https://doi.org/10.1038/ajg.2017.501)
55. Scott R, Parker H, McCartney S, et al. Outcomes following biosimilar TNF inhibitor use for inflammatory-mediated immune disorders in pregnancy. *Obstet Med*. 2022 Jun;15(2):104–107. Epub 2021 Sep 2. PMID: 35845229; PMCID: PMC9277732. doi: [10.1177/1753495X211028779](https://doi.org/10.1177/1753495X211028779)
56. Kanis SL, Modderman S, Escher JC, et al. Initiative on Crohns and Colitis (ICC). Health outcomes of 1000 children born to mothers with inflammatory bowel disease in their first 5 years of life. *Gut*. 2021 Jul;70(7):1266–1274. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33046558; PMCID: PMC8223671. doi: [10.1136/gutjnl-2019-319129](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319129)
57. Luu M, Benzenine E, Doret M, et al. Continuous anti-TNF alpha use throughout pregnancy: possible complications for the mother but not for the fetus. A retrospective cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1669–77.
58. Truta B, Canner JK, Fang SH, et al. Outcomes of Continuation vs Discontinuation of Adalimumab Therapy During Third Trimester of Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *Gastro Hep Advances*. 2022;1:785–791. doi: [10.1016/j.gastha.2022.04.009](https://doi.org/10.1016/j.gastha.2022.04.009)
59. Truta B, Leeds IL, Canner JK, et al. Early Discontinuation of Infliximab in Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Jun 18;26(7):1110–1117. PMID: 31670762. doi: [10.1093/ibd/izz250](https://doi.org/10.1093/ibd/izz250)
60. Lau A, Clark M, Harrison DD, et al. Pregnancy outcomes in women exposed to the tumor necrosis factor inhibitor, Golimumab. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl2):232.2–3.
61. Wieringa JW, Driessen GJ, Van Der Woude CJ. Pregnant women with inflammatory bowel disease: the effects of biologicals on pregnancy, outcome of infants, and the developing immune system. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(8):811–8.
62. Kolar M, Bortlik M, Duricova D, et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease treated with biosimilar infliximab. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;72:20–26.
63. Komaki F, Komaki Y, Micic D, et al. Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  use in females with immune mediated diseases; a systematic review and meta-analysis. *J Autoimmunity*. 2017;76:38–52.
64. Shihab Z, Yeomans ND and de Cruz P. Anti-tumour necrosis factor a therapies and inflammatory bowel disease pregnancy outcomes: a meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2016;10:979–988.
65. Julsgaard M, Kjeldsen J, Brock B, et al. Letter: vedolizumab drug levels in cord and maternal blood in women with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:386–8.
66. Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, et al. Letter: vedolizumab drug levels in cord and maternal blood in women with inflammatory bowel disease—authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:388–9.
67. Mitrova K, Pipek B, Bortlik M, et al. Czech IBD Working Group. Safety of ustekinumab and vedolizumab during pregnancy — pregnancy, neonatal and infant outcome: a prospective multicenter study. *J Crohns Colitis*. 2022 Jun 16;jjac086. Epub ahead of print. PMID: 35708729. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjac086](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac086)
68. Crawford D, Friedman M. Evaluation of the Developmental Toxicity of Vedolizumab, an  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 Receptor Antagonist, in Rabbit and Nonhuman Primate. *Int J Toxicol*. 2019;38:395–404.
69. Moens A, van der Woude CJ, Julsgaard M, et al. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(1):129–138. doi: [10.1111/apt.15539](https://doi.org/10.1111/apt.15539)
70. Bar-Gil Shitrit A, Ben Ya'acov A, Livovsky DM, et al. Exposure to Vedolizumab in IBD Pregnant Women Appears of Low Risk for Mother and Neonate: A First Prospective Comparison Study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(7):1172–1175. doi: [10.14309/ajg.000000000000186](https://doi.org/10.14309/ajg.000000000000186)
71. Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, et al. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jan;20(1):74–87.e3. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32931960. doi: [10.1016/j.cgh.2020.09.021](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.021)
72. Martin PL, Sachs C, Imai N, et al. Development in the cynomolgus macaque following administration of ustekinumab, a human anti-IL-12/23p40 monoclonal antibody, during pregnancy and lactation. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2010;89(5):351–63.
73. Mugheddu C, Atzori L, Lappi A, et al. Biologics exposure during pregnancy and breastfeeding in a psoriasis patient. *Dermatol Ther*. 2019;32(3):e12895. 32.
74. 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(4):460–70.
75. 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.
76. Seirafi M, de Vroey B, Amiot A, et al. Factors associated with pregnancy outcome in anti-TNF treated women with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(4):363–73.
77. Mahadevan U, Naureckas S, Tikhonov I, et al. Pregnancy outcomes following periconceptional or gestational exposure to ustekinumab: Review of cases reported to the manufacturer's global safety database. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Aug;56(3):477–490. Epub 2022 May 12. PMID: 35560249. doi: [10.1111/apt.16960](https://doi.org/10.1111/apt.16960)
78. Armuzzi A, Bortoli A, Castiglione F, et al. Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease Working Group. Female reproductive health and inflammatory bowel disease: A practice-based review. *Dig Liver Dis*. 2022 Jan;54(1):19–29. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34120858. doi: [10.1016/j.dld.2021.05.020](https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.05.020)
79. Picardo S, Seow CH. A pharmacological approach to managing inflammatory bowel disease during conception, pregnancy and breastfeeding: biologic and oral small molecule therapy. *Drugs*. 2019;79:1053–63.
80. Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD, et al. Pregnancy outcomes in the tofacitinib safety databases for rheumatoid arthritis and psoriasis. *Drug Saf*. 2016;39:755–62.
81. Yu A, Friedman S, Ananthakrishnan AN. Incidence and Predictors of Flares in the Postpartum Year Among Women With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Nov 19;26(12):1926–1932. PMID: 31895410; PMCID: PMC7676422. doi: [10.1093/ibd/izz313](https://doi.org/10.1093/ibd/izz313)
82. Kane S, Lemieux N. The role of breastfeeding in postpartum disease activity in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jan;100(1):102–5. PMID: 15654788. doi: [10.1111/j.1572-0241.2005.40785.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40785.x)
83. 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 Apr;48(4):427–32. Epub 2013 Mar 11. PMID: 23477328. doi: [10.3109/00365521.2013.772229](https://doi.org/10.3109/00365521.2013.772229)
84. Selinger CP, Eaden J, Selby W, et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis*. 2013;7:e206–13.
85. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, et al. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr*. 2009 Sep;155(3):421–6. Epub 2009 May 22. PMID: 19464699. doi: [10.1016/j.jpeds.2009.03.017](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.03.017)
86. Datta P, Rewers-Felkins K, Kallem RR, et al. Determination of Mesalamine levels in Human Milk as a Function of Dose. *Breastfeed Med*. 2019 Mar;14(2):98–101. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30431332. doi: [10.1089/bfm.2018.0111](https://doi.org/10.1089/bfm.2018.0111)
87. Jarnerot G, Into-Malmberg MB. Sulphasalazine treatment during breast feeding. *Scand J Gastroenterol*. 1979;14:869–871.
88. Branski D, Kerem E, Gross-Kieselstein E, et al. Bloody diarrhoea — a possible complication of sulfasalazine transferred through human

breast milk. *J Pediatr Gastr Nutr.* 1986;5:316–317.

89. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, et al. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Nov 15;28(10):1209–13. Epub 2008 Aug 30. PMID: 18761704. doi: [10.1111/j.1365-2036.2008.03843.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03843.x)

90. Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis.* 2011 Apr;5(2):95–100. Epub 2010 Dec 9. PMID: 21453877. doi: [10.1016/j.crohns.2010.10.005](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2010.10.005)

91. Ost L, Wettrell G, Björkhem I, et al. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr.* 1985 Jun;106(6):1008–11. PMID: 3998938. doi: [10.1016/s0022-3476\(85\)80259-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(85)80259-6)

92. Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC, et al. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. *Clin Pharmacol Ther.* 1993 Mar;53(3):324–8. PMID: 8453851. doi: [10.1038/clpt.1993.28](https://doi.org/10.1038/clpt.1993.28)

93. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics.* 2001 Sep;108(3):776–89. PMID: 11533352. doi: [10.1542/peds.108.3.776](https://doi.org/10.1542/peds.108.3.776)

94. Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, et al. Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(5):475–6.

95. Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5(6):555–8.

96. Fritzsche J, Pilch A, Mury D, et al. Infliximab and adalimumab use during breastfeeding. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(8):718–9.

97. Matro R, Martin CF, 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 Sep;155(3):696–704. Epub 2018 May 30. PMID: 29857090. doi: [10.1053/j.gastro.2018.05.040](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.040)

98. Clowse ME, Förger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1890–6.

99. Puchner A, Gröchenig HP, Sautner J, et al. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation : A consensus report issued by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology and Rheumatology and Rehabilitation. *Wien Klin Wochenschr.* 2019 Jan;131(1-2):29–44. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30643992; PMCID: PMC6342891. doi: [10.1007/s00508-019-1448-y](https://doi.org/10.1007/s00508-019-1448-y)

100. Sun W, Fennimore B, Beaulieu DB, et al. Vedolizumab Concentrations in Breast Milk: Results from a Prospective, Postmarketing, Milk-Only Lactation Study in Nursing Mothers with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet.* 2021 Jun;60(6):811–818. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33544318; PMCID: PMC8195772. doi: [10.1007/s40262-021-00985-4](https://doi.org/10.1007/s40262-021-00985-4)

101. Julsgaard M, Kjeldsen J, Bibby BM, et al. Vedolizumab concentrations in the breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2018;154(3):752–4.e1.

102. Lahat A, Shitrit AB, Naftali T, et al. Vedolizumab levels in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12.

103. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, 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.

104. de Lima A, Kanis SL, Escher JC, et al. Hepatitis B vaccination effective in children exposed to anti-tumour necrosis factor alpha in utero. *J Crohns Colitis.* 2018;12:948–53.

105. Bendaoud S, Nahon S, Gornet J-M, et al. Live-vaccines and lactation in newborn exposed in utero to anti-TNF: A multi-centre French experience in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2018;12(Suppl 1):S527.