



А. Э. Дорофеев, Н. Н. Руденко

Национальный медицинский университет
имени А. А. Богомольца, Киев

Беременность у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Особенности лечения

По данным МЗ Украины, в 2015 г. заболеваемость неспецифическим язвенным колитом составила 21,1 случая на 100 тыс. населения, а болезнью Крона — 5,6 случая, что близко к показателям соседних стран. Согласно современным представлениям, беременность, развившаяся в период ремиссии воспалительных заболеваний кишечника, не увеличивает риск возникновения рецидива заболевания. Примерно у трети как беременных, так и небеременных женщин в течение года развивается рецидив. Беременность на фоне активного кишечного процесса утяжеляет течение воспалительных заболеваний кишечника, а частота рецидивов увеличивается почти до 70%. Беременность следует планировать в период ремиссии кишечного заболевания и на протяжении всего периода беременности получать поддерживающую терапию. Лучше всего при беременности изучены препараты 5-аминосалициловой кислоты — сульфасалазин и месалазин. Наиболее безопасными группами препаратов при беременности и лактации являются 5-аминосалициловая кислота (месалазин) и топические глюкокортикоиды (будезонид). Иммуномодуляторы и биологические препараты следует использовать только при высокой активности кишечного процесса и отсутствии эффекта от более безопасных препаратов.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, беременность, месалазин.

Конец XX и начало XXI в. охарактеризовались значительным увеличением количества больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Украина не является исключением. За последнюю четверть века в нашей стране наблюдается постоянный рост количества таких пациентов. По данным МЗ Украины, в 2015 г. заболеваемость неспецифическим язвенным колитом (НЯК) составила 21,1 случая на 100 тыс. населения, заболеваемость болезнью Крона (БК) — 5,6 случая на 100 тыс. населения, что близко к показателям соседних стран [2].

Как известно, ВЗК — полиэтиологическая патология, которой «все возрасты покорны». Согласно исследованиям, почти четверть женщин, больных ВЗК, планируют беременность [8]. Поэтому в повседневной клинической практике гастроэнтерологу приходится принимать участие в лечении больной ВЗК с беременностью. Наличие беременности накладывает ограничения на медикаментозное лечение ВЗК и требует мультидисциплинарного подхода с участием

гастроэнтеролога, акушера и педиатра. В большинстве случаев ВЗК не оказывает негативного влияния на фертильность. Только у женщин с активной БК и в случае оперативных вмешательств на органах малого таза может возникнуть такая проблема [9]. Показано, что в случае исходной ремиссии кишечного процесса у 85,0% больных НЯК и 83,5% БК нормальное течение беременности и нормальные роды [8]. У женщин с ВЗК беременность повышает качество жизни и в последующие годы уменьшает частоту рецидивов кишечной патологии [6]. При планировании беременности следует учитывать, что у детей, родившихся от родителей, больных ВЗК, на протяжении жизни повышен риск развития этой патологии (особенно у девочек, матери которых болеют БК) [9].

Согласно современным представлениям, беременность, развившаяся в период ремиссии ВЗК, не увеличивает риск возникновения рецидива заболевания [1]. Так, примерно у трети как беременных, так и небеременных женщин в течение года развивается рецидив [8]. В то же время беременность на фоне активного кишечного

процесса утяжеляет течение ВЗК, а частота рецидивов увеличивается почти до 70% [8, 11]. Также следует учитывать, что активный кишечный процесс в 3–4 раза увеличивает частоту таких осложнений беременности, как преждевременные роды и низкая масса тела новорожденного, хотя при этом не увеличивается частота развития врожденных аномалий [3, 5]. Поэтому беременность следует планировать в период ремиссии кишечного заболевания и на протяжении всего периода беременности принимать поддерживающую терапию. В качестве препаратов такой терапии беременные могут продолжать прием 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), тиопуринов или антифактора некроза опухоли (анти-ФНО) [7]. При активном кишечном процессе женщинам детородного возраста рекомендована контрацепция. Следует помнить, что оральные контрацептивы не ухудшают течение ВЗК, хотя могут увеличивать риск тромбозов и других осложнений. В случае возникновения рецидива ВЗК во время беременности необходима адекватная медикаментозная терапия.

Что следует учитывать при назначении медикаментозной терапии беременной? Абсолютно противопоказано использование метотрексата и талидомида. Из-за их тератогенного действия женщинам детородного возраста следует использовать эффективную контрацепцию не только во время приема этих препаратов, но и в течение 6 мес после прекращения их приема. Поскольку препараты анти-ФНО обладают способностью проникать через плаценту в ткани плода, их использование у беременных, начиная со второго триместра, следует максимально ограничивать, а в третьем триместре вообще не применять. Допустимо назначение этой группы препаратов только при высокой активности кишечного процесса и отсутствии эффекта от других более безопасных лекарственных средств. Также следует учитывать, что препараты анти-ФНО обладают способностью подавлять воспаление. Поэтому ребенку в первые 6 мес после рождения нельзя назначать живые вакцины. С осторожностью у беременных следует применять тиопурины (6-меркаптопурин и азатиоприн). Показано, что их внутриутробное воздействие увеличивает риск развития анемии у новорожденных. В настоящее время отсутствуют однозначные выводы о влиянии тиопуринов на частоту развития врожденных аномалий [3, 9]. К наиболее безопасным в период беременности относятся препараты 5-АСК и глюкокортикоиды (ГК).

Лучше всего при беременности изучена безопасность препаратов 5-АСК — сульфасалазина

и месалазина. Недавно опубликован обзор исходов более 2,5 тыс. беременностей у женщин с ВЗК, принимавших препараты 5-АСК. В нем отмечается, что эта группа препаратов (даже при использовании дозы более 3 г/сут) наиболее безопасна и не вызывает роста врожденных аномалий и неблагоприятных исходов беременности [3]. Следует помнить, что препараты 5-АСК имеют разную химическую структуру. Показано, что сульфасалазин из-за наличия сульфаниламидного компонента подавляет абсорбцию и метаболизм фолиевой кислоты, что приводит к ее дефициту и может сопровождаться аномалиями формирования центральной нервной системы [3]. Некоторые препараты 5-АСК пролонгированного действия покрыты оболочкой, содержащей дибутилфталат. В экспериментальных работах на животных показано, что это вещество может приводить к развитию аномалий мочевыводящей системы. Поэтому при планировании беременности необходимо заменять такую форму месалазина на более безопасную [7].

Второй относительно безопасной группой препаратов являются ГК. Однако следует помнить, что достаточно короткие (менее 30 дней) курсы даже небольших доз системных ГК увеличивают риск развития сепсиса в 5 раз, риск тромбозов — втрое, переломов костей — почти вдвое [10]. Использование системных ГК в период беременности увеличивает риск развития сахарного диабета у матери и низкой массы тела у новорожденного. Большую безопасность обеспечивают топические ГК — препараты, почти полностью метаболизирующиеся при прохождении через печень и поэтому обладающие минимальными побочными эффектами. У беременных ГК лучше не применять, а в случае необходимости следует использовать будезонид.

Какова тактика ведения беременной в случае обострения кишечного процесса? Лечение следует начинать как можно раньше, так как активное воспаление увеличивает риск неблагоприятного исхода беременности. К препаратам первого ряда при НЯК относится 5-АСК [7, 9]. Лекарственные формы и дозировки препаратов 5-АСК те же, что и при отсутствии беременности. При этом следует учитывать, что сульфасалазин снижает уровень фолатов, а месалазин с дибутилфталатной оболочкой (покрытие из эудрагита S) увеличивает риск преждевременного полового развития. Препараты месалазина с оболочкой из эудрагита S отнесены FDA к категории безопасности С. Рекомендовано заменять их на более безопасные препараты месалазина. Поэтому мы отдаем предпочтение препарату «Салофальк»

с рН-зависимым высвобождением месалазина (при рН ≥ 6). Это месалазин, выпускаемый в формах для перорального (кишечнорастворимые таблетки и гранулы) и ректального (свечи и суспензия) применения. При дистальном варианте может оказаться достаточным ректальное применение, а при более распространенной и/или более активной форме — сочетание перорального и ректального «Салофалька». Доза месалазина может варьировать от 1,5 до 6,0 г/сут. Стандартная доза «Салофалька» для купирования обострения НЯК согласно рекомендациям ЕССО составляет 3,0 г/сут. Рекомендованная доза для поддержания ремиссии — 1,5 г/сут. Гранулы «Салофалька» предпочтительнее, так как месалазин высвобождается из них равномерно в течение 24 ч. Гранулы эффективны при любой локализации воспалительного процесса, в том числе в дистальных отделах толстого кишечника и прямой кишке. Их можно принимать один раз в сутки независимо от приема пищи. Топический месалазин эффективнее топических ГК в лечении дистальных форм НЯК [4].

При отсутствии эффекта от монотерапии препаратами 5-АСК следует добавить ГК. Как отмечено выше, наиболее безопасны топические ГК. Мы отдаем предпочтение будезониду — препарату «Буденофальк». Его дозировка при активном процессе может достигать 9 мг/сут. В случае высокой активности кишечного процесса возможно внутривенное введение преднизолона, однако доза и продолжительность его введения должны быть минимальными [3]. При сохраняющейся высокой активности процесса можно обсудить назначение тиопуринов, циклоспорина и такролимуса. Биологическая терапия оста-

ется терапией последней линии и применяется в случае неэффективности других видов лечения. По возможности введение препаратов анти-ФНО желательнее прекратить к 24-й неделе беременности. Также рекомендовано избегать совместного назначения тиопуринов и препаратов анти-ФНО [3, 7, 9].

У пациенток с БК обострение кишечного процесса предусматривает назначение ГК (чаще системных) или препаратов анти-ФНО. В третьем триместре предпочтение отдают ГК, а после 37-й недели беременности проводят родоразрешение [7].

При грудном вскармливании необходимо учитывать проникновение лекарственных препаратов в молоко. К наиболее хорошо изученным и высокобезопасным препаратам относится 5-АСК (в первую очередь месалазин). В грудном молоке его концентрация очень низкая и у ребенка отсутствуют какие-либо побочные эффекты. Кормящим матерям из-за возможного неблагоприятного воздействия на ребенка следует избегать применения сульфасалазина, системных ГК и такролимуса. В серии с ограниченным количеством наблюдений не отмечено неблагоприятного влияния на ребенка препаратов анти-ФНО.

Таким образом, активный кишечный процесс является основной причиной неблагоприятных исходов беременности у пациенток с ВЗК. Наиболее безопасными группами препаратов при беременности и лактации являются 5-АСК (месалазин) и топические ГК (будезонид). Иммуномодуляторы и биологические препараты следует использовать только при высокой активности кишечного процесса и отсутствии эффекта от более безопасных препаратов.

Статья опубликована при поддержке представительства компании «Альпен Фарма АГ» в Украине.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста — А. Д., Н. Р.; редактирование — А. Д.

Список литературы

1. Bortoli A., Pedersen N., Duricova D. et al. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003–2006 // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 34 (7). — P. 724–734.
2. Burisch J., Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 50 (8). — P. 942–951.
3. Gaidos J. K., Kane S. V. Managing IBD therapies in pregnancy // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 15 (1). — P. 71–83.
4. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D. et al. Third European Evidence-Based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management // *J. Crohns Colitis.* — 2017 Feb 2 [Epub ahead of print].
5. Kammerlander H., Nielsen J., Kjeldsen J. et al. The effect of disease activity on birth outcomes in a nationwide cohort of women with moderate to severe inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2017 Mar 24 [Epub ahead of print].
6. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R. et al. Third European Evidence-Based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders // *J. Crohns Colitis.* — 2017 Feb 2 [Epub ahead of print].
7. Nguyen G. C., Seow C., Maxwell C. et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy // *Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 150. — P. 734–757.
8. Poturoglu S., Ormeci A. C., Duman A. E. Treatment of pregnant women with a diagnosis of inflammatory bowel disease // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* — 2016. — Vol. 7 (4). — P. 490–502.
9. Van der Woude C. J., Ardizzone S., Bengtson M. B. et al. The second European evidence-based consensus on reproduc-

- tion and pregnancy in inflammatory bowel disease // J. Crohns Colitis. — 2015. — Vol. 9 (2). — P. 107–124.
10. Waljee A.K., Rogers M.A., Lin P. et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study // BMJ. — 2017. — Vol. 357. — j1415.
11. Yamamoto-Furusho J.K., Bosques-Padilla F., Daffra P. et al. Situaciones especiales en la enfermedad inflamatoria intestinal: primer consenso latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO) (Segunda parte) // Rev. Gastroenterol. Mex. — 2017. — S0375-0906(17)30012-5 [Epub ahead of print].

А. Е. Дорофеев, М. М. Руденко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Вагітність у хворих із запальними захворюваннями кишечника. Особливості лікування

За даними МОЗ України, у 2015 р. захворюваність на неспецифічний виразковий коліт становила 21,1 випадку на 100 тис. населення, а на хворобу Крона — 5,6 випадку, що наближається до показників сусідніх країн. Відповідно до сучасних уявлень, вагітність, яка розвинулася в період ремісії запальних захворювань кишечника, не збільшує ризику виникнення рецидиву захворювання. Приблизно у третини як вагітних, так і невагітних жінок протягом року виникає рецидив. Вагітність на тлі активного кишкового процесу ускладнює перебіг запальних захворювань кишечника, а частота рецидивів збільшується майже до 70%. Вагітність слід планувати в період ремісії кишкового захворювання і протягом усього періоду вагітності отримувати підтримувальну терапію. Найкраще при вагітності вивчено препарати 5-аміносаліцилової кислоти — сульфасалазин і месалазин. Найбезпечнішими групами препаратів при вагітності та лактації є 5-аміносаліцилова кислота (месалазин) і топічні глюкокортикоїди (будезонід). Імуномодулятори та біологічні препарати слід використовувати лише у разі високої активності кишкового процесу і за відсутності ефекту від безпечніших препаратів.

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, вагітність, месалазин.

A. E. Dorofeev, M. M. Rudenko

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. The specific features of treatment

According to the data of the Ministry of Health of Ukraine for the year 2015, the incidence of nonspecific ulcerative colitis was 21.1 per 100,000 population, and Crohn's disease (BC) was 5.6 per 100,000 population, approaching to the indices for the neighboring countries. The recent concepts define that pregnancy, developed during the remission of inflammatory bowel disease, does not increase the risk of the disease recurrence. The disease recurrence develop in about one third of both pregnant and non-pregnant women during one year. However pregnancy aggravates the course of inflammatory bowel disease against the background of active intestinal process, and the frequency of relapses increases up to 70%. It is advisable to plan pregnancy during the period of intestinal disease remission and to take maintenance therapy during the entire pregnancy period. Such agents as 5-ASA-sulfasalazine and mesalazine have been most thoroughly investigated at pregnancy, and 5-ASA (mesalazine) and topical HA (budesonide) are the safest groups of drugs at pregnancy and lactation. Immune modulators and biological preparations should be used only in the case of high activity of the intestinal process and ineffectiveness of the safer drugs.

Key words: nonspecific ulcerative colitis, Crohn's disease, pregnancy, mesalazine. □

Контактна інформація

Дорофеев Андрей Эдуардович, д. мед. н.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 3 травня 2017 р.