

ПО МАТЕРИАЛАМ II ЕВРОПЕЙСКОГО КОНСЕНСУСА

УДК 618.3-06:616.34-002

DOI 10.17816/pmj361118-125

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ, РОДЫ

Е.А. Сандакова¹, О.В. Хлынова^{1}, 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: FERTILITY, PREGNANCY, LABOR

Е.А. Sandakova¹, О.В. Khllynova^{1}, D.V. Zitta^{1,3}, Е.А. Stepina²,
К.А. Kopusova⁴, L.G. Okisheva¹*

¹E.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

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включая язвенный колит и болезнь Крона, имеют высокую распространенность среди лиц молодого возраста, в связи с чем часто возникает много вопросов как со стороны пациентов, так и у специалистов по тактике ведения данной категории больных. В статье представлены основные положения Второго европейского консенсуса по беременности и репродукции для больных ВЗК, включающие вопросы фертильности, оптимизации планирования беременности, особенностей ее течения, родов и послеродового периода.

Ключевые слова. Воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, репродукция, беременность, роды, тактика ведения.

© Сандакова Е.А., Хлынова О.В., Зитта Д.В., Степина Е.А., Копосова К.А., Окишева Л.Г., 2019

тел. +7 (342) 244 16 18

e-mail: olgakhlynova@mail.ru

[Сандакова Е.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО; Хлынова О.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии; 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].

Inflammatory bowel diseases (IBD) including ulcerous colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are widely spread among young persons and therefore there are many questions from both patients and specialists regarding management tactics for this category of patients. The paper presents the main items of The Second European Consensus on Reproduction and Pregnancy in Patients with IBD including the questions of fertility, optimization of pregnancy planning, characteristic features of its course, labor and postpartum period.

Key words. Inflammatory bowel diseases, ulcerous colitis, Crohn disease, reproduction, pregnancy, labor, management tactics.

Актуальность проблемы воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), таких как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), обусловлена их высокой медицинской и социальной значимостью [6]. Об этом свидетельствует широкая распространенность заболеваний среди лиц молодого возраста, большое число осложнений и внекишечных проявлений, рецидивирующее течение с длительной и стойкой утратой трудоспособности, а также высокая частота смертельных исходов [1–3]. Достаточно часто возникает много вопросов как со стороны пациентов, так и у специалистов о возможности планирования беременности у лиц с ВЗК, тактике ведения во время беременности, последствиях течения основного заболевания, состоянии плода и матери [4, 5].

Первый европейский консенсус по репродукции среди больных с ВЗК был принят в Праге в феврале 2010 года. За ним последовал второй консенсус, на котором были дополнены основные положения с учетом накопленного международного опыта и принципов доказательной медицины [7].

В данной статье мы представляем избранные фрагменты по вопросам фертильности, оптимизации планирования беременности, особенностям ее течения, родам и послеродовому периоду. В следующем номере журнала будет опубликовано продолжение обсуждаемой темы.

Фертильность. В настоящее время у пациентов с ВЗК рождается меньше детей,

чем в общей популяции молодых лиц, но это связано в какой-то степени с их добровольным отказом от возможности иметь детей. Утверждается, что выбор пациента является главной причиной добровольной бездетности, знания пациента о беременности при ВЗК часто недостаточны, что само по себе ассоциируется с негативными взглядами на данный вопрос. Существуют данные о том, что болезнь Крона может снижать фертильность как напрямую, провоцируя воспаление маточных (фаллопиевых) труб, яичников и перианальной области, вызывающее диспареунию, так и косвенно, в случае проведенных хирургических вмешательств и возникших спаек маточных труб. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие об уменьшении функционального резерва яичников, что основано на оценке уровня антимюллерова гормона в сыворотке при болезни Крона, особенно при активной стадии заболевания и у женщин старше 30 лет. В целом же пациенты с ВЗК вне обострения воспалительного процесса также фертильны, как и лица репродуктивного возраста в общей популяции.

В медицинском сообществе обсуждаются вопросы и по влиянию препаратов для лечения ВЗК на фертильность как лиц женского, так и мужского пола. Так, практически нет данных об отрицательном воздействии основных лекарств при ВЗК на женскую фертильность. При этом для мужчин терапия *сульфасалазином* вызывает обратимое сни-

жение подвижности и числа сперматозоидов. Эффект зависит от дозы и не изменяется при добавлении фолиевой кислоты. Было также показано, что *азатиоприн* (AZA) не повлиял на качество сперматозоидов у 18 мужчин-пациентов с ВЗК, которые принимали AZA по крайней мере 3 мес. Кроме того, не наблюдалось влияние на исход беременностей у матерей, когда отцы с ВЗК принимали тиопурины. *Метотрексат* (МТК) вызывает олигоспермию, которая прекращается в пределах нескольких месяцев после отмены приема препарата. Тем не менее мужчинам, намеренным иметь ребенка, *метотрексат* противопоказан. *Инфликсимаб* (ИФМ), как оказывается, может изменяет качество спермы, уменьшая ее подвижность у небольшого числа пациентов. Однако эти данные весьма противоречивы.

Не менее дискуссионным является вопрос о влиянии хирургических вмешательств по поводу ВЗК и их осложнений на показатели фертильности. Так, мужчины, перенесшие операции с формированием илеоанальных резервуарных анастомозов (ИАРА) по поводу язвенного колита, могут иметь ретроградную эякуляцию и эректильную дисфункцию. Однако в целом после операций никаких изменений сексуальной функции не происходит или даже имеется ее повышение (единичные клинические примеры), но это также требует дальнейшего изучения. Также не оценивалось воздействие операций на частоту зачатия у мужчин.

На основании имеющихся данных можно говорить, что бесплодие (невозможность зачать в течение 1 года) у женщин с ВЗК может возникать после резервуарных операций. В нескольких метаанализах было показано, что ИАРА приводит к 2–3-кратному повышению риска бездетности по сравне-

нию с медикаментозным лечением. Вероятными механизмами бесплодия после операции при ВЗК являются более высокая частота возникновения гидросальпинкса, разрушения фимбрий и обструкции труб после операции в полости малого таза.

В настоящее время по результатам ретроспективных исследований имеется ряд доказательств того, что частота бесплодия после лапароскопических операций с формированием ИАРА ниже, чем после открытых, что может быть изначально связано с меньшим образованием спаек. Однако отсутствуют данные, которые могли бы подтвердить, что подход с выполнением субтотальной колэктомии с оставлением культи прямой кишки и илеостомы у лиц в детородном возрасте с ИАРА впоследствии помогает уменьшить частоту бесплодия. Осложнения илеостомии, такие как кишечная непроходимость или проблемы, связанные со стомой, могли возникать во время беременности относительно редко. Частота успешных зачатий *in vitro* после формирования ИАРА такая же, как и у женщин без ВЗК и операций.

Резюмируя изложенное выше по разделу, приводим основные положения.

Положение 1. Не доказано, что ЯК и БК в неактивной форме влияют на фертильность (3-й уровень доказательности (3 УД)). Однако активная БК может снижать фертильность, и, следовательно, рекомендуется стремиться к ремиссии (3 УД). Высокие уровни добровольной бездетности у женщин с ВЗК означают необходимость улучшения информированности по данному вопросу среди лиц с ВЗК (4 УД).

Положение 2. Нет убедительных данных, что медикаментозное лечение ВЗК влияет на фертильность женщин с ВЗК

(4 УД). Сульфасалазин вызывает обратимую олигоспермию у мужчин (3 УД).

Положение 3. Хирургические вмешательства на органах малого таза могут приводить к импотенции или проблемам с семяизвержением у мужчин (4 УД).

Положение 4. Тазовая и, в меньшей степени, абдоминальная операции при ВЗК увеличивают риск субфертильности у женщин (1 УД). Лапароскопический доступ для формирования илеоанальных резервуарных анастомозов может снизить частоту бесплодия по сравнению с открытым (2 УД).

Особенности течения беременности у пациенток с ВЗК. Несколько исследований продемонстрировали, что большинство беременностей у женщин с ВЗК проходят без осложнений, если заболевание в состоянии ремиссии или легкой степени активности во время зачатия. Метаанализ Миллера более чем 1300 женщин с ЯК и 700 с БК продемонстрировал, что нормальная беременность наблюдается у 83 % женщин с БК (71–93 % в отдельных исследованиях) и у 85 % женщин с ЯК (76–97 % в отдельных исследованиях).

Однако следует иметь в виду, что если зачатие происходит при иных условиях основного заболевания, то у женщин с ВЗК повышается общий риск неблагоприятных исходов беременности: преждевременных родов (до 37 недель беременности), низкой массы плода при рождении (LBW) (менее 2500 г) и недостаточного гестационного возраста плода (SGA). Большинство исследователей в этих ситуациях продемонстрировали значительное увеличение частоты кесарева сечения, как планового так и по неотложным показаниям. Риск неблагоприятных исходов беременности, по-видимому, одинаково высок и при ЯК, и при БК.

Однако увеличение частоты преждевременных родов и низкого веса ребенка при рождении у пациенток с ВЗК возникает независимо от активности болезни.

В очень немногочисленных исследованиях оценивали влияние ВЗК на беременность в первом триместре, в том числе вероятность выкидыша или внематочной беременности; влияние ВЗК на частоту осложнений беременности (отслойка плаценты, хориоамнионит, преэклампсия/эклампсия, предлежание плаценты, преждевременное излитие околоплодных вод). Однако лишь в нескольких исследованиях сообщается о повышенной частоте выкидышей, как спонтанных, так и индуцированных. Другие данные о частоте осложнений беременности и родов слишком непоследовательны, что исключает возможность сделать содержательный вывод. Активность заболевания при зачатии и во время беременности является, по-видимому, ключевым фактором риска возникновения неблагоприятных исходов беременности. Кроме того, активность болезни увеличивает риск тромбоземболических событий и экстренного кесарева сечения. Следовательно, зачатие должно быть осуществлено во время ремиссии и активное заболевание следует лечить агрессивно.

В нескольких недавних исследованиях изучалось влияние активности заболевания на исход беременности с использованием прокси-замеров (параметров), таких как хирургические вмешательства по поводу ВЗК, госпитализация до и во время беременности, изменение медикаментозной терапии ВЗК и небольшое увеличение веса во время беременности. В большинстве исследований было продемонстрировано, что у женщин с активным ВЗК во время зачатия и во время беременности выше риск преждевременных родов, низкого веса ребенка при рождении

и недостаточного гестационного возраста плода по сравнению с женщинами с заболеванием в стадии ремиссии.

Другими предикторами неблагоприятных исходов беременности при ВЗК, помимо активности болезни, являются наличие ВЗК в семейном анамнезе, локализация и хирургические вмешательства по поводу ВЗК.

ВЗК матери, по-видимому, не оказывает серьезного неблагоприятного влияния на рожденного в срок младенца. У таких младенцев низкие показатели по АПГАР и наличие судорог встречались не чаще, чем у потомства матерей без ВЗК. У них нет повышенного риска неонатальной смертности и помещения в реанимацию.

Несмотря на то что в некоторых исследованиях была обнаружена связь врожденных пороков развития плода (специфические пороки развития конечностей и мочевыделительных органов) у матерей с ЯК независимо от активности заболевания, это не было в дальнейшем подтверждено в более крупномасштабных исследованиях.

Основные положения по разделу:

Положение 1. Кесарево сечение чаще выполняется женщинам с ВЗК. Имеется повышенный риск низкого веса ребенка при рождении и преждевременных родов (2 УД).

Положение 2. Активность ВЗК при зачатии или во время беременности приводит к преждевременными родами и низкой массе тела при рождении (3 УД).

Положение 3. Частота неблагоприятных исходов для плода, таких как низкий показатель по шкале АПГАР, судороги или помещение в реанимацию, смерть, не увеличивается у детей, рожденных в срок (2 УД). Риск врожденных аномалий у потомства женщинам с ВЗК, судя по всему, не увеличен (2 УД).

Положение 4. Острые ухудшения 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).

Способы родоразрешения. Способ родоразрешения должен в первую очередь диктоваться акушерской ситуацией. Консультация гастроэнтеролога и/или хирурга-проктолога должна сформировать у специалиста-акушера и пациента единое понимание о возможном появлении в послеродовом периоде нарушений в работе сфинктера прямой кишки и мышц тазового дна.

Кесарево сечение рекомендуется пациентам с перианальной формой заболевания или в случае активной болезни с поражением прямой кишки. Хотя некоторые врачи выступают за кесарево сечение для всех пациентов с БК.

Представляется разумным обеспечить вагинальное родоразрешение женщинам с умеренной активностью заболевания или в состоянии ремиссии, так как в литературе нет доказательств в пользу какого-либо одного подхода к виду родоразрешения.

По возможности следует избегать эпизиотомии, но тем не менее она предпочтительнее неконтролируемой рваной раны.

В крупном исследовании, проведенном в Великобритании, вагинальные роды не являлись фактором риска развития недержания кала. В противоположность этому исследованию, по данным опроса гораздо меньшей группы женщин с БК (при вероятной предвзятости отбора и полученных ответов), обнаружен повышенный риск возникновения недержания мочи после вагинальных родов по сравнению с контрольной группой здоровых женщин. Риск развития

первичного (*de novo*) перианального заболевания не увеличивается после вагинальных родов в сравнении с женщинами, перенесшими кесарево сечение.

Большой ретроспективный обзор 6 797 669 родов и 2882 (0,04 %) родов у пациенток с сопутствующей диагностированной БК показал, что перианальное заболевание является предиктором тяжелых перианальных разрывов. ИАРА считается относительным показанием для кесарева сечения. Пациентка с ИАРА неизбежно имеет состояние пограничного недержания кала. Фекальное удержание в большей степени зависит от неповрежденной функции сфинктера и мышц тазового дна. Некоторые исследователи сообщают о еще более неблагоприятных физиологических, психологических и/или клинических исходах, но в целом в литературе нет единого мнения по этому вопросу.

Выбор способа родоразрешения после ИАРА должен быть сделан после тщательного рассмотрения ситуации и предпочтений пациентки, так как данные об удержании кала после вагинальных родов неоднозначны. У пациенток с илеоректальным анастомозом ректальная функция интактна, но имеется риск рецидива заболевания и последующей операции. Нет никаких данных, чтобы предположить, что эти пациентки получили бы больше пользы от кесарева сечения. Существует риск один к пяти, что женщине с ЯК понадобится колэктомия и она станет кандидатом на ИАРА на протяжении периода фертильности. Самый высокий риск повреждения сфинктера бывает во время первых родов. Консультирование пациентки относительно способа родоразрешения нужно проводить на индивидуальной основе, главным образом придерживаясь акушерских принципов.

Женщины, у которых имеется особенно высокий риск появления необходимости ИАРА в будущем (например, госпитализация по поводу колита или необходимость биопсии), входят в группу пациентов, которым требуется особенно подробное обсуждение способа родоразрешения. Пациенты с колостомой и илеостомой способны рожать естественным путем, но если по другим причинам возрастает акушерский риск, кесарево сечение может быть вариантом выбора.

Основные положения, имеющие степень экспертной доказанности по данному разделу, следующие:

Положение 1. К выбору способа родоразрешения следует применять мультидисциплинарный подход, и прежде всего следует руководствоваться гинекологическими показаниями (5 УД).

Положение 2. Кесарево сечение показано в случае активности перианальной формы заболевания или активного поражения прямой кишки (5 УД).

Неблагоприятные исходы беременности и лекарственная терапия ВЗК.

Использование производных 5-аминосалициловой кислоты (за исключением препаратов с покрытием дибутилфталатом), кортикостероидов, тиопуринов и биологических препаратов не сопровождается значительными материнскими или неонатальными неблагоприятными исходами у беременных с ВЗК. Риски, возникающие при часто используемых во время беременности и лактации лекарств для лечения ВЗК, и имеющиеся рекомендации ЕССО отражены в таблице.

Положение 1. Считается, что применение большинства препаратов для лечения ВЗК во время беременности имеет низкий уровень риска (3 УД). Однако метотрексат и талидомид противопоказаны (3 УД).

Обзор рисков, возникающих при применении препаратов во время беременности и лактации

Препарат	Во время беременности	В период лактации
Мезалазин	Низкий риск	Низкий риск
Сульфасалазин	Низкий риск	Низкий риск
Кортикостероиды	Низкий риск	Низкий риск, рекомендуется за 4 часа до кормления
Тиопурины	Низкий риск, ограниченные данные по 6-меркаптопурину	Низкий риск
Анти-ФНО-препараты	Низкий риск, рассмотреть возможность прекращения приема приблизительно до 24 недели у пациентов с длительной ремиссией	Вероятный низкий риск, данные ограничены
Метотрексат	Противопоказан	Противопоказан
Талидомид	Противопоказан	Противопоказан
Метронидазол	Избегать в первом триместре	Избегать
Ципрофлоксацин	Избегать в первом триместре	Избегать

Положение 2. В случаях рецидива, в зависимости от фенотипа и активности заболевания, предпочтительными препаратами являются 5-АСК или кортикостероиды (5 УД). В соответствующих ситуациях для лечения обострений можно иметь в виду препараты ФНО (5 УД).

Положение 3. Инфликсимаб и адалимумаб проникают через плаценту, и их использование после второго триместра в неонатальном периоде приводит к превышению их уровня у матери (3 УД).

Это воздействие может быть ограничено прекращением лечения в течение 24–26 недель гестации, когда врач и пациент сочтут это целесообразным (3 УД).

Дефициты питательных веществ во время беременности у лиц с ВЗК. Нет никаких конкретных рекомендаций по питанию беременных с ВЗК, за исключением тех, которые предназначены для группы населения на особом контроле или в особых ситуациях (таких как обструктивная БК). Скучные сообщения в старой литературе касаются повышенного потребления продуктов питания как способа сохранения беременности у пациентов с ВЗК. Имеющиеся

данные не свидетельствуют в пользу специальных рекомендаций. В соответствии с национальными рекомендациями прием фолиевой кислоты должен быть начат всеми пациентами с ВЗК, ожидающими наступление беременности, и, хотя данных недостаточно, более высокие дозы можно назначать женщинам с выявленным заболеванием тонкого кишечника. По мере необходимости недостаточность питания должна выявляться и оцениваться.

Консультирование (психотерапия) во время беременности. Исследования, оценивающие влияние отмены лекарств на частоту рецидивов у беременных пациентов с ВЗК, отсутствуют. Только в двух исследованиях провели оценку приверженности к поддерживающей терапии во время беременности, показателями которой были 59 и 72 % среди беременных с ЯК и с БК соответственно. Наиболее частой причиной несоблюдения назначений во время беременности является страх неблагоприятного воздействия лекарственных препаратов на плод. Недавно было показано, что знания пациента о репродуктивных аспектах ВЗК улучшаются после одной образовательной сессии,

но до сих пор исследования не оценивали реальное влияние консультирования на комплаентность лекарственного лечения и частоту рецидивов во время беременности. Тем не менее было задокументировано, что индивидуальный подход к консультированию приводит к увеличению комплаенса в долгосрочной перспективе, и, таким образом, этот подход может быть полезен для беременных пациентов с ВЗК.

Положение 1. Прерывание поддерживающей терапии может привести к обострению заболевания, а соответствующее консультирование (психотерапия), в идеале проводимое до зачатия, помогает предупредить отказ от лечения вследствие боязни потенциального вреда для ребенка (5 УД).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М.: ГЭОТАР-Медиа 2001; 527.
2. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: Триада 2002; 128.
3. Никулина И.В., Златкина А.Р., Белоусова Е.А. Оценка клинико-эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1997; 2: 67–71.
4. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. М.: Миклош 2004; 88.
5. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Возможности фармакотерапии при лечении гастроэнтерологических заболеваний во время беременности. Клиническая медицина 2015; 8: 8–18.
6. Циммерман Я.С., Циммерман И.Я., Третьякова Ю.И. Язвенный колит и болезнь Крона: современные представления. Часть 1. Дефиниция, терминология, распространенность, этиология и патогенез, клиника, осложнения, классификация. Клиническая медицина 2013; 11: 27–33.
7. 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 21.12.2018