

ПО МАТЕРИАЛАМ II ЕВРОПЕЙСКОГО КОНСЕНСУСА

УДК 618.3-06:616.34-002]-036.1-08
DOI 10.17816/pmj355108-115

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ У БЕРЕМЕННЫХ. ЛАКТАЦИЯ. ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ (ПО МАТЕРИАЛАМ II ЕВРОПЕЙСКОГО КОНСЕНСУСА ПО РЕПРОДУКЦИИ И БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА, 2015 Г.)

**О.В. Хлынова^{1*}, Е.А. Сандакова¹, Д.В. Зитта^{1,3}, Е.А. Степина²,
К.А. Копосова⁴, Л.Г. Окишева¹**

¹Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,

²ООО «Твин», Медицинский центр «Здоровье», г. Брянск,

³Городская клиническая больница № 2 им. Ф.Х. Граля, г. Пермь,

⁴Пермская краевая клиническая больница, Россия

INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: COURSE PECULIARITIES AND DRUG THERAPY IN PREGNANT WOMEN. LACTATION. PERSONAL MATTERS (BY THE MATERIALS OF THE SECOND EUROPEAN CONSENSUS ON REPRODUCTION AND PREGNANCY IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, 2015)

**O.V. Khllynova^{1*}, E.A. Sandakova¹, D.V. Zitta^{1,3}, E.A. Stepina²,
K.A. Koposova⁴, L.G. Okisheva¹**

¹Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University,

²Ltd "Tvin", Medical Center "Health", Bryansk,

³City Clinical Hospital № 2 named after F.Kh. Gral, Perm,

⁴Perm Regional Clinical Hospital, Russian Federation

© Хлынова О.В., Сандакова Е.А., Зитта Д.В., Степина Е.А., Копосова К.А., Окишева Л.Г., 2018

тел. +7 (342) 244 16 18

e-mail: olgakhlynova@mail.ru

[Хлынова О.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии; Сандакова Е.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО; Зитта Д.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, заведующий отделением колопроктологии; Степина Е.А. – кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог; Копосова К.А. – врач-гастроэнтеролог; Окишева Л.Г. – доцент кафедры иностранных языков].

Представлено продолжение обсуждения частных вопросов о течении воспалительных заболеваний кишечника, таких как язвенный колит и болезнь Крона, у беременных, включая вопросы базисной лекарственной терапии основного заболевания как во время беременности, так и в период лактации. Отдельно приведены данные о безопасности проводимой терапии, показаниях к хирургическому лечению и использованию биологических генно-инженерных препаратов. В основу статьи положены материалы II Европейского консенсуса по репродукции и беременности у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, 2015 г. Основные положения представлены с использованием критериев доказательной медицины.

Ключевые слова. Беременность, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, лекарственная терапия, лактация, хирургическое лечение.

The paper presents a continuation of discussion regarding personal matters on the course of inflammatory bowel diseases (IBD) such as ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (KD) in pregnant women, including the problems of basic drug therapy of the main disease both during pregnancy and lactation period. Separately, there are data on safety of conducted therapy, indications for surgical treatment and use of biological genetically engineered drugs. The paper is based on the materials of "The Second European Consensus on Reproduction and Pregnancy in Patients with Inflammatory Bowel Diseases, 2015". The main positions are presented according to the criteria of evidence-based medicine.

Key words. Pregnancy, inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, drug therapy, lactation, surgical treatment.

ВЛИЯНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА АКТИВНОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

В целом беременность может позитивно влиять на течение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). В небольшом ретроспективном исследовании было продемонстрировано, что качество жизни, оцениваемое с помощью краткого опросника по ВЗК, улучшается во время беременности у 50 % женщин. Более того, беременность оказывает влияние на иммунную систему, что может улучшать течение аутоиммунных заболеваний [1, 2, 4].

Когда же зачатие происходит во время ремиссии ВЗК, только у 1/3 пациенток может развиваться рецидив заболевания. Особенно это касается болезни Крона (БК), хотя этот риск существует и у небеременных пациенток в период ремиссии. С другой стороны, если зачатие происходит во время активности болезни, то у 2/3 больных, особенно с язвенным колитом (ЯК), наблюдается

усугубление течения заболевания. При ЯК наиболее высокий риск обострения выявляется в течение первых двух триместров. Это подчеркивает важность рекомендаций о возможности зачатия именно в период ремиссии ВЗК. Более того, с увеличением числа беременностей необходимость в хирургических вмешательствах по причине ВЗК снижается.

Женщинам с БК и повторными беременностями требуется и меньшее количество резекций, а интервал между операциями имеет тенденцию к удлинению по сравнению с нерожавшими больными с БК. Матери с БК имеют меньшую частоту эпизодов обострения в течение года после наступления беременности по сравнению с годами до беременности. Но следует все-таки учитывать особые риски, такие как курение, которые не изучались при проведении многофакторного анализа.

Положение 1. Беременность может влиять на течение воспалительных заболеваний кишечника (3 УД). Если зачатие

происходит во время ремиссии заболевания, риск обострения такой же, как и у небеременных женщин (3 УД). Зачатие, происходящее во время активности болезни, повышает риск усугубления активности ВЗК (3 УД).

Положение 2. Для того чтобы уменьшить риск обострений во время беременности, пациенткам, которые желают зачатия, должно быть обеспечено соответствующее лечение ВЗК (5 УД). Рецидивы заболевания во время беременности приводят к высокому риску неблагоприятных исходов для матери и плода, их лучше лечить соответствующим образом и безотлагательно, чтобы предотвратить эти осложнения (3 УД).

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Показания к хирургическому вмешательству у беременных с ВЗК не отличаются от показаний у небеременных женщин с ВЗК. У тяжелобольных пациенток длительное течение заболевания представляет больший риск для плода, чем хирургическое вмешательство. У женщин с БК непроходимость, перфорация, кровотечение, абсцесс или, несмотря на медикаментозное лечение, продолжающаяся активность заболевания являются показаниями к операции и ничем не отличаются от показаний для небеременных женщин. При ЯК основным показанием является тяжелый колит, не поддающийся медикаментозной терапии [1, 2, 4].

Объем хирургического вмешательства определяется хирургами: проктоколэктомия, гемиколэктомия, сегментарная резекция и илеостомия. Временная илеостомия, как правило, предпочтительна для снижения

риска послеоперационных осложнений после первичного анастомоза. В случае с ЯК показаниями к операции являются тяжелое заболевание, не купируемое медикаментозным лечением, и неотложное предраковое или злокачественное заболевание, верифицированное у пациентки. Что касается сроков выполнения операции во время беременности, то хирургическое вмешательство проводится строго по показаниям. Как показали единичные исследования, операции относительно безопасны во всех триместрах, но имеется несколько серийных работ, сообщивших о возможном самопроизвольном выкидыше в первом триместре и преждевременных родах при операции в третьем триместре.

Положение 3. Показания к хирургическому вмешательству у беременных те же, что и у небеременных женщин с ВЗК. У тяжелобольных пациенток длительное заболевание представляет больший риск для плода, чем хирургическое вмешательство (4 УД).

РИСК РЕЦИДИВА ПОСЛЕ РОДОВ

Около 1/3 матерей с ВЗК имеют обострение заболевания после родов, но этот риск ненамного выше по сравнению с возможным рецидивом вне беременности. В одном из последних проспективных исследований было показано, что, в отличие от женщин с БК, у женщины с ЯК могут быть более высокие риски обострений после родов, но эти результаты требуют проверки [1, 3, 4].

У пациенток с илеоанальным резервуарным анастомозом в 20–30 % случаев имеется вероятность развития нарушений функции анастомоза (увеличенная частота дефекации и уменьшения удержания) во время

беременности, особенно в третьем триместре. Эти изменения обычно полностью разрешаются в послеродовом периоде.

Положение 4. *Существует повышенный риск обострений в послеродовом периоде у женщин с БК, которые продолжают получать поддерживающую терапию [2 УД]. У женщин с ЯК риск послеродового обострения может быть особо повышенным [4 УД].*

ВЛИЯНИЕ ЛАКТАЦИИ НА АКТИВНОСТЬ БОЛЕЗНИ И ИСХОДЫ У РЕБЕНКА

Как и в общей популяции, женщины с ВЗК имеют такие же возможности, чтобы вскармливать своих детей грудным молоком. Однако, по данным исследований, средняя продолжительность периода грудного вскармливания у них короче, чем в основной популяции. Грудное вскармливание не взаимосвязано с повышенным риском обострения заболевания и может даже способствовать профилактике обострения в течение года после родоразрешения. Между тем в одном из исследований было показано, что лактация сопровождалась возрастанием активности заболевания, но это произошло на фоне прекращения терапии основного заболевания [4].

Сообщается также, что грудное вскармливание может иметь защитное действие против раннего возникновения ВЗК у детей. Таким образом, грудное вскармливание рекомендуется, когда это возможно, так как оно может защищать от развития ВЗК у детей, однако существующие данные научных исследований в целом низкого качества. Эти результаты должны быть изучены в хорошо спланированных проспективных исследованиях.

Положение 5. *Лактация не оказывает влияния на активность ВЗК [2 УД].*

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Сульфасалазин имеет низкий риск влияния на ребенка во время грудного вскармливания. Основное вещество – сульфапиридин – всасывается в минимальных количествах и секретируется в молоко, но его соотношение молоко/сыворотка – приемлемо. Проспективные исследования подтвердили такой же низкий риск при приеме *аминосалицилатов* [1, 3, 4].

Так как *метронидазол* и *ципрофлоксацин* секретируются в грудное молоко, ни один из них не является приемлемым в период грудного вскармливания.

Преднизон и *преднизолон* проникают в грудное молоко в низких концентрациях. Для минимизирования их воздействия можно рекомендовать 4-часовой перерыв при приеме *per os*.

По данным нескольких историй болезни, метаболиты азатиоприна/6-меркаптопурина (наномоли концентрации 6-метилмеркаптопурина (6-МР) и тиоуриновой кислоты) обнаруживаются в грудном молоке в очень малых количествах. Существует большая индивидуальная вариабельность степени абсорбции и метаболизма азатиоприна и 6-МР, что индивидуально влияет на ребенка. Изучение группы из 11 матерей, принимавших во время беременности и грудного вскармливания азатиоприн, и других 12 пациенток, не получавших какой-либо иммуносупрессивной терапии, показало, что среди 15 вскормленных грудным молоком детей, наблюдавшихся в течение 4,7 г., не наблюдалось возрастания риска инфекций.

Имеются только ограниченные данные, подтверждающие низкую степень воздействия такролимуса на детей через грудное молоко, и следовательно, это утверждение требует дальнейших исследований.

Нет данных, подтверждающих безопасность применения *циклоспорина* при грудном вскармливании, хотя терапевтические концентрации препарата в крови у детей при грудном вскармливании описаны.

У четырех женщин, получавших *инфликсимаб* (ИФМ) в период грудного вскармливания, в грудном молоке не удалось выявить антител против ИФМ, а ИФМ также не определялся в сыворотке у трех детей. Интересно, что в одном наблюдении через 6 недель после родоразрешения в крови у ребенка на грудном вскармливании уровень ИФМ был 39,5 ммоль/мл, после того как его мать принимала ИФМ за 2 недели до родоразрешения, но ИФМ не определялся в грудном молоке. По более поздним сообщениям, ИФМ был выявлен в грудном молоке после родов у трех пациенток с болезнью Крона, но в дозах в 200 раз меньших, чем в сыворотке. Никакого влияния на частоту инфекционных заболеваний у новорожденных не было обнаружено.

Сообщается, что малые дозы адалимумаба попадают в грудное молоко у кормящих матерей, однако нет данных об уровне его содержания в сыворотке у детей.

Положение 6. 5-АСК-производные [3 УД], тиапурины [3 УД], анти-ФНО [4 УД] и кортикостероиды [4 УД] имеют низкий риск влияния на ребенка при грудном вскармливании.

Влияние ВЗК НА ПОЛОВОЕ ВЛЕЧЕНИЕ

Имеющиеся данные о влиянии ВЗК на сексуальность противоречивы. Вполне ве-

роятно, что симптомы и активность болезни могут влиять на сексуальность. Причины – боль при половом акте, низкое либидо и менструальные нарушения. Психологические факторы, в частности депрессия, у лиц с ВЗК также могут играть определенную роль в снижении полового влечения. Особенно это выражено у женщин, в отличие от мужчин.

Имеются противоречивые данные о влиянии хирургического вмешательства на половую функцию у женщин с ВЗК. В нескольких исследованиях отмечено значительное снижение либидо и половой активности после хирургического вмешательства, а в других исследованиях сообщается об отсутствии изменений, несмотря на увеличение диспареунии. У мужчин сексуальность, как представляется, нарушается в меньшей степени. Редкие осложнения, особенно после операции на органах таза, включают утрату или ретроградную эякуляцию. Тем не менее половая функция, по-видимому, сохраняется или даже возрастает после операции. Это можно объяснить улучшением общего состояния здоровья после операции и/или улучшением психосексуального здоровья, что приводит к увеличению сексуального желания, например, после низведения стомы, наличие которой, как было продемонстрировано, оказывает негативное влияние на сексуальную функцию.

Положение 7. Данные о влиянии ВЗК на сексуальную функцию противоречивы [4 УД]. Отрицательное влияние на половую функцию связано с плохим настроением, но влияние болезни также имеет значение [4 УД]. Очевидно, что и у мужчин, и у женщин сексуальная функция сохраняется и даже усиливается после хирургического лечения [2УД].

ПРИМЕНЕНИЕ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ ПРИ ВЗК

Известно, что контрацепция высокоэффективна и безопасна в профилактике нежелательной беременности. Однако нет исследований, оценивающих эффективность оральных контрацептивов (ОК) у женщин с ВЗК. Стероидные ОК в основном всасываются из тонкого кишечника и их контрацептивная эффективность зависит от этой абсорбционной способности. Таким образом, ускоренное прохождение содержимого желудочно-кишечного тракта или нарушенная абсорбция могут способствовать сбою в контрацепции у пациенток с ВЗК в связи с диареей или анастомозами тощей и подвздошной кишки. Поэтому можно предположить, что эффективность ОК может снижаться, особенно у женщин с БК. Общие рекомендации женщинам, принимающим ОК, у которых была рвота или тяжелая диарея в течение более 24 ч, выполнять инструкции при пропущенных приемах препаратов [1, 4].

В одном крупном проспективном когортном исследовании и нескольких исследованиях «случай – контроль» было показано отсутствие влияния ОК на активность ВЗК.

Однако применение ОК уже давно связывают с умеренным повышением риска развития ВЗК, особенно БК. В более ранней литературе выдвигалась гипотеза о том, что ОК могут играть определенную роль в этиологии ВЗК, способствуя развитию мультифокальных, микроваскулярных гастродуоденальных инфарктов. Нет убедительных доказательств риска появления специфичных тромбозов у пациентов с ВЗК. Но при этом гормональная терапия является одним из наиболее значимых факторов тромбозов. ОК индуцируют резистентность к активированному протеину С, повышают уров-

ни прокоагулянтных белков (факторов II, VII и VIII и фибриногена), снижают уровни анти-тромбина, протеина S, фибринолитических белков и повышают маркеры активации коагуляции и активации фибринолиза. Риск тромбообразования, связанный с приемом ОК, варьируется в зависимости от интервала времени от начала лечения, но наиболее высок в первый год их применения, особенно у женщин, которые имеют протромботические нарушения. Девочки-подростки с сопутствующими тромбофилическими заболеваниями, такими как системная красная волчанка, тромбоэмболия в анамнезе или другими, имеют относительные противопоказания к использованию комбинированных методов гормональной контрацепции, поскольку эти лекарства имеют для них более высокий риск возникновения тромбоэмболии. Воспаление – это состояние тромбофилии вследствие повышенного уровня фактора VIII. Для пациенток с ВЗК клиническое решение об использовании контрацептивов следует принимать индивидуально.

Положение 8. Нет данных о влиянии ВЗК на эффективность оральных контрацептивов [4 УД]. Оральные контрацептивы не усугубляют активность ВЗК [3 УД].

Положение 9. ВЗК – это тромбофилическое состояние, однако его влияние невелико [3УД]. Оральные контрацептивы повышают риск возникновения тромбоэмболии у пациенток с тромбофилическими состояниями, такими как ВЗК, а также у курящих женщин [3УД.]

РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Беременность повышает риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в 4–6 раз и является ведущей причиной материнской

смертности в развитых странах. Самый высокий риск имеется в первые 6 недель послеродового периода. Пациентки с ВЗК, особенно госпитализированные в период активного заболевания, имеют повышенный риск появления ВТЭ. У госпитализированных беременных с ВЗК имеется повышенный риск ВТЭ по сравнению с контрольными беременными без ВЗК: риск при БК – 6,12 (95 %) против синдрома раздраженного кишечника (СРК) – 2,91–12,9); ЯК – вероятностное соотношение – 8,44 (95 %) СРК, 3,71–19,2).

Низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе снижает риск развития ВТЭ у терапевтических и хирургических больных на 60–70 %. Было продемонстрировано, что низкомолекулярные гепарины являются безопасными и эффективными препаратами для беременных. Таким образом, настоятельно рекомендуется рассматривать возможность назначения профилактических доз низкомолекулярных гепаринов у беременных пациенток с ВЗК при рецидиве и/или госпитализации. Все женщины должны пройти документированную оценку факторов риска возникновения венозной тромбоэмболии на ранних сроках беременности или до беременности. Эта оценка должна повториться, если женщина поступает в больницу по любому поводу и еще раз после родов.

Положение 10. У беременных с ВЗК следует проводить оценку риска венозного тромбоза [4 УД]. В случае обострения ВЗК, госпитализации или выявления дополнительных факторов риска у любой беременной женщины с ВЗК следует рассмотреть необходимость профилактического применения низкомолекулярных гепаринов [3 УД].

СКРИНИНГ НА НАЛИЧИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Положение 11. Настоятельно рекомендуется проводить регулярное гинекологическое обследование женщин с ВЗК на наличие рака шейки матки, особенно при лечении иммуномодуляторами [2УД]. Следует рассмотреть необходимость прекращения лечения иммуномодуляторами пациентов с обширными поражениями кожными бородавками и/или кондиломами [5 УД]. В соответствии с национальными рекомендациями рекомендуется проводить обычное (рутинное) профилактическое вакцинирование против вируса папилломы человека и мужчин, и женщин [2УД]. Имеющийся или перенесенный вирус папилломы человека не является противопоказанием для лечения иммуномодуляторами [2 УД].

Выводы

Большинству пациенток с ВЗК, планирующих зачатие, обычно требуется медикаментозное лечение для достижения стойкой ремиссии заболевания. При этом данные о безопасности использования лекарственной терапии ВЗК в период зачатия ограничены. Кроме того, репродуктивные потребности женщины могут приводить к изменению лечения у 1/3 таких пациенток. Поэтому важно, чтобы все пациентки с ВЗК, желающие забеременеть, прошли консультирование у специалистов центров ВЗК. Более того, если рецидив заболевания происходит именно в третьем триместре, то эти женщины нуждаются в специализированной многопрофильной помощи группы специалистов с опытом лечения активных ВЗК во время беременности. Такая группа должна включать гастроэнтерологов, акушеров и педиатров.

Положение 12. *Соответствующее направление на консультацию до беременности и до зачатия должно предоставляться всем пациенткам с ВЗК для оптимизации их ведения еще до зачатия [5 УД]. Если стероиды и биологическая терапия требуются в третьем триместре, женщины должны получить многопрофильную помощь группы специалистов с опытом лечения активных ВЗК во время беременности [5 УД].*

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Успенская Ю.Б. Воспалительные заболевания кишечника и беременность: научно-практическая монография. М. 2015; 40.
2. Халиф И.Л., Шелыгин Ю.А. Воспалительные заболевания кишечника: диагностика и лечение: атлас. СПб.: Гиппократ 2017; 106–111.
3. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Возможности фармакотерапии при лечении гастроэнтерологических заболеваний во время беременности. Клиническая медицина 2015; 8: 8–18.
4. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. Journal of Crohn's and Colitis; 2015: 1–18.

Материал поступил в редакцию 2.08.2018