

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
і.м. М. І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ОЛЕКСІЄНКО ІЛОНА В'ЯЧЕСЛАВІВНА**

УДК 618.36:616-348-002.44-084:79-055.2

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У**  
**ЖІНОК З НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_(підписано ЕП)\_\_\_\_\_ Ілона ОЛЕКСІЄНКО

Науковий керівник: Булавенко Ольга Василівна, доктор медичних наук,  
професор

Вінниця – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Олексієнко І.В.* Профілактика розвитку плацентарної дисфункції у жінок з неспецифічним виразковим колітом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, 2023.

У дисертаційному дослідженні представлено вирішення актуальної задачі практичного акушерства – оптимізація предиктивної діагностики та медикаментозної профілактики плацентарної дисфункції (ПД) у жінок із неспецифічним виразковим колітом (НВК). Актуальність дослідження визначається високим рівнем перинатальної патології плацентарного генезу, що детермінована НВК, відсутністю методів ранньої доклінічної діагностики та способів патогенетично-обумовленої профілактики ПД у пацієток із НВК.

Метою дослідження є зниження частоти випадків ПД у пацієток із НВК шляхом розробки та впровадження персоніфікованої предиктивно-профілактичної стратегії.

Завданнями дослідження є:

1. Проаналізувати можливі фактори ризику, що асоційовані з розвитком перинатальної патології плацентарного генезу у вагітних з НВК.
2. Визначити вихідний сироватковий рівень вітаміну Д та фолієвої кислоти для персоніфікованого підходу у профілактичній терапії на етапі планування вагітності серед жінок із НВК.
3. Дослідити ендотеліальний та прозапальний цитокіновий статус як можливий тригер розвитку ПД у жінок з НВК.
4. Визначити активність маркерів антиоксидантної та системи перекисного окислення ліпідів у жінок із НВК.
5. Оцінити стан фетоплацентарного комплексу у вагітних з НВК.
6. Розробити схему профілактики та дати оцінку клінічній ефективності превентивної терапії ПД у жінок з НВК.

Об'єкт дослідження – плацентарна дисфункція у жінок з неспецифічним виразковим колітом у фазі ремісії.

Предмет дослідження – особливості гестації та результати вагітності у жінок з неспецифічним виразковим колітом у фазі ремісії, функціональний стан ендотеліальної та плацентарної системи.

На першому етапі ми проаналізували соціальний, сімейний, соматичний, акушерсько-гінекологічний анамнези, клінічний аналіз перебігу НВК вагітних 103 жінок із хронічними запальними захворюваннями кишківника (ХЗЗК), які звернулися з приводу планування вагітності. Перевірка критеріїв включення та виключення, а також підписання інформованої згоди на участь у дослідженні здійснювалися під час першого відвідування пацієнтки. Для подальшого проведення дослідження нами були відібрані 40 пацієток із НВК у стадії стійкої ремісії (отримували месалазин 2 г на добу), які планували вагітність.

З акушерського анамнезу жінок з НВК були встановлені такі ускладнення: самовільний викидень ВШ 3,33, 95% ДІ [1,06-10,53],  $p=0,04$ ; малий до гестаційного віку плід (МГВП) / затримка росту плода (ЗРП) в 11 пацієток (27%); серед екстрагенітальної патології в анамнезі: дитячі інфекційні захворювання ВШ 4,85, 95% ДІ [1,25-18,85],  $p=0,02$ , хронічний бронхіт ВШ 7,54, 95% ДІ [1,56-36,41],  $p=0,01$ , варикозна хвороба ВШ 4,33, 95% ДІ [1,11-16,95],  $p=0,035$ , хронічний гастрит ВШ 6,0, 95% ДІ [1,23-29,31],  $p=0,03$ , анемія ВШ 15,0, 95% ДІ [4,53-49,68],  $p<0,0001$ , алергологічний анамнез ВШ 6,65, 95% ДІ [1,73-25,60],  $p=0,006$ ; серед гінекологічних ускладнень: передменструальний синдром ВШ 6,0, 95% ДІ [1,55-23,15],  $p=0,009$ , дисменорея ВШ 8,14, 95% ДІ [2,12-31,24],  $p=0,002$ , сальпінгофорит ВШ 7,54, 95% ДІ [1,56-36,41],  $p=0,01$ .

На першому етапі лабораторно-інструментальне дослідження дозволило встановити, що ймовірними ланками генезу ПД у пацієток із НВК були ендотеліальна дисфункція (вірогідна відмінність показника мікроальбумінурії (МАУ) між групами клінічного дослідження ( $p=0,00001$ ), статистично вірогідне підвищення сироваткового рівня васкуло-ендотеліального фактора

росту (ВЕФР) ( $p=0,001$ ) та достовірне зниження показника ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) ( $p=0,0001$ ) у жінок з основної клінічної групи відносно аналогічних показників пацієток із фізіологічним перебігом вагітності); вірогідне підвищення маркера системи перекисного окислення ліпідів малонового диальдегіду (МДА) ( $p<0,05$ ); статистично вірогідний дефіцит вітаміну Д ( $p=0,001$ ) та зниження сироваткового рівня фолієвої кислоти ( $p=0,015$ ) у пацієток із НВК, які планували вагітність; підвищення рівня прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлини (ФНП $\alpha$ ) ( $p=0,0005$ ) та інтерлейкіну-4 ( $p=0,005$ ); С-реактивного протеїну (СРП) ( $p=0,00001$ ); гомоцистеїну ( $p=0,01$ ) у сироватці крові пацієток із НВК.

За три місяці до планування вагітності пацієткам основної групи була проведена корекція вітаміном Д залежно від вихідного рівня. Після нормалізації вітаміну Д жінкам основної групи цей препарат призначали у підтримуючій дозі 4000 ОД до настання вагітності.

В цей же період пацієткам основної групи після визначення вихідного рівня гемоглобіну та феритину, нами була проведена корекція анемії хронічного захворювання з дефіцитом заліза. Одночасно з тим, вагітним двох клінічних груп було призначено ліпосомальне залізо у дозі 357, 14мг, що еквівалентно 30 мг пірофосфата заліза (III).

На другому етапі пацієтки з НВК були розподілені на клінічні групи залежно від призначення вітаміну Д для профілактичної терапії на етапі преконцепції. Перша клінічна група – 18 жінок із НВК, які отримували 2 мг активної форми фолієвої кислоти на добу та окремо вітамін Д по 4000 МО на добу протягом вагітності в капсулах. Друга клінічна група – 22 пацієтки із НВК, які отримували 2 мг активної форми фолієвої кислоти на добу та окремо вітамін Д по 4000 МО на добу протягом вагітності у вигляді спрею. Контрольна група нараховувала 30 практично здорових вагітних жінок із фізіологічним перебігом гестаційного процесу, які отримували 400 мкг фолієвої кислоти на добу. Жінки клінічної групи продовжували отримували базову терапію НВК у вигляді препаратів з діючою речовиною Месалазин (в дозуванні 2 г на добу).

Оцінка ефективності профілактичного лікування виявлялась за перинатальними результатами, показниками пренатального скринінгу, ендотеліального статусу, динамікою маркерів нейтрофільного інтестинального запалення та рівня вітаміну Д, плацентарним станом та станом плода.

Аналіз дослідження дозволив встановити, що призначення вітаміну Д у вигляді спрею у пацієток із НВК з прекоцепції мало клінічний ефект, що був пов'язаний зі зниженням випадків розвитку ПД (ВР 0,12, 95% ДІ [0,02–0,91],  $p=0,040$ ), порівняно з аналогічними дозами вітаміну Д на добу в капсулах. Зниження випадків ПД було асоційоване з достовірним покращенням показників кровоплину у маткових артеріях, починаючи з 12 тижнів гестації ( $p<0,05$ ); зменшенням випадків порушення кровоплину в артерії пуповини (ВР 0,21, 95% ДІ [0,05–0,87],  $p=0,032$ ).

Додаткова саплементация вітаміну Д у вигляді спрею у пацієток із НВК на прегравідарному етапі призводила до зниження маркерів ендотеліальної дисфункції (МАУ  $p=0,01$ , ЕЗВД  $p=0,02$ ); стабілізації рівня 25 (ОН)D ( $p=0,002$ ).

Наукова новизна отриманих у нашому дослідженні результатів полягала в розширенні наукових даних щодо особливостей ведення прегравідарного періоду та вагітності у жінок з НВК у фазі ремісії з урахуванням плацентарного статусу. Доповнені наукові дані про найбільш вірогідні фактори ризику розвитку перинатальних ускладнень плацентарного походження у пацієток із НВК у фазі ремісії. Отримані результати дозволили науково обґрунтувати оптимізацію предикторної діагностики у жінок із НВК (сироватковий рівень вітаміну Д, рівні фолієвої кислоти, гомоцистеїну, мікроальбумінурії, ФНП та інтерлейкін-4). Нами також було доведено доцільність проведення персоналізованої профілактичної терапії у пацієток із НВК до та під час вагітності з метою зменшення ускладнень у матері та плода.

Наше проспективне клінічне дослідження дозволило переглянути механізми розвитку плацентарно-асоційованої перинатальної патології у жінок із НВК у фазі ремісії. Оптимізовано предиктивну лабораторно-

інструментальну методику обстеження у пацієток із НВК з урахуванням шляхів розвитку ПД. Розроблена та клінічно-впроваджена персоналізована профілактична стратегія на прегравідарному етапі та під час вагітності для попередження розвитку перинатальної патології плацентарного генезу з використанням різних форм вітаміну Д.

Ключові слова: хронічні запальні захворювання кишківника, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, зачаття, вагітність, грудне вигодовування, лабораторні методи, превентивна терапія, плацента, плацентарна дисфункція, невиношування вагітності, вітамін Д, синдром полікістозних яєчників, преконцепційна підготовка, фолієва кислота.

### ANNOTATION

Oleksiienko I.V. Prevention of the development of placental dysfunction in women with non-specific ulcerative colitis. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in a specialty 222 "Medicine" (22 public health services) - National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2023.

The dissertation study presents a solution to the current problem of practical obstetrics - optimization of predictive diagnostics and drug prevention of placental dysfunction (PD) in women with non-specific ulcerative colitis (NUC). The relevance of the study is determined by the high level of perinatal pathology of the placental genesis determined by NUC, the lack of methods of early preclinical diagnosis and methods of pathogenetically determined prevention of PD in patients with NUC.

The aim of the study was to reduce the frequency of PD cases in patients with NUC by developing and implementing a personalized predictive and preventive strategy.

The tasks of our research were:

1. To analyze the possible risk factors associated with the development of

perinatal pathology of placental genesis in pregnant women with NUC.

2. To determine the baseline serum level of vitamin D and folic acid for a personalized approach in preventive therapy at the stage of pregnancy planning among women with NUC.

3. To investigate the endothelial and pro-inflammatory cytokine status as a possible trigger for the development of PD in women with NUC.

4. To determine the activity of markers of the antioxidant and lipid peroxidation systems in women with NUC.

5. To assess the condition of the fetoplacental complex in pregnant women with NUC.

6. To develop a prevention scheme and evaluate the clinical effectiveness of PD preventive therapy in women with NUC.

The object of the study was placental dysfunction in women with nonspecific ulcerative colitis in the remission phase.

The subject of the study was the peculiarities of gestation and the results of pregnancy in women with non-specific ulcerative colitis in the remission phase, the functional state of the endothelial and placental systems.

At the first stage, we analyzed the social, family, somatic, obstetric and gynecological anamnesis; clinical analysis of the course of NUC in 103 women with chronic inflammatory bowel disease (CKD), who applied for pregnancy planning. Checking the inclusion and exclusion criteria, as well as signing the informed consent to participate in the study, were carried out at the patient's first visit. For further research, we selected 40 patients with NUC in the stage of stable remission (received mesalazine 2 g per day) who were planning pregnancy.

After analyzing the obstetric anamnesis of women with NUC the following complications were identified: spontaneous abortion, OR 3.33, 95% CI [1.06-10.53],  $p=0.04$ ; small-for-gestational-age fetus (SGAF)/fetal development delay (FDD) in 11 patients (27%); the history of extragenital pathology: children's infectious diseases OR 4.85, 95% CI [1.25-18.85],  $p=0.02$ , chronic bronchitis OR 7.54, 95% CI [1.56-36, 41],  $p=0.01$ , varicose disease OR 4.33, 95% CI [1.11-16.95],  $p=0.035$ ,

chronic gastritis OR 6.0, 95% CI [1.23-29, 31],  $p=0.03$ , anemia OR 15.0, 95% CI [4.53-49.68],  $p<0.0001$ , allergic history OR 6.65, 95% CI [1.73-25.60],  $p=0.006$ ; gynecological complications - premenstrual syndrome OR 6.0, 95% CI [1.55-23.15],  $p=0.009$ , dysmenorrhea OR 8.14, 95% CI [2.12-31.24],  $p=0.002$ , salpingo-oophoritis, OR 7.54, 95% CI [1.56-36.41],  $p=0.01$ .

At the first stage, the laboratory-instrumental study made it possible to establish that the probable links of the genesis of PD in patients with NUC which were endothelial dysfunction (probable difference in the indicator of microalbuminuria (MAU) between the groups of the clinical study ( $p=0.00001$ ), a statistically probable increase in the serum level of vaso-endothelial growth factor (VEGF) ( $p=0.001$ ) and a significant decrease in the index of endothelium-dependent vasodilatation (ESVD) ( $p=0.0001$ ), in women from the main clinical group relative to similar indicators of the patients with a physiological course of pregnancy); a probable increase in the marker of malondialdehyde lipid peroxidation system (MDA) ( $p < 0.05$ ); a statistically significant deficiency of vitamin D ( $p=0.001$ ) and a decrease of the serum folic acid ( $p=0.015$ ) in patients with NUC who were planning pregnancy; increase of pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor level ( $\text{TNF}\alpha$ ) ( $p=0.0005$ ) and interleukin-4 ( $p=0.005$ ); C-reactive protein (CRP) ( $p=0.00001$ ); and serum homocysteine ( $p=0.01$ ) of patients with NUC.

Three months before planning a pregnancy, the patients of the main group were corrected with vitamin D depending on the initial level. After the normalization of vitamin D level, women in the main group were prescribed this drug in a maintenance dose of 4,000 IU until pregnancy.

The same time after determining the initial level of hemoglobin and ferritin, we corrected the anemia with iron deficiency in the patients of the main group. Pregnant women of two clinical groups were prescribed liposomal iron in a dose of 357.14 mg, which is equivalent to 30 mg of iron (III) pyrophosphate.

At the second stage, the patients with NUC were divided into clinical groups depending on the appointment of vitamin D for preventive therapy at the stage of



preconception. The first clinical group consisted of 18 women with NUC who received 2 mg of the active form of folic acid per day and separately vitamin D at 4000 IU per day in the form of capsules during pregnancy. The second clinical group consisted of 22 patients with NUC who received 2 mg of the active form of folic acid per day and separately vitamin D at 4000 IU per day in the form of a spray during pregnancy. The control group consisted of 30 practically healthy pregnant women with a physiological course of the gestational process, who received 400 µg of folic acid per day. The women of the clinical group continued to receive the basic therapy of NUC in the form of drugs with the active substance Mesalazine (in a dosage of 2 g per day). Evaluation of the effectiveness of preventive treatment was determined by perinatal results, indicators of prenatal screening, endothelial status, dynamics of level changes of markers of neutrophilic intestinal inflammation and vitamin D, placental state and fetal state.

The analysis of the study results made it possible to establish that the prescription of vitamin D in the form of a spray in patients with NUC from preconception had a clinical effect, which was associated with a decrease in the incidence of PD (OR 0.12, 95% CI [0.02–0.91],  $p=0.040$ ), compared with similar doses of vitamin D per day in the form of capsules. A decrease in PD cases was associated with a significant improvement in uterine artery blood flow indicators starting from 12 weeks of gestation ( $p < 0.05$ ); decrease in cases of blood flow disorders in the umbilical artery (OR 0.21, 95% CI [0.05-0.87],  $p=0.032$ ).

Additional supplementation of vitamin D in the form of a spray in patients with NUC before the pregnancy led to a decrease in markers of endothelial dysfunction (MAU  $p=0.01$ , ESVD  $p=0.02$ ); stabilization of the level of 25 (OH)D ( $p= 0.002$ ) and a significant improvement in the quality of life ( $p < 0.05$ ) of women with NUC.

The scientific novelty of the results obtained in our study consisted in the expansion of scientific data on the peculiarities of the management of the pregravidation period and pregnancy in women with NUC in the remission phase, taking into account the placental status. Scientific data on the most likely risk factors

for the development of perinatal complications of placental origin in patients with NUC in the remission phase were supplemented. The obtained results made it possible to scientifically substantiate the optimization of predictive diagnostics in women with NUC (serum level of vitamin D, levels of folic acid, homocysteine, microalbuminuria, TNF and interleukin-4). We also proved the expediency of carrying out personalized preventive therapy in patients with NUC, before and during pregnancy, in order to reduce complications of the mother's and the fetus's state.

Our prospective clinical study made it possible to review the mechanisms of development of placental-associated perinatal pathology in women with NUC in the remission phase. Taking into account the ways of development of placental dysfunction the predictive laboratory-instrumental method of examination in patients with NUC was optimized. A personalized preventive strategy was developed and clinically implemented in the pre-gravid stage and during the pregnancy to prevent the development of perinatal pathology of placental genesis using various forms of vitamin D.

**Key words:** chronic inflammatory bowel diseases, nonspecific ulcerative colitis, Crohn's disease, conception, pregnancy, breastfeeding, laboratory methods, preventive therapy, placenta, placental dysfunction, miscarriage, vitamin D, polycystic ovary syndrome, preconception preparation, folic acid.

### **Список публікацій здобувача**

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Булавенко О.В., Коньков Д.Г., Кузьміна Н.В., Лобастова Т.В., **Олексієнко І.В.** (2021). Оптимізація підходів до антенатального спостереження жінок із хронічними запальними захворюваннями кишечника (аналітичний огляд). *Репродуктивна ендокринологія*. 57(1), 84-92.

2. **Олексієнко, І.В.** (2021). Соціально-анамнестичний та клінічний аналіз вагітних із виразковим колітом. *Вісник Вінницького національного*

медичного університету, 25(1), 65–69. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-12.

3. Булавенко, О.В., **Олексієнко, І. В.**, Пролигіна, І.В., Тарасюк, С.А., & Балабуєва, С.В. (2021). Оцінка клінічної ефективності превентивної терапії у вагітних жінок із виразковим колітом. Вісник Вінницького національного медичного університету, 25(2), 271-276. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(2)-15.

4. Булавенко, О.В., **Олексієнко, І.В.**, Пролигіна, І.В., Балабуєва, С.В., & Тарасюк, С.А. (2021). Інформативність лабораторних методів дослідження вагітних жінок із хронічними запальними захворюваннями кишечника. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(3), 469-473. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-22.

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати та засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

5. **Олексієнко, І.В.**(2022). Особливості стану маркерів антиоксидантної та системи перекисного окислення ліпідів у вагітних пацієнток з виразковим колітом. “Modernresearchinworldscience”, Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції (с. 139-142). Lviv, Ukraine: SPC “Sci-conf.com.ua

6. **Олексієнко, І.В.** (2022). Дослідження статусу фолієвої кислоти та вітаміну Д у жінок із запальним захворюванням кишечника. “Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects”, The 15<sup>th</sup> International scientific and practical conference (p. 67-72). Berlin, Germany: MDPS Publishing.

7. **Олексієнко, І.В.** (2022). Результати лабораторних досліджень у пацієнток із виразковим колітом. “Modern science: innovations and prospects”, The 12<sup>th</sup> International scientific and practical conference (p. 47-51). Stockholm, Sweden: SSPG Publish.

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ.....	15
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ У ЖІНОК ДО ТА ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	21
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	38
2.1. Загальна структура дослідження.....	38
2.2. Лабораторні методи дослідження.....	44
2.2.1. Дослідження сироваткового рівня вітаміну Д.....	45
2.2.2. Дослідження рівня фолієвої кислоти в сироватці крові.....	45
2.2.3. Дослідження рівня гомоцистеїну в сироватці крові.....	46
2.2.4. Дослідження на мікроальбумінурію.....	46
2.2.5. Пренатальний скринінг.....	47
2.2.6. Дослідження системи гемостазу.....	48
2.2.7. Дослідження сироваткового рівня фактора некрозу пухлини $\alpha$ та інтерлейкіну-4.....	48
2.2.8. Дослідження фекального кальпротектину.....	49
2.2.9. Дослідження маркерів активності системи перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту.....	50
2.2.10. Дослідження рівня васкуло-ендотеліального фактора росту в сироватці крові.....	52
2.3. Інструментальні методи дослідження.....	52
2.3.1. Дослідження реакції ендотелійзалежної вазодилатації.....	52
2.3.2. Методика проведення ультразвукового та доплерометричного дослідження фетоплацентарного комплексу.....	53

2.3.3. Методика біофізичного профілю плода.....	57
2.3.4. Методика проведення ультразвукового та доплерометричного дослідження кишечника.....	58
2.4. Статистичний аналіз .....	59
<b>РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ.....</b>	<b>63</b>
3.1. Соціально-анамнестичний та клінічний аналіз вагітних із неспецифічним виразковим колітом.....	63
3.2. Аналіз результатів лабораторно-інструментального дослідження у вагітних із виразковим колітом.....	74
3.3. Особливості ендотеліального статусу у вагітних із виразковим колітом.....	76
3.4. Особливості стану маркерів антиоксидантної системи та системи перекисного окислення ліпідів у вагітних із виразковим колітом.....	79
3.5. Дослідження рівня фолієвої кислоти та вітаміну Д у жінок із виразковим колітом на етапі планування вагітності.....	81
<b>РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ, ПЕРЕБІГ ПОЛОГІВ ТА СТАН НОВОНАРОДЖЕНОГО У ЖІНОК ІЗ НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ.....</b>	<b>85</b>
4.1. Аналіз результатів доплерометричного дослідження у вагітних із неспецифічним виразковим колітом.....	86
4.2. Аналіз результатів пренатального скринінгу в I та II триместрах у вагітних із виразковим колітом.....	90
4.3. Аналіз результатів біофізичного профілю плода, перебігу пологів та стану новонародженого у вагітних із неспецифічним виразковим колітом.....	92
<b>РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ВПЛИВУ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ У ПАЦІЄНТОК З</b>	

НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ.....	98
5.1. Результати впливу комбінованої превентивної терапії на маркери активності неспецифічного виразкового коліту.....	98
5.2. Дослідження ефективності профілактичної терапії за маркерами гестаційної ендотеліопатії у пацієнток із виразковим колітом.....	100
5.3. Аналіз динаміки сироваткового рівня вітаміну Д та фолієвої кислоти під впливом комплексної профілактичної терапії у вагітних із виразковим колітом.....	102
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	105
ВИСНОВКИ.....	114
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	116
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	117
ДОДАТОК А.....	150
ДОДАТОК Б.....	152

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ**

ААКК	– анальний анастомоз клубової кишки
АФП	– $\alpha$ -фетопротеїн
ВЕФР	– васкуло-ендотеліальний фактор росту
ВР	– відносний ризик
ВШ	– відношення шансів
ДІ	– довірчий інтервал
ЕЗВД	– ендотелійзалежна вазодилатація
ЗРП	– затримка росту плода
ІР	– індекс резистентності
МАУ	– мікроальбумінурія
МДА	– малоновий диальдегід
МГВП	– малий до гестаційного віку плід
НВК	– неспецифічний виразковий коліт
ПАПП-П	– протеїн-А плазми, асоційований з вагітністю
ПД	– плацентарна дисфункція
ПІ	– пульсаційний індекс
СДВ	- систоло-діастолічне співвідношення
СПКЯ	– синдром полікістозних яєчників
СРП	– С-реактивний протеїн
ФНП	– фактор некрозу пухлини
ХЗЗК	– хронічні запальні захворювання кишківника
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
25 (ОН)D	– 25-гідроксивітамін D
$\beta$ -ХГЛ	– $\beta$ субодиниця хоріонічного гонадотропіну людини

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** У 2015 р. Європейська організація з ХЗЗК (European Crohn's and Colitis Organisation) опублікувала другий консенсус з рекомендаціями щодо преконцепції та вагітності при НВК, у якому узагальнено наявні докази зв'язку між НВК та несприятливими репродуктивними результатами [35, 41, 70, 71].

При дослідженнях виявили, що у жінок з НВК підвищений ризик розвитку таких ускладнень вагітності, як передчасні пологи та низька вага при народженні [43, 48, 163]. Втрата вагітності, прееклампсія, ПД та більшість неонатальних наслідків при НВК вивчені дуже мало [175, 212, 244]. Вплив активності захворювання та прийом ліків під час вагітності на ризики несприятливих наслідків вагітності теж мало вивчені. Використання ліків може також мати несприятливий вплив на стан матері та плода. Низька поширеність НВК в Україні призводить до труднощів у вивченні цієї патології та її впливу на перебіг вагітності.

Консультації на етапі преконцепції може допомогти обмежити негативний вплив проблем, пов'язаних із вагітністю та фертильністю при НВК [203, 242, 248].

Тому важлива комунікація з жінками з НВК у період преконцепції та під час вагітності. З пацієнтками необхідно детально обговорити інформацію про ліки, заміну препаратів при плануванні вагітності, щоб уникнути значної тератогенності, про профілактичне використання вітамінно-мінеральних комплексів (фолієвої кислоти, вітаміну Д тощо) для профілактики розвитку перинатальних ускладнень плацентарного генезу. Також необхідно наголосити на необхідності підтримувати хворобу в стані стійкої ремісії за допомогою відповідних препаратів. Важливі й актуальні питання сучасної медицини, описані вище, стали підґрунтям у виборі теми нашого дослідження.



**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 2: «Встановлення факторів ризику, діагностичних критеріїв, особливостей клінічного перебігу, профілактики та прогнозування акушерсько-гінекологічної та онкогінекологічної патології у жінок різних вікових груп» (номер державної реєстрації 0115U005818). Дисертантка є співвиконавицею роботи.

**Мета дослідження** – знизити частоту випадків плацентарної дисфункції у пацієток із неспецифічним виразковим колітом шляхом розробки та впровадження персоніфікованої предиктивно-профілактичної стратегії.

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати можливі фактори ризику, що асоційовані з розвитком перинатальної патології плацентарного генезу у вагітних з НВК.
2. Визначити вихідний сироватковий рівень вітаміну Д та фолієвої кислоти для персоніфікованого підходу у профілактичній терапії на етапі планування вагітності серед жінок із НВК.
3. Дослідити ендотеліальний та прозапальний цитокіновий статус як можливий тригер розвитку ПД у жінок з НВК.
4. Визначити активність маркерів антиоксидантної та системи перекисного окислення ліпідів у жінок із НВК.
5. Оцінити стан фетоплацентарного комплексу у вагітних з НВК.
6. Розробити схему профілактики та дати оцінку клінічній ефективності превентивної терапії ПД у жінок з НВК.

*Об'єкт дослідження* – плацентарна дисфункція у жінок з неспецифічним виразковим колітом у фазі ремісії.

*Предмет дослідження* – особливості гестації та результати вагітності у жінок з неспецифічним виразковим колітом у фазі ремісії, функціональний стан ендотеліальної та плацентарної системи.

*Методи дослідження:* соціологічний (вивчення соціального, соматичного, акушерсько-гінекологічного та сімейного анамнезу); клінічний (клінічний аналіз перебігу виразкового коліту); лабораторний (загальні та спеціальні дослідження); інструментальний (УЗД) і статистичний.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Розширено наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу прегравідарного періоду та вагітності у жінок із НВК у фазі ремісії з урахуванням плацентарного статусу.

Доповнено наукові дані про найбільш вірогідні фактори ризику розвитку перинатальних ускладнень плацентарного походження у пацієток із НВК у фазі ремісії.

Отримані результати дозволили науково обґрунтувати оптимізацію предикторної діагностики у жінок із НВК (сироватковий рівень вітаміну Д, рівні фолієвої кислоти, гомоцистеїну, МАУ, ФНП та інтерлейкіну-4, фекального кальпротектину).

Науково доведено доцільність проведення персоніфікованої профілактичної терапії у пацієток із НВК до та під час вагітності з метою зменшення ускладнень у матері та плода.

**Практичне значення одержаних результатів.** Наше проспективне клінічне дослідження дозволило переглянути механізми розвитку плацентарно-асоційованої перинатальної патології у жінок із НВК у фазі ремісії.

Оптимізовано предиктивну лабораторно-інструментальну методичку обстеження у пацієток із НВК з урахуванням шляхів розвитку ПД.

Розроблена та клінічно впроваджена персоніфікована профілактична стратегія на прегравідарному етапі та під час вагітності для попередження розвитку перинатальної патології плацентарного генезу з використанням різних форм вітаміну Д.

Запропонована персоніфікована предиктивно-профілактична стратегія, що викладена в дисертаційному дослідженні, впроваджена в медичну практику пологового відділення КНП «ВОКЛ ім. М. І. Пирогова», жіночу консультацію

КНП «ВМКПБ № 2», жіночу консультацію КНП «ВМКПБ № 1», жіночу консультацію КП «Хмельницького перинатального центру» для жінок із НВК у фазі ремісії.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені та використовуються в навчальному процесі кафедр акушерства і гінекології № 1 та № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

**Особистий внесок здобувача.** Проведене клінічне проспективне дослідження є самостійною науковою роботою здобувачки та представляє власне спостереження. Авторкою самостійно розроблено дизайн дослідження, виконано набір пацієнток, спільно із профільними фахівцями проведено клініко-інструментальне обстеження, розроблені методики превентивної діагностики ризику розвитку ПД при НВК, запропоновано персоніфіковану профілактичну стратегію, проведено статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів, підготовлені до друку статті та тези в матеріалах конференцій, а також забезпечене впровадження наукових розробок у практичну діяльність закладів охорони здоров'я. Матеріали розділів дисертаційного дослідження були апробованні шляхом відкритих публікацій в наукометричних виданнях. У друкованих працях, виконаних у співавторстві, дисертантці належали проведення обстеження пацієнток, аналіз та узагальнення результатів дослідження, оформлення статей.

**Апробація матеріалів дисертації.** Основні матеріали дисертаційного дослідження були висвітлені на конгресах та конференціях: V Міжнародна науково-практична конференція (м. Львів, 2022 р.), The 15th International scientific and practical conference “Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects” (м. Берлін, Німеччина, 2022 р.), The 12th International scientific and practical conference “Modern science: innovations and prospects” (м. Стокгольм, Швеція, 2022 р.).

**Публікації результатів дослідження.** За матеріалами дисертації опубліковано 4 наукові праці (з них 1 самостійна), 3 статті опубліковано в

рекомендованих ДАК України наукових фахових виданнях, що включені до Міжнародної наукометричної бази даних GoogleScholar, IndexCopernicus (1 – в журналах, що індексується у Scopus або Web of Science). У збірниках науково-практичних праць надруковано 3 тези на теми, пов'язані з дисертаційним дослідженням.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 155 сторінках. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, що містить 255 джерел (235 – латиницею та 20 – кирилицею). Робота ілюстрована 23 таблицями та 4 рисунками; додатків – 2.

**РОЗДІЛ 1****СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО  
КОЛІТУ У ЖІНОК ДО ТА ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ (ОГЛЯД  
ЛІТЕРАТУРИ)**

В огляді літератури нашого дисертаційного дослідження розглянуто наявні сучасні докази щодо оптимальної діагностики та лікування ХЗЗК до зачаття, під час вагітності та в післяпологовому періоді. Пропонований огляд охоплює вичерпні сучасні вказівки щодо показань, започаткування й моніторингу терапії ХЗЗК у прекоцепції та протягом вагітності, вітамінної та мінеральної підтримки, пери- та післяопераційного лікування, а також вказує на необхідність інтеграції в наданні медичної допомоги [68, 77, 122, 144, 179].

На рубежі ХХІ століття ХЗЗК стали глобальною хворобою з прискоренням захворюваності в індустріально розвинених країнах. За результатами епідеміологічних досліджень, проведених у Великій Британії, Швеції, США та Німеччині, поширеність ХЗЗК становить від 34 до 146 випадків на 100 тис. населення, середній показник – 5,9 випадків на 100 тис. населення на рік. У цих дослідженнях виявлено значне збільшення частоти захворюваності на початку 1970-х років [132, 181, 192]. Зокрема, в Північній Америці частота захворюваності на ХЗЗК зросла із 7,9 до 14,8 випадків на 100 тис. населення на рік [66, 92, 120, 189].

За поширеністю серед захворювань шлунково-кишкового тракту НВК поступається іншим нозологічним формам, але за кількістю ускладнень та за тяжкістю перебігу займає домінуючі позиції в усьому світі [194, 204, 220]. Окрім того, спостерігається щорічне зростання показників преваленсу НВК у всьому світі, особливо в індустріально розвинених регіонах [127, 228, 236, 246]. Виняток становлять країни Південно-Східної Азії, Південної Америки, Японії [22, 88, 140].

Хоча рівень захворюваності в західних країнах наразі стабілізується, це

загалом не вирішує проблему, оскільки поширеність перевищує 0,3%. Водночас спостерігається збільшення частоти захворюваності на ХЗЗК серед осіб молодого віку. Цей показник є найвищим серед осіб віком від 20 до 30 років. Така тенденція зберігається протягом останніх 40 років [75, 200, 219].

ХЗЗК у жінок репродуктивного віку представлені переважно хворобою Крона та НВК [20, 55, 112, 199, 207].

НВК – це патологічний стан, при якому спостерігається запалення товстої кишки дифузного характеру, що розпочинається в межах слизової оболонки, але часто уражує підслизовий і м'язовий шари стінки товстої кишки [7, 120, 223].

Етіологія НВК досі невідома. У зв'язку з цим методи лікування і діагностики, що існують на сьогодні, не є повною мірою ефективними. Вважають, що НВК є поліетіологічним захворюванням [11, 126, 149]. Виявлені зміни гуморального імунітету підтверджуються високим титром антитіл до кишкових бактерій, що дозволяє віднести НВК до аутоімунної групи [127, 141, 254]. Епітеліальний бар'єр товстої кишки перешкоджає проникненню бактерій та токсичних речовин у внутрішнє середовище організму. Порушення його структури та функції може призводити до транслокації кишкової мікрофлори у внутрішнє середовище організму і розвитку запальних захворювань кишечника [74, 135, 241].

За даними низки авторів пацієнтки з НВК часто непокояться про вплив захворювання на організм жінки під час вагітності та його наслідки для дитини. Згідно з даними літератури, 50% жінок із НВК страждали на безпліддя, 25% з них були переконані, що важливіше терпіти симптоми хвороби кишечника, ніж піддавати плід наслідкам лікування, третина жінок вважала, що будь-які ліки, призначені при НВК, будуть небезпечними для їхньої дитини, а 75% жінок турбувало успадкування хвороби нащадками [98, 99, 171]. Ці хвилювання пояснюють, чому більшість жінок припиняють лікування перед зачаттям або під час вагітності та лактації, незважаючи на все більшу кількість досліджень, що підтверджують користь продовження

медикаментозної терапії при НВК під час вагітності [170, 221, 227].

Дані медичної літератури переконливо демонструють, що значні прогалини в знаннях щодо лікування НВК під час вагітності мають як пацієнтки, так і їхні лікарі, що призводить до неправильного сприйняття терапії під час вагітності [99, 206]. Blumenstein I. із співавт. дійшли висновку, що «добровільна бездітність» як наслідок страху перед безпліддям, сумніви у здатності впоратися з вагітністю за наявності хвороби, спадковий характер захворювання та несприятливий вплив на плід, неналежний прийом ліків, самостійна модифікація або припинення терапії пацієнтками з НВК є суттєвими не лише медичними, але й соціальними проблемами, що наразі залишаються невирішеними [45, 91, 198].

Європейська організація з ХЗЗК у 2015 р. (European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO) опублікувала другий консенсус з рекомендаціями щодо преконцепції та вагітності при НВК, який охоплює в основному дані, опубліковані до 2013 р. [23, 136, 227].

У пацієнтів із НВК менше дітей порівняно із загальною популяцією, що частково пояснюється вибором деяких жінок та їхніх родин не мати потомства. Про добровільну відмову від репродуктивних планів повідомили 17% жінок із НВК порівняно з 6% жінок у загальній популяції [10, 29, 193]. Цей вибір в основному обумовлений страхами і переживаннями, які часто є невиправданими, що підсилює важливість адекватного консультування в цій групі населення, щоб допомогти їм прийти до оптимального рішення. Систематичний огляд 11 досліджень не виявив підвищеного рівня безпліддя у жінок та чоловіків із НВК у стадії ремісії та без хірургічного втручання в анамнезі. Однак вплив активності перебігу НВК та певних методів лікування є важливим як для чоловіків, так і для жінок з огляду на репродуктивні плани й результати подальшої вагітності [171, 213].

Медикаментозна терапія НВК, включаючи всі біологічні методи лікування, стероїди, тіопурини, метотрексат і месалазин, не зменшує показників фертильності [153, 171]. Проте у жінок з активною формою НВК

може бути знижена фертильність, що пов'язано зі статевими розладами у жінок, важкими захворюваннями перианального та тазового відділів, оклюзією фаллопієвої труби внаслідок спайок таза та дисфункцією яєчників, пов'язаною з хронічними захворюваннями чи саме нутрітивними проблемами [32, 69, 160]. «Дані доказової медицини свідчать, що пацієнти, які перенесли проктоколектомію з анальним анастомозом клубової кишки, проктотомію та мають постійні стоми, перебувають у групі підвищеного ризику щодо безпліддя. Зниження репродуктивної функції в жінок відбувається переважно через запалення, утворення периінтратубарного злукового процесу» [190, 224,]. Вибір лапароскопічної методики порівняно з лапаротомією, за даними певних досліджень, зменшує ризик безпліддя, тому в разі наявних репродуктивних планів немає причин уникати необхідного оперативного втручання [42, 211]. За неможливості завагітніти протягом 6 місяців слід направити жінку в центри репродуктивної медицини для оцінки фактора безпліддя, особливо якщо вона має в анамнезі відкриту хірургічну операцію на органах малого таза [184, 234]. Жінки з НВК, у яких був проведений анальний анастомоз клубової кишки (ААКК), мають вищий показник запліднення *in vitro* порівняно з жінками без НВК або з НВК, але без оперативного втручання [178, 237].

Ризик рецидиву під час вагітності в жінок із НВК зі стабільним захворюванням становить приблизно 20-30%, що схоже на аналогічний результат серед невагітних пацієток [193, 251]. І навпаки, дві третини пацієток з активним перебігом НВК при зачатті матимуть стійку клінічну маніфестацію захворювання під час вагітності [21, 201]. Було отримано свідчення про те, що настання вагітності також знижує ризик тривалого рецидиву захворювання [193, 233, 247].

Висвітлені в літературі дані про частоту патологій плода достатньо контroversійні, проте переважно повідомляється про низький ризик вад розвитку плода при НВК [201, 205, 229]. Результати сучасних досліджень свідчать про те, що більшість жінок із захворюванням у ремісії мали



результати вагітності, подібні до жінок без НВК. У когортних дослідженнях повідомлялося про вдвічі підвищений ризик МГВП порівняно з пацієнтками без НВК [34]. Активний перебіг захворювання пов'язаний з вищими показниками несприятливих наслідків, а саме: втрата плода та мертвонародження, передчасні пологи, МГВП, випадки тромбоемболічних подій, зростання частоти розродження шляхом кесаревого розтину, збільшення кількості госпіталізованих новонароджених та низький бал за шкалою Апгар [108, 214].

Несприятливі перинатальні ефекти також пов'язані зі ступенем активності НВК та його пролонгацією під час вагітності. Водночас важко визначити, чи впливає на це саме активність захворювання або інші фактори, що викликали акушерську і фетальну патологію, оскільки припинення лікування достовірно підвищує ризик перинатальних ускладнень з боку матері. Отже, необхідно проводити постійний моніторинг НВК до зачаття та намагатися утримувати жінку в стані ремісії, забезпечивши оптимальне харчування й адекватну вітамінно-мінеральну саплементацію під час вагітності [2, 9, 81].

Діагностика активного захворювання у вагітних, хворих на НВК, може бути складною, оскільки на біологічні параметри, зокрема С-реактивний білок, концентрацію гемоглобіну, швидкість осідання еритроцитів і сироватковий альбумін, впливає сам гестаційний процес [201, 218]. Для ухвалення відповідних рішень, отримання та підтримання ремісії надзвичайно важливо ретельно спостерігати за пацієнтками в пренатальний період. Одержані за останній час результати свідчать про те, що ендоскопія під час вагітності є відносно безпечною. Ендоскопічне дослідження протипоказане лише при акушерських ускладненнях, як-от відшарування плаценти, розриви плодових оболонок або тяжка прееклампсія. Однак показання до ендоскопії мають бути аргументованими, її повинні проводити досвідчені фахівці, що дозволить значно скоротити час процедури діагностичної маніпуляції. За можливості таку процедуру слід відкласти на період після I триместру через певні аспекти

органогенезу. Колоноскопію слід робити з контролем акушерської анестезії [84, 193].

Найбезпечнішими методами візуалізації під час вагітності залишаються УЗД та МРТ. Однак огляд вмісту черевної порожнини за допомогою ультразвуку може бути обмежений, особливо у III триместрі. Якщо УЗД є безрезультатним або в разі складніших випадків НВК можна провести МРТ без контрасту. Слід також уникати рентгенівської та комп'ютерної томографії черевної порожнини внаслідок побічних ефектів опромінення для плода [2, 8].

C-реактивний білок і фекальний кальпротектин є корисними неінвазивними маркерами, що визначаються в пацієток із НВК. Хоча їхня точність та кореляція з активністю запальної хвороби кишечника під час вагітності визначені недостатньо, усе ж більша кількість доказів свідчить про те, що фекальний кальпротектин може бути надійнішим біомаркером у всі гестаційні періоди та менш схильним до змін, ніж C-реактивний білок [50, 109].

Проспективна оцінка 30 вагітних, які приймали тіопурини, показала, що метаболізм тіопурину в матері змінювався під час вагітності, водночас концентрація 6-тіогуаніну знижувалась, а концентрація 6-метилмеркаптопурину зростала з прогресуванням вагітності [102, 151]. Біохімічна токсичність для матері не була спричинена перерахованими вище змінами, а метаболізм тіопурину повернувся до початкового рівня після пологів. Невелике дослідження показало, що рівень інфліксимабу підвищувався під час вагітності, тоді як рівень адаліумабу залишався стабільним [110, 208]. Експерти рекомендують у клінічній практиці перевіряти мінімальний рівень сироваткового показника інфліксимабу та адаліумабу в матері протягом II триместру і належним чином адаптувати його дозування протягом III триместру, щоб максимально збільшити інтервал перед пологами [78, 153].

Багато жінок із НВК припиняють приймати ліки до або під час вагітності через стурбованість щодо безпеки лікарських засобів. Це може призвести до

підвищеного ризику рецидиву та небажаного результату вагітності [103, 174]. Вагітних і жінок, які годують груддю, зазвичай виключають із клінічних випробувань, а рандомізованих контрольованих досліджень щодо даних про безпеку лікарських засобів категорично не вистачає. Однак згідно з кількома джерелами реєстру, когорти та баз даних, безпека препаратів для лікування НВК (окрім метотрексату) була підтверджена в останніх клінічних дослідженнях щодо прекоцепції, вагітності та грудного вигодовування [101, 142].

Хворим на НВК зазвичай призначають метронідазол і ципрофлоксацин. Метааналіз експозиції хінолону в I триместрі не виявив особливого індивідуального підвищеного ризику [137, 193]. І навпаки, застосування метронідазолу є суперечливим під час вагітності, оскільки дослідження «випадок-контроль» передбачало можливий підвищений ризик розвитку розщілин піднебіння плода при його використанні у I триместрі. Однак два метааналізи та один систематичний огляд не виявили підвищеного ризику вроджених вад розвитку плода [164, 210]. Амоксицилін, потенційований клавулановою кислотою, вважають безпечним у II триместрі вагітності. Під час одного дослідження за участю жінок з передчасним розривом плідних оболонок повідомлялось, що профілактичне застосування препарату може бути пов'язане з підвищенням ризику некротизуючого ентероколіту в новонароджених [67, 210].

Як і під час використання інших лікарських засобів, слід уникати застосування амоксициліну в поєднанні з клавулановою кислотою в період вагітності, особливо в I триместрі, крім випадків, коли, на думку лікаря, таке призначення необхідне [62, 155]. Слід також уникати прийому рифаксиміну під час вагітності, оскільки не опубліковано даних про його безпеку при вагітності у людей, а дослідження на тваринах виявили докази тератогенності. Проводиться кілька великих випробувань щодо використання пробіотиків під час вагітності; попередні дані свідчать про покращення певних результатів, включаючи передчасні пологи, алергію та інфекції у дітей [147, 191].

Аміносаліцилати зазвичай використовуються для лікування спалахів легкого та помірного НВК і для підтримки ремісії. Аміносаліцилати, а саме месалазин, вважають безпечними під час вагітності в дозі до 3 г/добу, їх прийом слід продовжувати пацієнткам, ремісія в яких була отримана до моменту зачаття [67]. Месалазин перешкоджає синтезу фолатів шляхом пригнічення синтезу дигідрофолатредуктази, тому жінки, які його приймають, повинні на прекоцепційному етапі (10–12 тижнів до вагітності) та під час вагітності отримувати високі дози фолієвої кислоти (до 2 мг/добу) для запобігання дефекту нервової трубки та інших фолатозалежних аномалій плода [173]. Пацієнтки з НВК можуть продовжувати отримувати похідні месалазину і під час вагітності, за винятком асаколу, який містить у своєму покритті дибутилфталат, асоційований із вродженими аномаліями у тварин в дозах, що перевищують терапевтичну дозу для людини більш ніж у 190 разів [83, 182].

Для лікування маніфестації НВК під час вагітності можуть знадобитися кортикостероїди. Давніші дослідження показали, що вплив стероїдів протягом I триместру може бути пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку розщелини піднебіння [193, 209]. Однак про це не повідомлялось у дослідженні великої датської когорти пацієток, які отримували різні форми кортикостероїдів протягом I триместру (відносний ризик (ВР) 1,05; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,80–1,38) [100, 187]. У проспективному реєстровому дослідженні вагітності при НВК та результатів новонароджених (PIANO) використання стероїдів асоціювалося з підвищеним ризиком деяких побічних явищ у матері, як-от передчасних пологів (ВР 1,8; 95% ДІ 1,0–3,1), низької маси тіла плода (ВР 2,8; 95% ДІ 1,3–6,1) та гестаційного діабету (ВР 2,8; 95% ДІ 1,3–6,0). Тому пацієнтки, які отримують кортикостероїди під час вагітності, повинні постійно слідкувати за динамікою артеріального тиску, проходити тестування толерантності до глюкози та цервікометрію до 20 тижня вагітності [139, 185].

Використання стероїдів під час вагітності можливе, так як користь від лікування НВК перевищує ризик побічного впливу. Натомість ефект

активності захворювання від побічного ефекту препарату відокремити важко, оскільки застосування кортикостероїдів передбачає, що захворювання не перебуває в стадії ремісії. Необхідно уникати тривалого впливу кортикостероїдів і не розглядати ці препарати як підтримувальну стратегію лікування НВК [193].

Вплив метотрексату під час органогенезу може призвести до численних вад розвитку, переважно кінцівок та черепа, відомих як ембріопатія метотрексату. Тому цей препарат протипоказаний під час зачаття та вагітності. Жінка репродуктивного віку при прийомі метотрексату повинна отримувати ефективну контрацепцію. Якщо випадково відбувається зачаття, слід обговорювати терапевтичний аборт. Крім того, після припинення лікування жінкам слід почекати 3–6 місяців перед спробою завагітніти через тривалий період напіввиведення препарату [146, 238].

Тіопурини (азатіоприн та 6-меркаптопурин) перешкоджають синтезу нуклеїнової кислоти, зумовлюючи пошкодження хромосом. Останні дослідження повідомляють про безпеку тіопуринів як щодо ризику вроджених вад розвитку, так і щодо інших ускладнень з боку плода. Актуальні дані на підтвердження безпеки отримані в результаті багатоцентрового ретроспективного дослідження, що порівнювало активність захворювання та результати вагітності 187 пацієток, які отримували тіопурини, та 318 пацієток із ХЗЗК без експозиції. У цьому дослідженні не було виявлено різниці в ускладненнях вагітності серед груп, а багатофакторний аналіз засвідчив сприятливі результати вагітності, визначені як зниження рівня спонтанного викидня і відсутність акушерських ускладнень, пов'язаних із використанням тіопуринів [56, 145]. У дослідженні реєстру PIANO не спостерігалось підвищеного ризику вроджених аномалій або ускладнень вагітності серед 335 вагітних, які зазнали впливу тіопурину. Рекомендовано продовжувати монотерапію тіопурином під час вагітності, щоб зберегти ремісію, оскільки ризики маніфестації НВК, ймовірно, перевищують ризики, пов'язані із застосуванням тіопурину. Слід уникати початку лікування під час

вагітності через тривалу затримку дії та непередбачуваний ризик розвитку медулярної супресії чи панкреатиту [152, 183].

Дані про інгібітор кальциневрину під час вагітності в основному екстраполюються з літератури про трансплантацію. Систематичний огляд НВК повідомив про можливий зв'язок між використанням інгібітора кальциневрину та виникненням гестаційної гіпертензії, прееклампсії, гестаційного діабету, передчасних пологів та МГВП [201].

Біологічні агенти – це імуноглобуліни типу G (IgG) або фрагменти, що різною мірою активно транспортуються через плаценту неонатальним рецептором Fc, який стає функціональним на 13-му тижні гестації. 80% перенесення відбувається протягом III триместру, концентрація IgG у плода збільшується логарифмічно з 20-го гестаційного тижня до пологів [90]. Як наслідок такого активного транспорту через плаценту, концентрація біологічних препаратів у пуповинній крові може перевищувати материнський рівень до 4 разів при народженні та може бути виявлена у дітей до 12 місяців, викликаючи занепокоєння з приводу можливого несприятливого впливу на розвиток імунної системи немовляти. На сьогодні не спостерігалось зв'язку між вродженими вадами розвитку та використанням біологічних агентів [30].

Чотири інгібітори фактора некрозу пухлини-альфа (анти-ФНП-препарати), затверджені при НВК, – це інфліксимаб, адаліумаб, цертолізумабпегол, таголіумаб. Серія досліджень більш ніж 100 хворих із НВК, які були проліковані під час вагітності інфліксимабом [138], адаліумабом [105] та цертолізумабпеголом [156], не виявила негативного впливу на результати вагітності. На сьогодні не знайдено жодних доказів зв'язку між лікуванням інгібіторами ФНП- $\alpha$  при НВК під час вагітності та ризиком вроджених аномалій. Понад 500 жінок, які перебували у реєстрі PIANO, зазнавали впливу вищезазначених препаратів проти ФНП під час вагітності, жодного зв'язку підвищеного ризику їх прийому з несприятливими наслідками вагітності не спостерігалось [152]. Результати систематичного огляду цілком узгоджуються з наведеними вище висновками, зокрема

відсутністю викиднів, передчасних пологів, мертвонародження, низької ваги при народженні, вроджених вад розвитку та/або інфекцій, зафіксованих навіть тоді, коли препарат вводили протягом III триместру [173].

Слід зазначити, що припинення терапії анти-ФНП-препаратами на початку вагітності створює низку проблем. Припинення лікування пов'язане з вищим ризиком рецидиву під час вагітності та в післяпологовому періоді, а також збільшенням ризику вироблення антитіл через нижчий мінімальний рівень, що може призвести до втрати реакції на препарат після відновлення лікування. Припинення прийому анти-ФНП-препаратів під час вагітності може розглядатися за певних обставин у пацієнок із НВК з дуже низьким ризиком рецидиву з об'єктивною стійкою ендоскопічною ремісією менше 6 місяців до зачаття, відсутністю попередньої втрати відповіді на анти-ФНП-препарати або необхідністю оптимізації дози, відповідними терапевтичними рівнями до зачаття, відсутністю госпіталізації протягом останніх 3 років та попередньої резекції кишечника [221].

Пацієнтки з НВК мали вдвічі більше пологів шляхом кесаревого розтину, ніж жінки в загальній популяції. Здебільшого кесарів розтин пропонується або вимагається через невиправдані побоювання пацієнок, їхніх родин або тих, хто надає їм медичну допомогу. У більшості випадків протипоказань до вагінальних пологів немає, пацієнтки з ремісією НВК повинні мати можливість для успішного розродження природним шляхом. За можливості слід уникати епізіотомії, оскільки це може спричинити подальші перианальні захворювання. Для жінок з активним ураженням перианальних або ректальних ділянок та відкритою ректовагінальною норницею на момент пологів має бути запланований кесарів розтин. У цій популяції розтин повинен виконуватися досвідченим акушером, щоб зменшити ризик інтраопераційної травми органа. ААКК є відносним протипоказанням для вагінальних пологів [193].

За відсутності інфекційних ускладнень біологічне лікування можна відновити через 24 години після вагінальних пологів та через 48 годин після

кесаревого розтину. Для лікування способом дозування на основі ваги зазвичай рекомендується враховувати вагу матері перед вагітністю. Потім дозу коригують залежно від кількох чинників, включаючи активність захворювання, можливе стійке збільшення ваги після пологів та концентрації препарату в сироватці крові. Інші методи лікування НВК можуть бути продовжені в післяпологовому періоді. Метотрексат можна відновити після пологів, якщо жінка не годує груддю [154]. Після кесаревого розтину пацієнтки мають вищий ризик розвитку кишкової непрохідності, особливо жінки з ААКК. Заходи підтримки та раннє годування можуть зменшити цей ризик [97]. Пацієнтки зі стомою більш схильні до ризику її ускладнень під час вагітності та після пологів. Рекомендовано уникати надмірного збільшення ваги під час вагітності та звертатися за порадою до колоректального хірурга. У разі кесаревого розтину достатньо простого покриття стоми марлею для захисту операційного поля [240].

Значна кількість жінок із НВК не годують дітей грудьми, незважаючи на доведену значну користь грудного вигодовування для матері і дитини. Зв'язок між грудним вигодовуванням та активністю захворювання зазвичай відображає наслідки припинення терапії НВК, оскільки 60% жінок припинили прийом ліків у післяпологовий період через страх їх проникнення у грудне молоко [193]. У реєстрі PIANO частота грудного вигодовування була значно нижчою серед жінок, які застосовували імуномодулятори та біологічні препарати. Незважаючи на невелику кількість опублікованих результатів досліджень у цьому напрямку та відсутність довгострокових даних про безпеку використання препаратів, переважна більшість ліків, призначених для НВК, або не виявляються в грудному молоці, або містяться в ньому в концентраціях, які, ймовірно, не зашкодять немовляті [12, 159].

Хоча це не є абсолютно необхідним, деякі експерти рекомендують уникати грудного вигодовування протягом 3–4 годин після прийому тіопуринів та кортикостероїдів, щоб обмежити кількість ліків, які передаються дитині [158]. Жінкам, які отримують тофацитиніб, не рекомендують годувати груддю



через відсутність даних про вплив цього препарату в період лактації. Рекомендована тривалість грудного вигодовування така ж, як і для жінок без НВК. Американська академія педіатрії (American Academy of Pediatrics, ААР) рекомендує всім матерям грудне вигодовування протягом 6 місяців і його продовження протягом 1 року або довше за бажанням матері та дитини [193].

Ризик розвитку НВК у дитини внаслідок хвороби батьків є низьким. Якщо у матері є НВК, вірогідність розвитку такої патології у нащадків складає приблизно 2%. Вкрай рідко НВК є в обох батьків, тому точні оцінки за цих обставин отримати важко. Однак у цій ситуації ймовірність розвитку НВК в дитини на певному етапі життя вища, ніж у випадку із захворюванням лише одного з батьків. Спосіб народження дитини (природним шляхом або за допомогою кесаревого розтину) не впливає на ризик розвитку НВК у майбутньому [174].

За даними низки авторів вагітні жінки з НВК мають вищий ризик розвитку гестаційного діабету, передчасного розриву плодових оболонок, передчасних пологів, плацентарної дисфункції, МГВП та ЗРП [227].

Плацентарна дисфункція – це клінічний синдром, пов'язаний із порушенням функцій плаценти (транспортної, трофічної, ендокринної, метаболічної), які зумовлені морфофункціональними змінами за ініціації розладів матково-плацентарної перфузії ендотелійзалежного генезу [1, 5, 6, 13, 14]. За даними літератури, частота ПД при звичайному невиношуванні (ЗН) коливається від 50% до 77%, при преєклампсії цей показник сягає понад 65%, при вагітності на тлі екстрагенітальної патології – 24-45%, у вагітних, які перенесли вірусну або бактеріальну інфекції – більш ніж в 60% спостережень [19, 82, 134, 162]. ПД є причиною внутрішньоутробного страждання плода (дистресу), патологічних станів та захворювань новонародженого. У 60% випадків ПД призводить до формування синдрому ЗРП. За даними ВООЗ, кількість новонароджених із ЗРП коливається від 6,5% в розвинених країнах Європи до 31,1% в Центральній Азії. [25, 27, 28, 31, 36, 37]. Ступінь і особливості впливу патологічних факторів та стану вагітної жінки на плаценту

й плід залежать не лише від терміну гестації, а й від збереження компенсаторно-приспосувальних механізмів у матково-фетоплацентарній системі. Порушення формування функціональності плаценти обумовлені захворюваннями серця та судинної системи вагітної (вади серця, недостатність кровообігу, артеріальна гіпертензія та гіпотензія), патологією нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту, легенів, крові, хронічною інфекцією, захворюваннями нейроендокринної системи (цукровий діабет, гіпо- та гіперфункція щитовидної залози), акушерсько-гінекологічною патологією, соціально-побутовими чинниками та цілою низкою інших патологічних станів [39, 44, 161]. Велике значення в розвитку первинної ПД грають ферментативна недостатність децидуальної тканини (при недостатності лютеїнової фази), порушення структури та локалізації плаценти, а також дефекти васкуляризації й порушення морфології хоріона. При первинній ПД частіше виявляються вади розвитку плода, хромосомні аномалії та внутрішньоутробне інфікування [38, 186]. Вторинна ПД може виникати на тлі вже сформованої плаценти після 18 тижнів вагітності під впливом екзогенних факторів. Морфологічним субстратом вторинної ПД є порушення матково-плацентарного та фетоплацентарного кровоплину, а також пов'язані з ними інволютивно-дистрофічні зміни ворсин хоріона, що поєднуються з клітинними та тканинними компенсаторно-приспосувальними реакціями плаценти [40, 188].

За клінічним перебігом ПД поділяють на гостру та хронічну. Хронічна ПД спостерігається у кожній третій вагітній з високим ризиком розвитку перинатальної патології, її перебіг більш тривалий внаслідок порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів у поєднанні з циркуляторними розладами, інволютивно-дистрофічними змінами, що можуть бути пов'язані із захворюваннями жінки під час вагітності [46, 85]. Прийнято розрізняти дві форми хронічної ПД залежно від рівня пошкодження трансплацентарного обміну. Перша форма – трофічна недостатність (порушення трофічної функції) – порушення всмоктування та засвоєння поживних речовин, синтезу

власних продуктів обміну організму плода. Друга форма – дихальна недостатність (порушення транспорту вуглекислоти та кисню).

Дефіцит вітаміну Д, фолієвої кислоти та кобаламіну часто зустрічається при НВК. Мета дослідження Aristeo Giohari із співавторами (2020) полягала в тому, щоб оцінити рівні цих вітамінів у сироватці крові у дорослих пацієнтів із НВК на основі відповідних граничних значень сироватки крові для дефіциту вітамінів, а також вивчити можливі зв'язки з біомаркерами, пов'язаними з НВК. Рівні 25(OH)D, фолієвої кислоти та кобаламіну були дефіцитними у 36,8%, 18,4% та 5,7% пацієнтів відповідно. Лінійний регресійний аналіз у всіх пацієнтів показав позитивний зв'язок між (I) сироватковим 25(OH)D і сироватковим залізом (бета=0,083,  $p=0,005$ ) і (II) сироватковим кобаламіном із загальним білірубіном (бета=0,357,  $p=0,020$ ) з поправкою на вік, стать, індекс маси тіла, активність і тривалість захворювання, паління та споживання їжі. У пацієнтів із НВК був очевидний негативний лінійний зв'язок між фолатом у сироватці крові та фекальним лізоцимом (бета=-0,009,  $p=0,020$ ). На думку авторів, профіль вітамінів у сироватці крові може бути додатковим біомаркером для оцінки активності захворювання поряд із запальними біомаркерами сироватки та калу [47,89].

У дослідженнях Mudter J та Neurath MF повідомлялося, що інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6 підвищуються в активних зразках НВК [51, 167]. Доведено, що блокада цих двох цитокінів полегшує запалення [49, 63]. Крім того, підвищена експресія інтерлейкіну-10 вказує на ефективне інгібування запалення в слизовій оболонці кишечника у пацієнтів групи, що реагувала [52, 250].

Згідно з результатами метааналізу Jennifer A Tamblyn із співавторами. (2022), жінки з діагнозом дефіцит вітаміну Д (<50 нмоль/л) мали підвищений ризик викидня порівняно з жінками, які мали надлишок вітаміну Д (>75 нмоль/л) (ВШ 1,94; 95% ДІ 1,25-3,02; 4 досліджень;  $n=3674$ ;  $I^2=18\%$ ). Комбінований аналіз, включно з жінками з недостатнім показником (50-75 нмоль/л) та дефіцитом вітаміну Д (<50 нмоль/л) порівняно з жінками, які мали

надлишок вітаміну Д, виявив зв'язок із викиднем (ВШ, 1,60; 95% ДІ, 1,11-2,30; 6 досліджень;  $n=6338$ ;  $I^2=35\%$ ). Хоча 4 рандомізовані контрольовані дослідження оцінювали вплив лікування вітаміном Д на викидень, гетерогенність дослідження, якість даних та упередженість у звітах не дозволили провести пряме порівняння та метааналіз [53, 215].

Статус вітаміну Д є предметом занепокоєння в клінічних умовах, оскільки дефіцит вітаміну Д пов'язаний із підвищеним ризиком ускладнень, пов'язаних із дисфункцією плаценти. Отже, дефіцит вітаміну Д створює ризик прееклампсії, гестаційного діабету, низької ваги при народженні та передчасних пологах [57, 176]. Якщо під час вагітності відбувається затримка росту, це підвищує ризик ускладнень у внутрішньоутробному періоді, а також ризик захворювань у подальшому житті [33, 60]. У попередніх дослідженнях було виявлено, що середні рівні вітаміну Д були знижені у жінок із ПД, які мали дітей із ЗРП [54, 61, 231, 239]. Це означає, що вітамін Д відіграє вирішальну роль у розвитку та функції плаценти, впливає на імплантацію, запалення, імунну функцію та ангиогенез [64, 243].

Результати метааналізу Xinyi Guo (2022) показали, що комбінована клінічна ефективність групи пероральних вітамінів при НВК була вищою, ніж у групі традиційного монолікування месалазином (ВШ=4,07, 95% ДІ 2,64-6,27), різниця статистично значуща ( $Z=6,38$ ,  $p<0,00001$ ). Використовуючи бар'єр слизової оболонки кишечника як індекс результату, було продемонстровано, що призначення вітаміну Д може ефективно покращити функцію кишкового бар'єру після аналізу чутливості (95% ДІ (-1,08-0,92),  $p<0,00001$ ). Коли фактори запалення використовувалися як індикатори результату, групи інтерлейкін-6, TNF- $\alpha$  та СРП мали статистичну значущість (95% ДІ (-5,13-3,87),  $p<0,00001$ ); 95% ДІ (18,96-5,58),  $p<0,00001$ ; та 95% ДІ (-1,76~-1,23),  $p<0,00001$  відповідно). Підсумовуючи зазначимо, що вітамін Д у поєднанні з месалазином ефективний у лікуванні НВК, покращує оцінку Мейо та функцію кишкового бар'єру, а також зменшує фактори запалення [58, 65, 93].

Водночас у дослідженні Parul Tandon із співавторами (2021) фекальний кальпротектин у першому триместрі був вищим у пацієток із НВК, які перенесли екстрений кесарів розтин, порівняно з тими, які мали вагінальні пологи ( $p=0,030$ ). Фекальний кальпротектин у третьому триместрі був вищим у жінок із НВК з невибірковою індукцією пологів порівняно з тими, у кого були спонтанні пологи ( $p=0,025$ ) [76, 217]. На думку Eun Soo Kim із співавторами (2021), вагітність асоціюється зі зниженням запальної активності у матерів із НВК [115].

Згідно з даними Janine van der Giessen із співавторами (2020), сироваткові рівні прозапальних сироваткових цитокінів у пацієток із НВК значно знижуються після зачаття [72, 225].

Із зростанням захворюваності на НВК для лікування цієї хвороби широко застосовують вітамін Д. Останні дані показали, що одноразове введення вітаміну Д може значно покращити симптоми НВК і полегшити симптоматику, що пов'язана з пошкодженням товстої кишки. Вітамін Д може значно знизити рівні TNF- $\alpha$  та інтерлейкіну-6 у сироватці крові та товстій кишці, а також підвищити рівень інтерлейкіну-10 у товстій кишці [73, 148].

Ефективність запропонованої профілактичної терапії проявлялася й унаслідок покращення функціональності ендотелію (зростання показника ЕЗВД відносно початкових результатів, достовірна тенденція до зниження МАУ для вагітних пацієток із НВК [80, 150].

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Олексієнко І.В., Булавенко О.В., Коньков Д.Г., Кузьміна Н.В., Лобастова Т.В. (2021). Оптимізація підходів до антенатального спостереження жінок із хронічними запальними захворюваннями кишечника (аналітичний огляд). *Репродуктивна ендокринологія*, 57(1), 84-92. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus).**

**РОЗДІЛ 2****МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ****2.1 Загальна структура дослідження**

Роботу виконано на кафедрі акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (ректор – академік НАМНУ, проф. Мороз В.М.) під керівництвом завідувачки кафедри, д. мед. н., проф. Булавенко О. В.

Обстеження та використання профілактичної терапії у жінок проводили за добровільної інформованої згоди відповідно до міжнародних етичних вимог ВООЗ (правила GCP – Good Clinical Practice), що висуваються до медичних досліджень за участю людини. План дослідження відповідає міжнародним етичним нормам, нормативним документам дослідних організацій (Женева, 1993) та чинному законодавству України.

Типи дослідження: проспективне когортне дослідження та дослідження випадок-контроль.

Загальна популяція: пацієнтки – етнічні українки, які постійно проживають на території Вінницької та Хмельницької областей.

Клінічний етап дослідження був виконаний на таких базах: клінічна база – КНП «Вінницький міський клінічний пологовий будинок № 2» (директор – Фесун А. Г.), Вінницька обласна клінічна лікарня імені М. І. Пирогова (директор – Жупанов О. П.) та ВМКЛ «Центр матері та дитини» (директор – Присяжнюк В. П).

Для вирішення поставлених завдань нами був розроблений дизайн дослідження (рис. 2.1).



**Рис. 2.1.** Дизайн проспективного дослідження.

На першому етапі було проведено детальний аналіз анамнезу 103 жінок

з ХЗЗК. Перевірка критеріїв включення та виключення з дослідження, а також підписання інформованої згоди на участь у дослідженні здійснювалися під час першого відвідування пацієнтки. Відповідно до наведених нижче критеріїв до подальшого клінічного дослідження були відібрані 40 пацієнток із НВК, які сформували основну групу. За три місяці до планування вагітності пацієнткам основної групи була проведена корекція вітаміном Д залежно від вихідного рівня. Після нормалізації вітаміну Д жінкам основної групи цей препарат призначали у підтримувальній дозі 4000 ОД до настання вагітності.

В цей же період пацієнткам основної групи після визначення вихідного рівня гемоглобіну та феритину була проведена корекція анемії хронічного захворювання з дефіцитом заліза. Одночасно з тим, вагітним двох клінічних груп було призначено ліпосомальне залізо у дозі 357, 14мг, що еквівалентно 30 мг пірофосфата заліза (ІІІ).

До групи контролю включено 30 практично здорових жінок, які звернулися з приводу планування вагітності. У всіх жінок, які були задіяні в дослідженні, був визначений вихідний рівень вітаміну Д та фолієвої кислоти. Формування груп спостереження здійснювали методами суцільного та вибіркового аналізу.

***Критерії включення пацієнтки у клінічне дослідження:***

- Пацієнтка з НВК у стадії стійкої ремісії, яка планує завагітніти.
- Вік від 18 до 36 років.
- Відсутність іншої соматичної патології, яка потребує додаткової терапії та може вплинути на результат вагітності.
- Бажання та можливість брати участь у дослідженні.
- Етнічна однорідність.

***Критерії ремісії НВК:*** зникнення основних клінічних симптомів захворювання, загоєння слизової оболонки товстої кишки, відсутність домішок крові в стільці, відсутність імперативних/хибних позивів за частоти дефекацій не більше 3 разів на добу, відсутність видимих макроскопічних ознак запалення при ендоскопічному дослідженні товстої кишки. Із



лабораторних показників для моніторингу ступеня кишкового запалення визначали фекальний кальпротектин [227].

Усім пацієнткам з основної клінічної групи з НВК на прегравідарному етапі було проведене ультразвукове дослідження органів черевної порожнини із прицільним дослідженням кишечника, яке виконували відповідно до протоколу.

***Критерії виключення пацієнтки з клінічного дослідження:***

- Будь-які клінічно значущі стани, які, на думку дослідника, могли вплинути на безпеку пацієнта, результати оцінок, проведених в межах дослідження, або порушити процес проведення дослідження.

- Наявні на час проведення дослідження захворювання чи стани, які могли вплинути на інтерпретацію даних з безпеки та ефективності досліджуваної терапії або, які є протипоказаними до неї: ознаки кровотечі або підвищений ризик кровотечі, пов'язаний з порушенням гемостазу, органічні ураження зі схильністю до кровоточивості.

- Гострі інфекційні захворювання бактеріальної та вірусної етіології.
- Гострі запальні захворювання під час вагітності.
- Алергічні реакції на компоненти профілактичної терапії.
- Відмова пацієнтки від участі у дослідженні.
- Порушення дози та тривалості використання препаратів.

Після врахування всіх критеріїв включення та виключення основна група була розділена на 2 групи: I група – 18 хворих жінок із НВК, які отримували 2 мг активної форми фолієвої кислоти на добу та окремо вітамін Д по 4000 МО на добу протягом вагітності в капсулах, II група – 22 пацієнтки з НВК, які отримували 2 мг активної форми фолієвої кислоти на добу та окремо вітамін Д по 4000 МО на добу протягом вагітності у вигляді спрею.

На другому етапі досліджували показники ЕЗВД, сироваткових концентрацій фолієвої кислоти, вітаміну Д, гомоцистеїну, аналіз системи гемостазіологічних показників (гемоглобін, феритин, тромбоцити, фібриноген), маркери нейтрофільного інтестинального запалення (фекальний

кальпротектин, сироваткові рівні фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , інтерлейкіну-4, С-реактивного протеїну, гомоцистеїну) та спостереження за станом плода з використанням ультразвукового сканування, доплерометричного дослідження плацентарно-плодового кровообігу (маткові артерії, артерії пуповини, середня мозкова артерія плода).

На кожну вагітну шляхом індивідуального опитування заповнювали спеціально розроблену анкету, до якої вносили анамнестичні дані, результати досліджень з індивідуальної карти вагітної, історії пологів, історії розвитку новонародженого.

В анкеті також враховували наявність факторів перинатального ризику, клініко-анамнестичні дані, результати власних досліджень, особливості клінічного перебігу вагітності, терміни та методи розродження, внутрішньоутробний стан плода та клінічну характеристику новонароджених. Проводили оцінку ролі досліджених чинників у виникненні акушерських та перинатальних ускладнень.

На третьому етапі проводили дослідження клінічної ефективності комплексної превентивної терапії за клінічним результатом, результатами вагітності та лабораторно-інструментальними показниками.

Проводили оцінку:

- пренатального скринінгу;
- розвитку ПД (БПП, доплерометрія);
- ендотеліального статусу (ендотелійзалежна вазодилатація, показники васкуло-ендотеліального фактора росту та мікроальбумінурія);
- динаміки маркерів нейтрофільного інтестинального запалення, рівня вітаміну Д та фолієвої кислоти;
- результатів вагітності.

Використані методи для обстеження жінок та немовлят були безпечними, достатньо інформативними для об'єктивної оцінки функціонального стану різних органів та систем. Обстеження всіх пацієнтів проведено за однаковими методами та з використанням одних і тих же

апаратів, що виключає вплив можливої помилки, характерної для будь-якого неінвазивного методу дослідження й унеможливорює вплив на достовірність результатів обстеження.

Клінічну оцінку стану здоров'я обстежених жінок проводили за допомогою розробленої нами анкети. Досліджувані параметри відображали відомості про обстеження жінок із груп клінічного дослідження, наявність певних анамнестичних проблем, професійну шкідливість, соматичні захворювання. При зборі анамнезу звертали увагу на: становлення та характеристику менструальної функції; гінекологічну патологію; репродуктивну функцію: дані про кожную з попередніх вагітностей, зокрема перебіг вагітності й пологів, післяпологового періоду та розвиток неонатальної патології; особливості перебігу вагітності – наявність та характер перинатальної патології; анамнез найближчих родичів обстежених жінок із НВК, які були задіяні в клінічному дослідженні [3, 16].

Під час вагітності особливу увагу зосереджували на попередженні розвитку рецидиву загострення НВК (чітке дотримання терапії основного захворювання згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Запальні захворювання кишечника (Хвороба Крона, виразковий коліт)» відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 90 від 11.02.2016 р. у вагітних пацієнток із НВК.

У пологах звертали увагу на їхню динаміку, тривалість, час відходження навколоплідних вод та їх характер, визначали крововтрату в пологах.

Стан новонародженого при народженні оцінювали за шкалою APGAR, вимірювали масу, довжину тіла.

Діючі речовини препаратів, що були використані нами при проведенні клінічного дослідження:

- активна форма фолієвої кислоти у дозі 2 мг;
- вітамін Д у вигляді орального спрею, що забезпечує швидку абсорбцію вітаміну Д, або у капсулах по 4000 МО на добу;

– лізосомальне залізо у дозі 357,14 мг, що еквівалентно 30 мг пірофосфата заліза.

Месалазин при пероральному прийомі діє переважно локально на слизову оболонку кишечника та на підслизову тканину з боку порожнини кишечника. Отже, важливо, що месалазин є доступним у зонах запалення. Системна біодоступність та концентрації у плазмі крові, таким чином, не є суттєвими для терапевтичного ефекту, а, ймовірніше, є факторами нешкідливості. Доклінічні дані, що базуються на традиційних дослідженнях безпеки, фармакології, генотоксичності, канцерогенності (на щурах) або токсичності щодо репродуктивної системи, не вказують на особливу небезпеку для людини. Дані про застосування месалазину в обмеженій кількості вагітних вказують на відсутність його небажаного впливу на перебіг вагітності або на здоров'я плода та/або новонародженого [24, 196].

Так як месалазин перешкоджає синтезу фолатів шляхом пригнічення синтезу дигідрофолатредуктази, тому жінкам з НВК доцільно призначати на преконцепційному етапі та під час вагітності високі дози фолієвої кислоти (2 мг на добу) для запобігання дефекту нервової трубки та інших фолатозалежних аномалій плода [173].

## **2.2 Лабораторні методи дослідження**

Дослідження виконували з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етнічні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., з подальшими доповненнями, Сеул, 2008 р.) та відповідних наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11.2000 р., № 355 від 25.09.2002 р., № 356 від 22.05.2009 р. в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р., № 1118 від 21.12.2012 р.).

Клінічний діагноз НВК було підтверджено результатами необхідних лабораторно-інструментальних досліджень. Клінічні аналізи крові, сечі

проводили з використанням загальноприйнятої методики.

При проведенні клінічного дослідження крові визначали кількість гемоглобіну за Салі, рівень феритину, проводили підрахунок еритроцитів, досліджували їх морфологію, швидкість осідання еритроцитів за Панченковим, тромбоцитів, у разі необхідності виконували морфологічне дослідження лейкоцитів з підрахунком лейкоцитарної формули.

При проведенні клінічного аналізу сечі враховували колір, прозорість, реакцію сечі, наявність цукру за допомогою індикатора, питому вагу, протеїнурію за необхідності виконували мікроскопію нативного препарату та організованого і неорганізованого осаду (солі).

### *2.2.1 Дослідження сироваткового рівня вітаміну Д*

Імуноферментний аналіз 25-ОН вітаміну Д був заснований на принципі конкурентного зв'язування з використанням реактивів Easylyte (Medica, США). На першому етапі зразки обробляли в окремих флаконах з денатурації буфера для екстракції аналіту. Після нейтралізації додавали біотинілований 25-ОН вітамін Д та мічену пероксидазу стрептавідину. Після перемішування розчин переносили до лунок. Ендогенний 25-ОН вітамін Д пацієнтки нашого проспективного дослідження конкурував із 25-ОН вітаміну D3-біотин-кон'югату за зв'язування із субстанцією, що була іммобілізована на пластини. Зв'язування 25-ОН вітаміну D-біотин виявлявся міченою пероксидазою стрептавідину. Кольорова реакція починалася з додаванням субстрату ферменту та зупинялася після закінчення певного часу. Інтенсивність забарвлення була зворотно пропорційна концентрації 25-ОН вітаміну D у зразку (Коефіцієнт варіації <10%; контроль №1 (високий) – 60,41 нг/мл, допустимий діапазон 44,9-74,8 нг/мл; контроль №2 (низький) – 13,79 нг/мл, допустимий діапазон 11,8-19,6 нг/мл).

### *2.2.2 Дослідження рівня фолієвої кислоти в сироватці крові*

Забезпеченість організму фолієвою кислотою оцінювали за її

концентрацією в сироватці крові, яку визначали імуноферментним методом. Нами був використаний набір «Folic Acid ELISA Kit» виробництва *BioVision*, США. Дослідження виконували на стриповому імуноферментному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм, диференційним фільтром 630 нм. Розрахунки проводили на основі даних, отриманих вимірюванням калібрувальних розчинів, відповідно до побудованої калібрувальної кривої. На основі побудованої кривої було обраховано значення отриманих результатів.

### *2.2.3 Дослідження рівня гомоцистеїну в сироватці крові*

Дослідження проводили імуноферментним аналізом за допомогою Axis® HomocysteineEIA (Axis-ShieldDiagnosticsLtd., Велика Британія). Принцип методу заснований на відновленні гомоцистеїну, пов'язаного з білками, у вільний гомоцистеїн, який ензиматично перетворюється в S-аденозил-L-гомоцистеїн. Подальший імуноферментний аналіз заснований на конкуренції між S-аденозил-L-гомоцистеїну зразка і цим же з'єднанням, іммобілізованим на стінках мікропланшетів, зв'язуванням з моноклональними антитілами до S-аденозил-L-гомоцистеїну. Після видалення не пов'язаних антитіл до S-аденозил-L-гомоцистеїну додавали вторинні кролячі антимишачі антитіла, що були помічені пероксидазою хрому. Активність пероксидази вимірювали спектрофотометром після додавання субстрату. Абсорбція знаходиться в зворотній залежності від концентрації гомоцистеїну. Розрахунок концентрації гомоцистеїну проводили за калібрувальним графіком, використовуючи калібрувальні розчини, що входили до складу набору. Вимірювання проводили на стриповому імуноферментному аналізаторі Humareader single (Німеччина).

### *2.2.4 Дослідження на мікроальбумінурію*

МАУ розраховували за допомогою альбумін-креатинін співвідношення (Albumin-to-CreatinineRatio, ACR) в мг альбуміну/ммоль креатиніну.

Ферментативний аналіз креатиніну охоплює низку поєднаних ферментативних реакцій, зокрема й креатиніназне ферментативне перетворення креатиніну в продукт креатину, який сам перетворюється на саркозин креатиназом, з подальшим окисненням саркозину за допомогою саркозин оксидази (SOD), утворюючи перекис водню. За наявності пероксидази перекис водню визначали при 550 нм шляхом утворення кольорового барвника. Вміст альбуміну розраховували за формулою:

$$MAU = (Ca / Ck \times 5,65) / 1000,$$

де MAU – екскреція альбуміну (мкг на 1 мг креатиніну);

Ca – концентрація альбуміну (мг/л);

Ck – концентрація креатиніну (мкмоль/л).

Референтне ACR становить приблизно 30 мг альбуміну / грам креатиніну (3,4 мг альбуміну / ммоль креатиніну). Якщо результат знаходиться в межах 30-300 мг/г (3,4-33,9 мг/ммоль) – діагностували мікроальбумінурію.

### *2.2.5 Пренатальний скринінг*

Як прогностичні тести на розвиток перинатальної патології (ПД, преєклампсія, ЗРП) ми використовували комбінований пренатальний скринінг. Проводили біохімічний скринінг першого триместру вагітності (10-13 +6 тижнів): визначення асоційованого з вагітністю протеїну А в плазмі (ПАПП-А) у комплексі з бета-субодиницею хоріонічного гонадотропіну людини (β-ХГЛ) і плацентарним фактором росту, а також біохімічний скринінг другого триместру: визначення рівнів β-ХГЛ, α-фетопротеїну (АФП), інгібіну-А та некон'югованого (вільного) естріолу в сироватці крові.

Крім того, у вагітних жінок нашого проспективного дослідження визначали сироватковий рівень плацентарного лактогену з використанням комерційних лабораторних наборів Micro-Elisa Placental Lactogen (hPL) Diagnostic Kit виробництва Leinco Technologies (США) відповідно до інструкції фірми-виробника.

### *2.2.6 Дослідження системи гемостазу*

В обстежених жінок проводили підрахунок кількості тромбоцитів у капілярній крові у камері Горяєва із застосуванням фазово-контрастного мікроскопа для кращого контрастування тромбоцитів. Як гемолізуючу рідину використовували 1,0% розчин оксалату амонію. Агрегацію тромбоцитів досліджували візуальним мікрометодом за Шитиковою А. С. (1999) з використанням індуктора АДФ ( $0,5 \cdot 10^{-4}$  М).

Визначення показників фібриногену проводили з використанням апаратного методу за допомогою 4-канального коагулометра TS 4000, НТІ, (США). Метод визначення протромбінового індексу являє собою модифікацію визначення часу рекальцифікації плазми при додаванні в неї тканинного тромбoplastину, що призводив до «запуску» згортання по зовнішньому механізму.

Визначення кількості гемоглобіну за Салі заснований на калориметричному принципі. При цьому методі проводиться порівняння кольору досліджуваного розчину зі стандартним. Принцип методу полягає в додаванні до досліджуваної крові хлористоводневої кислоти. Вона викликає гемоліз еритроцитів і руйнування гемоглобіну. Утворений при цьому гем вступає у взаємодію з кислотою і перетворюється в хлористо-водневий гематин, при цьому колір розчину в пробірці приймає темно-коричнє забарвлення.

Концентрацію феритину визначали в сироватці імунохімічними методами за допомогою автоматичних аналізаторів.

### *2.2.7 Дослідження сироваткового рівня фактора некрозу пухлини $\alpha$ та інтерлейкіну-4*

Для проведення дослідження сироваткового рівня ФНПа та інтерлейкіну-4 ми використовували набори «Human transforming growth factor  $\alpha$ , TGF- $\alpha$ , ELISA Kit» та «Human Interleukin 4, IL-4 ELISA KIT» виробництва CUSABIO TECHNOLOGY LLC, США. Для набору матеріалу використовували пробірку



для сепарації сироватки, зразки згорталися протягом двох годин за кімнатної температури перед центрифугуванням протягом 15 хвилин при обертах  $1000 \times g$ . Зберігали зразки сироватки при  $80^{\circ}\text{C}$ . Після розмороження додавали 100 мкл стандарту та зразок на лунку. Інкубували протягом 2 годин при  $37^{\circ}\text{C}$ . Видаляли рідину з кожної лунки не промиваючи.

Додавали 100 мкл антитіл до біотину (1x) в кожну лунку. Покривали клійкою смужкою. Інкубували протягом 1 години при  $37^{\circ}\text{C}$ . Промивали, заповнивши кожну лунку промивним буфером (200 мкл), використовуючи дозатор колектора. Додавали 100 мкл HRP-авідину (1x) в кожну лунку. Покривали пластину мікротитратора новою клійкою смужкою. Інкубували протягом 1 години при  $37^{\circ}\text{C}$ . Повторювали процес аспірації / миття п'ять разів. Додавали 90 мкл субстрату TMB у кожну лунку. Інкубували 15-30 хвилин при  $37^{\circ}\text{C}$ .

Додавали 50 мкл стоп-розчину в кожну лунку із забезпеченням ретельного перемішування. Визначали оптичну щільність кожної лунки протягом 5 хвилин, використовуючи зчитувач мікропланшетів, встановлений на довжині хвилі 450 нм.

#### *2.2.8 Дослідження фекального кальпротектину*

Кількісне визначення вмісту фекального кальпротектину в зразках калу проводили імуноферментним методом (ELISA). Моноклональні антитіла, високоспецифічні до гетеродимерів та полімерних комплексів кальпротектину були сорбовані в лунках мікропланшетів. Для аналізу цього методу використовували від 50 мг до 100 мг зразків калу для кожної екстракції. Зібрані зразки калу збиралися в порожні пробірки і могли зберігатися в охолодженому вигляді при температурі  $2-8^{\circ}\text{C}$  до 6 днів. Зразки при нашому дослідженні зберігалися охолодженими не більше доби. Стандартні контролю і зразки калу були інкубовані за кімнатної температури протягом 30 хвилин. Зразки калу збирали без додавання будь-яких хімічних або біологічних речовин. При проведенні аналізу методом ELISA (етапи промивання) витримували мінімальний час інкубації буфера, для промивок

використовували деіонізовану воду в лунках не менше 20 секунд. Зразки екстрактів ретельно перемішували і залишали на 15 хвилин при температурі 18-28°C. Лунки мікропланшетів промивали 2 рази на вошер Anthos Washer Fluido (Швейцарія), використовуючи не менше 300 мкл промивного буфера на лунку. Надалі вносили по 100 мкл кожного розведеного зразка у відповідну лунку мікропланшетів. Мікропланшет закривали плівкою, поміщали в мікропланшетний міксер, встановлений на 400-500 обертів за хвилину та інкубували протягом  $30 \pm 5$  хвилин за температури 18-28°C. У кожен лунку додавали по 100 мкл стоп-розчину, що містив сірчану кислоту. Розробляли розрахунок абсорбції при 450 нм за допомогою мікропланшетного рідера. Результати скоригованої середньої калібрувальної кривої записували та розраховували концентрацію кальпротектину. Калібрувальну криву використовували для кожного тестованого зразка. Аналіз рівня ROC-кривої показав оптимальний рівень cut-off 50 мкг/г. Функціональна чутливість <30 мкг/г дозволяла проводити точні вимірювання в усіх діапазонах калібрувальної кривої від 30 мкг/г до 1800 мкг/г. Зразки з рівнем значення нижче 50 мкг/г вказували на неактивність запального процесу в кишечнику.

#### *2.2.9 Дослідження маркерів активності системи перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту*

Перекисне окислення ліпідів оцінювали за рівнем малонового діальдегіду, дієнових кон'югат у сироватці крові. Також у сироватці крові визначали й активність каталази та супероксиддисмутази як маркерів антиоксидантного захисту. Аналіз активності систем перекисного окислення ліпідів та маркерів антиоксидантного захисту проводили у вагітних пацієнток із НВК у терміні гестації 18-20 тижнів.

Принцип визначення малонового діальдегіду полягав у тому, що тіобарбитурова кислота в кислому середовищі взаємодіє з низькомолекулярними діальдегидами з утворенням забарвленого комплексу.

Методика дослідження активності супероксиддисмутази визначалась за

пригніченням швидкості відновлення тетразолія нитросинього в системі феназинметасульфат-НАДН. Як середовище інкубації використовували 0,1 М К-Р буфер, рН 7,8, що містив 0,33 мМ ЕДТА, 0,41 мМ НСТ, 0,01 мМ ФМС, 0,8 мМ НАДН.

Пробу вносили в кількості 0,03 мл на 1 мл середовища інкубації. Реакцію запускали додаванням НАДН. Реєстрували приріст оптичної щільності за 1 хв та 5 хв при довжині хвилі 540 нм. Активність реєстрували спектрофотометрично за приростом екстинкції через 1 хв при  $\lambda=540$  нм. За одиницю активності ферменту брали кількість ферменту, необхідну для 50% інгібування відновлення НСТ.

Розрахунок вели за формулою:

$$[Ум. од. / мл рідини] = ((100 - E_0 * 100 / E_k) / 50) / мл рідини,$$

де  $E_0$  та  $E_k$  – середнє значення приросту екстинкції за 1 хв ( $E / 5$  хв) відповідно у дослідній та контрольній пробах, коли швидкість реакції була близька до лінійної.

Стан антиоксидантної системи також оцінювали за рівнем активності каталази. Принцип методу був заснований на спроможності перекису водню утворювати з солями молібдену стійкий зафарбований комплекс. Активність каталази розраховували за формулою:

$$E = (A_k - A_d) \times V \times t \times K,$$

де  $E$  – активність каталази в сироватці крові;

$A_k$  – інкстинція на фотометрі контрольної проби;

$A_d$  – інкстинція на фотометрі дослідної проби;

$V$  – об'єм проби 0,1 мл;

$t$  – час інкубації 600 с;

$K$  – коефіцієнт мілімолярної екстинкції  $H_2O_2 = 22,2 \times 10^3$  ммоль<sup>-1</sup> х см<sup>-1</sup>.

Дієнові кон'югати в плазмі крові визначали за методом Гаврилова Б. В., Гаврилової А. Р., Хмари Й. Ф. (1988) на спектрофотометрі СФ-26 та спектрофотометрі «Hitach». Принцип методу полягає в змішуванні плазми крові з гептан-ізопропанольною сумішшю з подальшим відокремленням

гептанової фази та визначенням оптимальної щільності суміші при 232 нм.

### *2.2.10 Дослідження рівня васкуло-ендотеліального фактора росту в сироватці крові*

Для визначення рівня ВЕФР був використаний «сандвіч»-варіант щільнофазного імуоферментного аналізу (набір «Human VEGF ELISA kit» виробництва *BioSource*, США). Для реалізації цього варіанту використовували два моноклональні антитіла з різною епитопною специфічністю до ВЕФР. Одне з них іммобілізовано на твердій фазі (внутрішня поверхня лунок), друге кон'юговане з біотином. Протягом першої інкубації, антиген ВЕФР зв'язувався з антитілами, іммобілізованими на внутрішній поверхні лунок. Після відмиття додавали моноклональні специфічні антитіла, мічені біотином для ВЕФР. Протягом другої інкубації антитіла зв'язувалися із ВЕФР. Додавався фермент стрептавідин-пероксидаза, який зв'язувався з антитілами, що були мічені біотином. Після третьої інкубації проводилося забарвлення. Інтенсивність кольорового забарвлення пропорційно відповідала концентрації наявності ВЕФР в оригінальному зразку. Після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках на підставі калібрувальної кривої розраховували концентрацію ВЕФР.

## **2.3 Інструментальні методи дослідження**

### *2.3.1 Дослідження реакції ендотелійзалежної вазодилатації*

За допомогою ультразвукового апарата фірми *ToshibaXarioXG* та лінійного датчика 12 МГц визначали у продольному зрізі плечову артерію на рівні нижньої третини плеча на 3 см проксимально медіального надмищелка в горизонтальному положенні. Оцінювали якість візуалізації, діаметр вимірювали від передньої до задньої лінії, що розділяла м'язову оболонку та адвентиції, на фіксованій відстані від анатомічних маркерів. Визначали вихідний діаметр артерій у мм в діастолу. Потім проводили пробу з реактивною гіперемією, артерії перетискали манжеткою манометра для

вимірювання артеріального тиску, збільшуючи тиск на 50 мм рт. ст. від вихідного систолічного тиску. Тривалість оклюзії становила 5 хвилин. Після чого у фазі реактивної гіперемії (протягом 15 с після декомпресії) реєстрували швидкість кровоплину на 60 с після декомпресії (фаза максимальної вазодилатації). ЕЗВД артерії викликала реактивною гіперемією у відповідь на припинення кровоплину манжеткою, що накладали проксимальніше місця вимірювання. Діаметр та швидкість кровоплину оцінювали до та після компресії артерій. Фізіологічною реакцією артерій на реактивну гіперемію вважають їх дилатацію більше за 15%. Менший ступінь вазодилатації та парадоксальна вазоконстрикція є патологічною реакцією і свідчить про дисфункцію ендотелію. Вагітна знаходилась у горизонтальному положенні не менше 10 хв, при цьому проводили вимірювання вихідного артеріального тиску. Вимірювання проводили за аналогічною схемою (у вертикальному положенні). За 48 годин до проведення дослідження пацієнтці скасовували прийом лікарських препаратів, які могли вплинути на тонус судин (спазмолітики, прогестерон та магnezія).

За допомогою ультразвукової доплерографії проводили такі вимірювання в артеріях:

- діаметр плечової артерії в стані спокою, мм (ДП1);
- діаметр плечової артерії через 60 с після декомпресії, мм (ДП2).

Розрахунок формул:

$$\text{ЕЗВД} = \frac{\text{ДП2} - \text{ДП1}}{\text{ДП2}} \times 100\%,$$

де ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатації плечової артерії.

### *2.3.2 Методика проведення ультразвукового та доплерометричного дослідження фетоплацентарного комплексу*

Ультразвукові дослідження фетоплацентарного комплексу проводили за допомогою сканерів, що працювали в реальному масштабі часу за принципом сірої шкали. УЗД виконували за допомогою ультразвукової системи HDI 4000

№ 4703-0037-01 Rev C 2002 (Philips Ultrasound P.O. Box 3003 Bothell WA98041-3003, США) з використанням конвексного трансд'юсера з частотою 5 МГц.

При дослідженні визначали: розташування хоріона та плідного яйця в ранньому ембріональному періоді, визначення куприко-тім'яного розміру та його відповідність гестаційному терміну, оцінка розмірів та стану внутрішньоутробного плода, місце розташування плаценти, вимірювали її площу, товщину й оцінювали ступінь зрілості плаценти за критеріями P. Grannum, визначали кількість амніотичної рідини, наявність фрагментарного потовщення міометрію.

ЗРП діагностували у випадку відставання фетометричних показників на 2-му тижні й більше порівняно з гестаційними нормами. Також оцінювали основні фетометричні показники (біпаріетальний розмір голівки при реєстрації лінії М-ехо, довжину стегна по максимальному поздовжньому перетині, окружність грудей на рівні серцевих стульчастих клапанів, живота на рівні нирок або місця прикріплення пуповини), стан внутрішніх органів плода, товщина, локалізація та ступінь зрілості плаценти, об'єм навколоплідних вод.

З метою оцінки функціонального стану плода ми проводили вивчення матково-плодово-плацентарної гемодинаміки за допомогою доплерометрії з визначенням систоло-діастолічного співвідношення (СДВ), індексу резистентності (ІР), пульсаційний індекс (ІІ). Дослідження швидкостей кровоплину проводилися в артерії пуповини, середній мозковій артерії та маткових артеріях (комбінований показник по правій та лівій). З метою усунення низькочастотних сигналів, що виникали внаслідок рухів стінок судин, застосовували фільтр 50-150 Гц. Дослідження кровоплину в судинах плода проводили тільки у період рухового спокою та «апноє». При оцінці швидкостей кровотоку використовували відносні показники, розрахунок яких не залежав від величини кута інсонації ультразвукового променя до досліджуваної судини та помилок у визначенні діаметра досліджуваної судини. Плодово-плацентарний кровоплин оцінювався за дослідженням

кривих швидкостей кровотоку в артерії пуповини, у її середній частині, на достатньому віддаленні від місця її входження як в плаценту, так і в черевну порожнину плода.

Мозковий кровоплин плода оцінювався шляхом дослідженням кривих швидкостей кровотоку в середній мозковій артерії плода. За допомогою ультразвуку візуалізувалася аксіальна проекція голівки плода на рівні серцеподібного перетину стовбура мозку. У зоні його проекції на черевну стінку реєструвався доплерівський сигнал кривих швидкостей кровотоку в середній мозковій артерії плода. Спектр кровотоку в середній мозковій артерії плода має вигляд, характерний для судинної системи високої резистентності.

Маткові артерії визначали в сагітальному перетині на рівні внутрішнього вічка, датчик встановлювали поперечно до бічної стінки матки. Далі, використовуючи кольорове доплерівське картування, у ділянці перешийка матки, за межами стінки матки візуалізували основний судинний пучок, вище якого в товщі міометрію визначали маткову артерію з типовим для неї спектром кровотоку. Вимірювання характеристик спіральних артерій проводили в товщі ендометрію.

При проведенні дослідження використовували тільки якісну оцінку кривих швидкостей кровотоку, де основне значення надається не абсолютній величині швидкості руху крові, а відношенню між швидкостями кровотоку в різні фази серцевого циклу.

Ми аналізували максимальну систолічну швидкість кровотоку, яка визначається в основному насосною функцією серця плода, еластичністю стінок досліджуваної судини, артеріальним тиском, в'язкістю крові, а також здійснили аналіз кінцевої діастолічної швидкості кровотоку, що відображає периферичний судинний опір.

На підставі цих показників обчислювали такі індекси кривих швидкостей кровотоку, як СДВ, що являє собою відношення максимальної систолічної (МСШК) до кінцевої діастолічної швидкості кровотоку (КДШК):

$$\text{СДВ} = \frac{\text{МСШК}}{\text{КДШК}}$$

Індекс резистентності (ІР) визначали як частку від ділення різниці величин максимальної систолічної та мінімальної діастолічної швидкості на величину максимальної систолічної швидкості кровотоку:

$$ІР = \frac{(A - B)}{A},$$

де ІР – індекс резистентності, А – максимальна систолічна швидкість кровотоку, В – мінімальна діастолічна швидкість кровотоку.

Пульсаційний індекс (ПІ) розраховували як відношення різниці між максимальною систолічною та мінімальною діастолічною швидкостями до середньої швидкості кровоплину:

$$ПІ = \frac{(A - B)}{C},$$

де ПІ – пульсаційний індекс, А – максимальна систолічна швидкість кровоплину, В – мінімальна діастолічна швидкість кровоплину, С – середня швидкість кровоплину.

Для лівої та правої маткових артерій результати були у вигляді комбінованих.

Найбільш інформативними доплерометричними показниками, які вказують на критичний стан плода, є виявлення нульового та ретроградного (від'ємного) кровоплину в артеріях пуповини, що свідчили про тяжкий дистрес плода.

Критерієм порушення кровоплину слугувало підвищення периферичного судинного опору, а в мозкових судинах – зниження більш ніж на два сигмальних відхилення порівняно з референтними показниками. Для оцінки ступеня виразності змін матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровоплину використовували класифікацію Стрижакова А. Н. з співавт. (1989):

I-A ступінь – порушення матково-плацентарного кровоплину при збереженому плодово-плацентарному кровоплині;

I-B ступінь – порушення плодово-плацентарного кровоплину при збереженому матково-плацентарному кровоплині;



II ступінь – одночасне порушення матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровоплину, не сягаючи критичних змін, тобто збережений кінцевий діастолічний кровоплин;

III ступінь – критичні порушення плодово-плацентарного кровоплину (відсутність або реверсний діастолічний кровоплин) при збереженому чи порушеному матково-плацентарному кровоплині.

Ступінь зрілості плаценти оцінювали відповідно до класифікації Grannum P. A. та співавт. (1979), у якій виділяється її чотири ступені. За норму вважали плаценту: 0 ступінь – до 30 тижнів, I ступінь – 30-32 тижні, II – 34-36 тижнів, III – 37-38 тижнів. Передчасну появу ознак зрілості плаценти розцінювали як прискорене її дозрівання. Товщину плаценти оцінювали з урахуванням даних про середні ультразвукові показники в III триместрі, при цьому враховували площу плаценти.

### 2.3.3 Методика біофізичного профілю плода

Для оцінки стану плода визначали показники біофізичного профілю плода з використанням кардіомонітору фірми Biomedica (Італія). Оцінку показників проводили відповідно до параметрів, наведених в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

#### Визначення показників біофізичного профілю плода

Параметри	Бали		
	2	1	0
1	2	3	4
Нестресовий тест (реактивність серцевої діяльності плода після рухів плода)	5 та більше акцелерацій ЧСС амплітудою не менше 15 уд/хв, тривалістю не менше 15 с, пов'язаних з рухами плода	2-4 акцелерації ЧСС амплітудою не менше 15 уд/хв, тривалістю не менше 15 с, пов'язаних з рухами плода	1 акцелерація або відсутність її

1	2	3	4
Дихальні рухи плода	Не менше одного епізоду ДРП тривалістю 60 с і більше	Не менше одного епізоду ДРП тривалістю від 30 до 60 с	ДРП тривалістю менше 30 с або їхня відсутність
Рухова активність плода	Не менше 3 генералізованих рухів	1 або 2 генералізованих рухи	Відсутність генералізованих рухів
Тонус плода	Один епізод і більше розгинань із поверненням у згинальне положення хребта та кінцівок	Не менше одного епізоду розгинання з поверненням у згинальне положення	Кінцівки в розгинальному положенні
Об'єм навколоплідних вод	Води визначаються у матці, вертикальний діаметр вільної ділянки вод 2 см і більше	Вертикальний розмір вільної ділянки вод більше 1 см, але не менше 2 см	Тісне розташу- вання дрібних частин плода, вертикальний діаметр вільної ділянки менше 1 см
Оцінка БПП	7-10 балів – задовільний стан 5-6 балів – сумнівний тест (повторити через 2-3 дні) 4 бали та нижче – патологічна оцінка БПП		

#### 2.3.4 Методика проведення ультразвукового та доплерометричного дослідження кишечника

Підготовка пацієнта до ультразвукового дослідження полягала в дотриманні правил харчування й режиму дослідження. Виключення з раціону харчування за 2-3 дні до дослідження овочів, фруктів, багатих на рослинну клітковину, овочевих соків, чорного хліба, кисломолочної продукції, що викликає надмірне газоутворення в кишечнику. Дослідження проводили натщесерце, відсутність прийому їжі 8-12 годин. Попередньо проводили пальпацію всіх відділів товстої кишки зі зміною фази дихання в різних положеннях хворої (лежачи, сидячи, стоячи, в колінно-ліктвовому положенні).

Дослідження проводили на апараті Samsung Medison SonoAce X8 ультразвукового дослідження з кольоровим доплерівським картуванням, що дозволяв оцінювати безперервно хвильовий розподіл швидкостей кровотоку, та тривимірним зображенням в реальному часі. Для НВК була характерна правильна форма та невеликий діаметр ураження порожнистого органа, рівний зовнішній контур, наявність у просвіті кишки рідкого вмісту та рівномірність товщини стінки протягом пошкоджених сегментів кишки (товщина стінки до 7-9 мм). Проводили обстеження прямої кишки через передню черевну стінку (використовуючи лінійні та конвексний датчики частотою 3,5-7,5 МГц) при наповненому сечовому міхурі, а також із використанням ректального радіального датчика з частотою 7,5 МГц.

## 2.4 Статистичний аналіз

Формування бази даних і всі розрахунки проводили з використанням пакетів програм STATISTICA 6.1 (№ AXXR910F374605FA) та MedCalc (version 17.7.7, MedCalc Software). Статистична обробка кількісних даних включала розрахунок середнього значення та стандартної похибки середнього ( $\pm m$ ). Для якісних ознак розраховували показник частоти виникнення, який виражався в абсолютному значенні та у %, стандартна похибка частоти ( $\pm m\%$ ). При порівнянні кількісних ознак у двох групах використовували параметричні критерії (в разі нормального закону розподілу) або непараметричний критерій Манна-Уїтні (у разі відмінності закону розподілу від нормального). При порівнянні частоти для якісних ознак у двох групах використовувався точний критерій Фішера.

Відносний ризик, його стандартна похибка та довірчий інтервал 95% розраховувалися за такими формулами:

$$VP = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

де VP – відносний ризик,

- a – кількість вагітних з позитивним результатом;
- b – кількість вагітних з негативним результатом у досліджуваній групі;
- c – кількість вагітних з позитивним результатом у контрольній групі;
- d – кількість вагітних з негативним результатом у контрольній групі.

Стандартну похибку щодо відносного ризику визначали як:

$$\text{СП}\{\ln(\text{ВР})\} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{c} - \frac{1}{a+b} - \frac{1}{c+d}}$$

де СП – стандартна похибка;

ВР – відносний ризик;

- a – кількість вагітних з позитивним результатом;
- b – кількість вагітних з негативним результатом у досліджуваній групі;
- c – кількість вагітних з позитивним результатом у контрольній групі;
- d – кількість вагітних з негативним результатом у контрольній групі.

Та 95% довірчий інтервал визначався так:

$$\begin{aligned} 95\% \text{ ДІ} &= \text{від } \exp(\ln(\text{ВР}) - 1,96 \times \text{СП}\{\ln(\text{ВР})\}) \\ &\text{до } \exp(\ln(\text{ВР}) + 1,96 \times \text{СП}\{\ln(\text{ВР})\}) \end{aligned}$$

де ДІ – довірчий інтервал;

ВР – відносний ризик;

СП – стандартна похибка;

- a – кількість вагітних з позитивним результатом у досліджуваній групі;
- b – кількість вагітних з негативним результатом у досліджуваній групі;
- c – кількість вагітних з позитивним результатом у контрольній групі;
- d – кількість вагітних з негативним результатом у контрольній групі.

Відношення шансів (ВШ), стандартна похибка та 95% довірчий інтервал розраховувалися за такими формулами:

$$\text{ВШ} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

де ВШ – відношення шансів;

- a – кількість вагітних з позитивним результатом у досліджуваній групі;

b – кількість вагітних з негативним результатом у досліджуваній групі;

c – кількість вагітних з позитивним результатом у контрольній групі;

d – кількість вагітних з негативним результатом у контрольній групі.

Стандартну похибку відношення шансів визначали як:

$$\text{СП}\{\ln(\text{ВШ})\} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

де СП – стандартна похибка;

ВШ – відношення шансів;

a – кількість вагітних з позитивним результатом;

b – кількість вагітних з негативним результатом у досліджуваній групі;

c – кількість вагітних з позитивним результатом у контрольній групі;

d – кількість вагітних з негативним результатом у контрольній групі.

Та 95% довірчий інтервал:

$$\begin{aligned} 95\% \text{ ДІ} = & \text{ від } \exp(\ln(\text{ВШ}) - 1,96 \times \text{СП}\{\ln(\text{ВШ})\}) \\ & \text{ до } \exp(\ln(\text{ВШ}) + 1,96 \times \text{СП}\{\ln(\text{ВШ})\}) \end{aligned}$$

де ДІ – довірчий інтервал;

ВШ – відношення шансів;

СП – стандартна похибка;

a – кількість вагітних з позитивним результатом у досліджуваній групі;

b – кількість вагітних з негативним результатом у досліджуваній групі;

c – кількість вагітних з позитивним результатом у контрольній групі;

d – кількість вагітних з негативним результатом у контрольній групі.

У всіх випадках проведення аналізу критичний рівень значущості був прийнятий рівним 0,05.

Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова було встановлено, що проведене дослідження не суперечить основним біоетичним нормам (протокол № 9 від 2.11.2017р. та протокол № 4 від 19.05.2022р.).

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Олексієнко І.В, Булавенко О.В., Пролигіна І.В., Балабуєва С.В., Тарасюк С.А. (2021). Інформативність лабораторних методів дослідження вагітних жінок із хронічними запальними захворюваннями кишечника. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, .25(3), 469-473. **(Фахове видання України).**

2. Олексієнко І.В. Дослідження статусу фолієвої кислоти та вітаміну Д у жінок із запальним захворюванням кишечника. The 15<sup>th</sup> International scientific and practical conference “Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects” MDPS Publishing, Berlin, Germany. August 14-16, 2022. P. 67-72. **(Тези).**

**РОЗДІЛ 3****ХАРАКТЕРИСТИКА ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ НЕСПЕЦИФІЧНИМ  
ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ****3.1 Соціально-анамнестичний та клінічний аналіз вагітних із  
неспецифічним виразковим колітом**

Відповідно до завдань нашого проспективного клінічного дослідження, на першому етапі ми проаналізували соціальний, соматичний, гінекологічний та акушерський анамнези жінок із НВК. Дослідження було проведене на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Відповідно до поставленої мети дисертаційного дослідження нами була проаналізована інформація з персонального анамнезу 40 жінок, хворих на НВК (клінічна група – основна), які відповідали критеріям включення до проспективного дослідження. У другу групу (контрольну) були включені 30 практично здорових вагітних жінок із фізіологічним перебігом гестації, які не мали у своєму анамнезі НВК, клініко-лабораторні показники яких слугували контролем для порівняння отриманих результатів обстеження вагітних із НВК з основної групи.

До клінічного дослідження були включені пацієнтки з НВК віком від 18 років до 36 років. Віковий склад жінок, які були залучені нами, був таким: до 20 років включно – 5 (12,5%) пацієнток з основної групи та 6 (20,0%) жінок з контрольної групи, ВШ 0,57, 95% ДІ [0,16 – 2,09],  $p=0,40$ ; 21-25 років – 7 (17,5%) та 6 (20,0%) вагітних з клінічної та контрольної груп дослідження відповідно, ВШ 0,85, 95% ДІ [0,25 – 2,85],  $p=0,79$ ; 26-32 роки – 24 (60,0%) та 16 (53,3%) жінок відповідно з основної та контрольної груп, ВШ 1,31, 95% ДІ [0,50 – 3,41],  $p=0,56$ ; старше 32 років – 4 (10,0%) пацієнтки із НВК та 2 (6,7%) практично здорові обстежені жінки, ВШ 1,56, 95% ДІ [0,26 – 9,11],  $p=0,62$

(табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Структура вікових груп у жінок (проспективне дослідження), n=70**

Вікові групи	Клінічна група, n=40 (абс / %)	Контрольна група, n=30 (абс / %)	p
До 20 років (включно)	5/12,5	6/20,0	0,40
21-25 років	7/17,5	6/20,0	0,79
26-32 роки	24/60,0	16/53,3	0,56
Після 32 років	4/10,0	2/6,7	0,62

Середній вік жінок з основної групи складав  $29,5 \pm 6,2$  років, у контрольної групи аналогічний показник становив  $25,3 \pm 5,2$  років відповідно.

За результатами проспективного клінічного дослідження було встановлено, що 54 (77,1%) респонденток проживали в межах обласного центру (м. Вінниця чи м. Хмельницький). З наведеної когорти були 34 пацієнтки з НВК та 20 практично здорових вагітних жінок із фізіологічним перебігом гестації, ВШ 2,83, 95% ДІ [0,89 – 8,97],  $p=0,08$ . Також 6 (15,0%) жінок з основної клінічної групи та 10 (33,3%) вагітних з контрольної групи проживали в сільській місцевості, ВШ 0,35, 95% ДІ [0,11 – 1,11],  $p=0,08$ .

Офіційно зареєстрований шлюб мали всі жінки, які були задіяні в клінічному дослідженні. При аналізі соціального анамнезу пацієнток проспективного дослідження було встановлено, що 18 жінок із НВК (45,0%) та 12 (40,0%) вагітних із контрольної групи не працювали, 6 (15,0%) обстежених жінок з основної групи та 5 (16,7%) пацієнток з контрольної групи були здобувачами вищої освіти, 10 (25,0%) пацієнток із НВК працювали «з дому», 6 вагітних жінок з клінічної групи (15,0%) мали роботу в офісі, 13 практично здорових вагітних жінок (43,3%) з контрольної групи дослідження працювали на виробництві, 29 пацієнток з основної клінічної групи (72,5%) та



24 жінки з контрольної групи (80,0%) були задоволені матеріальним забезпеченням та мали власне житло, ВШ 0,66, 95% ДІ [0,21 – 2,04],  $p=0,47$ .

Нами встановлено, що 12 (30,0%) пацієток основної клінічної групи з НВК палили, тоді як на тютюнопаління вказували 5 жінок з контрольної групи (8,7%), ВШ 2,14, 95% ДІ [0,66 – 6,93],  $p=0,020$ . Стаж паління понад 5 років зазначили 8 пацієток із НВК (20,0%) та 2 практично здорові вагітні жінки (6,7%), ВШ 3,50, 95% ДІ [0,685 – 17,87],  $p=0,13$ . Використання наркотичних або психотропних препаратів пацієтками з НВК та жінками із фізіологічним перебігом гестації, які були залучені у клінічному дослідженні, не відзначалось.

За антропометричними даними ріст пацієток із НВК, у середньому, становив  $163,95 \pm 4,65$  см, тоді як аналогічний показник у пацієток контрольної групи був  $165,3 \pm 4,8$  см. Вага тіла на момент зарахування до клінічного дослідження була  $53,6 \pm 3,6$  кг у пацієток з клінічної групи дослідження та  $55,8 \pm 3,7$  кг у практично здорових вагітних жінок. ІМТ жінок із НВК, які були задіяні нами у клінічному дослідженні, менше за  $25 \text{ кг/м}^2$  відзначався у 35 (87,5%) пацієток, водночас ІМТ менше за  $25 \text{ кг/м}^2$  мав місце у 12 (40,0%) респонденток з контрольної групи, ВШ 10,50, 95% ДІ [3,20 – 34,45],  $p=0,0001$ .

На облік у зв'язку з вагітністю всі жінки, як з основної ( $n=40$ ), так і з контрольної групи ( $n=30$ ), стали у першому триместрі вагітності. Варто зазначити, що в усіх вагітних жінок, які брали участь у проспективному дослідженні, вагітність була бажаною.

Відповідно до завдань дослідження ми також проводили аналіз клінічної симптоматики в основній групі пацієнтів. За даними анамнезу 22 пацієтки (55,0%) з НВК пов'язували початок захворювання зі стресовими ситуаціями.

Однією з основних скарг, що висловлювали пацієтки ретроспективно як ознаку НВК, було порушення дефекації (табл.3.2).

Нормальний стілець був тільки у 14 пацієток (35,0%), діарея та послаблення стільця – у 18 пацієток (45,0%), чередування почастищення та

затримки стільця зазначали 6 жінок (15,0%), схильність до закрепів – 2 (5,0%).

Таблиця 3.2

**Катамнестичні симптоми та їх інтенсивність у пацієнок основної клінічної групи проспективного дослідження, n=40**

Клінічні ознаки	Клінічна група, n=40 (абс / %)
Біль в животі	28/70,0
Дискомфорт у животі	12/30,0
Зниження маси тіла	15/37,5
Втомлюваність	21/52,5
Загальна слабкість	34/85,0
Порушення сну	32/80,0
Діарея та послаблення стільця	18/45,0
Чередування почастишання та затримки стільця	6/15,0
Схильність до закрепів	2/5,0
Хибні позиви до дефекації	14/35,0
Імперативні позиви	12/30
Тенезми	3/7,5
Домішки крові у калі	18/45,0
Метеоризм	22/55,0
Нудота	7/17,5

Середня частота стільця складала  $3,1 \pm 0,9$  разів на добу (мінімально 1, максимально 5). Хибні позиви до дефекації турбували 14 (35,0%) пацієнок, імперативні позиви – 12 (30,0%), тенезми – 3 (7,5%) жінок із НВК. Кров у калі відзначалася у 18 пацієнок із НВК (45,0%), за інтенсивністю крововтрати прожилки були у 6 (15,0%), кров на папері – у 12 (30,0%).

На наявність болю в животі скаржилися 28 пацієнок із НВК (70,0%). При цьому спастичний біль відзначався у 26 хворих (65,0%) на НВК, постійні

болі – у 2 (5,0%). Сильні болі описували 3 пацієнтки (7,5%), середньо-інтенсивні – 12 (30,0%), легкі – 13 (32,5%) з основної клінічної групи нашого проспективного дослідження. За оцінкою локалізації больового синдрому в 4 пацієнток біль проявлявся в правій клубовій ділянці (10,0%), у 3 (7,5%) – в пупковій ділянці, у 2 (5,0%) – в епігастральній, у 12 (30,0%) – у лівій клубовій ділянці, у 16 (40,0%) – у гіпогастральній ділянці, біль без чіткої локалізації відчували 8 хворих (20,0%). Дискомфорт у ділянці живота відзначали 12 (30,0%) пацієнток із НВК.

Скарги на метеоризм висловлювали 22 пацієнтки з НВК (55,0%), нудоту – 7 жінок (17,5%), головний біль – 6 вагітних жінок (15,0%). Порушення сну напередодні та під час вагітності зазначали 32 жінки (80,0%), на підвищену стомлюваність скаржилась 21 (52,5%) жінка з НВК, на загальну слабкість вказували 34 пацієнтки із НВК (85,0%), скарги на зниження ваги були в 15 (37,5%) респонденток з основної групи проспективного дослідження.

У пацієнтів з НВК були оцінені результати шкал активності Truelove-Witts та Мейо [223], спеціалізованих для цієї патології. Серед 40 пацієнтів із НВК за шкалою Truelove-Witts на момент обстеження легка атака відзначалася у 40 пацієнток із основної клінічної групи дослідження (100,0%). Тяжкість атаки у пацієнтів із НВК була оцінена за індексом Мейо відповідно до прийнятих критеріїв розподілу: 0-2 норма, 3-5 легка, 6-10 середньо-тяжка, 11-12 важка. Середній бал за шкалою Мейо склав (1,87 + 0,93) (мінімально – 1, максимально – 4, медіана 2,0). Тяжкість активності НВК (індекс Мейо): норма відзначалася у 80,0% пацієнток із основної клінічної групи дослідження (32 особи), легкий ступінь – у 8 (20,0%).

Аналіз анамнестичної позакишкової патології показав, що у вагітних основної клінічної групи НВК був асоційований з достатньо частими дитячими інфекційними захворюваннями (ангіна) та запаленням дихальних шляхів (хронічний бронхіт), ВІШ 4,85, 95% ДІ [1,25 – 18,85],  $p=0,02$  та ВІШ 7,54, 95% ДІ [1,56 – 36,41],  $p=0,01$ , відповідно, порівняно з аналогічними показниками у практично здорових вагітних жінок з контрольної групи (табл. 3.3).

**Структура екстрагенітальної патології у вагітних жінок із виразковим колітом (n=40)**

Екстрагенітальна патологія	Клінічна група, n=40 (абс / %)	Контрольна група, n=30 (абс / %)	p
Дитячі інфекційні захворювання	14/35,0	3/10,0	0,02
Вегетосудинна дистонія по гіпотонічному типу	7/17,5	2/6,7	0,2
Варикозна хвороба	13/32,5	3/10	0,035
Хронічний гастрит	12/30,0	2/6,7	0,03
Гастроєзофагальний рефлюкс	19/47,5	0	-
Хронічний холецистит	15/37,5	0	-
Хронічний панкреатит	8/20,0	0	-
Дискінезія жовчовивідних шляхів	6/15,0	1/3,3	0,14
Хронічний бронхіт	14/35,0	2/6,7	0,01
Хронічний пієлонефрит	4/10	0	-
Анемія хронічного захворювання з дефіцитом заліза	40/100,0	5/16,7	<0,0001
Алергологічний анамнез	17/42,5	3/10,0	0,006

Вегетосудинна дистонія за гіпотонічним типом була діагностована у 7 пацієток із НВК (17,5%) та у 2 вагітних жінок із контрольної групи клінічного дослідження (6,7%), ВШ 2,97, 95% ДІ [0,57 – 15,47], p=0,2. Вегетосудинна дистонія входить до групи соматоформної вегетативної дисфункції, що визначається як патологічний стан, що протягом тривалого часу проявляється симптомами та скаргами, подібними до соматичної та/або неврологічної

патології, але не має органічного субстрату. В іноземній літературі такі стани називають «нез'ясованими з медичного погляду синдромами» або «функціональними соматичними синдромами» з відповідним кодом F45 за МКХ-10 [157, 192].

Варикозне розширення вен нижніх кінцівок було діагностовано у 13 вагітних жінок із НВК з основної групи (32,5%), тоді як у пацієток із контрольної групи варикозна хвороба вен була верифікована у 3 (10,0%) ВШ 4,33, 95% ДІ [1,11 – 16,95],  $p=0,035$ .

Слід зазначити, що супутня патологія шлунково-кишкового тракту була представлена у вигляді гастроезофагального рефлюксу в 19 пацієток із ХЗЗК (47,5%), а в практично здорових вагітних жінок з контрольної групи випадків гастроезофагального рефлюксу зафіксовано не було.

Патологія шлунково-кишкового тракту також була представлена хронічним гастритом у 12 пацієток з клінічної групи та у двох з контрольної групи (ВШ 6,0, 95% ДІ [1,23 – 29,31],  $p=0,03$ ). 15 жінок із НВК мали хронічний холецистит (37,5%), тоді як у респонденток з контрольної групи не було жодного випадку захворювань жовчного міхура. Так само жодного випадку хронічного панкреатиту не було виявлено й у жінок з контрольної групи, проте у 8 випадках (20,0%) у пацієток з клінічної групи дослідження була отримана інформація про захворювання підшлункової залози. Анамнестична дискінезія жовчовивідних шляхів була виявлена у 6 жінок із НВК та в 1 пацієнтки з контрольної групи, ВШ 5,12, 95% ДІ [0,58 – 45,01],  $p=0,14$ .

Хронічний пієлонефрит був в анамнезі також лише у 4 пацієток із НВК (10,0%) з основної клінічної групи.

Анемія хронічного захворювання з дефіцитом заліза була діагностована у 40 пацієток із НВК (в 100,0%) та у 5 жінок із контрольної групи (16,7%), ВШ 15,0, 95% ДІ [4,53 – 49,68],  $p<0,0001$ .

Обтяжливий алергологічний анамнез мали 17 пацієток з основної клінічної групи (42,5%) та 3 жінки з контрольної групи (10,0%), переважно пацієнтки зазначали випадки харчової алергічної реакції, ВШ 6,65, 95% ДІ

[1,73 – 25,60],  $p=0,006$ .

Варто зазначити, що виявлена екстрагенітальна патологія була діагностована під час збору анамнезу та аналізу додаткової інформації з амбулаторних карток пацієнтки, яка перебувала у ремісії. Вищеперераховані захворювання не впливали на загальний стан вагітних та обтяження перебігу вагітності на момент зарахування жінок до груп проспективного клінічного дослідження.

При ініціальному аналізі гінекологічного анамнезу ми оцінювали початок менархе, тривалість менструального циклу та менструації, приблизну менструальну крововтрату (табл.3.4).

Таблиця 3.4

**Аналіз менструальної функції у пацієток із НВК,  $M \pm m$ , (n=70)**

Характеристика менструального циклу	Клінічна група, n=40 (abc / %)	Контрольна група, n=30 (abc / %)	p
Вік менархе (років)	14,8±2,6	14,5±1,9	0,92
Час становлення регулярного менструального циклу (років)	1,8±0,2	1,2±0,1	0,05
Тривалість менструального циклу (діб)	26,8±4,2	24,8±2,6	0,69
Кількість менструальної крововтрати (мл)	86,4±11,2	50,4±8,5	0,01

Середній вік початку становлення менструації у пацієток із НВК становив (14,8±2,6) років. У контрольній групі (практично здорові вагітні жінки) початок менархе був у (14,5±1,9) років ( $p>0,05$ ). Час становлення менструального циклу, у пацієток із НВК становив 1,8±0,2 року, тоді як у контрольній групі аналогічний показник становив 1,2±0,1 року, у середньому, відповідно ( $p>0,05$ ). Тривалість менструального циклу у пацієток із клінічної

групи проспективного дослідження була ( $26,8 \pm 4,2$ ) доби, у жінок з контрольної групи нашого проспективного клінічного дослідження – ( $24,8 \pm 2,6$ ) доби ( $p > 0,05$ ).

Кількість крововтрати під час менструації ми оцінювали приблизно, на основі інформації щодо кількості використаних тампонів або прокладок, у середньому. У пацієток з основної клінічної групи, які мали НВК, менструальна крововтрата була статистично достовірно вищою ( $86,4 \pm 11,2$ ) мл відносно жінок з контрольної групи – ( $50,4 \pm 8,5$ ) мл, у середньому ( $p < 0,05$ ).

При проведенні проспективного дослідження в основній групі обтяжливий гінекологічний анамнез було визначено у 24 жінок (60,0%) із НВК, а в практично здорових пацієток із контрольної групи гінекологічна патологія в анамнезі згадувалася у 4 випадках (13,3%), ВШ 9,75, 95% ДІ [2,85 – 33,30],  $p = 0,0003$ .

Після аналізу отриманих попередніх результатів гінекологічного анамнезу нами було встановлено, що клінічну симптоматику передменструального синдрому зазначали 16 жінок із НВК (40,0%) та 3 пацієнтки (10,0%) з контрольної групи, ВШ 6,0, 95% ДІ [1,55 – 23,15],  $p = 0,009$ .

Дисменорея мала місце у 19 (47,5%) пацієток із НВК з основної групи, у вагітних жінок з контрольної групи біль під час місячних був виявлений у 3 осіб (10,0%), ВШ 8,14, 95% ДІ [2,12 – 31,24],  $p = 0,002$ .

Структура анамнестичної гінекологічної патології у пацієток з НВК, які були задіяні у проспективному клінічному дослідженні була представлена статистично вірогідним переважанням випадків хронічних запальних захворювань внутрішніх статевих органів у 14 пацієток (35,0%) із НВК, проти 2 жінок (6,7%) з анамнестичним сальпінгоофоритом у контрольній групі, ВШ 7,54, 95% ДІ [1,56 – 36,41],  $p = 0,01$ .

У 8 жінок з основної клінічної групи (20,0%) в анамнезі була діагностована та пролікована інтраепітеліальна патологія шийки матки, у вагітних пацієток з контрольної групи неоплазія шийки матки зустрічалася у 2 випадках (6,7%), ВШ 3,50, 95% ДІ [0,685 – 17,87],  $p = 0,13$ . Бактеріальний

вагіноз в анамнезі мав місце у 18 пацієток (45,0%) із НВК, водночас у жінок з контрольної групи ніхто не вказував на випадки порушення вагінальної мікробіоти (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Структура гінекологічної патології у жінок із виразковим колітом,  $M \pm m$  (n=70)**

Гінекологічні захворювання	Клінічна група, n=40 (abc / %)	Контрольна група, n=30 (abc / %)	p
Передменструальний синдром	16/40,0	3/10,0	0,009
Дисменорея	19/47,5	3/10,0	0,002
Хронічні запальні захворювання внутрішніх статевих органів	14/35,0	2/6,7	0,01
Неоплазія шийки матки	8/20,0	2/6,7	0,13
Бактеріальний вагіноз	18/45,0	0	-
Синдром полікістозних яєчників	4/10,0	0	-
Кісти яєчника	3/7,5	1/3,3	0,47
Аномальні маткові кровотечі	8/20,0	0	-
Безпліддя	12/30,0	0	-

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) також був виявлений в анамнезі лише у 4 пацієток із НВК (10,0%). На кісти яєчника в анамнезі вказували 3 пацієтки з основної групи дослідження (7,5%) та 1 жінка (3,3%) з контрольної групи, ВШ 2,35, 95% ДІ [0,23 – 23,80],  $p=0,47$ . Аномальні маткові кровотечі було діагностовано у 8 пацієток з клінічної групи дослідження (20,0%), у жінок контрольної групи випадки аномальних маткових кровотеч не були зафіксовані.

Кількість жінок з безпліддям становила 30,0% серед обстежених жінок з НВК (12 пацієток). У практично здорових вагітних жінок з контрольної групи



клінічного дослідження свідчень щодо попередніх випадків безпліддя не було.

При проведенні аналізу перебігу попередніх вагітностей у 22 пацієнток із НВК було встановлено, що НВК суттєво не впливав на результат вагітності та пологів, проте існував вплив на якість перебігу гестаційного процесу (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Акушерські та перинатальні результати попередніх гестацій у жінок із НВК, (n=70)**

Результати попередніх вагітностей	Клінічна група, n=40 (абс / %)	Контрольна група, n=30 (абс / %)	p
Самовільний викидень	16/40,0	5/16,6	0,04
Загроза викидня	9/24,3	2/6,7	0,09
Передчасні пологи	6 (15,0)	0	-
МГВП/ЗРП	11/27,5	0	-
Ускладнення в пологах	3/7,5	0	-
Кесарів розтин	14/35,0	0	-
Ускладнення після пологів	8/20,0	0	-
Асфіксія новонароджених	2/5,0	0	-

Примітка. МГВП/ЗРП – малий для гестаційного віку плід/затримка росту плода.

Самовільний викидень в анамнезі був у 16 (40,0%) вагітних жінок основної клінічної групи та у 5 жінок з контрольної групи (16,6%), ВШ 3,33, 95% ДІ [1,06 – 10,53],  $p=0,04$ . Загроза викидня була діагностована у 9 (24,3%) жінок із НВК та 2 пацієнток (6,7%) з контрольної групи, ВШ 4,06, 95% ДІ [0,81 – 20,44],  $p=0,09$ .

Передчасні пологи мали місце в анамнезі лише у 5 пацієнток із НВК (16,7%), а з основної клінічної групи у жінок з групи контролю випадків

пологів, що відбулися завчасно не зазначалось.

Малий до гестаційного віку плід чи затримка росту плода були діагностовані при попередній вагітності в 11 пацієток (27,5%) із НВК. У жінок контрольної групи жодного випадку МГВП/ЗРП не спостерігалось.

У 3 вагітних жінок з основної групи (7,5%) була діагностована слабкість пологової діяльності, що потребувала пологопідсилення, у пацієток з контрольної групи пологи та післяпологовий період проходили без ускладнень. Водночас у 8 пацієток (20,0%) із НВК післяпологовий період ускладнився гіпотонічною кровотечею. У 14 жінок із НВК (35,0%), які були задіяні в проспективному дослідженні, вагітність була закінчена кесаревим розтином, тоді як серед жінок із контрольної групи всі пологи були завершені вагінальним шляхом. Асфіксія новонародженого під час попередніх пологів зазначалася лише у 2 пацієток (5,0%) із НВК.

### **3.2 Аналіз результатів лабораторно-інструментального дослідження вагітних із виразковим колітом**

При дослідженні рівня неінвазивного маркера нейтрофільного інтестинального запалення на прегравідарному етапі, до початку призначення профілактичної терапії, було встановлено, що у жінок із НВК спостерігалась дисперсія результатів, що можливо було пов'язано з особливостями перебігу НВК (табл. 3.7).

У жінок із НВК відзначали статистично вірогідне підвищення сироваткового рівня прозапального цитокіну – ФНПа до  $(11,4 \pm 2,8)$  нг/мл. У вагітних жінок контрольної групи рівень ФНПа у сироватці крові становив  $(1,1 \pm 0,3)$  пг/мл, у середньому ( $p=0,0005$ ). Додатковим фактором, який підтверджував наявність запального процесу, був достовірно більший рівень іншого прозапального цитокіну – інтерлейкіну-4, порівняно з аналогічним результатом у жінок з контрольної групи ( $p=0,005$ ). Наведений вище результат може свідчити про більший ступінь вираженості синдрому ендогенної

інтоксикації у пацієток з НВК, ймовірно, внаслідок пригнічення експресії NO-синтетази у запалених ділянках слизової оболонки товстої кишки й переважної активації CD4 + Т-клітин.

Таблиця 3.7

**Лабораторні показники пацієток груп клінічного дослідження, (n=70)**

Лабораторний показник	Клінічна група, n=40	Контрольна група, n=30	p
Фекальний кальпротектин, мкг/г	58,5±5,2	30,4±4,6	0,18
ФНПа, нг/мл	11,4±2,8	1,1±0,3	0,0005
Інтерлейкін-4, нг/мл	2,9±0,5	1,2±0,3	0,005
Загальний білок, г/л	62,4±7,1	67,2±8,05	0,66
Гомоцистеїн, кмоль/л	15,2±2,4	8,4±1,2	0,01
Тромбоцити, * 10 <sup>12</sup> /л	272,9±14,8	246,7±15,1	0,22
Фібриноген, г/л	5,3±0,6	4,2±0,6	0,20

Примітка. ФНПа – фактор некрозу пухлини  $\alpha$ .

Нами було встановлено достовірне збільшення рівня гомоцистеїну в сироватці крові у жінок з основної клінічної групи порівняно з аналогічним рівнем у жінок з контрольної групи дослідження (p=0,01).

Рівень загального білка в сироватці крові був меншим у жінок із НВК за такий у пацієток із контрольної групи, проте зазначена різниця не мала статистичної вірогідності (p=0,66).

Гемостазіологічні показники (кількість тромбоцитів та рівень фібриногену) у пацієток з обох груп проспективного дослідження не мали статистичної відмінності p=0,22 та p=0,20 відповідно.

Проаналізувавши лабораторні показники нами було встановлено достовірне зниження рівня гемоглобіну у 40 жінок із основної групи (100,0%) та у 5 (16,78%) із контрольної групи дослідження (p=0,04). Також відзначали

достовірне зменшення кількості еритроцитів у 26 пацієток із НВК (65,0%) та у 2 жінок з контрольної групи (6,7%) ( $p=0,01$ ).

Відносно зростання показника ШОЕ ( $19,1\pm 2,6$  мм/год) та кількості феритину у периферійній крові ( $102,4\pm 5,2 * 10^9$  /л) серед вагітних жінок із НВК, у порівнянні із пацієтками з контрольної групи дослідження можна також пояснити наявністю неактивного хронічного запального процесу.

Рівень феритину був статистично вищим у жінок основної групи дослідження порівняно з вагітними контрольної групи ( $p=0,05$ ) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Лабораторні показники пацієток груп клінічного дослідження, (n=70)**

Лабораторний показник	Клінічна група, n=40	Контрольна група, n=30	p
Гемоглобін, г/л	96,4±8,2	118,5±8,1	0,04
Еритроцити, * 10 <sup>12</sup> /л	2,9±0,3	3,6±0,3	0,01
Феритин, нг/мл	102,4±5,2	75,4±2,1	0,05
ШОЕ, мм/год	19,1±2,6	10,2±2,1	0,01

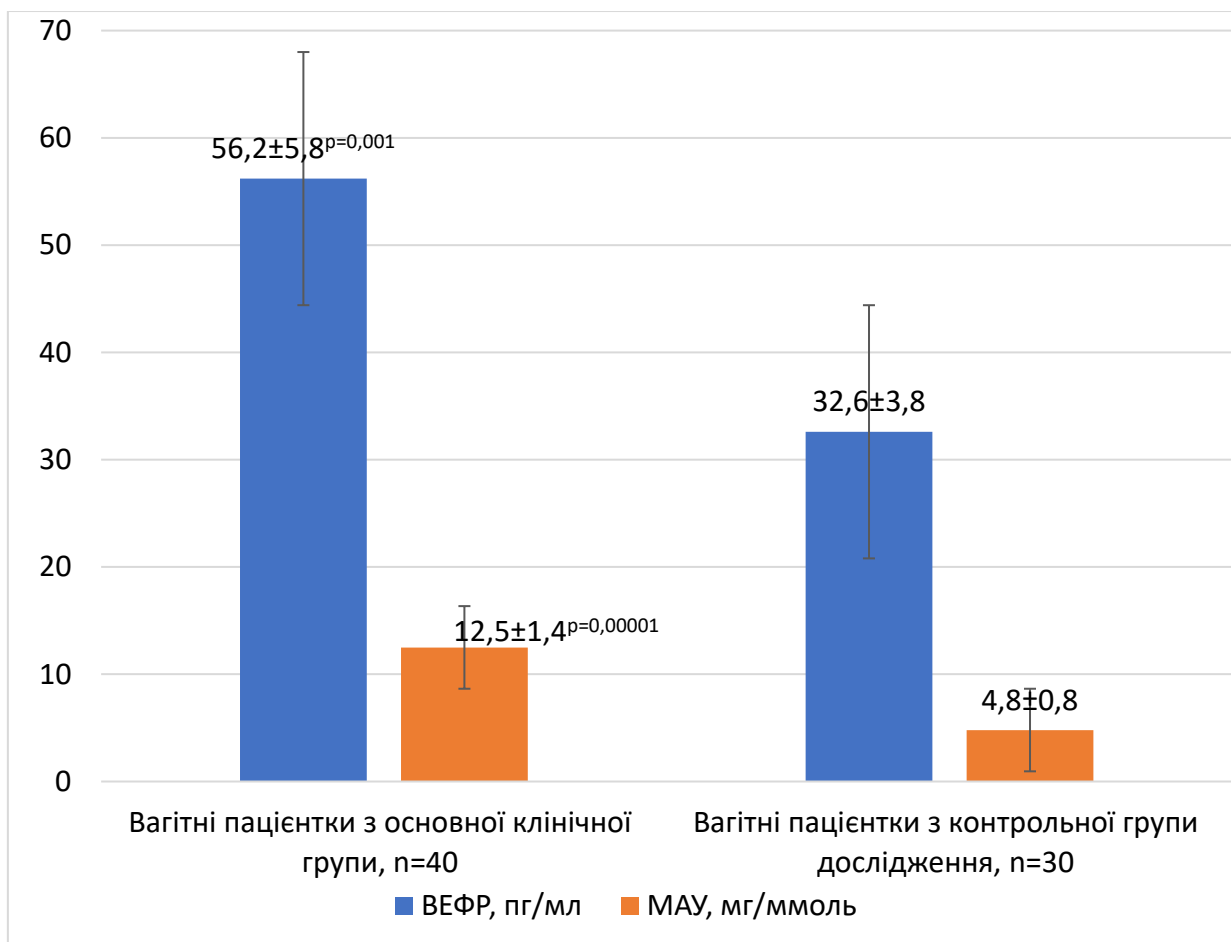
**3.3 Особливості ендотеліального статусу вагітних із виразковим колітом**

Згідно з даними літератури розвиток та прогресування НВК пов'язані зі структурно-функціональним ремоделюванням судин, при цьому особлива роль належить ВЕФР. Поодинокі дослідження підтверджують, що підвищені концентрації цього чинника в сироватці крові корелюють з активністю НВК, поширеністю процесу в кишечнику, наявністю гестаційних ускладнень, а також пізньою відповіддю на консервативну терапію під час вагітності як асоційованого фактора розвитку гестаційної ендотеліопатії [48, 153, 187].

Тому наступним етапом нашого проспективного дослідження стало вивчення стану ендотелію у хворих жінок із НВК у першому триместрі

вагітності та визначення діагностичної значущості маркерів ендотеліальної дисфункції в гестаційно-асоційованому перебігу НВК.

При аналізі результатів дослідження було встановлено, що показники сироваткового рівня ВЕФР були достовірно вищими у хворих жінок з НВК, ніж аналогічні результати дослідження маркерів ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок з контрольної групи ( $p=0,001$ ). Аналогічна картина спостерігалася й щодо мікроальбумінурії як додаткового маркера ендотеліальної дисфункції ( $p=0,00001$ ) (рис. 3.1).



Примітка. p- достовірні відмінності щодо рівня МАУ та ВЕФР у пацієток клінічної групи дослідження, за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій).

**Рис. 3.1.** Показники маркерів ендотеліальної дисфункції у вагітних із виразковим колітом, (n=40).

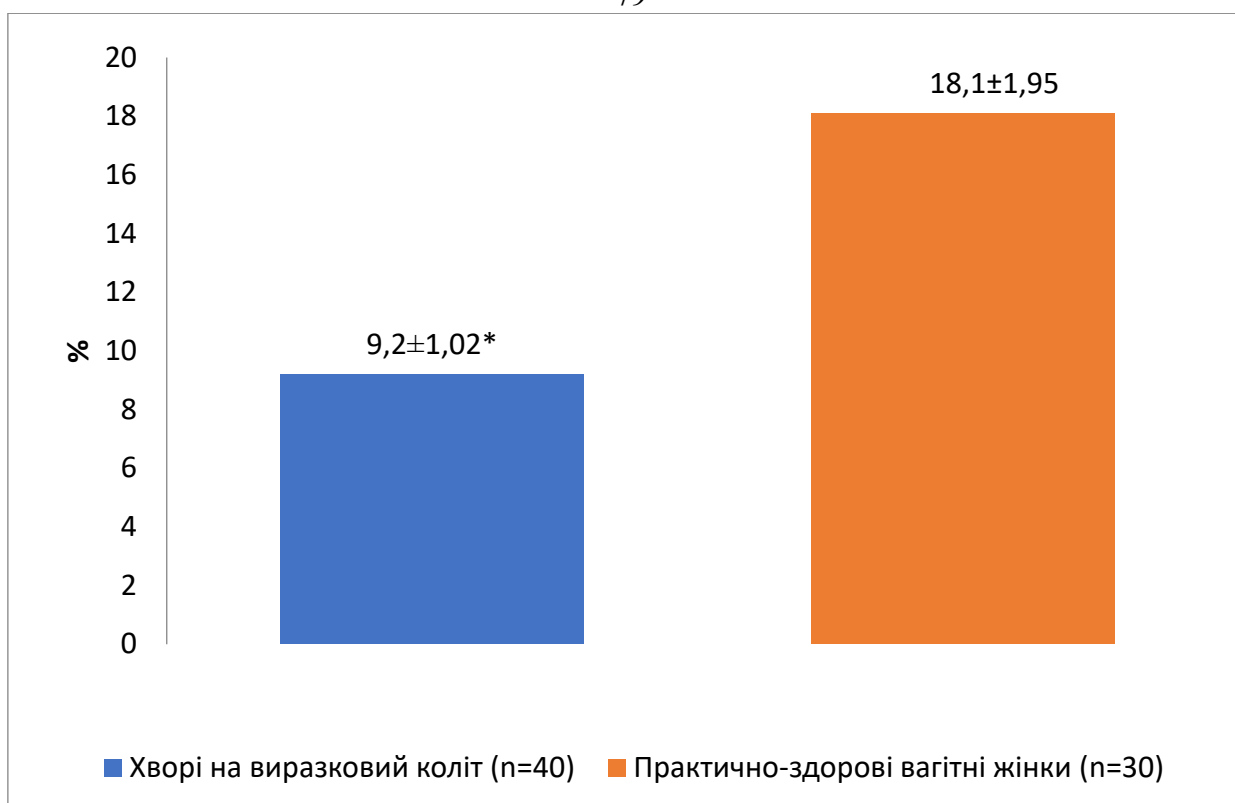
Слід зазначити вірогідну відмінність показника МАУ між групами клінічного дослідження ( $p=0,00001$ ), з урахуванням того, що МАУ є маркером локальної гестаційної ендотеліопатії (показник гломерулярно-капілярного ендотеліозу) та відрізняється достатньо високою чутливістю та специфічністю предикторного ризику розвитку перинатальної патології (невиношування вагітності, плацентарна дисфункція, прееклампсія тощо) [197].

Показники сироваткового рівня ВЕФР також статистично вірогідно відрізнялися між групами клінічного дослідження ( $p=0,001$ ). З огляду на те, що під час вагітності відбувається функціональне підвищення ВЕФР для адекватного гемодинамічного забезпечення вагітності, зростання ВЕФР у жінок, хворих на НВК, може стати неінвазивним предиктором.

Вивчення функціонального стану судинного ендотелію в режимі реального часу при фізіологічній вагітності, перебіг якої може бути ускладненим при ендотеліальній дисфункції, за допомогою дослідження механочутливості ендотелію судин, зможе відкрити нові можливості в розумінні патофізіологічних механізмів розвитку перинатальної патології (плацентарної дисфункції) при НВК.

Оцінка функціонального стану ендотелію за допомогою ЕЗВД, є оптимальним неінвазивним методом оцінки функціонального стану ендотелію у вагітних жінок [15, 17]. При подальшому дослідженні ендотеліального статусу у вагітних жінок із НВК ми використовували пробу з реактивною гіперемією плечової артерії (рис. 3.2).

Аналізуючи результати показників ЕЗВД, нам вдалося визначити достовірне зниження ЕЗВД ( $p=0,0001$ ) у жінок з основної клінічної групи відносно аналогічних показників пацієток із фізіологічним перебігом вагітності з контрольної групи проспективного дослідження. Так, у пацієток основної групи ступінь вазодилатації плечової артерії та парадоксальна вазоконстрикція була вдвічі менша, ніж в групі контролю ( $9,2\pm 1,02$  та  $18,1\pm 1,95$ ), що свідчить про дисфункцію ендотелію.



Примітка. \* – відмінності статистично достовірні ( $p=0,0001$ ) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

**Рис. 3.2.** Показники ЕЗВД у вагітних жінок проспективного дослідження у першому триместрі вагітності,  $n=70$  (%).

### 3.4 Особливості стану маркерів антиоксидантної системи та системи перекисного окислення ліпідів у вагітних із виразковим колітом

Враховуючи патогенетичний зв'язок перебігу НВК з оксидативним стресом, нами було вирішено провести дослідження активності маркерів антиоксидантної системи та системи перекисного окислення ліпідів [81, 225].

Аналіз системи перекисного окислення ліпідів у вагітних із НВК дозволив встановити певну тенденцію до зростання сироваткового рівня малонового діальдегіду та дієнових кон'югант до ( $5,95\pm 0,43$ ) мкмоль/л та ( $4,91\pm 0,55$ ) мкмоль/л порівняно з ( $3,80\pm 0,47$ ) мкмоль/л та ( $3,78\pm 0,34$ ) мкмоль/л у вагітних жінок із фізіологічним перебігом гестації з контрольної групи відповідно (табл. 3.9).

**Рівень маркерів перекисного окислення ліпідів сироватки крові вагітних пацієнток із виразковим колітом, n=70**

Показники, що досліджувались	Вагітні пацієнтки з основної клінічної групи, n=40	Вагітні пацієнтки з контрольної групи дослідження, n=30
Каталаза, у.о./л	0,15±0,02	0,24±0,05
СОД у.о./л	0,25±0,04	0,35±0,05
МДА, мкмоль/л	5,95±0,43*	3,80±0,47
ДК, мкмоль/л	4,91±0,55	3,78±0,34

Примітка. \* - відмінності статистично достовірні ( $p < 0,05$ ) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності; МДА – малоновий діальдегід; ДК – дієнові кон'юганти; СОД – супероксиддисмутаза.

Варто також зауважити, що статистичне вірогідне підвищення маркера системи перекисного окислення ліпідів було притаманним лише стосовно МДА ( $p < 0,05$ ).

Дослідження активності антиоксидантних ферментів дозволило нам встановити, що активність каталази була знижена у вагітних пацієнток із НВК до (0,15±0,02) у.о./л проти (0,24±0,05) у.о./л аналогічних показників, що були отримані від вагітних жінок із контрольної групи нашого проспективного дослідження, проте не мали достовірної відмінності ( $p > 0,05$ ).

Рівень супероксиддисмутази сироватки крові вагітних пацієнток із НВК, що свідчить на надмірний вплив активних форм кисню, також був незначно зниженим, проте не мав підтвердженої статистичної достовірності ( $p > 0,05$ ) порівняно з результатом у практично здорових вагітних жінок із контрольної групи.



### 3.5 Дослідження рівня фолієвої кислоти та вітаміну Д у жінок із виразковим колітом на етапі планування вагітності

Відповідно до поставлених завдань нашого проспективного дослідження, з метою призначення патогенетично обумовленої профілактичної терапії, було вирішено проаналізувати результати дослідження показників фолієвої кислоти та рівня 25-гідроксिवітаміну Д (25 (ОН)D) у сироватці крові пацієток із НВК на прегравідарному етапі.

При дослідженні сироваткового вмісту фолієвої кислоти було встановлено, що у пацієток із НВК відзначалося достовірне зниження ( $p=0,02$ ) показника, що аналізувався нами, відносно аналогічного у практично здорових жінок, які планували вагітність (табл. 3.10).

За три місяці до планування вагітності пацієткам основної групи була проведена корекція вітаміном Д залежно від вихідного рівня. Після нормалізації вітаміну Д жінкам основної групи цей препарат призначали в підтримувальній дозі 4000 ОД до настання вагітності.

У ході лабораторного дослідження не була діагностована достовірна відмінність рівня 25 (ОН)D у сироватці крові між вагітними пацієтками з виразковим колітом у I та II клінічних групах нашого проспективного клінічного дослідження ( $p>0,05$ ).

*Таблиця 3.10*

#### Аналіз показника фолієвої кислоти в сироватці крові жінок із виразковим колітом, $n=70$ , ( $M\pm\delta$ )

Результат	Пацієтки із НВК, клінічна група ( $n=40$ )	Практично здорові жінки, контрольна група ( $n=30$ )	Статистична вірогідність, $p$
Фолієва кислота, нг/мл	$3,17\pm 1,92$	$14,00\pm 2,30$	0,02

При аналізі сироваткового рівня 25 (ОН) D крові жінок із НВК ми діагностували статистично вірогідний дефіцит вітаміну Д ( $p=0,001$ ) у пацієнток із НВК, які планували вагітність (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

**Аналіз сироваткового рівня 25 (ОН) D крові жінок із виразковим колітом,  $n=70$ , ( $M\pm\delta$ )**

Показник	Пацієнтки із НВК, клінічна група ( $n=40$ )	Практично-здорові жінки, контрольна група ( $n=30$ )	Статистична вірогідність, $p$
25-гідроксिवітамін Д, нг/мл	$18,6\pm 3,4$	$42,6\pm 6,1$	0,001

### Резюме

Отже, ми встановили, що для жінок із НВК були характерні наступні фактори ризику, що можуть вплинути як на перебіг НВК так і на ризик розвитку ПД: тютюнопаління ( $p=0,02$ ); ІМТ менше за  $25 \text{ кг/м}^2$  ( $p=0,0001$ ); часті дитячі інфекційні захворювання в анамнезі ( $p=0,02$ ), варикозна хвороба ( $p=0,035$ ), хронічний гастрит ( $p=0,03$ ), гастроєзофагальний рефлюкс (47,5%), хронічний холецистит (37,5%) запалення дихальних шляхів ( $p=0,01$ ), анемія хронічного захворювання з дефіцитом заліза ( $p<0,0001$ ) та обтяжливий алергологічний анамнез ( $p=0,006$ ). При аналізі структури гінекологічної патології було встановлено, що для жінок із НВК характерне зростання випадків: передменструального синдрому ( $p=0,009$ ), дисменореї ( $p=0,002$ ), хронічних запальних захворювань внутрішніх статевих органів ( $p=0,01$ ) та безпліддя (30,0%). Під час попередньої вагітності привертало увагу збільшення випадків: самовільного викидня ( $p=0,04$ ), МГВП та ЗРП (27,5%), частоти кесаревого розтину (35,0%).

Дані аналізу лабораторно-інструментальних методів дослідження засвідчили, що для жінок із НВК в ремісії було притаманно: зростання рівня

фекального кальпротектину ( $p=0,018$ ), прозапальних цитокінів ФНП $\alpha$  ( $p=0,0005$ ) та інтерлейкіну-4 ( $p=0,05$ ), гомоцистеїну ( $p=0,01$ ), феритину ( $p=0,05$ ) та зниження гемоглобіну ( $p=0,04$ ) і еритроцитів ( $p=0,01$ ). При аналізі маркерів ендотеліальної дисфункції було діагностовано достовірне підвищення сироваткового рівня ВЕФР ( $p=0,001$ ), зростання показника МАУ ( $p=0,00001$ ) та зниження показника ЕЗВД ( $p=0,0001$ ). Це дало змогу встановити, що для жінок із НВК притаманна асоціація з розвитком гестаційної ендотеліопатії. Отриманий результат про стан системи перекисного окислення ліпідів дозволяє припустити, що в генезі ПД при НВК мають значення розлади мембранних реакцій перекисного окислення ліпідів (достовірне підвищення рівня МДА в сироватці крові) на тлі відносної дисфункції системи антиоксидантного захисту, зокрема з порушенням утилізації активних форм кисню.

У вагітних клінічної групи відмічали анемію хронічного захворювання з дефіцитом заліза, що проявлялася у достовірному зниженні гемоглобіну ( $p=0,04$ ) та достовірному підвищенні рівня феритину ( $p=0,05$ ) порівняно з пацієнтками контрольної групи, в зв'язку з чим вагітні контрольної групи приймали препарат лізосомального заліза у дозі 357,14 мг, що еквівалентно 30 мг пірофосфата заліза (III) на преконцепційному етапі та під час вагітності.

Результат сироваткового вмісту фолієвої кислоти та рівня 25 (ОН) D свідчив про виразний дефіцит вітаміну D у пацієток із НВК на преконцепційному етапі та недостатність фолієвої кислоти. Усі перераховані вище факти були використані нами для визначення персоніфікованої стратегії у пацієток щодо розвитку ПД як на прегравідарному етапі, так і під час вагітності, що знайшло своє відображення в наступних розділах нашого дисертаційного дослідження.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Олексієнко, І.В. (2021). Соціально-анамнестичний та клінічний аналіз вагітних із виразковим колітом. *Вісник Вінницького національного*

*медичного університету*, 25(1), 65–69. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-12.

2. Олексієнко І.В. Особливості стану маркерів антиоксидантної та системи перекисного окислення ліпідів у вагітних пацієнток з виразковим колітом. The 5<sup>th</sup> International scientific and practical conference “Modern research in world science” SPC “Sci-conf.com.ua”, Lviv. Lviv, Ukraine. August 7-9, 2022. P. 139-142. **(Тези)**.

**РОЗДІЛ 4****АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ, ПЕРЕБІГ ПОЛОГІВ ТА СТАН НОВОНАРОДЖЕНОГО У ЖІНОК ІЗ НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ**

Патогенетично обґрунтована профілактична терапія на периконцепційному етапі є однією з умов, що забезпечують успішність превенції розвитку гестаційної патології. Така терапія може значно зменшити випадки перинатальних проблем. Саме диференційований та персоніфікований підхід до ведення вагітних пацієнток або тих, які планують вагітність, дозволить знизити ризик розвитку ускладнень вагітності у жінок із НВК.

Пацієнтки були розподілені на клінічні групи залежно від форми призначення вітаміну Д для профілактичної терапії на етапі периконцепції. Перша клінічна група – 18 жінок із НВК, які отримували 2 мг активної фолієвої кислоти на добу та окремо вітамін Д по 4000 МО на добу протягом вагітності в капсулах. Друга клінічна група – 22 пацієнтки із НВК, які отримували 2 мг фолієвої кислоти на добу та окремо вітамін Д по 4000 МО на добу протягом вагітності у вигляді спрею. Контрольна група нараховувала 30 практично здорових вагітних жінок із фізіологічним перебігом гестаційного процесу, які отримували 400 мкг фолієвої кислоти на добу. Жінки клінічної групи отримували базову терапію запального захворювання кишечника у вигляді препаратів з діючою речовиною Месалазин (в дозуванні 2 г на добу) та ліпосомальне залізо у дозі 357,14 мг, що еквівалентно 30 мг пірофосфата заліза (ІІІ).

Стан фетоплацентарного комплексу за рекомендаціями Jaimie E. та Shashikanth A. (2022) оцінювали за результатами доплерометрії маткових артерій, артерій пуповини, середньої мозкової артерії плода та фетометричних показників плода за даними УЗД.

Динамічне спостереження за станом пацієнток здійснювали за допомогою порівняння клінічних та лабораторних методів дослідження.

#### **4.1 Аналіз результатів доплерометричного дослідження у вагітних із НВК**

Нами були проаналізовані результати доплерометричних досліджень у 70 жінок у маткових артеріях у комбінованій формі (середні значення по правій та лівій матковим артеріям), які ми оцінювали за допомогою трансвагінального кольорового доплерівського картування у термінах вагітності від 12 до 13 тижнів +6 діб, від 14 до 17 тижнів +6 діб, та з 18 до 21 тижня +6 діб. З першої клінічної групи були зараховані 18 вагітних жінок, з другої групи – 22 вагітні пацієнтки та 30 вагітних із контрольної групи.

При аналізі отриманих результатів було виявлено, що показники ПІ в маткових артеріях наприкінці першого триместру вагітності у пацієнток з другої клінічної групи були нижчим ( $1,02 \pm 0,07$ ), ніж у пацієнток I групи дослідження ( $1,16 \pm 0,08$ ) (табл. 4.1).

Окремо варто зазначити, що наприкінці першого триместру вагітності показник ПІ мав статистично вірогідну відмінність лише у першій клінічній групі ( $p < 0,05$ ) порівняно з вагітними контрольної групи.

На початку другого триместру комбінований показник ПІ у маткових артеріях у вагітних контрольної та другої клінічної груп знижувався зі збереженням статистично невірогідного результату ( $p > 0,05$ ). Проте в першій групі ПІ збільшувався до  $1,18 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$ ). У терміні вагітності 18-21 тиждень +6 діб у маткових артеріях комбінований показник ПІ також знижувався до  $0,66 \pm 0,06$  і  $0,82 \pm 0,08$  ( $p > 0,05$ ) у контрольній та другій клінічній групі відповідно. У першій групі ПІ по маткових артеріях також дещо знижувався порівняно з попередніми термінами дослідження до  $1,07 \pm 0,09$ , проте статистично вірогідний результат зберігався не лише порівняно з аналогічним показником у контрольній групі ( $p < 0,05$ ), але й з ПІ у вагітних

пацієнок із другої клінічної групи ( $p=0,047$ ).

Таблиця 4.1

**Динаміка ІІ та ІР залежно від гестаційного віку вагітних жінок та умов дослідження,  $n=70$  ( $M\pm\delta$ )**

Термін вагітності, тиж.	Маткові артерії		
	<i>Пульсаційний індекс</i>		
	КГ (n=30)	I клінічна група (n=18)	II клінічна група (n=22)
12-13 +6	0,93±0,07	1,16±0,08*	1,02±0,07
14-17 +6	0,77±0,07	1,18±0,09*	0,96±0,08
18-21 +6	0,66±0,06	1,07±0,09**	0,82±0,08
	<i>Індекс резистентності</i>		
	КГ (n=30)	I клінічна група (n=18)	II клінічна група (n=22)
12-13 +6	0,68±0,07	0,75±0,07	0,70±0,06
14-17 +6	0,56±0,06	0,84±0,08*	0,64±0,06
18-21 +6	0,48±0,05	0,68±0,07*	0,58±0,06

Примітка. КГ – контрольна група; \* – статистично вірогідний результат щодо контрольної групи  $p<0,05$ ; \*\* – статистично вірогідний результат щодо II групи  $p<0,05$ .

При подальшому дослідженні доплерометричних показників маткових артерій вдалося встановити, що у пацієнок із другої клінічної групи були виявлені майже тотожні показники ( $0,70\pm 0,06$ ) ІР порівняно з фізіологічною вагітністю ( $0,68\pm 0,07$ ) та ІР у вагітних жінок із НВК з першої групи ( $0,75\pm 0,07$ ) наприкінці першого триместру вагітності ( $p>0,05$ ).

У терміні гестації 14-17 тижнів +6 діб ІР так само, як попередньо й ІІ для маткових артерій, мав тенденцію до зниження у жінок з контрольної групи проспективного клінічного дослідження –  $0,56\pm 0,06$ . Подібна тенденція щодо

показника ІР зберігалася також для вагітних з другої клінічної групи –  $0,64 \pm 0,06$ . У жінок із першої клінічної групи показники ІР у маткових артеріях були вищими за попередні, а саме  $0,84 \pm 0,08$ . Водночас лише у вагітних першої клінічної групи була визначена статистично вірогідна відмінність результату щодо контрольної групи ( $p=0,009$ ). ІР у терміні гестації 18-21 тиждень +6 діб у вагітних жінок з контрольної групи становив  $0,48 \pm 0,05$ ; у другій клінічній групі –  $0,58 \pm 0,06$ ; у вагітних з першої групи –  $0,68 \pm 0,07$  ( $p < 0,05$ ).

Залежно від умов дослідження (клінічно-маніфестована та донозологічна форми ПД) ми проаналізували показники плацентарно-плодової гемодинаміки. Дослідження кровоплину у фетоплацентарному комплексі проводили двічі: у терміні вагітності 27-32 тижні та 34-36 тижнів гестації. Для оцінки плодово-плацентарного кровообігу проводили доплерометрію артерій пуповини, а для оцінки плодового кровообігу визначали аналогічні показники у середній мозковій артерії плода (табл. 4.2).

Під час доплерометричного дослідження артерії пуповини не було встановлено будь-якої статистичної відмінності в показниках ІР, ІІ та систоло-діастолічного відношення між вагітними пацієнтками клінічних груп дослідження та жінками контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Тотожні результати, що свідчили про порушення адекватного гемодинамічного забезпечення плода, були отримані нами при дослідженні кровоплину в середній мозковій артерії.

Аналіз проведеного доплерометричного дослідження у 34-36 тижнів вагітності дозволив виявити зниження фетоплацентарного кровоплину у вагітних жінок із НВК. У вагітних пацієток з І клінічної групи було встановлено достовірне підвищення ( $p=0,045$ ) показників відношення різниці максимальної систолічної та кінцевої діастолічної швидкості кровоплину до їхньої середньої величини в артерії пуповини (ІІІ  $1,06 \pm 0,11$ ) порівняно з вагітними жінками з контрольної групи з фізіологічним перебігом гестації (ІІІ  $0,78 \pm 0,08$ ). Однак різниці між результатом ІІІ у вагітних жінок ІІ клінічної групи та аналогічним показником у жінок контрольної групи ми не зафіксували ( $p > 0,05$ ). Також у 34-36 тижнів вагітності зазначена вище



статистично вірогідна відмінність стосувалася й показника ІР по артерії пуповини між жінками І групи клінічного дослідження та контрольної групи ( $p=0,045$ ). Слід зауважити, що хоча й показники ПІ та ІР у вагітних жінок з ІІ групи клінічного дослідження були дещо підвищені ( $0,84\pm 0,08$  та  $0,63\pm 0,07$ ), вірогідних відмінностей порівняно з аналогічними показниками у жінок інших груп не відзначали ( $p>0,05$ ).

Таблиця 4.2

**Доплерометричні показники плодово-плацентарної гемодинаміки у жінок із ПД (n=70)**

Показники фетоплацентарного кровоплину		І клінічна група (n=18)	ІІ клінічна група (n=22)	Жінки із фізіологічною вагітністю (n=30)
27-32 тижні вагітності				
Артерії пуповини	ПІ	1,42±0,14	1,21±0,1	1,04±0,13
	ІР	0,82±0,09	0,72±0,06	0,65±0,07
	СДВ	3,48±0,40	3,16±0,42	3,08±0,35
Середня мозкова артерія плода	ПІ	1,68±0,15	1,86±0,17	2,12±0,21
	ІР	0,81±0,08	0,88±0,07	0,92±0,09
	СДВ	5,54±0,51	5,88±0,52	6,16±0,48
34-36 тижнів вагітності				
Артерії пуповини	ПІ	1,06±0,11*	0,84±0,08	0,78±0,08
	ІР	0,76±0,07*	0,63±0,07	0,57±0,06
	СДВ	2,84±0,31	2,68±0,28	2,54±0,32
Середня мозкова артерія плода	ПІ	1,56±0,14	1,73±0,12	1,82±0,12
	ІР	0,74±0,08	0,78±0,08	0,82±0,07
	СДВ	2,66±0,28	2,95±0,27	3,16±0,3

Примітка. \* - відмінності статистично достовірні ( $p<0,05$ ) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності; ПІ – пульсаційний індекс у досліджуваній артерії; ІР – індекс резистентності у досліджуваній артерії; СДВ – систоло-діастолічне відношення.

У жінок I клінічної групи, які приймали вітамін Д у дозі 4000 ОД на добу у вигляді капсул, кількість випадків МГВП/ЗРП була вищою, ніж у жінок II клінічної групи, що приймали аналогічну дозу вітаміну Д у вигляді спрею. Випадків МГВП/ЗРП серед жінок контрольної групи не спостерігалось (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Аналіз випадків МГВП/ЗРП за даними фетометрії при УЗД вагітних із НВК**

Тиждень вагітності	Контрольна група (n=30)	I клінічна група (n=18)	II клінічна група (n=22)
18-21+6	0	1 (5,55%)	0
27-32	0	3 (16,66%)	1 (4,54%)
34-36	0	3 (16,66%)	1 (4,54%)

**4.2 Аналіз результатів пренатального скринінгу в I та II триместрах у пацієток із виразковим колітом**

Наступним етапом нашого клінічного дослідження став аналіз впливу комплексного профілактичного лікування у вагітних жінок із НВК на лабораторні маркери прогнозу розвитку перинатальної патології (плацентарної дисфункції) (табл. 4.4).

Варто наголосити на тому, що хоча й показники пренатального скринінгу в I та II триместрах у пацієток із НВК з першої клінічної групи і знаходились у межах референтних значень, проте мали достовірну відмінність порівняно з аналогічним результатом у вагітних жінок із контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Так, достовірно частіше рівень  $\beta$ -ХГЛ у першому та другому триместрах у пацієток з першої групи відрізнявся від сироваткового значення хоріонічного гонадотропіну в практично здорових вагітних жінок з контрольної групи ( $p = 0,041$  та  $p = 0,014$  відповідно), що, ймовірно, було пов'язано з ризиком

розвитку загрози переривання вагітності та ПД у пацієток з НВК. Між пацієтками клінічних груп дослідження достовірних відмінностей в динаміці  $\beta$ -ХГЛ не було відзначено ( $p>0,05$ ).

Таблиця 4.4

**Результати біохімічного пренатального скринінгу в I та II триместрі у вагітних жінок із НВК, n=70 (M $\pm$  $\delta$ )**

Групи дослідження	I клінічна група (n=18)	II клінічна група (n=22)	Контрольна група (n=30)
Маркери скринінгу			
I триместр			
$\beta$ -ХГЛ, МоМ	0,97 $\pm$ 0,28* <sup>0,041</sup>	1,49 $\pm$ 0,30	1,72 $\pm$ 0,22
Плацентарний фактор росту, МоМ	0,89 $\pm$ 0,28* <sup>0,048</sup>	1,29 $\pm$ 0,28	1,64 $\pm$ 0,24
ПАПП-П, МоМ	1,11 $\pm$ 0,25	1,41 $\pm$ 0,21	1,68 $\pm$ 0,27
Групи дослідження	(n=18)	(n=22)	(n=30)
II триместр			
$\beta$ -ХГЛ, МоМ	1,05 $\pm$ 0,20* <sup>0,014</sup>	1,53 $\pm$ 0,15	1,80 $\pm$ 0,21
Інгібін-А, МоМ	2,02 $\pm$ 0,22* <sup>0,019</sup>	1,60 $\pm$ 0,24	1,40 $\pm$ 0,12
АФП, МоМ	1,06 $\pm$ 0,18* <sup>0,035</sup>	1,36 $\pm$ 0,19	1,65 $\pm$ 0,20
Естріол, МоМ	0,85 $\pm$ 0,24* <sup>0,008</sup>	1,15 $\pm$ 0,185* <sup>0,045</sup>	1,62 $\pm$ 0,13

Примітка. АФП –  $\alpha$ -фетопротеїн;  $\beta$ -ХГЛ –  $\beta$  субодиниця хоріонічного гонадотропіну людини; МоМ – multiple of the median (кратна медіані); ПАПП-П – протеїн-А плазми, асоційований з вагітністю; \*р – достовірні відмінності щодо контрольної групи проспективного дослідження за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій).

Подібна динаміка з боку рівня плацентарного фактора росту в сироватці крові була притаманна для вагітних пацієток із НВК з I клінічної групи відносно до результатів у жінок контрольної та II групи,  $p=0,048$  та  $p>0,05$

відповідно.

Не встановлено статистично вірогідної відмінності рівнів ПАПП-П між групами вагітних жінок залежно від запропонованої профілактичної стратегії та практично здорових вагітних жінок з контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

У другому триместрі вагітності найбільш інформативним виявилось достовірне зменшення показників рівня естріолу сироватки крові у вагітних пацієнток із I та II клінічних груп дослідження порівняно з тотожним результатом жінок з контрольної групи ( $p = 0,008$  та  $p = 0,045$  відповідно). Не відзначено статистичної відмінності за сироватковим рівнем естріолу залежно від виду профілактичної терапії ( $p > 0,05$ ). Достовірне зниження рівня АФП у сироватці крові відносно показника у контрольній групі було зафіксовано нами лише у вагітних жінок із НВК першої клінічної групи ( $p = 0,035$ ).

На особливу увагу заслуговує достатньо вагомий результат щодо зростання сироваткового рівня інгібіну А у пацієнток із НВК з I групи клінічного дослідження ( $2,02 \pm 0,22$ ) МоМ відносно відповідного рівня у жінок контрольної групи ( $1,40 \pm 0,12$ ) МоМ,  $p = 0,019$ .

#### **4.3 Аналіз результатів біофізичного профілю плода, перебігу пологів та стану новонародженого у жінок з НВК.**

Біофізичний профіль плода вивчали з 32 тижнів вагітності за допомогою ультразвукового дослідження.

Так, задовільний стан плода за даними біофізичного профілю у жінок I групи із НВК, які отримували прегравідарну підготовку у фертильному циклі з подальшим призначенням вітаміну Д у капсулах, мав місце у 14 (77,8%) пацієнток, сумнівний тест – у 4 (22,2%) вагітних. 2 вагітні пацієнки потребували подальшого уточнення стану плода при проведенні доплерометрії кровоплину в судинах пуповини та середній мозковій артерії. У жінок II групи з НВК, які отримували прегравідарну підготовку з подальшим призначенням вітаміну Д у вигляді спрею, задовільний стан плода визначили у

21 (95,5%) пацієнтки, сумнівний тест – в 1 (4,5%) вагітної пацієнтки ВР 4,89, 95% ДІ [0,60-39,96],  $p=0,14$  (таб. 4.5).

Таблиця 4.5

**Аналіз результатів БПП на 32 тижні вагітності у жінок з НВК**

Стан плода за даними БПП	Контрольна група (n=30)	I клінічна група (n=18)	II клінічна група (n=22)
Задовільний стан	30 (100%)	14 (77,8%)	21 (95,5%)
Сумнівний стан	0	4 (22,2%)	1 (4,5%)
Патологічний стан	0	0	0

Під час подальшої роботи над клінічним дослідженням було зафіксовано, що у пацієток з груп клінічного дослідження та контрольної групи всі вагітності закінчились пологами у терміні 39-41 тиждень.

У пацієток із НВК першої і другої груп клінічного дослідження 5 пологів завершилися кесаревим розтином (31,25% і 25,7% відповідно). Вибір способу розродження у вагітних з НВК має ґрунтуватися на мультидисциплінарному обговоренні за участі гастроентеролога, акушера-гінеколога та хірурга. Остаточну тактику розродження слід обговорити та узгодити з пацієнткою на основі спільного ухвалення рішення.

Випадки передчасного розриву плодових оболонок були встановлені у 5 породіль із НВК з I клінічної групи (31,25%) та в однієї пацієнтки з II клінічної групи (4,5%), ВР 0,145, 95% ДІ [0,02-1,13],  $p=0,065$ . Також потрібно зазначити, що 2 випадки (12,5%) післяпологової кровотечі у жінок з I клінічної групи були зупинені консервативно й не потребували додаткового оперативного втручання. Натомість жодного випадку післяпологових кровотеч у породіль з другої групи дослідження не було (таб. 4.6).

**Аналіз випадків ускладнень під час пологів у пацієток із виразковим колітом, n=70**

Групи дослідження Ускладнення під час пологів	I клінічна група (n=18)	II клінічна група (n=22)	Порівняння I та II груп, ВР	Контрольна група, n=30
ПРПО, (n/%)	5/31,25	1/4,5	0,145, 95% ДІ [0,02-1,13]	0
Аномалія пологової діяльності, (n/%)	2/12,5	0	-	0
Післяпологова кровотеча, (n/%)	2/12,5	0	-	0
Кесарів розтин, (n/%)	5/31,25	5/25,7	0,895, 95% ДІ [0,63-1,27]	2/6,7
Асфіксія новонародженого, (n/%)	1/6,25	0	-	0

Примітка. ПРПО – передчасний розрив плодових оболонок; % - відсоток для конкретної клінічної групи вагітних, задіяних у дослідженні; порівняння груп за частотою випадку здійснювали за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій).

Серед 22 пацієток з другої клінічної групи не було виявлено жодного випадку аномалії пологової діяльності та пологопідсилення на відміну від 2 породіль (12,5%) із НВК з першої групи дослідження.

Від вагітних, які були задіяні у клінічному дослідженні щодо вивчення клінічної ефективності профілактичної терапії задля попередження перинатальної патології у пацієток із НВК, народилося 70 немовлят. Зріст новонародженого від жінок із НВК I клінічної групи складав, у середньому,  $48,125 \pm 1,36$  см, тоді як у II клінічній групі цей показник становив

49,45±0,91 см, статистично вірогідна відмінність за ростом новонародженого між клінічними групами (p=0,42) та від аналогічного показника у контрольній групі вагітних також була відсутня (p=0,22 для I та p=0,64 для другої клінічної групи відповідно). У немовлят від жінок із фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група) зріст складав 49,97±0,62 см (табл.4.7).

Вага новонароджених від пацієток першої групи (профілактична терапія з використанням препарату вітамін Д у капсулах) становила 2809,37±214,7 г (p=0,55). Вага новонароджених від пацієток другої групи (профілактична терапія з використанням препарату вітамін Д у спреї) становила 3068,18±148,4 г (p=0,55). Вага новонароджених від жінок контрольної групи була 3578,33±170,0 г. Встановлено статистично вірогідну відмінність між представниками клінічних груп та контрольної групи нашого проспективного дослідження.

Таблиця 4.7

**Стан новонародженого у жінок із виразковим колітом, n=70(M±δ)**

Групи дослідження Стан новонародженого	I клінічна група (n=18)	II клінічна група (n=22)	Контрольна група (n=30)
Зріст новонародженого, см	48,125±1,36	49,45±0,91	49,97±0,62
Вага новонародженого, г	2809,37±214,7	3068,18±148,4	3578,33±170,0
Оцінка стану новонародженого за шкалою APGAR на 1 хв, бал.	7,67±0,82	7,86±0,35	8,10±0,31
Оцінка стану новонародженого за шкалою APGAR, на 5 хв, бал.	8,60±0,63	8,95±0,65	9,33±0,48

Новонароджені від жінок контрольної групи нашого клінічного дослідження народилися в задовільному стані, на 1 хвилині стан

новородженого за шкалою APGAR був  $8,10 \pm 0,31$  балів, на п'ятій хвилині –  $9,33 \pm 0,48$  балів відповідно. Статистична різниця не була значуща ( $p > 0,05$ ) й при аналізі стану новонародженого між пацієнтками з НВК із груп клінічного проспективного дослідження. Так, стан немовляти за шкалою APGAR на 1 хвилині становив  $7,67 \pm 0,82$  балів та  $7,86 \pm 0,35$  балів для новонароджених від пацієнток із НВК першої та другої клінічних груп відповідно. На п'ятій хвилині стан немовляти за шкалою APGAR від породіль із НВК першої та другої групи був  $8,60 \pm 0,63$  балів та  $8,95 \pm 0,65$  балів відповідно [4].

Не було відзначено жодного випадку побічної дії препаратів, які були використані нами при проведенні клінічного дослідження, на стан плода та новонародженої дитини.

### **Резюме**

Отже, при аналізі клінічного перебігу вагітності та пологів у пацієнток із НВК було встановлено позитивний ефект щодо превенції ПД внаслідок призначення комплексної профілактичної терапії на прекоцепційному етапі. Вказаний ефект був відображений у достовірному зменшенні випадків порушення кровотоку в маткових артеріях, артеріях пуповини і середній мозковій артерії плода у жінок II клінічної групи порівняно з жінками I клінічної групи.

Також встановлена достовірно менша частота порушень стану плода за даними біофізичного профілю плода у пацієнток II клінічної групи, які використовували вітамін Д у вигляді спрею, відносно вагітних I клінічної групи, де жінки приймали вітамін Д у капсулах, що вказує на кращу ефективність препарату вітаміну Д у вигляді спрею. Схожу тенденцію було відмічено щодо меншої частоти ускладнень пологової діяльності та стану новонародженого порівнюючи I та II клінічні групи, що достовірно вказує на перевагу обраної стратегії профілактичної терапії у пацієнток II клінічної групи.

Отже, призначення високих доз фолієвої кислоти та вітаміну Д у вигляді



спрея обумовлює достовірну профілактику ПД у пацієнок з НВК.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Олексієнко І.В., Булавенко О.В., Пролигіна І.В., Тарасюк С.А., Балабуєва С.В. (2021). Оцінка клінічної ефективності превентивної терапії у вагітних жінок із виразковим колітом. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(2), 271-276. **(Фахове видання України).**

**РОЗДІЛ 5****АНАЛІЗ ВПЛИВУ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПЕРЕБІГ  
ВАГІТНОСТІ У ПАЦІЄНТОК З НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ  
КОЛІТОМ****5.1 Результати впливу комбінованої превентивної терапії на маркери активності виразкового коліту**

У вагітних жінок з НВК особливої уваги потребує вибір форми введення та доз призначених препаратів, щоб уникнути можливого загострення основного захворювання й ускладнень під час вагітності з боку матері та плода.

Застосування ендоскопічних методів обстеження найчастіше пов'язане як з технічними труднощами, так і з високою вартістю та поганою переносимістю вагітними пацієнтками. У зв'язку з цим триває пошук адекватних маркерів запального процесу, які були б простими у виконанні та інтерпретації, а також економічно вигідними за умови частого повторного визначення. Таким біомаркером активності кишкового запалення є різні біологічні субстанції, що виділяються з калу. Найбільший досвід і доказова база накопичені щодо фекального кальпротектину. Такі маркери запального процесу кишківника, як рівень лейкоцитів, СРП та ШОЕ не інформативні, оскільки ці показники будуть підвищуватися і у вагітних без НВК. Тому визначення фекального кальпротектину ми проводили наприкінці I триместру (12-14 тиж.), у середині II триместру (20-24 тиж.) та у третьому триместрі вагітності (34-36 тиж.) (табл. 5.1).

У ході проведення клінічного дослідження було діагностовано, що рівень фекального кальпротектину у практично здорових жінок контрольної групи незначно підвищувався протягом прогресії вагітності, проте достовірної різниці між показниками фекального кальпротектину протягом вагітності та початковим показником до вагітності не спостерігалось ( I триместр –  $p=0,85$ , II триместр –  $p=0,48$  та III –  $p=0,19$ ). У пацієнток з клінічних груп дослідження протягом вагітності не відзначали рецидиви НВК. У всіх пацієнток була стійка

ремісія, про що й засвідчував, зокрема, показник фекального кальпротектину, що був стабільним протягом вагітності та не мав статистично вірогідної відмінності щодо рівня фекального кальпротектину до початку вагітності та призначення комплексної профілактичної терапії як у першій клінічній групі (I триместр –  $p=0,88$ , II триместр –  $p=0,64$  та III –  $p=0,42$ ), так і в другій групі дослідження (I триместр  $p=0,89$ , II триместр  $p=0,67$  та III триместр  $p=0,58$ ).

Таблиця 5.1

**Динаміка фекального кальпротектину у пацієток груп клінічного дослідження протягом вагітності,  $n=70$  ( $M\pm\delta$ )**

Лабораторний оказник	Термін вагітності	I клінічна група ( $n=18$ )	II клінічна група ( $n=22$ )	Контрольна група ( $n=30$ )
Фекальний кальпротектин, мкг/г	12-14 тиж.	58,1 $\pm$ 5,2	56,4 $\pm$ 4,95	31,2 $\pm$ 2,9
	20-24 тиж.	61,3 $\pm$ 4,3	58,4 $\pm$ 4,82	35,2 $\pm$ 6,1
	34-36 тиж.	56,4 $\pm$ 5,3	55,3 $\pm$ 5,2	39,3 $\pm$ 6,0

При дослідженні інших потенційних маркерів активності НВК, у терміні вагітності 20-24 тижні, була встановлена аналогічна тенденція, як і при попередньому дослідженні фекального кальпротектину (табл. 5.2).

У жінок із НВК також відзначався статистично вірогідно вищий рівень сироваткового ФНПа у I та II групах дослідження ( $p<0,0001$ ) порівняно з практично здоровими вагітними пацієтками з контрольної групи. Проте вказане підвищення не мало статичної достовірності відносно тотожного рівня ФНПа у зазначених пацієток із НВК до початку вагітності. Достовірно більший рівень інтерлейкіну-4 у жінок першої та другої груп дослідження порівняно з аналогічним результатом у вагітних жінок з контрольної групи,  $p=0,005$  та  $p=0,018$ , при відсутності статистичної вірогідності та порівняно з початковими показниками інтерлейкіну-4 ( $p>0,05$ ).

Достатньо цікавий результат було отримано при оцінці рівня гомоцистеїну в сироватці крові у хворих жінок з I та II груп клінічного дослідження порівняно з аналогічним рівнем на початку дослідження.

**Аналіз маркерів активності виразкового коліту у пацієнок груп  
клінічного дослідження під час вагітності, n=70 (M±δ)**

Лабораторний показник	I клінічна група (n=18)	II клінічна група (n=22)	Контрольна група, n=30
ФНПа, нг/мл	11,79±2,0* $p<0,0001$	10,25±1,35* $p<0,0001$	1,56±0,36
Інтерлейкін-4, нг/мл	3,65±0,44* $p=0,005$	3,53±0,52* $p=0,018$	1,95±0,38
Гомоцистеїн, мкмоль/л	11,70±1,63* $p=0,015$	10,66±1,32* $p=0,03$	7,15±0,77

Примітка. ФНПа – фактор некрозу пухлини  $\alpha$ ; \* $p$  – достовірні відмінності щодо контрольної групи проспективного дослідження за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій).

Діагностовано достовірне зниження гіпергомоцистеїнемії у жінок, які отримували фолієву кислоту та вітамін Д у I ( $p=0,049$ ) та у II групах ( $p=0,003$ ) проспективного дослідження. Проте збереглася статистична відмінність за рівнем гомоцистеїну відносно практично здорових жінок з контрольної групи дослідження ( $p=0,015$  для пацієнок I групи,  $p=0,03$  для вагітних жінок, хворих на НВК, з II групи).

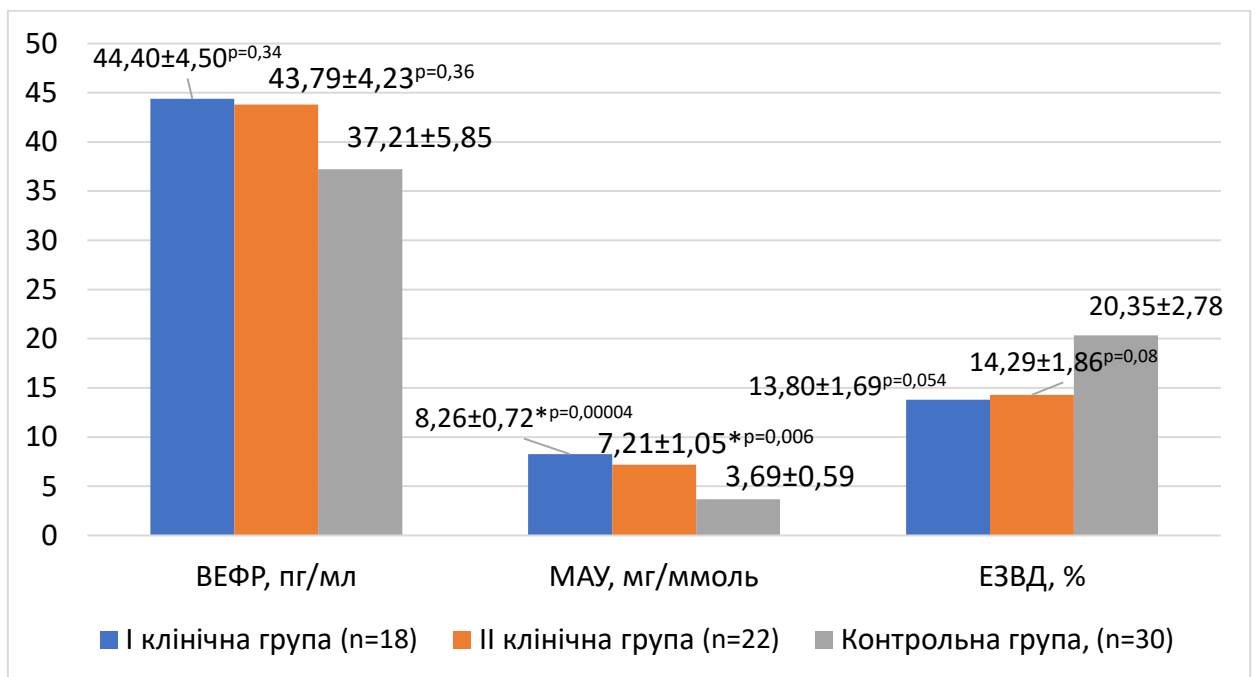
## **5.2 Дослідження ефективності профілактичної терапії за маркерами гестаційної ендотеліопатії у пацієнок із виразковим колітом**

Аналіз результатів оцінки ендотеліального статусу пацієнок з першої та другої клінічних груп показав достатньо дієву ефективність запропонованої профілактичної терапії щодо корекції ендотеліальної дисфункції у пацієнок із НВК. Вказані ознаки проявлялися насамперед через зростання показника ЕЗВД у клінічних групах дослідження відносно початкових результатів,  $p=0,024$  у I групі та  $p=0,020$  у II групі дослідження. Показники ЕЗВД, які були отримані у 22-24 тижні вагітності, наближалися до аналогічного результату в практично здорових вагітних жінок та не мали достовірної різниці з ним

( $p=0,054$  у I групі та  $p=0,08$  у II групі).

Рівень МАУ у пацієток із НВК зберігав статистичну достовірність порівняно з аналогічним показником у вагітних пацієток з контрольної групи дослідження,  $p=0,00004$  для першої групи та  $p=0,006$  для другої групи клінічного дослідження. Проте цей показник мав достовірну тенденцію до зниження відносно рівня МАУ на початку дослідження для пацієток із НВК першої та другої клінічних груп дослідження,  $p=0,01$  і  $p=0,004$  відповідно [4].

Сироватковий рівень ВЕФР у вагітних із НВК не мав достовірної різниці порівняно з аналогічним показником практично здорових жінок з контрольної групи, як для першої групи ( $p=0,34$ ), так і другої групи ( $p=0,36$ ). Так само не було визначено достовірної відмінності рівня ВЕФР у вагітних жінок із НВК відносно від їхнього початкового рівня,  $p=0,12$  у пацієток першої групи та  $p=0,09$  для жінок другої групи проспективного дослідження (рис. 5.1).



Примітка. ВЕФР – васкуло-ендотеліальний фактор росту; МАУ – мікроальбумінурія; ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація; \* $p$  – достовірні відмінності щодо контрольної групи проспективного дослідження за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій).

**Рис. 5.1.** Аналіз ендотеліального статусу в пацієток із виразковим колітом під час вагітності,  $n=46$  ( $M \pm \delta$ ).

### 5.3 Аналіз динаміки сироваткового рівня вітаміну Д та фолієвої кислоти під впливом комплексної профілактичної терапії у вагітних із виразковим колітом

Ми проаналізували динаміку рівня вітаміну Д за показниками 25 (ОН)D у сироватці крові вагітних пацієнок із НВК та жінок контрольної групи, що отримували різні схеми профілактичної терапії (табл. 5.3).

У ході лабораторного дослідження наприкінці першого триместру отримані результати свідчили про те, що показники 25 (ОН)D у сироватці крові вагітних пацієнок у I клінічній групі дослідження, які отримували комплексну профілактичну терапію не мали достовірної відмінності порівняно з власним початковим рівнем ( $p=0,26$ ), водночас аналогічний показник рівня 25 (ОН)D у сироватці крові пацієнок із виразковим колітом у II групі був статистично вірогідно вищим за ініціальний показник ( $p=0,01$ ).

Таблиця 5.3

#### Дослідження динаміки рівня 25 (ОН)D у вагітних із виразковим колітом, $n=40$ , (M $\pm$ $\delta$ )

Результат	Термін вагітності	Пацієнтки з НВК, I клінічна група (n=18)	Пацієнтки з НВК, II клінічна група (n=22)	Пацієнтки контрольної групи (n=30)
25-гідроксивітаміну Д, нг/мл	12-14 тиж.	24,6 $\pm$ 4,0	32,7 $\pm$ 4,1*	40,2 $\pm$ 3,4
	20-24 тиж.	28,8 $\pm$ 3,2*	36,2 $\pm$ 4,2*	43,1 $\pm$ 1,5
	34-36 тиж.	31,5 $\pm$ 4,0**	43,8 $\pm$ 4,3*	45,6 $\pm$ 2,5

Примітка. \*p – достовірні відмінності щодо початкового рівня 25 (ОН)D за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій); \*\*p – достовірні відмінності щодо рівня 25 (ОН)D у пацієнок II групи дослідження, за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій).

Проте у 20-24 тижні гестації пацієнтки з клінічних груп мали достовірне переважання сироваткового рівня 25-гідроксикальциферол вітаміну Д перед початковим результатом (для I групи  $p=0,03$ , для II групи  $p=0,002$ ). Натомість, не була виявлена вірогідна відмінність рівня 25 (ОН)D у сироватці крові між вагітними жінками з НВК у I та II клінічних груп ( $p>0,05$ ).

Наприкінці III триместру вагітності (34-36 тижнів) сироватковий рівень 25 (ОН)D у пацієток другої групи, які отримували 2 мг активної форми фолієвої кислоти на добу та окремо вітамін Д по 4000 МО на добу протягом вагітності у вигляді спрею, зберігав свою статистичну достовірність відносно аналогічного результату початкового показника ( $p=0,00002$ ), а також відзначалась відмінність порівняно з пацієтками I групи, які отримували 2 мг активної форми фолієвої кислоти на добу та окремо вітамін Д по 4000 МО на добу протягом вагітності у капсулах ( $p=0,04$ ).

Нами було проаналізовано динаміку рівня фолієвої кислоти в сироватці крові вагітних із НВК, а також у жінок контрольної групи (табл. 5.4).

*Таблиця 5.4*

**Дослідження динаміки рівня фолієвої кислоти у вагітних із виразковим колітом,  $n=40$ , ( $M\pm\delta$ )**

Результат	Термін вагітності	Пацієнтки з НВК, I клінічна група ( $n=18$ )	Пацієнтки з НВК, II клінічна група ( $n=22$ )	Пацієнтки контрольної групи ( $n=30$ )
Фолієва кислота, нг/мл	12-14 тиж.	4,6 $\pm$ 0,8	4,9 $\pm$ 0,5	5,7 $\pm$ 0,4
	20-24 тиж.	4,9 $\pm$ 1,2	5,1 $\pm$ 0,7	5,9 $\pm$ 1,3
	34-36 тиж.	4,2 $\pm$ 1,1	5,4 $\pm$ 1,2	6,2 $\pm$ 0,5

Як видно з наведених даних, суттєвих відмінностей між показниками фолієвої кислоти в жінок першої та другої клінічних груп і жінок контрольної групи не спостерігалось.

## Резюме

Отже, при аналізі перебігу НВК під час вагітності було встановлено позитивний превентивний ефект внаслідок призначення комплексної профілактичної терапії. При використанні профілактичного лікування спостерігалось відносно зниження сироваткового рівня гомоцистеїну (в 1,3 та 1,5 рази для I та II груп дослідження відповідно) та показників ендотеліальної дисфункції (за МАУ  $p=0,01$  та  $p=0,004$  для I та II груп дослідження відповідно; за ЕЗВД  $p=0,02$  для I та II груп дослідження). Проте більша клінічна ефективність була виявлена при призначенні комплексної профілактики з використанням у пацієнок із НВК вітаміну Д у вигляді спрею (II клінічна група) порівняно з вітаміном Д подібного дозування, проте у вигляді капсул на етапі прекоцепції та протягом вагітності у пацієнок із НВК (I клінічна група).

Подібна вірогідність була встановлена також при дослідженні маркерів активності виразкового коліту в пацієнок груп клінічного дослідження під час вагітності. Також нами було встановлено, що вірогідна перевага призначення вітаміну Д у вигляді спрею проти капсул, визначалася й за динамікою сироваткового рівня 25 (ОН)D між групами дослідження у III триместрі вагітності ( $p=0,04$ ).

Під впливом призначеної нами терапії не спостерігали зниження рівня фолієвої кислоти протягом вагітності в обох групах дослідження. Призначення 2 мг активної форми фолієвої кислоти дозволило підтримувати її адекватний рівень в сировотці крові у пацієнок з НВК протягом всієї вагітності.

Крім того, при проведенні рекомендованого превентивного лікування не було відзначено жодного випадку побічної дії вказаних вище препаратів з боку інших органів та систем.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Олексієнко І.В., Булавенко О.В., Пролигіна І.В., Тарасюк С.А., Балабуєва С.В. (2021). Оцінка клінічної ефективності превентивної терапії у вагітних жінок із виразковим колітом. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(2), 271-276. **(Фахове видання України).**



## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Достатньо велика когорта пацієнок із НВК перебувають у репродуктивному віці. Молоді жінки з НВК зазвичай дуже стурбовані своєю фертильністю, активністю захворювання під час вагітності, успадкованістю захворювання ще ненародженою дитиною та впливом його на перебіг гестації. Крім того, пацієнтки висловлюють занепокоєння щодо використання ліків від НВК під час вагітності, побоюючись, що препарати, які вони використовують можуть негативно вплинути на плід.

Жінки з НВК мають підвищений ризик перинатальної патології плацентарного генезу, а саме: ПД, прееклампсії, ЗРП, передчасних пологів, низької ваги при народженні, однак свідчень щодо достовірного підвищеного ризику вроджених аномалій на сьогодні немає. Несприятливі наслідки вагітності особливо поширені для жінок з активним НВК порівняно з жінками з латентним захворюванням. Зачаття має відбутися під час ремісії захворювання, щоб оптимізувати наслідки для матері та плода, а також зменшити ризик загострень захворювання під час вагітності. Саме тому важливий мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнок із НВК, коли гастроентерологи та акушер-гінекологи повідомляють пацієнтці з НВК про вплив захворювання на вагітність, вплив вагітності на НВК, а також вплив ліків від НВК на стан матері та плода. Підвищення обізнаності пацієнтів про важливість підтримки ремісії захворювання до та під час вагітності є ключовим для покращення результатів як для матері, так і для плода [227].

Також достатньо контраверсійним виглядає превентивний менеджмент у попередженні негативних перинатальних наслідків. 80% жінок, які зачали дитину під час ремісії НВК, перебували в стадії ремісії, залишалися в цій стадії протягом усієї вагітності. А отже, основні рекомендації полягають у тому, щоб жінки прагнули контролювати хворобу, перш ніж завагітніти. Однак це не завжди можливо [86, 116].

Плацентарні імунологічні зрушення, що пов'язані з периферичними змінами на відповідь імунної системи, можуть впливати на активність НВК. Дані рандомізованих досліджень мають суперечливий характер [59, 114]. Добре відомо, що перебіг деяких аутоімунних захворювань покращується під час вагітності за рахунок фізіологічної імуносупресії [87, 166].

У 45% жінок з НВК, які зачали дитину під час загострення хвороби, симптоми погіршуються під час вагітності. Ще 24% жінок стверджують, що їхня хвороба залишається активною, але стабільною. Водночас близько двох із трьох жінок, які завагітніли під час активного захворювання, продовжуватимуть відчувати симптоми НВК протягом вагітності. Ефективність препаратів для профілактики гестаційних ускладнень, насамперед спрямованих на попередження ПД, значно обмежує змінений метаболізм та абсорбцію, що обумовлена НВК. Усе вищенаведене обґрунтовує пошук персоніфікованого підходу з метою максимальної оптимізації профілактичної терапії для пацієток із НВК для попередження розвитку перинатальної патології [166, 227].

У зв'язку з цим метою нашого проспективного дослідження стало зниження частоти випадків ПД у пацієток із НВК шляхом розробки та впровадження персоніфікованої предиктивно-профілактичної стратегії.

За основу нашого клінічного дослідження був використаний багатокомпонентний підхід щодо доклінічної превенції ризику розвитку ПД у жінок із НВК. Наведений підхід полягав у використанні динамічного моніторингу лабораторних та інструментальних методів дослідження з визнанням їхньої важливості у генезі перинатальної патології та оцінці клінічного ефекту профілактичної терапії.

На першому етапі ми проаналізували соціальний, сімейний, соматичний, акушерсько-гінекологічний анамнез, клінічний аналіз перебігу НВК 103 жінок із ХЗЗК, які звернулися з приводу планування вагітності. Перевірка критеріїв включення та виключення, а також підписання інформованої згоди на участь у дослідженні здійснювалися під час першого відвідування пацієнтки. Для

подальшого проведення дослідження ми відібрали 40 пацієток із НВК у стадії стійкої ремісії (отримували месалазин 2 г), які планували вагітність.

Отримані результати свідчили про особливості анамнестичних даних, гінекологічної та екстрагенітальної захворюваності, перебігу попередньої вагітності, пологів та післяпологового періоду як факторів ризику в розвитку перинатальної патології плацентарного генезу у жінок із НВК. До того ж, наведені фактори ризику, на нашу думку, мали асоційований вплив як на перебіг НВК, так і на розвиток ПД під час пролонгування вагітності.

Було встановлено, що 12 (30,0%) пацієток основної клінічної групи з НВК палили, а з контрольної групи на тютюнопаління вказували лише 5 жінок (8,7%) (ВШ 2,14, 95% ДІ [0,66-6,93],  $p=0,020$ ). Паління має численні специфічні та неспецифічні ефекти. Доведено, що нікотин знижує синтез прозапальних молекул, наприклад, інтерлейкіну-1 і ФНПа слизовою оболонкою товстої кишки, а також вироблення ейкозаноїдів слизової та деяких прозапальних цитокінів мононуклеарними клітинами людини [124, 128, 131]. Паління через підвищену концентрацію окису вуглецю може посилити порушення вазодилатаційної здатності хронічно запалених мікросудин, що призводить до ішемії та збереження виразки, фіброзу. Крім того, відомо, що паління збільшує тромботичний потенціал, пов'язаний із пошкодженням судин [26, 119, 169].

Індекс маси тіла жінок із НВК, які були задіяні нами у клінічному дослідженні, менший за  $25 \text{ кг/м}^2$  відзначався у 35 (87,5%) пацієток, причому індекс маси тіла менше за  $25 \text{ кг/м}^2$  мав місце у 12 (40,0%) пацієток з контрольної групи (ВШ 10,50, 95% ДІ [3,20 - 34,45],  $p=0,0001$ ). Відповідно до даних світової медицини, докази щодо впливу ожиріння на НВК обмежені та непереконливі.

Дослідження 581 пацієнта з НВК показало, що люди з ожирінням мали значно меншу частоту госпіталізації (42,1% проти 66,0%,  $p<0,001$ ) і меншу ймовірність потреби в хірургічному втручанні (41,1% проти 61,1%,  $p=0,02$ ) порівняно з пацієтками з нормальним ІМТ [79, 95, 125].

Дитячі інфекційні захворювання та хронічний бронхіт в анамнезі були достовірно частішими у пацієток із НВК порівняно з аналогічними показниками у практично здорових вагітних жінок з контрольної групи ВШ 4,85, 95% ДІ [1,25 – 18,85],  $p=0,02$  та ВШ 7,54, 95% ДІ [1,56 – 36,41],  $p=0,01$ . На варикозне розширення вен нижніх кінцівок вказували 13 вагітних жінок із виразковим колітом (32,5%), тоді як у пацієток із контрольної групи варикозну хворобу вен діагностували у 3 пацієток (10,0%) ВШ 4,33, 95% ДІ [1,11 – 16,95],  $p=0,035$ . Серед пацієнтів з НВК та варикозним розширенням вен нижніх кінцівок ( $n=748$ ), 76 (10,2%) А А Lishchinskaya із співавт. (2022) на підставі проведеного дослідження зробили висновок, що такі фактори ризику розвитку тромбоемболічних порушень, як статус курця, прийом гормональних контрацептивів, варикозне розширення вен нижніх кінцівок, ступінь ураження кишківника у пацієнтів із НВК та генетичні фактори, слід враховувати гастроентерологам при лікуванні хворих. [143, 235].

У жінок з основної групи проспективного дослідження обтяжливий гінекологічний анамнез був виявлений у 60,0% жінок із НВК, водночас у практично здорових пацієток гінекологічна патологія в анамнезі згадувалася у 13,3% випадках, ВШ 9,75, 95% ДІ [2,85-33,30],  $p=0,0003$ . Причому передменструальний синдром зазначали 40,0% жінок із НВК та 10,0% пацієток з контрольної групи, ВШ 6,0, 95% ДІ [1,55 – 23,15],  $p=0,009$ . Дисменорея була у 19 пацієток із НВК з основної групи та у 3 вагітних жінок з контрольної групи, ВШ 8,14, 95% ДІ [2,12 – 31,24],  $p=0,002$ .

Важливо зазначити, що хоча НВК та дисменорея мають багато спільних симптомів, розрізнити їх може бути складно. Люди з обома захворюваннями часто відчують діарею, коливання настрою (дратівливість, депресія), нудоту та блювання [157, 245]. Визначити загострення НВК ще складніше, оскільки гострі симптоми можуть включати симптоми дисменореї. Патофізіологічні механізми простагландинів можуть бути фактором, що сприяє дисменореї у жінок із НВК [130, 253]. Відомо, що простагландини пов'язані із запальними процесами при НВК, коли ендометрій виділяє їх у великих кількостях.

Простагландини викликають скорочення гладкої мускулатури матки, викликаючи больові скорочення, які багато жінок асоціюють з менструацією. Пацієнти відчувають діарею та біль у шлунку через вплив простагландинів на скорочення гладкої мускулатури кишечника та секрецію електролітів [129, 172, 197]. Інший механізм пов'язаний з тим, як естроген впливає на шлунково-кишковий тракт. Було встановлено, що рецептори естрогену вирівнюють шлунково-кишкову дисритмію, а згідно з дослідженнями ін'єкції естрадіолу можуть полегшити біль у шлунково-кишковому тракті [104, 121, 255].

Під час попередньої вагітності привертало увагу збільшення випадків: самовільного викидня (ВШ 3,33, 95% ДІ [1,06 – 10,53],  $p=0,04$ ); МГВП та ЗРП (27,5%); частоти кесаревого розтину (35,0%). Відповідно до результатів досліджень іноземних фахівців, пацієнтки з активним НВК мають значно вищий рівень несприятливих наслідків вагітності. О'Toole із співавт. (2015) продемонстрували, що жінки з НВК мали вищі сумарні шанси передчасних пологів (ВШ: 1,85; 95% ДІ: 1,67–2,05), мертвонародження (ВШ: 1,57; 95% ДІ 1,03–2,38) та пологів із МГВП (ВШ: 1,36; 95% ДІ: 1,16–1,60) [133, 165, 175]. Додаткові потенційні ускладнення включають передчасний розрив плодових оболонок (ВШ: 12,10; 95% ДІ: 2,15–67,98) і збільшення кількості пологів шляхом кесаревого розтину (ВШ: 1,79, 95% ДІ, 1,16–2,77) порівняно зі здоровими вагітними жінками без НВК [216, 249]

Вагітність пов'язана з гормональними та імунологічними змінами, які можуть впливати на активність захворювання шлунково-кишкового тракту [168, 226]. Дослідження інших авторів також показали, що активність НВК має зв'язок зі станом хвороби до зачаття. Метааналіз показав, що пацієнтки, які завагітніли, коли хвороба активна, частіше мають загострення під час вагітності, ніж ті, що завагітніли під час ремісії [21, 96, 123]. Крім того, нещодавнє данське дослідження переконливо засвідчило, що активність захворювання під час вагітності була пов'язана з активністю захворювання під час попередньої вагітності та/або протягом 6 місяців до зачаття [106, 232]. Отже, залишається важливим досягнути ремісії до зачаття. [177, 222]. У

випадках незапланованої вагітності під час активного запалення необхідно якомога швидше встановити контроль над захворюванням за допомогою відповідного терапевтичного втручання, щоб мінімізувати вплив на загальні результати вагітності [107, 195, 252].

Проведене нами дослідження дозволило встановити, що провідними ланками генезу ПД та розвитку перинатальної патології, ймовірно, були: ендотеліальна дисфункція (вірогідна відмінність показника МАУ між групами клінічного дослідження ( $p=0,00001$ ), статистично вірогідне підвищення сироваткового рівня ВЕФР ( $p=0,001$ ) та достовірне зниження показника ЕЗВД ( $p=0,0001$ ) у жінок з основної клінічної групи відносно аналогічних показників пацієток із контрольної групи); вірогідне підвищення маркера системи перекисного окислення ліпідів малонового діальдегіду ( $p<0,05$ ); статистично вірогідний дефіцит вітаміну Д ( $p=0,001$ ), фолієвої кислоти ( $p=0,02$ ), підвищення рівня прозапальних цитокінів ФНПа ( $p=0,0005$ ) та інтерлейкіну-4 ( $p=0,005$ ), гомоцистеїну ( $p=0,01$ ) у сироватці крові пацієток із НВК.

На другому етапі пацієтки з НВК були розподілені на клінічні групи залежно від форми призначення вітаміну Д для профілактичної терапії на етапі периконцепції. Перша клінічна група – 18 жінок із НВК, які отримували 2 мг активної форми фолієвої кислоти на добу та окремо вітамін Д по 4000 МО на добу протягом вагітності в капсулах. Друга клінічна група – 22 пацієтки із НВК, які отримували 2 мг активної форми фолієвої кислоти на добу та окремо вітамін Д по 4000 МО на добу протягом вагітності у вигляді спрею. Контрольна група нараховувала 30 практично здорових вагітних жінок із фізіологічним перебігом гестаційного процесу, які отримували 400 мкг фолієвої кислоти на добу. Жінки клінічної групи отримували базову терапію НВК у вигляді препаратів з діючою речовиною Месалазин (в дозуванні 2 г на добу) та ліпосомальне залізо у дозі 357,14 мг, що еквівалентно 30 мг пірофосфата заліза (Ш).

При аналізі отриманих результатів варто відзначити відсутність випадків самовільного викидня та достатньо вагоме зниження кількості ранньої втрати

вагітності у жінок клінічних груп після призначення комплексної превентивної терапії у пацієток із НВК порівняно з власними анамнестичними даними. Достовірне зниження сироваткового рівня АФП ( $p=0,035$ ), зростання сироваткового рівня інгібіну (маркерів ризику розвитку перинатальної патології)  $p=0,019$  визначено у вагітних жінок із виразковим колітом у першій клінічній групі відносно аналогічних показників у пацієток із контрольної групи. Вказана предикторна ознака може бути свідченням передчасного прискорення диференціювання ворсин цитотрофобласту, що в подальшому знайшло підтвердження у вигляді випадків ПД та ЗРП саме у першій клінічній групі нашого проспективного дослідження.

Нами було виявлено достовірний клінічний ефект призначення вітаміну Д по 4000 МО на добу протягом вагітності у вигляді спрею порівняно із аналогічними дозами вітаміну Д на добу у капсулах за випадками розвитку ПД.

У вагітних клінічної групи відмічали анемію хронічного захворювання з дефіцитом заліза, що проявлялася у достовірному зниженні гемоглобіну ( $p=0,04$ ) та достовірному підвищенні рівня феритину ( $p=0,05$ ) порівняно з пацієтками контрольної групи, в зв'язку з чим вагітні контрольної групи приймали препарат лізосомального заліза у дозі 357,14 мг, що еквівалентно 30 мг пірофосфата заліза (III) на преконцепційному етапі та під час вагітності.

Результат сироваткового вмісту фолієвої кислоти та рівня 25 (ОН) D свідчив про виразний дефіцит вітаміну Д у пацієток із НВК на преконцепційному етапі та недостатність фолієвої кислоти. Усі перераховані вище факти були використані нами для визначення персоніфікованої стратегії у пацієток щодо розвитку ПД як на прегравідарному етапі, так і під час вагітності, що знайшло своє відображення в наступних розділах нашого дисертаційного дослідження.

У нашому дослідженні визначено, що у вагітних в третьому триместрі було виявлено зниження фетоплацентарного кровоплину у вагітних жінок із НВК, а саме у пацієток з I клінічної підгрупи, було встановлено достовірне підвищення ( $p=0,045$ ) показників відношення різниці максимальної

систоличної та кінцевої діастолічної швидкості кровоплину до їх середньої величини в артерії пуповини III ( $1,06 \pm 0,11$ ) порівняно з вагітними жінками з контрольної групи з фізіологічним перебігом гестації III ( $0,78 \pm 0,08$ ).

На наступному етапі нашого проспективного дослідження проводилась оцінка клінічної ефективності медикаментозної терапії у вагітних із НВК за результатами лабораторних та інструментальних методів дослідження. Було встановлено, що всі пацієнтки перебували у стійкій ремісії, про що й засвідчував, зокрема, показник фекального кальпротектину, який був стабільним протягом вагітності і не мав статистично вірогідної відмінності щодо рівня фекального кальпротектину до початку вагітності як у першій клінічній групі, так і у другій групі дослідження.

У пацієнок нашого проспективного дослідження з НВК відзначався статистично вірогідно вищий рівень сироваткового ФНПа у групах клінічного дослідження ( $p < 0,0001$ ) порівняно з вагітними жінками з контрольної групи. Проте вказане підвищення не мало статичної достовірності щодо тотожного рівня ФНПа у зазначених пацієнок із НВК до початку вагітності. Достовірно більший рівень інтерлейкіну-4 у пацієнок групи клінічного дослідження проти результату в пацієнок з контрольної групи,  $p = 0,005$  та  $p = 0,018$ , при відсутності статистичної вірогідності, порівняно з початковими показниками інтерлейкіну-4 ( $p > 0,05$ ), також можливо пояснити особливостями перебігу НВК під час стійкої ремісії.

Наприкінці I-го триместру рівень 25 (ОН)D у сироватці крові вагітних пацієнок із виразковим колітом з II групи був статистично вірогідно вищим за ініціальний показник ( $p = 0,01$ ), водночас аналогічний показник рівня 25 (ОН)D у сироватці крові вагітних жінок у першій клінічній групі дослідження не мав достовірної відмінності порівняно з власним початковим рівнем ( $p = 0,26$ ). У 20-24 тижні гестації пацієнтки основної групи дослідження мали достовірне переважання сироваткового рівня 25 (ОН)D перед початковим результатом (для I групи  $p = 0,03$ , для II групи  $p = 0,002$ ). Наприкінці III триместру вагітності рівень 25 (ОН)D у сироватці крові у пацієнок другої групи, які отримували



вітамін Д у вигляді спрея, зберігав свою статистичну достовірність відносно аналогічного результату початкового показника ( $p=0,00002$ ), а також відзначалась відмінність у порівнянні з пацієнтками І групи, які отримували подібну дозу вітаміну Д у капсулах ( $p=0,04$ ).

Відомо, що пацієнтки з НВК мають особливо високий ризик дефіциту вітаміну Д з кількох причин, включаючи запалення кишечника, що призводить до порушення всмоктування поживних речовин, порушення всмоктування жовчних кислот, обмежене споживання їжі, знижений вплив сонячного світла чи як наслідок імуносупресивного лікування тіопуринами [111, 230]. В італійському дослідженні середня концентрація вітаміну Д у пацієнтів із НВК становила  $18,9 \pm 10,2$  нг/мл. Недостатність спостерігалася у 62% пацієнтів із НВК, а дефіцит спостерігався у 22%. [117, 202].

Загальноприйняті методи лікування НВК під час вагітності часто мають протипокази. Отже, нові терапевтичні можливості вкрай необхідні для терапії НВК під час вагітності. Доступність профілактики ПД за допомогою високих доз фолієвої кислоти та вітаміну Д у вигляді спрея забезпечила можливість зменшити частоту розвитку перинатальних ускладнень плацентарного генезу та ПД. Виходячи з результатів, що ми отримали під час проведення проспективного дослідження стає зрозуміло, що персоніфікована тактика з додаванням вітаміну Д (по 4000 МО на добу протягом вагітності) у вигляді спрея та 2 мг активної форми фолієвої кислоти, починаючи з етапу прееконтцепції, може зменшити ризик розвитку ускладнень з боку матері та плода у жінок з НВК [94, 113, 180].

На сьогодні проблема зростання випадків ПД у жінок із запальним захворюванням кишечника, а насамперед із НВК, є однією з головних причин перинатальної патології та зниження репродуктивного потенціалу в Україні. Незважаючи на існування профілактичних заходів як під час вагітності, так і на прекоцепційному етапі, їхня ефективність не є оптимальною у жінок із НВК. У зв'язку з цим розробка оптимальної персоніфікованої профілактики ПД, що має бути розпочата ще на догравідарному етапі планування вагітності, у жінок із НВК набуває важливого значення. У дисертаційному дослідженні представлено вирішення актуального завдання практичного акушерства – удосконалення критеріїв діагностики та оптимізація медикаментозної профілактики ПД у жінок із НВК. У результаті проведеного проспективного дослідження встановлені та доведені сучасні докази щодо діагностики та оптимальної персоніфікованої профілактики ПД у жінок із НВК.

1. Для жінок із неспецифічним виразковим колітом характерний асоціативний зв'язок із достовірним збільшенням в анамнезі випадків самовільного викидня ( $p=0,04$ ), передменструального синдрому ( $p=0,009$ ), дисменореї ( $p=0,002$ ), сальпінгофориту ( $p=0,01$ ), часті ангіни в дитинстві ( $p=0,02$ ), бронхіту ( $p=0,01$ ), гастриту ( $p=0,03$ ), варикозної хвороби вен нижніх кінцівок ( $p=0,035$ ).

2. Результати дослідження сироваткового рівня 25 (ОН) D та фолієвої кислоти свідчили про виразний дефіцит вітаміну D у пацієток із НВК на прекоцепційному етапі ( $p=0,001$ ) та достовірне зниження фолієвої кислоти ( $p=0,02$ ) у сироватці крові.

3. У жінок із НВК були виявлені достовірні зміни ендотеліального та прозапального цитокінового статусу, а саме діагностовано достовірне підвищення сироваткового рівня ВЕФР ( $p=0,001$ ), зростання показника МАУ ( $p=0,00001$ ) та зниження показника ЕЗВД ( $p=0,0001$ ); зростання рівня

прозапальних цитокінів ФНП $\alpha$  ( $p=0,0005$ ) та інтерлейкіну-4 ( $p=0,005$ ), СРП ( $p=0,00001$ ) та гомоцистеїну ( $p=0,01$ ), що дозволяє припустити їх участь у генезі розвитку перинатальної патології плацентарного походження при НВК.

4. Аналіз сироваткового рівня маркерів системи перекисного окислення ліпідів не дозволив підтвердити вирішальну роль розладів мембранних реакцій перекисного окислення ліпідів та дисфункції системи антиоксидантного захисту в генезі ПД при НВК.

5. Призначення як профілактичної терапії 2 мг активної форми фолієвої кислоти на добу та окремо вітаміну Д по 4000 МО на добу протягом вагітності у вигляді спрея пацієнткам із НВК достовірно дозволило зменшити випадки ПД (ВР 0,12, 95% ДІ [0,02-0,91],  $p=0,040$ ) унаслідок стабілізації пульсаційного індексу та індексу резистентності у маткових артеріях в першій половині вагітності ( $p<0,05$ ), зменшення випадків порушення кровотоку в артерії пуповини у третьому триместрі (ВР 0,21, 95% ДІ [0,05-0,87]) порівняно з жінками, які отримували профілактичну терапію у вигляді 2 мг активної форми фолієвої кислоти на добу та окремо вітаміну Д по 4000 МО на добу протягом вагітності у капсулах.

6. Зниження випадків ПД шляхом оптимізації персоналізованої профілактичної терапії у вагітних жінок із НВК було пов'язано з нормалізацією сироваткових показників ендотеліальної дисфункції (МАУ  $p=0,01$ , ЕЗВД  $p=0,02$ ); стабілізацією рівня 25 (ОН)D ( $p=0,002$ ).

Преконцепційна схема корекції вітамінного дефіциту (фолієва кислота, вітамін Д) у вигляді персоналізованого дозування залежно від рівня дефіциту, підтримувальна доза протягом трьох місяців прегравідарної підготовки, пролонгування введення 4000 МО на добу у вигляді спрею та призначення високих доз активної форми фолієвої кислоти дозволили підтримувати оптимальні сироваткові рівні фолієвої кислоти та вітаміну Д у пацієнток з НВК в стадії ремісії протягом вагітності, що дозволило профілакувати виникнення ПД.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У пацієнок із НВК доцільно розробляти планування та ведення вагітності спільно з гастроентерологом. Рекомендовано визначати фекальний кальпротектин для диференційної діагностики НВК, проводити ультразвукове та ендоскопічне дослідження кишечника для визначення критеріїв ремісії НВК.

2. Жінкам із НВК у фазі ремісії на прегравідарному етапі рекомендовано визначати ініціальний сироватковий рівень 25 (ОН)D та фолієвої кислоти для розробки та призначення персоналізованої профілактичної стратегії з метою попередження розвитку ПД.

3. Для оптимізації своєчасної предикторної діагностики ризику розвитку перинатальної патології у жінок із НВК рекомендовано визначати маркери ендотеліальної дисфункції та прозапальний цитокіновий статус у сироватці крові. При виявленні порушень функцій судинного ендотелію слід очікувати високий ризик ПД.

4. У вагітних жінок із НВК у фазі ремісії рекомендовано проводити доплерометричне дослідження маткових артерій, артерій пуповини та середньої мозкової артерії плода з урахуванням вищого ризику розвитку ПД та розвитку перинатальної патології плацентарного генезу.

5. Жінкам із НВК до планування вагітності та протягом вагітності рекомендовано призначення профілактичної терапії у вигляді 2 мг активної форми фолієвої кислоти на добу та окремо вітамін Д по 4000 МО на добу протягом вагітності у вигляді спрею для попередження розвитку ПД.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Борзенко, І. Б. (2020). Прогнозування та рання діагностика плацентарної дисфункції. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 5, 2(24), 7–17. DOI: 10.26693/jmbs05.02.007
2. Булавенко, О. В., Коньков, Д. Г., Кузьміна, Н. В., Лобастова, Т. В., & Олексієнко, І. В. (2021). Оптимізація підходів до антенатального спостереження жінок із хронічними запальними захворюваннями кишечника (аналітичний огляд). *Репродуктивна ендокринологія*, 1(57), 84–92.
3. Булавенко, О. В., Олексієнко, І. В., Пролигіна, І. В., Балабуєва, С. В., & Тарасюк, С. А. (2021). Інформативність лабораторних методів дослідження вагітних жінок із хронічними запальними захворюваннями кишечника. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(3), 469–473. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-22
4. Булавенко, О. В., Олексієнко, І. В., Пролигіна, І. В., Тарасюк, С. А., & Балабуєва, С. В. (2021). Оцінка клінічної ефективності превентивної терапії у вагітних жінок із виразковим колітом. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(2), 271–276. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(2)-15
5. Герман, Л. В. (2015). *Оптимізація діагностики та лікування плацентарної дисфункції у вагітних з невиношуванням*. (Дис. канд. Мед. наук). НМАПО ім. П.Л. Шупика, Київ.
6. Давидова, Ю. В., Лиманська, А. Ю., Двудіт, М. П., & Огородник, А. О. (2015). Плацентарні синдроми в клініці екстрагенітальної патології з точки зору ендотеліальної дисфункції: сучасні уявлення та шляхи корекції. *Здоровье женщины*, 5, 83-86. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh\\_2015\\_5\\_20](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2015_5_20)
7. Денесюк, В. І., & Денесюк, О. В. (2019). Неспецифічний виразковий коліт. В *Внутрішня медицина: підруч. для студентів закл. вищ.*

мед. освіти III-IV рівня акредитації та лікарів післядиплом. освіти на основі рек. доказ. медицини. (3-тє вид., переробл. і допов.). Київ: МОРІОН. Взято з <https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/vnutrishnya-meditsina/4-rozdil-zakhvoriuvannia-orhaniv-travlennia/4-6-nespetsifichnij-virazkovij-kolit/ICD-10>

Version: 2019. Retrieved from <https://icd.who.int/browse10/2019/en#F45.2>

8. Запорожан, В. М., Коньков, Д. Г., Галич, С. Р., & Луцкер, О. Л. (2013). Патент України 77984. Спосіб неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності. Київ: Державне патентне відомство України.

9. Коньков, Д. Г. (2015). *Патогенез та профілактика перинатальних втрат, що обумовлені ендотеліальною дисфункцією*. (Дис. доктора мед. наук). Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця. URI: <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/4248>

10. Кривенко, В. І., Качан, І. С., Пахомова, С. П., Федорова, О. П., Колесник, М. Ю., Непрядкіна, І. В., & Грінченко, Т. Ю. (Уклад.). (2015). *Якість життя та прихильність до лікування в клініці внутрішніх хвороб*: навч. посіб. Запоріжжя.

11. Луцик, А. П., & Шоріков, Є. І. (2020). Діагностична цінність клініко-лабораторних параметрів у діагностиці неспецифічного виразкового коліту. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 5, 6(28), 136–140. DOI: 10.26693/jmbs05.06.136

12. Макаренко, М. В. (2015). *Місце та роль фетоплацентарної системи у розвитку синдрому затримки росту плода* (Дис. доктора мед. наук). Харківський національний медичний університет, Харків.

13. Мельник, Ю. М., & Шляхтіна, А. О. (2016). Ранні предиктори плацентарної дисфункції. *Здоров'є жінчини*, 8(114), 25–28. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh\\_2016\\_8\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2016_8_5)

14. Овчарук, В. В. (2017). *Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та профілактики плацентарної дисфункції*. (Дис. канд. мед. наук). ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет», Тернопіль.

15. Олексієнко, І. В. (2021). Соціально-анамнестичний та клінічний аналіз вагітних із виразковим колітом. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(1), 65–69. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-12
16. Олексієнко, І. В. (2022). Дослідження статусу фолієвої кислоти та вітаміну Д у жінок із запальним захворюванням кишечника. “*Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects*”, *The 15<sup>th</sup> International scientific and practical conference* (р. 67-72). Berlin, Germany: MDPS Publishing.
17. Олексієнко, І. В. (2022). Особливості стану маркерів антиоксидантної та системи перекисного окислення ліпідів у вагітних пацієнток з виразковим колітом. “*Modern research in world science*”, *Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції* (с. 139–142). Lviv, Ukraine: SPC “Sci-conf.com.ua”
18. Олексієнко, І. В. (2022). Результати лабораторних досліджень у пацієнток із виразковим колітом. “*Modern science: innovations and prospects*”, *The 12<sup>th</sup> International scientific and practical conference* (р. 47–51). Stockholm, Sweden: SSPG Publish.
19. Пилипчук, Т. П., & Криницька, І. Я. (2018). Дослідження стану антиоксидантної системи крові та печінки у щурів у динаміці розвитку синдрому тривалого стиснення. *Експериментальна і клінічна медицина*, 4(81), 9–16. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/eikm\\_2018\\_4\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/eikm_2018_4_4)
20. Фелештинський, Я. П., Милянська, А. О., & Пироговський, В. Ю. (2018). Сучасні методи діагностики та лікування хвороби Крона. *Хірургія України*, 4, 86–91. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/KhU\\_2018\\_4\\_17](http://nbuv.gov.ua/UJRN/KhU_2018_4_17)
21. Abhyankar, A., Nam, M., & Moss, A. C. (2013). Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.*, 38(5), 460–6. doi: 10.1111/apt.12417
22. Adam, H., Alqassas, M., Saadah, O. I., & Mosli, M. (2020).

Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in Middle Eastern Patients. *J Epidemiol Glob Health*, 10(4), 298–303. doi: 10.2991/jegh.k.200330.001

23. Akhtar, M., Shaukat, A., Zahoor, A., Chen, Y., Wang, Y., Yang, M., ... & Deng, G. (2020). Hederacoside-C Inhibition of Staphylococcus aureus-Induced Mastitis via TLR2 & TLR4 and Their Downstream Signaling NF- $\kappa$ B and MAPKs Pathways In Vivo and In Vitro. *Inflammation*, 43, 579–594. DOI: 10.1007/s10753-019-01139-2

24. Alam, M. B., Chowdhury, N. S., Sohrab, M. H., Rana, M. S., Hasan, C. M., & Lee, S. H. (2020). Cerevisterol Alleviates Inflammation via Suppression of MAPK/NF- $\kappa$ B/AP-1 and Activation of the Nrf2/HO-1 Signaling Cascade. *Biomolecules*, 10(199), 199. DOI: 10.3390/biom10020199

25. Ali, S. M. J., & Khalil, R. A. (2015). Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 19(11), 1495–515. doi: 10.1517/14728222.2015.1067684

26. AlQasrawi, D., Abdelli, L. S., & Naser, S. A. (2020). Mystery Solved: Why Smoke Extract Worsens Disease in Smokers with Crohn's Disease and Not Ulcerative Colitis? Gut MAP! *Microorganisms.*, 8(5), 666. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050666>

27. Ananth, C. V., & Friedman, A. M. (2014). Ischemic placental disease and risks of perinatal mortality and morbidity and neurodevelopmental outcomes. *Semin Perinatol.*, 38(3), 151–8. doi: 10.1053/j.semperi.2014.03.007

28. Arakaki, T., Hasegawa, J., Nakamura, M., Hamada, S., Muramoto, M., Takita, H., ... & [Sekizawa](#), A. (2015). Prediction of early- and late-onset pregnancy-induced hypertension using placental volume on three-dimensional ultrasound and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 45(5), 539–43. doi: 10.1002/uog.14633

29. Armuzzi, A., & Liguori, G. (2021). Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: A narrative review. *Dig Liver Dis.*, 53(7), 803–808. doi: 10.1016/j.dld.2021.03.002



30. Arsenescu, R., Arsenescu, V., & de Villiers, W. J. (2011). TNF- $\alpha$  and the development of the neonatal immune system: implications for inhibitor use in pregnancy. *Am J Gastroenterol.*, *106*(4), 559–62. doi: 10.1038/ajg.2011.5
31. Ban, L., Tata, L. J., Fiaschi, L., & Card, T. (2014). Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. *Gastroenterology*, *146*(1), 76-84. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.061
32. Ban, L., Tata, L. J., Humes, D. J., [Fiaschi](#), L., & [Card](#), T. (2015). Decreased fertility rates in 9639 women diagnosed with inflammatory bowel disease: a United Kingdom population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.*, *42*(7), 855–66. doi: 10.1111/apt.13354
33. Barker, D. J. (2006). Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.*, *49*(2), 270–283. doi: 10.1097/00003081-200606000-00009
34. Bashmakova, N. V., Volkova, N. Y., Gnatko, E. P., Dankova, I. V., Dobrokhotova, Yu. E., Karahalis, L. Yu., ... & Tatarchuk, T. F. (2017). Probiotics for prophylaxis of vulvovaginal candidiasis relapses (Results of the international multicenter open-label revolact study). *Akusherstvo i Ginekologiya*, *6*, 135–42. DOI:[10.18565/aig.2017.6.136-42](#)
35. Benchimol, E. I., Bernstein, C. N., Bitton, A., Carroll, M. W., Singh, H., Otley, A. R., ... & Kaplan, G. G. (2017). Trends in epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease in Canada: Distributed network analysis of multiple population-based provincial health administrative databases. *Am J Gastroenterol.*, *112*(7), 1120–34. DOI: [10.1038/ajg.2017.97](#)
36. Benchimol, E. I., Fortinsky, K. J., Gozdyra, P., [Van den Heuvel](#), M., [Van Limbergen](#), J., & [Griffiths](#), A. M. (2011). Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.*, *17*(1), 423–39. doi: 10.1002/ibd.21349
37. Benchimol, E. I., Mack, D. R., Guttman, A., [Nguyen](#), G. C., [To](#), T., [Mojaverian](#), N., ... & [Manuel](#), D. G. (2015). Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: A population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.*, *110*(4), 553–63. doi: 10.1038/ajg.2015.52

38. Bentesa, C. M., Resendea, M., Miranda, H., Netto, C. C., & Marinheiro, L. P. F. (2017). Can Vitamin D supplementation alone effective to increase a physical fitness levels in postmenopausal women with metabolic disorders? *Diabetes & Metabolic Syndrome*, *12*(1), 65–68. doi: 10.1016/j.dsx.2017.08.010
39. Bergamaschi, G., Castiglione, F., D'Inca, R., Astegiano, M., [Fries](#), W., [Milla](#), M., ... & Di Sabatino, A. (2023). Prevalence, Pathogenesis and Management of Anemia in Inflammatory Bowel Disease: An IG-IBD Multicenter, Prospective, and Observational Study. *Inflamm Bowel Dis.*, *29*(1), 76–84. doi: 10.1093/ibd/izac054
40. Bernstein, C. N., Wajda, A., Svenson, L. W., [MacKenzie](#), A., [Koehoorn](#), M., [Jackson](#), M., ... [Blanchard](#), J. F. (2006). The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: A population-based study. *Am J Gastroenterol.*, *101*(7), 1559–68. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00603.x
41. Bewtra, M., & Johnson, F. R. (2013). Assessing patient preferences for treatment options and process of care in inflammatory bowel disease: a critical review of quantitative data. *Patient*, *6*(4), 241–55. doi: 10.1007/s40271-013-0031-2
42. Beyer-Berjot, L., Maggiori, L., Birnbaum, D., [Lefevre](#), J. H., [Berdah](#), S., & [Panis](#), Y. (2013). A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg.*, *258*(2), 275–82. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182813741
43. Bhavina, K., Radhika, J., & Pandian, S. S. (2014). VEGF and eNOS expression in umbilical cord from pregnancy complicated by hypertensive disorder with different severity. *BioMed Research International.*, *2014*, 982159. doi: 10.1155/2014/982159 41
44. Bian, Z., Shixia, C., & Duan, T. (2015). First-trimester maternal serum levels of sFLT1, PGF and ADMA predict preeclampsia. *PLoS One*, *10*, e0124684. doi: 10.1371/journal.pone.0124684 42
45. Blumenstein, I., Herrmann, E., Filmann, N., [Zosel](#), C., [Tacke](#), W., [Bock](#), H., ... & [Schröder](#), O. (2011). Female patients suffering from inflammatory bowel diseases are treated less frequently with immunosuppressive medication and

have a higher disease activity: a subgroup analysis of a large multi-centre, prospective, internet-based study. *J Crohns Colitis*, 5(3), 203–10. doi: 10.1016/j.crohns.2010.12.012

46. Body, C., & Christie, J. A. (2016). Gastrointestinal diseases in pregnancy: nausea, vomiting, hyperemesis gravidarum, gastroesophageal reflux disease, constipation, and diarrhea. *Gastroenterology Clinics*, 45(2), 267–283. doi: 10.1016/j.gtc.2016.02.005

47. Bourreille, A., Ignjatovic, A., Aabakken, L., [Loftus Jr](#), E. V., [Eliakim](#), R., [Pennazio](#), M., ... & [Van Gossum](#), A. (2009). Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy*, 41(7), 618–637. doi: 10.1055/s-0029-1214790

48. Boyd, H. A., Basit, S., Harpsøe, M. C., Wohlfahrt, J., Jess, T. (2015). Inflammatory Bowel Disease and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *PLoS One*, 10(6), e0129567. doi: 10.1371/journal.pone.0129567

49. Brant, S. R. (2013). Promises, delivery, and challenges of inflammatory bowel disease risk gene discovery. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 11(1), 22–26. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.001>

50. Bressler, B., Marshall, J. K., [Bernstein](#), C. N., [Bitton](#), A., [Jones](#), J., [Leontiadis](#), G. I., ... & [Feagan](#), B. (2015). Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*, 148(5), 1035–58.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.001

51. Burgmann, T., Clara, I., Graff, L., [Walker](#), J., [Lix](#), L., [Rawsthorne](#), P., ... & [Bernstein](#), C. N. (2006). The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis – how much is irritable bowel syndrome? *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 4(5), 614–20. doi: 10.1016/j.cgh.2006.03.003

52. Burisch, J., Jess, T., Martinato, M., & [Lakatos](#), P. L. (2013). The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*, 7(4), 322–37. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.010

53. Burton, G. J., & Jauniaux, E. (2018). Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstetr Gynecol.*, *218*, 745–61. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577
54. Carr, I., & Mayberry J. F. (1999). The effects of migration on ulcerative colitis: A three-year prospective study among Europeans and first- and second-generation South Asians in Leicester (1991-1994). *Am J Gastroenterol.*, *94*(10), 2918–22. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01438.x
55. Carroll, M. W., Kuenzig, M. E., Mack, D. R., [Otley, A. R.](#), [Griffiths, A. M.](#), [Kaplan, G. G.](#), ... & [Benchimol, E. I.](#) (2019). The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Children and Adolescents with IBD. *J Can Assoc Gastroenterol.*, *2*(1), 49–67. doi: [10.1093/jcag/gwy056](#)
56. Casanova, M. J., Chaparro, M., Domènech, E., [Barreiro-de Acosta, M.](#), [Bermejo, F.](#), [Iglesias, E.](#), ... & [Gisbert, J. P.](#) (2013). Safety of thiopurines and anti-TNF- $\alpha$  drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.*, *108*(3), 433–40. doi: 10.1038/ajg.2012.430
57. Cernackova, A., Mikova, L., Horvathova, L., Tillinger, A., & Mravec, B. (2019). Cachexia induced by Yoshida ascites hepatoma in Wistar rats is not associated with inflammatory response in the spleen or brain. *J Neuroimmunol.*, *337*, 577068. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.577068
58. Che, L., Li, Y., Song, R., Qin, C., Hao, W., Wang, B., ... & Xu, F. (2019). Anti-inflammatory and anti-apoptosis activity of taraxasterol in ulcerative colitis in vitro and in vivo. *Exp Ther Med.*, *18*, 1745–1751. DOI: 10.3892/etm.2019.7736
59. Christian, L. M., & Porter, K. (2014). Longitudinal changes in serum proinflammatory markers across pregnancy and postpartum: Effects of maternal body mass index. *Cytokine*, *70*(2), 134–140. doi: [10.1016/j.cyto.2014.06.018](#)
60. Cibor, D., Szczeklik, K., Koziół, K., Pocztar, H., Mach, T., & Owczarek, D. (2020). Serum concentration of selected biochemical markers of endothelial dysfunction and inflammation in patients with the varying activity of inflammatory bowel disease. *Pol Arch Intern Med.*, *130*(7-8), 598–606.

doi: 10.20452/pamw.15463

61. Cindrova-Davies, T., Fogarty, N. M. E., Jones, C. J. P., Kingdom, J., & Burton, G. J. (2018). Evidence of oxidative stress-induced senescence in mature, post-mature and pathological human placentas. *Placenta*, *68*, 15–22. doi: 10.1016/j.placenta.2018.06.307

62. Clavulanic acid. Description (Ukrainian). [Electronic resource]. Available from: [http://utis.in.ua/clavulanic-acid], last accessed Mar 23, 2021.

63. Coccia, M., Harrison, O. J., Schiering, C., Asquith, M. J., Becher, B., Powrie, F., & Maloy, K. J. (2012). IL-1 $\beta$  mediates chronic intestinal inflammation by promoting the accumulation of IL-17A secreting innate lymphoid cells and CD4(+) Th17 cells. *J Exp Med.*, *209*(9), 1595-609. doi: 10.1084/jem.20111453

64. Coppede, F., Stoccoro, A., Tannorella, P., & Migliore, L. (2019). Plasma Homocysteine and Polymorphisms of Genes Involved in Folate Metabolism Correlate with DNMT1 Gene Methylation Levels. *Metabolites*, *9*(12), E298. doi: 10.3390/metabo9120298

65. Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., & Cortot, A. (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol.*, *140*(6), 1785–1794. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055

66. Costa, M. A. (2016). The endocrine function of human placenta: an overview. *Reproductive Bio Medicine Online*, *32*, 14–43. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.10.005

67. Cury, D. B., & Moss, A. C. (2014). Treatment of Crohn's disease in pregnant women: drug and multidisciplinary approaches. *World J Gastroenterol.*, *20*(27), 8790–95. doi: [10.3748/wjg.v20.i27.8790](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.8790)

68. Dan, A., Boutros, M., Nedjar, H., [Kopylov, U.](#), [Afif, W.](#), [Khalil, M. A.](#), & [Rahme, E.](#) (2017). Cost of ulcerative colitis in Quebec, Canada: A retrospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis.*, *23*(8), 1262–71. doi: 10.1097/MIB.0000000000001147

69. de Lima, A., Zelinkova, Z., Mulders, A. G., & van der Woude, C. J. (2016). Preconception care reduces relapse of inflammatory bowel disease during

pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 14(9), 1285–92.e1.  
doi: 10.1016/j.cgh.2016.03.018

70. Dignass, A. U., Gasche, C., Bettenworth, D., Birgegård, G., Danese, S., Gisbert, J. P., ... & Vavricka, S. (2015). European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*, 9(3), 211–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009

71. Dignass, A., Lindsay, J.O., Sturm, A., Windsor, A., Colombel, J-F., Allez, M., ... & Assche, G. V. (2012). Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohn's Colitis*, 6(10), 991–1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002

72. Dolstra, Y., & Kori, M. (2023). Helicobacter pylori Found Incidentally During Upper Endoscopy Performed for Diagnosis of Common Pediatric Gastrointestinal Diseases. *Pediatr Infect Dis J.*, 42(10), 833–836. doi: 10.1097/INF.0000000000004012

73. Dong, C., Wu, G., Li, H., Qiao, Y., & Gao, S. (2020). Ampelopsin inhibits high glucose-induced extracellular matrix accumulation and oxidative stress in mesangial cells through activating the Nrf2/HO-1 pathway. *Phytother Res.*, 34(8), 2044–2052. DOI: 10.1002/ptr.6668

74. Fagerberg, U. L. (2003). Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 37, 468–472. doi: 10.1097/00005176-200310000-00013

75. Fellows, I., Freeman, J. G., & Holmes, G. K. T. (1990). Crohn's disease in the city of Derby, 1951–1985. *Gut*, 31, 1262–1265. DOI: <http://doi.org/10.1136/gut.31.11.1262>

76. Ferstl, F. S., Kitay, A. M., Trattnig, R. M., Alsaihati, A., & Geibel, J. P. (2016). Secretagogue-dependent and-independent transport of zinc hydration forms in rat parietal cells. *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology*, 468(11–12), 1877–1883. doi: 10.1007/s00424-016-1889-3

77. Figueiredo, A. A., Sales, T. M. A. L., Nicolau, L. A. D., Nunes, A. A.



A., Costa-Filho, H. B., Moreira, R. L.R., ... & Souza, M. H. L. P. (2020). Laryngeal Mucosa Alterations in Mice Model of Gastroesophageal Reflux: Effects of Topical Protection. *Laryngoscope*, *130*(12), 889-895. DOI: 10.1002/Lary.28597

78. Flanagan, E., Gibson, P., Ross, A., Rosella, O., & Bell, S. J. (2019). Stability of serum concentrations of infliximab and adalimumab across pregnancy in IBD. *J Crohn's Colitis*, *3*(1), 449–50.

79. Flores, A., Burstein, E., Cipher, D. J., & Feagins, L. A. (2015). Obesity in Inflammatory Bowel Disease: A Marker of Less Severe Disease. *Dig Dis Sci.*, *60*(8), 2436–2445. doi: 10.1007/s10620-015-3629-5

80. Frasier, C. R., Moukdar, F., Patel, H. D., Sloan, R. C., Stewart, L. M., Alleman, R. J., ... & Brown, D. A. (2013). Redoxdependent increases in glutathione reductase and exercise preconditioning: role of NADPH oxidase and mitochondria. *Cardiovasc Res.*, *98*, 47–55. DOI: 10.1093/cvr/cvt009

81. Fritsch, J., Garces, L., Quintero, M. A., Pignac-Kobinger, J., Santander, A. M., Fernández, I., ... & Abreu, M. T. (2021). Low-Fat, High-Fiber Diet Reduces Markers of Inflammation and Dysbiosis and Improves Quality of Life in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, *19*(6), 1189–1199.e30. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.026

82. Gaccioli, F., & Lager, S. (2016). Placental nutrient transport and intrauterine growth restriction. *Front Physiol.*, *7*, 40. doi: 10.3389/fphys.2016.00040

83. Gallinger, Z. R., & Nguyen, G. C. (2013). Presence of phthalates in gastrointestinal medications: is there a hidden danger? *World J Gastroenterol* *19*(41), 7042–7. doi: [10.3748/wjg.v19.i41.7042](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i41.7042)

84. Gallinger, Z. R., Rumman, A., & Nguyen, G. C. (2016). Perceptions and attitudes towards medication adherence during pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, *10*(8), 892–97. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw052

85. Ganzevoort, W., Mensing van Charante, N., Thilaganathan, B., Prefumo, F., Arabin, B., Bilardo, C. M., ... & [Wolf](#), H. (2017). How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery below 32 weeks: a post-hoc sensitivity analysis of the TRUFFLE-study. *Ultrasound Obstet Gynecol.*,

49(6), 769–777. doi: 10.1002/uog.17433 14.

86. Gao, X. J., Li, T., Wei, B., Yan, Z. X., Yan, R. (2017). Regulatory mechanisms of gut microbiota on intestinal CYP3A and P-glycoprotein in rats with dextran sulfate sodium-induced colitis. *Yao Xue Xue Bao*, 52(1), 34–43. PMID: 29911375

87. Gawish, R. A., Fahmy, H. A., Abd El Fattah, A. I., & Nada, A. S. (2020). The potential effect of methylseleninic acid (MSA) against  $\gamma$ -irradiation induced testicular damage in rats: Impact on JAK/STAT pathway. *Arch Biochem Biophys.*, 679, 108205. DOI: 10.1016/j.abb.2019.108205

88. Gibson, T. B., Ng, E., Ozminkowski, R. J., [Wang, S.](#), [Burton, W. N.](#), [Goetzl, R. Z.](#), & [Maclean, R.](#) (2008). The direct and indirect cost burden of Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Occup Environ Med.*, 50(11), 1261–72. doi: 10.1097/JOM.0b013e318181b8ca

89. Gioxari, A., Amerikanou, C., Papada, E., Zioga, E., Georgoulis, A. D., Bamias, G., & Kaliora, A. C. (2020). Serum Vitamins D, B9 and B12 in Greek Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*, 12(12), 3734. doi: 10.3390/nu12123734

90. Gisbert, J. P., & Chaparro, M. (2013). Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.*, 108(9), 1426–38. doi: 10.1038/ajg.2013.171

91. Gravina, A. G., Dallio, M., Masarone, M., Rosato, V., Aglitti, A., Persico, M., ... & Federico, A. (2018). Vascular Endothelial Dysfunction in Inflammatory Bowel Diseases: Pharmacological and Nonpharmacological Targets. *Oxid Med Cell Longev.*, 2018, 2568569. doi: 10.1155/2018/2568569

92. Green, C., [Elliott, L.](#), [Beaudoin, C.](#), & [Bernstein, C. N.](#) (2006). A population-based ecologic study of inflammatory bowel disease: searching for etiologic clues. *Am. J. Epidemiol.*, 164(7), 615–23. DOI: <http://doi.org/10.1093/aje/kwj260>

93. Guo, X., Liu, C., & Huang, Y. (2022). Efficacy and Safety of Vitamin D Adjuvant Therapy for Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Comput Math*



*Methods Med.*, 2022, 6836942. doi: 10.1155/2022/6836942

94. Hagelund, L. M., Elkjær Stallknecht, S., & Jensen, H. H. (2020). Quality of life and patient preferences among Danish patients with ulcerative colitis – results from a survey study. *Current Medical Research and Opinion*, 36(5), 771–9. doi: 10.1080/03007995.2020.1716704

95. Hasan, R., Lindarto, D., Siregar, G. A., & Mukhtar, Z. (2020). The effect of bay leaf extract *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp. on C-reactive protein (CRP) and myeloperoxidase (MPO) level in the heart of rat model of myocardial infarction. *Med Glas (Zenica)*, 17(1), 41–45. DOI: 10.17392/1068-20

96. Hossein-Javaheri, N., Youssef, M., Jeyakumar, Y., Huang, V., & Tandon, P. (2023). The Management of Inflammatory Bowel Disease during Reproductive Years: An Updated Narrative Review. *Reproductive Medicine*, 4(3), 180–197. <https://doi.org/10.3390/reprodmed4030017>

97. Huang, H., Wang, H., & He, M. (2016). Early oral feeding compared with delayed oral feeding after cesarean section: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 29(3), 423–9. doi: 10.3109/14767058.2014.1002765

98. Huang, V., Goodman, K., [Dieleman](#), L. A., & Kroeker, K. I. (2013). Physician knowledge of reproductive issues in inflammatory bowel disease is highly variable. *Journal of Crohn's and Colitis*, 7(1), 173–174. DOI:[10.1016/S1873-9946\(13\)60430-4](https://doi.org/10.1016/S1873-9946(13)60430-4)

99. Huang, V., Leung, Y., Nguyen, G. C., & Seow, C. H. (2016). Management of inflammatory bowel disease in pregnancy: a practical approach to new guidelines. *Can J Gastroenterol Hepatol.*, 2016, 9513742. doi: 10.1155/2016/9513742

100. Hviid, A., & Mølgaard-Nielsen, D. (2011). Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ*, 183(7), 796–804. doi: 10.1503/cmaj.101063

101. Jarosz-Griffiths, H. H., Scambler, T., Wong, C. H., Lara-Reyna, S., Holbrook, J., Martinon, F., ... & Peckham, D. (2020). Different CFTR modulator combinations downregulate inflammation differently in cystic fibrosis. *Elife*, 9,

e54556. DOI: 10.7554/eLife.54556

102. Jharap, B., de Boer, N.K., Stokkers, P., Hommes, D. W., Oldenburg, B., & Dijkstra, G. (2014). Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, *63*(3), 451–7.

103. Julsgaard, M., Nørgaard, M., Hvas, C. L., [Buck](#), D., & [Christensen](#), L. A. (2011). Self-reported adherence to medical treatment prior to and during pregnancy among women with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.*, *17*(7), 1573–80. doi: 10.1002/ibd.21522

104. Jung, T. Y., Lee, A. Y., Song, J. H., Lee, M. Y., Lim, J. O., Lee, S. J., ... & Kim, J. S. (2020). *Scrophularia koraiensis* Nakai Attenuates Allergic Airway Inflammation via Suppression of NF- $\kappa$ B and Enhancement of Nrf2/HO-1 Signaling. *Antioxidants (Basel)*, *9*(2), 99. DOI: 10.3390/antiox9020099

105. Jürgens, M., Brand, S., Filik, L., & [Hübener](#), C. M. (2010). Safety of adalimumab in Crohn's disease during pregnancy: case report and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis.*, *16*(10), 1634–6. DOI: [10.1002/ibd.21198](#)

106. Juyal, G., Amre, D., Midha, V., [Sood](#), A., [Seidman](#), E., & [Thelma](#), B. K. (2007). Evidence of allelic heterogeneity for associations between the NOD2/CARD15 gene and ulcerative colitis among North Indians. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, *26*(10), 1325–1332. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03524.x

107. Kabel, A. M., Estfanous, R. S., & Alrobaian, M. M. (2020). Targeting oxidative stress, proinflammatory cytokines, apoptosis and toll like receptor 4 by empagliflozin to ameliorate bleomycin-induced lung fibrosis. *Respir Physiol Neurobiol.*, *273*, 103316. DOI: 10.1016/j.resp.2019.103316

108. Kammerlander, H., Nielsen, J., Kjeldsen, J., [Knudsen](#), T., [Friedman](#), S., & [Nørgård](#), B. (2017). The effect of disease activity on birth outcomes in a nationwide cohort of women with moderate to severe inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.*, *23*(6), 1011–8. doi: 10.1097/MIB.0000000000001102

109. Kammerlander, H., Nielsen, J., Kjeldsen, J., [Knudsen](#), T., [Gradel](#), K. O., [Friedman](#), S., & [Nørgård](#), B. M. (2018). Fecal calprotectin during pregnancy in

women with moderate-severe inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.*, 24(4), 839–48. doi: 10.1093/ibd/izz055

110. Kanis, S. L., de Lima-Karagiannis, A., van der Ent, C., [Rizopoulos](#), D., & [van der Woude](#), C. J. (2018). Anti-TNF levels in cord blood at birth are associated with anti-TNF type. *J Crohn's Colitis*, 12(8), 939–47. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy058

111. Kaplan, G. G., & Ng, S. C. (2017). Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 152(2), 313–32.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.020

112. Kaplan, G.G., Bernstein, C.N., Coward, S., [Bitton](#), A., [Murthy](#), S. K., [Nguyen](#), G. C., ... & [Benchimol](#), E. I. (2019). The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: Epidemiology. *J Can Assoc Gastroenterol.*, 2(1), 6–16. doi: [10.1093/jcag/gwy054](#)

113. Kawalec, P., & Malinowski, K. P. (2015). Indirect health costs in ulcerative colitis and Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.*, 15(2), 253–66. doi: 10.1586/14737167.2015.1011130

114. Khan, A. M., Khan, A. U., Ali, H., Islam, S. U., Seo, E. K., & Khan, S. (2020). Continentialic acid exhibited nephroprotective activity against the LPS and E. coli-induced kidney injury through inhibition of the oxidative stress and inflammation. *Int Immunopharmacol.*, 80, 106209. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106209

115. Kim, E. S., Tarassishin, L., Eisele, C., Barre, A., et al. (2021). Mount Sinai Road to Prevention Study Group. Longitudinal Changes in Fecal Calprotectin Levels Among Pregnant Women With and Without Inflammatory Bowel Disease and Their Babies. *Gastroenterology*, 160(4), 1118–1130.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.050

116. Kim, H. J., Joe, H. I., Zhang, Z., Woo Lee, S., Lee, K. Y., Kook, Y. B., & An, H. J. (2020). Anti-inflammatory effect of *Acalypha australis* L. via suppression of NF-κB signaling in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages and LPS-induced septic mice. *Mol Immunol.*, 119, 123–131 DOI:

10.1016/j.molimm.2020.01.010

117. Kim, J. H., Oh, C. M., & Yoo, J. H. (2023). Obesity and novel management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.*, 29(12), 1779–1794. doi: 10.3748/wjg.v29.i12.1779

118. Kim, S. H., Hyun, S. H., & Choung, S. Y. (2006). Antioxidative effects of Cinnamomi cassiae and Rhodiola rosea extracts in liver of diabetic mice. *Biofactors*, 26, 209–219. DOI: 10.1002/biof.5520260306

119. Kim, S. M., Vetrivel, P., Kim, H. H., Ha, S. E., Saralamma, V. V. G., & Kim, G. S. (2020). Artemisia iwayomogi (Dowijigi) inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264.7 macrophages by suppressing the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Exp Ther Med.*, 19(3), 2161–2170 DOI: 10.3892/etm.2020.8472

120. Kobayashi, T., Siegmund, B., Le Berre, C., Wei, S. C., Ferrante, M., Shen, B., ... & [Hibi](#), T. (2020). Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers.*, 6(1), 74. doi: 10.1038/s41572-020-0205-x

121. Kocaman, O., Sahin, T., Aygun, C., Senturk, O., & Hulagu, S. (2006). Endothelial dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.*, 12(3), 166-71. doi: 10.1097/01.MIB.0000217764.88980.74

122. Konkov, D. (2017). The expression of sPECAM-1 and sVCAM-1 in the genesis of gestational endotheliopathy. In *The abstract book of the 17th World Congress of the Academy of Human Reproduction*. (Rome, Italy). Available from: <http://hr2017.humanreacademy.org/abstractbook/pdf/abs5679.pdf>

123. Konkov, D. G., Zaporozhan, V. M., & Grinevich, V. N. (2014). Abnormal spiral artery remodelling in the decidual segment during gestational endotheliopathy. In *Proceedings of the 3rd European Conference on Biology and Medical Sciences. «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH*. (p. 76-81). Vienna.

124. Konkov, D., Borzenko, I., & Adamchuk, N. (2020). The analysis of the antioxidant system in patients with placental dysfunction. In *The proceedings of the 27th biannual European Congress of Obstetrics and Gynaecology EBCOG*, (Bergen, 14-16 of May 2020). Bergen (Norway), ID 26468.

125. Korzeniewski, S. J., Romero, R., Chaiworapongsa, T., Chaemsaitong, P., Kim, C. J., Kim, Y. M., ... & [Yeo](#), L. (2016). Maternal plasma angiogenic index-1 (placental growth factor/soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) is a biomarker for the burden of placental lesions consistent with uteroplacental underperfusion: a longitudinal case-cohort study. *Am J Obstet Gynecol.*, *214*(5), 629.e1–629.e17. doi: 10.1080/14767058.2017.1286319
126. Kostoff, R. N., Briggs, M. B., & Shores, D. R. (2020). Treatment repurposing for inflammatory bowel disease using literature-related discovery and innovation. *World J Gastroenterol.*, *26*(33), 4889–4899. doi: 10.3748/wjg.v26.i33.4889
127. Krzystek-Korpacka, M., Kempniński, R., Bromke, M., & Neubauer, K. (2020). Biochemical Biomarkers of Mucosal Healing for Inflammatory Bowel Disease in Adults. *Diagnostics (Basel)*, *10*(6), 367. doi: 10.3390/diagnostics10060367
128. Kurt, B., Ozleyen, A., Antika, G., Yilmaz, Y. B., & Tumer, T. B. (2020). Multitarget Profiling of a Strigolactone Analogue for Early Events of Alzheimer's Disease: In Vitro Therapeutic Activities against Neuroinflammation. *ACS Chem Neurosci.*, *11*, 501–507. DOI: 10.1021/acschemneuro.9b00694]
129. Labarrere, C. A., Dicarolo, H. L., Bammerlin, E., Hardin, J. W., Kim, Y. M., Chaemsaitong, P., ... & [Romero](#), R. (2017). Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta. *Am J Obstet Gynecol.*, *216*(3), 287.e1–287.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.029
130. Lahat, A., Falach-Malik, A., Haj, O., Shatz, Z., & Ben-Horin, S. (2020). Change in bowel habits during menstruation: are IBD patients different? *Therap Adv Gastroenterol.*, *13*, 1756284820929806. doi: 10.1177/1756284820929806
131. Lakatos, P. L., Szamosi, T., & Lakatos, L. (2007). Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol.*, *13*(46), 6134–9. doi: 10.3748/wjg.v13.i46.6134
132. Lee, F. I., & Nguyen-Van-Tarn, J. S. (1994). Prospective study of

incidence of Crohn's disease in northwest England: no increase since the late 1970's. *J. Clin. Pathol.*, 47, 27-31.

133. Lee, W., Kim, J., Park, E. K., & Bae, J. S. (2020). Maslinic Acid Ameliorates Inflammation via the Downregulation of NF- $\kappa$ B and STAT-1. *Antioxidants (Basel)*, 9(2), 106. DOI: 10.3390/antiox9020106

134. Levytska, K., Higgins, M., Keating, S., Melamed, N., Walker, M., Sebire, N. J., ... & Kingdom, J. C. P. (2017). Placental pathology in relation to uterine artery doppler findings in pregnancies with severe intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery Doppler changes. *Am J Perinatol.*, 34(5), 451e7. doi: 10.1055/s-0036-1592347

135. Li, H., Shen, L., Lv, T., Wang, R., Zhang, N., Peng, H., & Diao, W. (2019). Salidroside attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice via SIRT1/FoxO signaling pathway. *Eur J Pharmacol.*, 861, 172591. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172591

136. Li, L., Chen, J., Lin, L., Pan, G., Zhang, S., Chen, H., ... & You, Z. (2020). Quzhou Fructus Aurantii Extract suppresses inflammation via regulation of MAPK, NF- $\kappa$ B, and AMPK signaling pathway. *Sci Rep.*, 10, 1593. DOI: 10.1038/s41598-020-58566-7

137. Li, W., Zhang, X., Chen, R., Li, Y., Miao, J., Liu, G., ... & Cao, Y. (2020). HPLC fingerprint analysis of Phyllanthus emblica ethanol extract and their antioxidant and anti-inflammatory properties. *J Ethnopharmacol.*, 254, 112740. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112740

138. Lichtenstein, G. R., Feagan, B. G., Cohen, R. D., Salzberg, B. A., Diamond, R. H., Price, S., ... & [Sandborn](#), W. J. (2012). Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREATM registry. *Am J Gastroenterol.*, 107(9), 1409–22. doi: 10.1038/ajg.2012.218

139. Lin, K., Martin, C., Dassopoulos, T., Degli Esposti, S. D., Wolf, D. C., Beaulieu, D. B., & Mahadevan, U. (2014). Pregnancy outcomes amongst mothers with inflammatory bowel disease exposed to systemic corticosteroids: results of the



PIANO registry. *Gastroenterology*, 146(5), 146. DOI:[10.1053/j.gastro.2014.10.002](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.002)

140. Lin, Y., Zheng, X., Chen, J., Luo, D., Xie, J., Su, Z., ... & Sun, Z. (2019). Protective Effect of *Bruguiera gymnorrhiza* (L.) Lam. Fruit on Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice: Role of Keap1/Nrf2 Pathway and Gut Microbiota. *Front Pharmacol.*, 10, 1602. DOI: 10.3389/fphar.2019.01602

141. Linghu, K. G., Ma, Q. S., Zhao, G. D., Xiong, W., Lin, L., Zhang, Q. W., ... & Yu, H. (2020). Leocarpinolide B attenuates LPS-induced inflammation on RAW264.7 macrophages by mediating NF- $\kappa$ B and Nrf2 pathways. *Eur J Pharmacol.*, 868, 172854. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172854

142. Lins, L., & Carvalho, F. M. (2016). SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE open medicine*, 4, 2050312116671725. doi: 10.1177/2050312116671725

143. Lishchinskaya, A. A., Knyazev, O. V., Kagramanova, A. V., Dudina, G. A., Sabelnikova, E. A., Li, I. A., ... & Parfenov, A. I. (2022). Frequency and risk factors for thromboembolic complications in patients with inflammatory bowel diseases. *Ter Arkh.*, 94(2), 172–179. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201367

144. Liu, J., Cai, J., Fan, P., Zhang, N., & Cao, Y. (2019). The Abilities of Salidroside on Ameliorating Inflammation, Skewing the Imbalanced Nucleotide Oligomerization Domain-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3/Autophagy, and Maintaining Intestinal Barrier Are Profitable in Colitis. *Front Pharmacol.*, 10, 1385. DOI: 10.3389/fphar.2019.01385

145. Liu, X. C., Wu, C. Z., Hu, X. F., Wang, T. L., Jin, X. P., Ke, S. F., ... & Wu, G. (2020). Gastrodin Attenuates Neuronal Apoptosis and Neurological Deficits after Experimental Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, 29, 104483. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104483

146. Liu, Z., Jiao, Y., Lu, H., Shu, X., & Chen, Q. (2020). Chemical characterization, antioxidant properties and anticancer activity of exopolysaccharides from *Floccularia luteovirens*. *Carbohydr Polym.*, 229, 115432. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.115432

147. Longobardi, T., Jacobs, P., Wu, L., & [Bernstein](#), C. N. (2003). Work

losses related to inflammatory bowel disease in Canada: Results from a National Population Health Survey. *Am J Gastroenterol.*, 98(4), 844–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07378.x

148. Lu, Y., Chen, J., He, X., Xu, S., Chen, Y. E., Gao, J., & Hou, S. (2021). Combined Administration of Vitamin D<sub>3</sub> and Geniposide Is Less Effective than Single Use of Vitamin D<sub>3</sub> or Geniposide in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Front Pharmacol.*, 12, 714065. doi: 10.3389/fphar.2021.714065

149. Ma, R., Meng, R., Zhang, X., Sun, Z., & Lei, Y. (2020). Correlation between fecal calprotectin, ulcerative colitis endoscopic index of severity and clinical outcome in patients with acute severe colitis. *Exp Ther Med.*, 20(2), 1498–1504. doi: 10.3892/etm.2020.8861

150. Ma, W. Q., Cheng, H. Z., Zhao, D. H., Yang, J., Wang, S. B., Wu, H. Z., ... & Liu, G. J. (2020). Effects of dietary Enteromorpha powder supplementation on productive performance, egg quality, and antioxidant performance during the late laying period in Zi geese. *Poult Sci.*, 99, 1062–1068. DOI: 10.1016/j.psj.2019.10.003

151. Magro, F., Araujo, F., Pereira, P., Meireles, E., Diniz-Ribeiro, M., & Velosom, F. T. (2004). Soluble selectins, sICAM, sVCAM, and angiogenic proteins in different activity groups of patients with inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 49(7/8), 1265–1274. doi: 10.1023/B:DDAS.0000037822.55717.31

152. Mahadevan, U., Martin, C., Sandler, R., [Kane, S. V.](#), [Dubinsky, M.](#), & [Lewis, J. D.](#) (2012). PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology*, 142(5), 142.

153. Mahadevan, U., McConnell, R. A., & Chambers, C. D. (2017). Drug safety and risk of adverse outcomes for pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 152(2), 451–62.e2

154. Mahadevan, U., Robinson, C., Bernasko, N., [Boland, B.](#), [Chambers, C.](#), [Dubinsky, M.](#), ... & [Jain, R.](#) (2019). Inflammatory bowel disease in pregnancy



clinical care pathway: a report from the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Inflamm Bowel Dis.*, 25(4), 627–41. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.022

155. Mahadevan, U., Vermeire, S., Lasch, K., Abhyankar, B., Bhayat, F., Blake, A., & Dubinsky, M. (2017). Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.*, 45(7), 941–50. <https://doi.org/10.1111/apt.13960>

156. Mahadevan, U., Vermeire, S., Wolf, D., Förger, F., Cush, J. J., Golembesky, A., ... & Clowse, M. (2015). Pregnancy outcomes after exposure to certolizumab pegol: updated results from safety surveillance. *Gastroenterology*, 148(4), 148. DOI: 10.1016/s0016-5085(15)32908-5

157. Malinauskiene, V., Zuzo, A., Liakina, V., Kazenaite, E., & Stundiene, I. (2023). Menstrual cycle abnormalities in women with inflammatory bowel disease and effects of biological therapy on gynecological pathology. *World J Clin Cases*, 11(21), 4989–4995. doi: 10.12998/wjcc.v11.i21.4989

158. Matro, R., Martin, C. F., Wolf, D., [Shah](#), S. A., & [Mahadevan](#), U. (2018). Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development. *Gastroenterology*, 155(3), 696–704. doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.040

159. Matro, R., Martin, C., Wolf, D., Shah, S. A., University, B., & Mahadevan, U. (2015). Detection of biologic agents in breast milk and implication for infection, growth and development in infants born to women with inflammatory bowel disease: results from the PIANO registry. *Gastroenterology*, 148(4), 148. DOI:[10.1016/S0016-5085\(15\)30482-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(15)30482-0)

160. McConnell, R. A., & Mahadevan, U. (2016). Pregnancy and the patient with inflammatory bowel disease: fertility, treatment, delivery, and complications. *Gastroenterol Clin North Am.*, 45(2), 285–301. doi: 10.1016/j.gtc.2016.02.006

161. Mifsud, W., & Sebire, N. J. (2014). Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.*, 36, 117e28.

doi: 10.1159/000359969

162. Miller, S. L., Huppi, P. S., & Mallard, C. (2016). The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol (Lond)*, *594*, 807e23. doi: 10.1113/JP271402

163. Miranda, J., Rodriguez-Lopez, M., Triunfo, S., Sairanen, M., Kouru, H., Parra-Saavedra, M., ... & [Gratacós](#), E. (2017). Prediction of fetal growth restriction using estimated fetal weight vs a combined screening model in the third trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, *50*(5), 603–11. doi: 10.1002/uog.17393

164. Moens, A., van Hove, K., Humblet, E., [Rahier](#), J-F., [Bossuyt](#), P., [Dewit](#), S., ... & [Ferrante](#), M. (2019). Outcome of pregnancies in female patients with inflammatory bowel diseases treated with vedolizumab. *J Crohns Colitis*, *13*(1), 12–8. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy142

165. Molodecky, N. A., Soon, I. S., Rabi, D. M., [Ghali](#), W. A., [Ferris](#), M., [Chernoff](#), G., ... & [Kaplan](#), G. G. (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterol.*, *142*(1), 46–54. DOI: <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>

166. Mor, G., Aldo, P., & Alvero, A. B. (2017). The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat. Rev. Immunol.*, *17*, 469–482.

167. Mudter, J., & Neurath, M. F. (2007). Il-6 signaling in inflammatory bowel disease: pathophysiological role and clinical relevance. *Inflamm Bowel Dis.*, *13*(8), 1016-23. doi: 10.1002/ibd.20148

168. Muresan, D., Rotar, I. C., & Stamatian, F. (2016). The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onsetintrauterine growth restriction. Review of the literature. *Med Ultrason.*, *18*(1), 103–9. doi: 10.11152/mu.2013.2066.181

169. Narula, N., Al-Dabbagh, R., Dhillon, A., [Sands](#), B. E., & [Marshall](#), J. K. (2014). Anti-TNF $\alpha$  therapies are safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.*, *20*(10), 1862–9. doi: 10.1097/MIB.0000000000000092

170. Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., [Underwood](#), F. E., [Tang](#), W.,

[Benchimol](#), E. I., ... & [Kaplan](#), G. G. (2018). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, *390*(10114), 2769–78. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0

171. Nguyen, G.C., Seow, C.H., Maxwell, C., [Maxwell](#), C., [Huang](#), V., [Leung](#), Y., [Jones](#), J., ... & [van der Woude](#), C. J. (2016). The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*, *150*(3), 734–57.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.12.003

172. Nguyen, S., Castellanos, K. A., Abraham, A., & Ferrini, M. G. Reduction of oxidative stress markers in the corpora cavernosa and media of penile dorsal artery in middle-aged rats treated with COMP-4. *Int J Impot Res.*, *33*(1), 67–74. DOI: 10.1038/s41443-020-0233-9

173. Nielsen, O. H., Loftus, E. V. Jr, & Jess, T. (2013). Safety of TNF- $\alpha$  inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med.*, *11*(1), 174. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-174>

174. Nielsen, O. H., Maxwell, C., & Hendel, J. (2014). IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, *11*(2), 116–27. doi: 10.1038/nrgastro.2013.135

175. O’Toole, A., Nwanne, O., & Tomlinson, T. (2015). Inflammatory Bowel Disease Increases Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: A Meta-Analysis. *Dig. Dis. Sci.*, *60*(9), 2750–2761. doi: 10.1007/s10620-015-3677-x

176. O’Callaghan, K. M., & Kiely, M. (2018). Systematic Review of Vitamin D and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Nutrients*, *10*(3), 294. doi: 10.3390/nu10030294

177. Ohno, O., Terasaki, T., Sano, T., Hitomi, Y., Miyamoto, J., & Matsuno, K. (2020). Inhibitory effects of bisoekeaniamide A against lipopolysaccharide-induced signal transduction. *Bioorg Med Chem Lett*, *30*, 127069. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127069

178. Pabby, V., Oza, S. S., Dodge, L. E., [Hacker](#), M. R., [Moragianni](#), V. A., [Correia](#), K., ... & [Friedman](#), S. (2015). In vitro fertilization is successful in women

with ulcerative colitis and ileal pouch anal anastomosis. *Am J Gastroenterol.*, *110*(6), 792–7. doi: 10.1038/ajg.2014.400

179. Palomba, S., Sereni, G., Falbo, A., [Beltrami](#), M., [Lombardini](#), S., [Boni](#), M. C., ... & [La Sala](#), G. B. (2014). Inflammatory bowel diseases and human reproduction: a comprehensive evidence-based review. *World J Gastroenterol.*, *20*(23), 7123–36. doi: [10.3748/wjg.v20.i23.7123](#)

180. Panés, J., Vermeire, S., Lindsay, J. O., Sands, B. E., Su, C., Friedman, G., ... & Rubin, D. T. (2018). Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Health-Related Quality of Life in Phase 3 Randomised Controlled Induction and Maintenance Studies. *J Crohns Colitis*, *12*(2), 145–156. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx133

181. Park, S. J., Kim, W. H., & Cheon, J. H. (2014). Clinical characteristics and treatment of inflammatory bowel disease: An comparison of Eastern and Western perspectives. *World J Gastroenterol.*, *20*(33), 11525–37. doi: [10.3748/wjg.v20.i33.11525](#)

182. Pereira-Santos, M., Costa, P. R., Assis, A. M., Santos, C. A. S. T., & Santos, D. B. (2015). Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, *16*(4), 341–349. doi: 10.1111/obr.12239

183. Piao, T., Ma, Z., Li, X., & Liu, J. (2015). Taraxasterol inhibits IL-1 $\beta$ -induced inflammatory response in human osteoarthritic chondrocytes. *Eur J Pharmacol.*, *756*, 38–42. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.03.012

184. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. (2012). Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* *98*(2), 302–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.032

185. Probert, C. S., Jayanthi, V., Pinder, D., [Wicks](#), A. C., & [Mayberry](#), J. F. (1992). Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire. *Gut*, *33*(5), 687–93. doi: 10.1136/gut.33.5.687

186. Ptacek, I., Brownbill, P., Sibley, C. P., & Heazell, A. E. P. (2014). Placental Phenotype of Stillbirths with Fetal Growth Restriction Is More Severe Than

in Live Births with Fetal Growth Restriction. *Reproductive sciences*, 21, 250a.

187. Qu, Z., Chen, Y., Luo, Z. H., Shen, X. L., & Hu, Y. J. (2020). 7-methoxyflavanone alleviates neuroinflammation in lipopolysaccharide-stimulated microglial cells by inhibiting TLR4/MyD88/MAPK signalling and activating the Nrf2/NQO-1 pathway. *J Pharm Pharmacol.*, 72, 385–395. DOI: 10.1111/jphp.13219

188. Rabinovich, A., Tsemach, T., Novack, L., Mazor, M., Rafaeli-Yehudai, T., Staretz-Chacham, O., ... & Erez, O. (2017). Late preterm and early term: when to induce a growth restricted fetus? A population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 22, 1e7. doi: 10.1080/14767058.2017.1302423

189. Rahsepar, M., Mahjoub, S., Esmailzadeh, S., Kanafchian, M., & Ghasemi, M. (2017). Evaluation of vitamin D status and its correlation with oxidative stress markers in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Reprod BioMed.*, 15(6), 345–350. PMID: 29202122

190. Rajaratnam, S. G., Eglinton, T. W., Hider, P., & Fearnhead, N. S. (2011). Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis.*, 26(11), 1365–74. doi: 10.1007/s00384-011-1274-9

191. Reid, G., Kumar, H., Khan, A. I., [Rautava, S.](#), [Tobin, J.](#), & [Salminen, S.](#) (2016). The case in favour of probiotics before, during and after pregnancy: insights from the first 1,500 days. *Benef Microbes*, 7(3), 353–62. doi: 10.3920/BM2015.0140

192. Ren, Y. S., Li, H. H., Yao, J. C., Tan, Y. J., Pan, L. H., Peng, T., ... & Li J. (2020). Application quantitative proteomics approach to identify differentially expressed proteins associated with cardiac protection mediated by cycloastragenol in acute myocardial infarction rats. *J Proteomics*, 222, 103691. DOI: 10.1016/j.jprot.2020.103691

193. Restellini, S., Biedermann, L., Hruz, P., [Mottet, C.](#), [Moens, A.](#), [Ferrante, M.](#), & [Schoepfer, A. M.](#) (2020). Update on the management of inflammatory bowel disease during pregnancy and breastfeeding. *Digestion*, 101(1),

27–42. doi: 10.1159/000502886

194. Rodríguez-Lago, I., Zabana, Y., & Acosta, M. B. (2020). Diagnosis and natural history of preclinical and early inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.*, *33*(5), 443–452. doi: 10.20524/aog.2020.0508

195. Rosiou, K., & Selinger, C. P. (2023). Obstetric Considerations in Pregnant Women with Crohn's Disease. *J. Clin. Med.*, *12*(2), 684. doi: 10.3390/jcm12020684

196. Rubin, D. T., Ananthakrishnan, A. N., Siegel, C. A., [Sauer](#), B. G., & [Long](#), M. D. (2019). ACG Clinical Guideline: Ulcerativ Colitisin Adults. *The American Journal of Gastroenterology*, *114*(3), 384–413. doi: 10.14309/ajg.0000000000000152

197. Saha, S., Zhao, Y. Q., Shah, S. A., Esposti, S. D., Lidofsky S, Salih S, ... & Sands BE. (2014). Menstrual cycle changes in women with inflammatory bowel disease: a study from the ocean state Crohn's and colitis area registry. *Inflamm Bowel Dis.*, *20*(3), 534–540. doi: 10.1097/01.MIB.0000441347.94451.cf

198. Saijo, Y., Sata, F., Yamada, H., Konodo, T., Kato, E. H., Kataoka, S., ... & Kishi, R. (2004). Interleukin-4 gene polymorphism is not involved in the risk of recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod. Immunol.*, *52*(2), 143–146. doi: 10.1111/j.1600- 0897.2004.00193.x

199. Salgado, V. C. L., Luiz, R. R., Boéchat, N. L. F., [Leão](#), I. S., [do Carmo Schorr](#), B., [Parente](#), J. M. L. ... & [Zaltman](#), C. (2020). Risk factors associated with inflammatory bowel disease: A multicenter case-control study in Brazil. *World J Gastroenterol.*, *26*(25), 3611–24. doi: [10.3748/wjg.v26.i25.3611](https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i25.3611)

200. Schmidinger, M. (2013). Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. *EJC Suppl.*, *11*(2), 172–91. doi: 10.1016/j.ejcsup.2013.07.016

201. Schulze, H., Esters, P., & Dignass, A. (2014). Review article: the management of Crohn's disease and ulcerative colitis during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther.*, *40*(9), 991–1008. DOI: 10.1111/apt.12949

202. Scotti, G. B., Afferri, M. T., De Carolis, A., Vaiarello, V., Fassino, V.,



Ferrone, F., ... & Vernia, P. (2019). Factors affecting vitamin D deficiency in active inflammatory bowel diseases. *Dig. Liver Dis.*, *51*(5), 657–662. doi: 10.1016/j.dld.2018.11.036

203. Segal, J. P., LeBlanc, J. F., & Hart, A. L. (2021). Ulcerative colitis: an update. *Clin Med (Lond)*, *21*(2), 135–139. doi: 10.7861/clinmed.2021-0080

204. Seirafi, M., de Vroey, B., Amiot, A., [Seksik, P.](#), [Roblin, X.](#), [Allez, M.](#), ... & [Bouhnik, Y.](#) (2014). Factors associated with pregnancy outcome in anti-TNF treated women with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.*, *40*(4), 363–73. doi: 10.1111/apt.12833

205. Selinger, C. P., Leong, R. W., & Lal, S. (2012). Pregnancy related issues in inflammatory bowel disease: evidence base and patients' perspective. *World J Gastroenterol.*, *18*(21), 2600–8. DOI: 10.3748/wjg.v18.i21.2600

206. Selinger, C.P., Eaden, J., Selby, W., [Jones, D. B.](#), [Katelaris, P.](#), [Chapman, Gr.](#), ... & Lal, S. (2013). Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis*, *7*(6), 206–13. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.010

207. Selvaratnam, S., Gullino, S., Shim, L., [Lee, E.](#), [Lee, A.](#), [Paramsothy, S.](#), & [Leong, R. W.](#) (2019). Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. *World J Gastroenterol.*, *25*(47), 6866–75. doi: 10.3748/wjg.v25.i47.6866

208. Seow, C.H., Leung, Y., Vande Casteele, N., [Afshar, E. E.](#), [Tanyingoh, D.](#), [Bindra, G.](#), ... & [Panaccione, R.](#) (2017). The effects of pregnancy on the pharmacokinetics of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.*, *45*(10), 1329–38. doi: 10.1111/apt.14040

209. Shao, Q., Xue, S., Jiang, Y., Lu, H., Sang, W., Wang, C., ... & Ma, J. (2020). Esculentoside A protects against osteoarthritis by ameliorating inflammation and repressing osteoclastogenesis. *Int Immunopharmacol.*, *82*, 106376 DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106376

210. Sheehy, O., Santos, F., Ferreira, E., & Berard, A. (2015). The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. *Curr Drug Saf.*, *10*(2), 170–

9. doi: 10.2174/157488631002150515124548

211. Shi, C., Zhang, H., Wang, X., Jin, B., Jia, Q., Li, Y., & Yang, Y. (2020). Cinnamtannin D1 attenuates autoimmune arthritis by regulating the balance of Th17 and treg cells through inhibition of aryl hydrocarbon receptor expression. *Pharmacol Res.*, *151*, 104513. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104513

212. Shi, K., Zhu, J., Chen, D., Ren, C., Guo, M., Wang, J., ... & Feng, Y. (2020). Lipidomics Analysis of Timosaponin BII in INS-1 Cells Induced by Glycolipid Toxicity and Its Relationship with Inflammation. *Chem Biodivers*, *17*, e1900684. DOI: 10.1002/cbdv.201900684

213. Sousa, N. A., Oliveira, G. A. L., de Oliveira, A. P., Lopes, A. L. F., Iles, B., Nogueira, K. M., ... & Medeiros, J. V. R. (2020). Novel Ocellatin Peptides Mitigate LPS-induced ROS Formation and NF- $\kappa$ B Activation in Microglia and Hippocampal Neurons. *Sci Rep.*, *10*, 2696. DOI: 10.1038/s41598-020-59665-1

214. Sultan, A. A., West, J., Ban, L., [Humes](#), D., [Tata](#), L. J., [Fleming](#), K. M., ... & [Card](#), T. (2016). Adverse pregnancy outcomes among women with inflammatory bowel disease: a population-based study from England. *Inflamm Bowel Dis.*, *22*(7), 1621–30. doi: 10.1097/MIB.0000000000000802

215. Tamblyn, J. A., Pilarski, N. S. P., Markland, A. D., Marson, E. J., Devall, A., Hewison, M., Morris, R. K., & Coomarasamy, A. (2022). Vitamin D and miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.*, *118*(1), 111-122. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.017

216. Tandon, P., Govardhanam, V., Leung, K., Maxwell, C., & Huang, V. (2020). Systematic review with meta-analysis: Risk of adverse pregnancy-related outcomes in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, *51*(3), 320–333. <https://doi.org/10.1111/apt.15587>

217. Tandon, P., Lee, E. Y., Maxwell, C., & Hitz, L. (2021). Fecal calprotectin may predict adverse pregnancy-related outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.*, *66*(5), 1639–1649. doi: 10.1007/s10620-020-06381-5

218. Tatarchuk, T. F., Kalugina, L. V., Petrova, G. A., Radchenko, V. V.,



Shaverska, V. V., Sorokina, A. M., & Smirnova, O. V. (2020). Vaginal discharge syndrome. Problem with many unknowns. *Reproductive Endocrinology*, *53*, 94–100. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.53.94-100>

219. Tervaert, T. W., Mooyaart, A. L., Amann, K., Cohen, A. H., Cook, H. T., Drachenberg, C. B., ... & Bruijn, J. A. (2010). On behalf of the Renal Pathology Society. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.*, *21*(4), 556-563. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010010>

220. Toomey, D., & Waldron, B. (2013). Family planning and inflammatory bowel disease: the patient and the practitioner. *Family Practice*, *30*(1), 64–68. doi: 10.1093/fampra/cms035

221. Torres, J., Boyapati, R. K., Kennedy, N. A., [Louis](#), E., [Colombel](#), J-F., & [Satsangi](#), J. (2015). Systematic review of effects of withdrawal of immunomodulators or biologic agents from patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, *149*(7), 1716–1730. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.055

222. Torres, J., Chaparro, M., Julsgaard, M., Katsanos, K., Zelinkova, Z., Agrawal, M., ... & [Van der Woude](#), C. J. (2023). European Crohn's and colitis guidelines on sexuality, fertility, pregnancy, and lactation. *J. Crohn's Colitis*, *17*(1), 1–27. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac115

223. Truelove, S. C., & [Witts](#), L. J. (2018). Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *BrMed J.*, *2*(4947), 1041–8. doi: 10.1136/bmj.2.4947.1041

224. Ulu, İ., Çekmez, Y., Yıldırım Köpük, Ş., Özer, N., Yoğurtçuoğlu, E. E., Anğın, P., ... & [Kıran](#), G. (2019). Maternal serum thrombospondin-1 is significantly altered in cases with established preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *32*(15), 2543–6. doi: 10.1080/14767058.2018.1441279

225. van der Giessen, J., Binyamin, D., Belogolovski, A., Frishman, S., Tenenbaum-Gavish, K., Hadar, E., ... & Fuhler, G. M. (2020). Modulation of cytokine patterns and microbiome during pregnancy in IBD. *Gut*, *69*(3), 473–486. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318263

226. van der Giessen, J., Huang, V. W., van der Woude, C. J., & Fuhler, G.

M. (2019). Modulatory Effects of Pregnancy on Inflammatory Bowel Disease. *Clin. Transl. Gastroenterol.*, *10*(3), e00009. doi: 10.14309/ctg.0000000000000009

227. Van der Woude, C. J., Ardizzone, S., Bengtson, M. B., Fiorino, G., Fraser, G., Katsanos, K., ... & Magro, F. (2015). The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, *9*(2), 107–124. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju006>

228. Van der Woude, C. J., Kolacek, S., Dotan, I., Oresland, T., Vermeire, S., Munkholm, P., ... & Dignass, A. (2010). European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, *4*(5), 493–510. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2010.07.004>

229. Vermeire, S., Carbonnel, F., Coulie, P. G., [Geenen](#), V., [Hazes](#), J. M. W., [Masson](#), P. L., ... & [Louis](#), E. (2012). Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohn's Colitis*, *6*(8), 811–23. doi: 10.1016/j.crohns.2012.04.009

230. Vernia, F., Valvano, M., Longo, S., Cesaro, N., Viscido, A., & Latella, G. (2022). Vitamin D in Inflammatory Bowel Diseases. Mechanisms of Action and Therapeutic Implications. *Nutrients*, *14*(2), 269. doi: 10.3390/nu14020269

231. Vestergaard, A. L., Justesen, S., Volqvartz, T., Aagaard, S. K., Andreasen, M. F., Lesnikova, I., ... & [Bor](#), P. (2021). Vitamin D insufficiency among Danish pregnant women-Prevalence and association with adverse obstetric outcomes and placental vitamin D metabolism. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, *100*(3), 480–488. doi: 10.1111/aogs.14019

232. Vestergaard, T., Julsgaard, M., Røsok, J. F., Vestergaard, S. V., Helmig, R. B., Friedman, S., & Kelsen, J. (2022). Predictors of disease activity during pregnancy in women with inflammatory bowel disease – A Danish cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, *57*(3), 335–344.

233. Wang, J., Gao, Y., Lin, F., Han, K., & Wang, X. (2020). Omentin-1 attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced U937 macrophages activation by inhibiting the TLR4/MyD88/NF-κB signaling. *Arch Biochem Biophys.*, *679*, 108187. DOI: 10.1016/j.abb.2019.108187

234. Wang, J., Pan, Y., Cao, Y., Zhou, W., & Lu, J. (2019). Salidroside regulates the expressions of IL-6 and defensins in LPS-activated intestinal epithelial cells through NF- $\kappa$ B/MAPK and STAT3 pathways. *Iran J Basic Med Sci.*, 22, 31–37. DOI: 10.22038/ijbms.2018.26994.6602
235. Wang, L., Chen, Q., Zhuang, S., Wen, Y., Cheng, W., Zeng, Z., ... & Tang, C. (2020). Effect of *Anoectochilus roxburghii* flavonoids extract on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Induced oxidative stress in LO2 cells and D-gal induced aging mice model. *J Ethnopharmacol.*, 254, 112670. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112670
236. Wang, L., Kim, H. S., Oh, J. Y., Je, J. G., Jeon, Y. J., & Ryu, B. (2020). Protective effect of diphlorethohydroxycarmalol isolated from *Ishige okamurae* against UVB-induced damage in vitro in human dermal fibroblasts and in vivo in zebrafish. *Food Chem Toxicol.*, 136, 110963. DOI: 10.1016/j.fct.2019.110963
237. Wang, S., Xu, J., Zheng, J., Zhang, X., Shao, J., Zhao, L., & Hao, J. (2020). Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Acetyl-L-Carnitine on Atherosclerotic Rats. *Med Sci Monit.*, 26, e920250 DOI: 10.12659/msm.920250
238. Weber-Schoendorfer, C., Chambers, C., Wacker, E., [Beghin, D.](#), [Bernard, N.](#), Shechtman, S., ... & Schaefer, C. (2014). Network of French Pharmacovigilance Centers. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol.*, 66(55), 1101–10. doi: 10.1002/art.38368
239. Wei, S-Q., Qi, H-P., Luo, Z-C., & Fraser, W. D. (2013). Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Mat Fetal Neonatal Med.*, 26(9), 889–899. doi: 10.3109/14767058.2013.765849
240. Whiteley, I., & Gullick, J. (2018). The embodied experience of pregnancy with an ileostomy. *J Clin Nurs*, 27(21–22), 3931–44. doi: 10.1111/jocn.14601
241. Yang, J. H., Na, C. S., Cho, S. S., Kim, K. M., Lee, J. H., Chen, X. Q., ... & Ki, S. H. (2020). Hepatoprotective Effect of Neoagarooligosaccharide via Activation of Nrf2 and Enhanced Antioxidant Efficacy. *Biol Pharm Bull*, 43, 619–

628. DOI: 10.1248/bpb.b19-00697

242. Yang, X., Wei, H. M., Hu, G. Y., Zhao, J., Long, L. N., Li, C. J., ... & Nie, H. (2020). Combining antioxidant astaxantin and cholinesterase inhibitor huperzine A boosts neuroprotection. *Mol Med Rep.*, 21, 1043–1050. DOI: 10.3892/mmr.2020.10920

243. Yates, N., Crew, R. C., & Wyrwoll, C. S. (2017). Vitamin D deficiency and impaired placental function: potential regulation by glucocorticoids? *Reproduction*, 153(5), 163–171. doi: 10.1530/REP-16-0647

244. Yeo, H. J., Shin, M. J., You, J. H., Kim, J. S., Kim, M. Y., Kim, D. W., ... & Choi, S. Y. (2019). Transduced TatCIAPIN1 reduces the inflammatory response on LPS- and TPA-induced damages. *BMB Rep.*, 52(12), 695–699. doi: [10.5483/BMBRep.2019.52.12.245](https://doi.org/10.5483/BMBRep.2019.52.12.245)

245. Yu, T., Wan, P., Zhu, X. D., Ren, Y. P., Wang, C., Yan, R. W., ... & Bai, A. P. (2018). Inhibition of NADPH oxidase activities ameliorates DSS-induced colitis. *Biochem Pharmacol.*, 158, 126–133. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.10.010

246. Zhang, C., Jiang, M., Wang, W. Q., Zhao, S. J., Yin, Y. X., Mi, Q. J., ... & Zhang, Z. Y. (2020). Selective mGluR1 Negative Allosteric Modulator Reduces Blood-Brain Barrier Permeability and Cerebral Edema After Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Transl Stroke Res.*, 11, 799–811. DOI: 10.1007/s12975-019-00758-z

247. Zhang, C., Zhao, X., Lin, S., Liu, F., Ma, J., Han, Z., ... & Li, X. (2019). Neuroprotective Effect of entKaur-15-en-17-al-18-oic Acid on Amyloid Beta Peptide-Induced Oxidative Apoptosis in Alzheimer's Disease. *Molecules*, 25(1), 142. DOI: 10.3390/molecules25010142

248. Zhang, D., Wen, X., Wu, W., Guo, Y., & Cui, W. (2015). Elevated homocysteine level and folated efficiency associated with in creased overall risk of carcinogenesis: meta-analysis of 83 case-controlstudies in volving 35,758 individuals. *PLoSOne*, 10(5), e0123423. doi: 10.1371/journal.pone.0123423

249. Zhang, S., Regnault, T., Barker, P., Botting, K., McMillen, I., McMillan, C., ... & [Morrison](#), J. L. (2015). Placental adaptations in growth

restriction. *Nutrients*, 7(1), 360–89. doi: 10.3390/nu7010360

250. Zhang, W. H., Jin, Z. Y., Yang, Z. H., Zhang, J. Y., Ma, X. H., Guan, J., ... & Chen, X. (2022). Fecal Microbiota Transplantation Ameliorates Active Ulcerative Colitis by Downregulating Pro-inflammatory Cytokines in Mucosa and Serum. *Front Microbiol.*, 13, 818111. doi: 10.3389/fmicb.2022.818111

251. Zhang, Y., Cui, Y., Dai, S., Deng, W., Wang, H., Qin, W., ... & Guo, H. (2020). Isorhynchophylline enhances Nrf2 and inhibits MAPK pathway in cardiac hypertrophy. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 393, 203–212. DOI: 10.1007/s00210-019-01716-0

252. Zhao, P., Zhou, W., Zhang, Y., Li, J., Zhao, Y., Pan, L., ... & Hui, J. (2020). Aminooxyacetic acid attenuates post-infarct cardiac dysfunction by balancing macrophage polarization through modulating macrophage metabolism in mice. *J Cell Mol Med.*, 24, 2593–2609. DOI: 10.1111/jcmm.14972

253. Zhou, H., Zhu, Z. H., Liu, Y., & Liu, Y. Y. (2020). Effects of midazolam combined with sufentanil on injury and expression of HMGB1 and NF- $\kappa$ B in rats with pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 24, 2102–2109. DOI: 10.26355/eurrev\_202002\_20390

254. Zhou, Y., Park, C. M., Cho, C. W., & Song, Y. S. (2008). Protective effect of pinitol against D-galactosamine-induced hepatotoxicity in rats fed on a high-fat diet. *Biosci Biotechnol Biochem.*, 72(7), 1657–1666. DOI: 10.1271/bbb.70473 83

255. Zielińska, M., Fichna, J., Bashashati, M., Habibi, S., Sibaev, A., Timmermans, J., P., & Storr, M. (2017). G protein-coupled estrogen receptor and estrogen receptor ligands regulate colonic motility and visceral pain. *Neurogastroenterol Motil.*, 29(7), 1-11. doi: 10.1111/nmo.13025

### Список публікацій здобувача

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Булавенко О.В., Коньков Д.Г., Кузьміна Н.В., Лобастова Т.В., **Олексієнко І.В.** (2021). Оптимізація підходів до антенатального спостереження жінок із хронічними запальними захворюваннями кишечника (аналітичний огляд). *Репродуктивна ендокринологія*. 57(1), 84-92.
2. **Олексієнко, І.В.** (2021). Соціально-анамнестичний та клінічний аналіз вагітних із виразковим колітом. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(1), 65–69. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-12.
3. Булавенко, О.В., **Олексієнко, І. В.**, Пролигіна, І.В., Тарасюк, С.А., & Балабуєва, С.В. (2021). Оцінка клінічної ефективності превентивної терапії у вагітних жінок із виразковим колітом. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(2), 271-276. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(2)-15.
4. Булавенко, О.В., **Олексієнко, І.В.**, Пролигіна, І.В., Балабуєва, С.В., & Тарасюк, С.А. (2021). Інформативність лабораторних методів дослідження вагітних жінок із хронічними запальними захворюваннями кишечника. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 25(3), 469-473. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-22.

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати та засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

5. **Олексієнко, І.В.**(2022). Особливості стану маркерів антиоксидантної та системи перекисного окислення ліпідів у вагітних пацієнток з виразковим колітом. “Modernresearchinworldscience”, Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції (с. 139-142). Lviv, Ukraine: SPC “Sci-conf.com.ua

6. **Олексієнко, І.В.**(2022). Дослідження статусу фолієвої кислоти та вітаміну Д у жінок із запальним захворюванням кишечника. “Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects”, The 15<sup>th</sup>International scientific and practical conference(p. 67-72). Berlin, Germany: MDPS Publishing.

7. **Олексієнко, І.В.**(2022). Результати лабораторних досліджень у пацієнток із виразковим колітом. “Modern science: innovations and prospects”, The 12<sup>th</sup> International scientific and practical conference (p. 47-51). Stockholm, Sweden:SSPG Publish.

**Апробація результатів дисертації:**

1. V Міжнародна науково-практична конференція (м. Львів, 2022 р.);
2. The 15<sup>th</sup>International scientific and practical conference “Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects” (м. Берлін, Німеччина, 2022 р.);
3. The 12<sup>th</sup> International scientific and practical conference “Modern science: innovations and prospects” (м. Стокгольм, Швеція, 2022 р.).



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КП «Хмельницького перинатального центру»



А.А.Королук

2022р.

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження:** «Доцільність показників лабораторних досліджень у вагітних жінок із виразковим колітом».
- Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім.М.І. Пирогова, МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології №2, м.Вінниця, вул.Пирогова, 56, 21018.
- Прізвище, ім'я, по батькові автора:** Олексієнко Ілона В'ячеславівна.
- Джерело інформації:** стаття  
Булавенко О.В., Олексієнко І.В., Пролігін І.В., Балабуєва С.В., Тарасюк С.А. Інформативність лабораторних методів дослідження вагітних жінок із хронічними запальними захворюваннями кишечника // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. – Т.25, № 3. – С. 469-473.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** КП «Хмельницького перинатального центру».
- Результати застосування пропозиції:** Матеріали використовуються в діагностичній та лікувальній роботі жіночої консультації КП «Хмельницького перинатального центру».
- Строк впровадження:** 2022 рік.
- Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі жіночої консультації КП «Хмельницького перинатального центру» дозволяє покращити результати лікування вагітних жінок з хронічними запальними захворюваннями кишечника.
- Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботи жіночої консультації КП «Хмельницького перинатального центру».

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач жіночої консультації  
КП «Хмельницького перинатального центру»

О.І.Пудло



## ДОДАТОК Б-2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «ВОКЛ ім. М.І.  
Пирогова»

О.Б. Жупанов

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Дослідження ефективності профілактичної терапії за маркерами гестаційної ендотеліопатії у пацієнток із виразковим колітом».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім.М.І. Пирогова, МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології №2, м.Вінниця, вул..Пирогова, 56, 21018.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові автора:** Олексієнко Ілона В'ячеславівна.
4. **Джерело інформації:** стаття  
Булавенко О.В., Олексієнко І.В., Пролигіна І.В., Тарасюк С.А., Балабуєва С.В. Оцінка клінічної ефективності превентивної терапії у вагітних жінок із виразковим колітом // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. – Т.25, № 2. – С. 271-276.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «ВОКЛ ім. М.І. Пирогова».
6. **Результати застосування пропозиції:** Матеріали використовуються в діагностичній та лікувальній роботах пологового відділення КНП «ВОКЛ ім. М.І. Пирогова».
7. **Строк впровадження:** 2022 рік.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі пологового відділення КНП «ВОКЛ ім. М.І. Пирогова» дозволяє відмітити позитивний ефект щодо превенції перинатальної патології внаслідок призначення комплексної профілактичної терапії на преконцепційному етапі.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботи пологового відділення КНП «ВОКЛ ім. М.І. Пирогова».

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач пологового відділення  
КНП «ВОКЛ ім. М.І. Пирогова»

Ю.В. Банах

## ДОДАТОК Б-3



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ТВО Директора КНП «ВМКПБ №2»

В.М. Яровенко

» \_\_\_\_\_ 2022р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Шкали Truelove-Witts і Мейо для оцінки тяжкості виразкового коліту у вагітних жінок».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім.М.І. Пирогова, МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології №2, м.Вінниця, вул..Пирогова, 56, 21018.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові автора:** Олексієнко Ілона В'ячеславівна.
4. **Джерело інформації:** стаття  
Олексієнко І.В. Соціально-анамнестичний та клінічний аналіз вагітних із виразковим колітом Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. – Т.25, № 1. – С. 65-69.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** жіноча консультація КНП «ВМКПБ №2».
6. **Результати застосування пропозиції:** Матеріали використовуються в діагностичній та лікувальній роботах жіночої консультації КНП «ВМКПБ №2».
7. **Строк впровадження:** 2022 рік.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі жіночої консультації КНП «ВМКПБ №2» дозволяє оцінити тяжкість перебігу хронічного запального захворювання кишківника для прегравідарної підготовки жінок.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботи жіночої консультації КНП «ВМКПБ №2».

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач жіночої консультації  
КНП «ВМКПБ №2»

Р.І. Олесків

## ДОДАТОК Б-4



ЗАТВЕРДЖУЮ»  
директор КНП «ВМКПБ №1»

О.Л. Банях  
2022р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Аналіз динаміки сироваткового рівня вітаміну Д під впливом комплексної профілактичної терапії у вагітних пацієнток із виразковим колітом».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім.М.І. Пирогова, МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології №2, м.Вінниця, вул.Пирогова, 56, 21018.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові автора:** Олексієнко Ілона В'ячеславівна.
4. **Джерело інформації:** стаття  
Булавенко О.В., Олексієнко І.В., Пролигіна І.В., Тарасюк С.А., Балабуєва С.В. Оцінка клінічної ефективності превентивної терапії у вагітних жінок із виразковим колітом // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. – Т.25, № 2. – С. 271-276.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «ВМКПБ №1».
6. **Результати застосування пропозицій:** Матеріали використовуються в діагностичній та лікувальній роботі жіночої консультації КНП «ВМКПБ №1».
7. **Строк впровадження:** 2022 рік.
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі жіночої консультації КНП «ВМКПБ №1» дозволяє відмітити нормалізацію показників пренатального скринінгу в I та II триместрах вагітності.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботи жіночої консультації КНП «ВМКПБ №1».

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач жіночої консультації  
КНП «ВМКПБ №1»

 А.М. Борисяк