



ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И БЕРЕМЕННОСТЬ: ОТ МИРОВОГО ОПЫТА К СОБСТВЕННЫМ НАБЛЮДЕНИЯМ

Скалинская М. И., Бакулин И. Г., Жигалова Т. Н., Сказываева Е. В., Ситкин С. И., Каменский А. А.
СЗГМУ им. И. И. Мечникова

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND PREGNANCY: FROM WORLD EXPERIENCE TO OWN OBSERVATIONS

Skalinskaya M. I., Bakulin I. G., Zhigalova T. N., Skazyvaeva E. V., Sitkin S. I., Kamensky A. A.
North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov

**Скалинская
Мария Игоревна**
Skalinskaya Maria I.
mskalinskaya@yahoo.com

Скалинская Мария Игоревна — к.м.н., доцент кафедры
Бакулин Игорь Геннадьевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой
Жигалова Татьяна Николаевна — к.м.н., доцент кафедры
Сказываева Екатерина Васильевна — к.м.н., доцент кафедры
Ситкин Станислав Игоревич — к.м.н., ведущий научный сотрудник, доцент кафедры
Каменский Александр Алексеевич — ординатор кафедры семейной медицины
Skalinskaya Maria Igorevna — PhD, Associate Professor
Bakulin Igor Gennad'evich — PhD, MD, Professor, Head of the Chair
Zhigalova Tatiana Nikolaevna — PhD, Associate Professor
Skazyvaeva Ekaterina Vasil'evna — PhD, Associate Professor
Sitkin Stanislav Igorevich — Dr. med., PhD, Leading Researcher, Associate Professor
Kamenskiy Aleksandr Alekseevich — Resident Physician, Chair of the Family Medicine

Резюме

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются актуальной проблемой репродуктологии, а курация женщин детородного возраста, страдающих ВЗК имеет высокую медико-социальную значимость. Основной пик заболеваемости ВЗК приходится на возраст 20–40 лет, когда планируется деторождение. Вопросы, которые требуют решения и обсуждения у пациентов с ВЗК: возможно ли нормальное течение беременности при ВЗК, как влияет ВЗК на беременность, какие лекарственные препараты противопоказаны и другие.

В статье представлены и обсуждаются теоретические аспекты и практические вопросы, связанные с ведением беременности, проведением терапии ВЗК в период подготовки к беременности, на этапе беременности, в послеродовом периоде, обсуждается эффективность и безопасность фармакотерапии у пациентов данной категории.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), язвенный колит (ЯК), болезнь Крона (БК), фармакотерапия ВЗК при беременности

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 143 (7): 184–191

Summary

Inflammatory bowel diseases (IBD) are an actual problem of reproductive medicine, and the care of women in childbearing age suffering from IBD has a high medical and social significance. The main peak of incidence of IBD falls on the age of 20–40 years, when childbirth is planned. Questions that need to be addressed and discussed in patients with IBD: is it possible for the normal course of pregnancy with IBD, how does the IBD affect pregnancy, what medications are contraindicated and others.

The article presents and discusses theoretical aspects and practical issues related to pregnancy management, IBD therapy in the period of preparation to pregnancy, during pregnancy, in the postpartum period, the effectiveness and safety of pharmacotherapy in patients of this category is discussed.

Key words: inflammatory bowel diseases (IBD), ulcerative colitis (UC), Crohn's disease (CD), pharmacotherapy of IBD in pregnancy

Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология 2017; 143 (7): 184–191

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), учитывая молодой возраст дебюта заболевания пациентов, безусловно, являются актуальной проблемой репродуктологии. Первый и основной пик заболеваемости ВЗК приходится на возраст 20–40 лет, когда создаются семьи, планируется деторождение [1, 3, 4]. В связи с этим и у пациента, и у врача, к которому он, а чаще всего она, обратился (–лась) закономерно возникают вопросы: снижена ли способность к зачатию при наличии ВЗК; возможно ли «нормальное» течение беременности при ВЗК;

как влияет беременность на ВЗК; как влияет ВЗК на беременность; и, наконец, вопросы, связанные с лекарственной терапией. Отказ от материнства является тяжелой семейной и личной проблемой и негативно влияет на общее качество жизни пациенток. В связи с этим обсуждение и решение в клинической практике вопросов, связанных с ведением беременности у женщин с ВЗК, с курацией женщин детородного возраста, страдающих ВЗК, представляет не только практический интерес, но и имеет медико-социальную значимость.

Течение и прогноз беременности у больных ВЗК

В настоящее время нет свидетельств того, что язвенный колит (ЯК) или неактивная болезнь Крона (БК) влияют на фертильность пациента или пациентки [5, 6]. Однако, активная БК может снижать способность к зачатию, а клиническая ремиссия при БК, напротив, значительно повышает шансы [2, 5, 6].

Что касается лекарственной терапии – нет доказательств того, что прием медикаментов уменьшает фертильность у женщин. У мужчин такие препараты как сульфасалазин, метотрексат и инфликсимаб могут оказывать влияние на качество спермы [5, 6].

Вместе с тем ряд авторов отмечает, что в группе пациентов с ВЗК рождаемость ниже, чем в здоровой популяции [5, 6]. Во многом это определяется сознательным социальным выбором, связанным со страхом наследования заболевания, страхом обострения во время беременности, страхом ненадлежащего ухода за младенцем вследствие болезни. С другой стороны, активная болезнь приводит к страху, либо нежеланию половой жизни, вследствие болевого синдрома и снижения либидо.

Одним из существенных моментов является то, что активное воспаление кишки отражает состояние иммунной системы, изменения которой могут приводить к нарушению миграции и имплантации плодного яйца, а также к нарушению формирования ворсин хориона.

Это нашло отражение в рекомендациях ЕССО, целый раздел которых был посвящен ВЗК

в репродуктологии (2015), где подчеркнуто, что высокая частота бесплодия, невынашивания и осложнений беременности связана с активной стадией болезни [5, 6].

Ранее полагали, что воспалительный процесс в кишке может и должен оказывать влияние на течение беременности. Но метаанализ 2014 года всех доступных к этому моменту исследований, с включением 2000 беременных женщин с ВЗК продемонстрировал, что у 83 % (71–93 %) пациенток с БК и у 85 % (76–97 %) пациенток с ЯК беременность развивается без отклонений [7, 11].

Вместе с тем следует отметить, что женщины с ВЗК входят в группу риска по развитию осложнений беременности. Такие проявления ВЗК как анемия, лихорадка, гипопротеинемия, гиповитаминоз, электролитные нарушения (вследствие мальабсорбции при БК тонкой кишки) являются предикторами типичных акушерских осложнений: самопроизвольных выкидышей, гипотрофии плода, рождения детей с низкой массой тела (менее 2700 г), преждевременных родов (до 37 недели) [5, 6].

Степень активности патологического процесса при беременности на фоне ВЗК определяет прогноз возникновения акушерских осложнений. По результатам метаанализа с включением 3907 случаев беременности в сочетании с ВЗК, опубликованного в 2014 году, отмечалось повышение риска преждевременных родов в 1,87 раза и при ЯК, и при БК (OR 1,87; 95 % CI 1,52–2,31); повышение риска низкой

массы детей при рождении в 2,82 раза, но только при БК, но не при ЯК (OR 2,82; 95 % CI 1,42–5,6); повышение в 3,88 раза риска врожденных аномалий при ЯК, но не при БК (OR 3,88; 95 % CI 1,14–10,67) [6, 11]. Одно из последних исследований, проведенное в Дании, показало существенное повышение риска

преждевременных родов у пациенток с активным ВЗК (среднетяжелые и тяжелые формы) (OR 3,60; 95 % ДИ: 1,14–11,36), при этом у женщин с активным ЯК в 29,3 % случаев отмечались преждевременные роды, а у 19,5 % пациенток родились дети с низкой массой тела [19].

Ведение беременности при ВЗК: современные представления

Позиция европейского консенсуса по ведению пациентов с ВЗК при беременности (Consensus ECCO on reproduction in IBD, 2015) заключается в том, что нет существенных отличий между пациентками с ВЗК и без такового по критериям оценки новорожденного (используется шкала Апгар), по частоте мертворождений, по показаниям к госпитализации новорожденных в реанимационное отделение (УД 2b; CP B) [5, 6].

Особого внимания заслуживают следующие положения Европейского консенсуса по ведению пациентов с ВЗК при беременности (Consensus ECCO on reproduction in IBD, 2015):

- если беременность наступила в момент глубокой ремиссии ВЗК, то риск обострения ВЗК у пациентки равен таковому у небеременных пациенток (УД5; CP D);
- беременность, наступившая в момент активного ВЗК, ассоциирована с персистирующей активностью на протяжении всей беременности (УД 3b; CP B);
- риск обострения БК в периоде после родов не возрастает по сравнению с небеременными женщинами (УД 2c; CP C), однако, у пациенток с ЯК риск послеродового обострения ВЗК выше [5, 6].

В настоящее время преобладающей является точка зрения, что характер течения ВЗК во время беременности зависит от степени активности заболевания на момент зачатия. Если зачатие наступает в период ремиссии заболевания, обострение во время беременности возникает в 1/3 случаев, что не отличается от частоты обострений у небеременных женщин за тот же период времени. Если на момент зачатия отмечалось обострение ВЗК, то примерно в 30 % случаев активность сохраняется, в 35 % – возрастает и в 35 % – стихает [5, 6].

Опыт клинических наблюдений, проанализированных в ряде работ, позволяет сделать вывод, что рецидивы ВЗК чаще отмечаются в 1 триместре беременности, после аборт и после родов, что, как считается, связано с повышением уровня эндогенного кортизола во 2–3 триместрах, и резким обрывом его секреции сразу после родов. Также повышение частоты обострений именно в 1 триместре ассоциируют с сознательным отказом пациентки от продолжения адекватной лекарственной терапии ВЗК в связи с наступившей беременностью [11].

Лечение ВЗК при беременности

Выбор терапии у беременных с ВЗК – наиболее трудный вопрос для врача, при котором необходимо учитывать соотношение рисков для матери и плода. Международные и Российские рекомендации по ведению пациентов с ВЗК, имеют единое мнение, заключающееся в том, что терапия ВЗК не должна прерываться во время беременности. При этом считается, что при активной ВЗК риск неблагоприятных последствий для плода выше, чем риски адекватной медикаментозной терапии (УД 2a; CP 2b) [5, 6].

С другой стороны, практически все лекарственные препараты проникают через плаценту и оказывают большее или меньшее воздействие на плод. Поэтому задача врача – знать и назначить препарат, имеющий оптимальный профиль безопасности. В клинической практике наибольшей популярностью пользуется классификация потенциальной опасности лекарственных средств – классификация FDA. Она основана на доказанности безопасности препарата по результатам клинических испытаний, если таковые проводились. Выделяют категории: А – отсутствие риска; В – “best” (самый лучший) – нет доказательств риска; С – “caution” (осторожность) – риск не исключен; D – “dangerous” (опасные) – риск доказан; Х – противопоказаны при беременности [5, 6].

В таблице 2 представлены данные, где отражены возможные неблагоприятные эффекты лекарственных средств при их применении во время беременности и лактации. Под абсолютный запрет попадают категории Х и D (по классификации FDA), категория препаратов С используется при превышении степени пользы для матери над риском для плода.

Наиболее безопасным является применение во время беременности препаратов месалазина и сульфасалазина в дозе, не превышающей 3 г/сут. Метаанализ (2008) с включением 642 беременных пациенток, страдающих ВЗК, показал отсутствие повышения риска врожденных аномалий, низкого веса новорожденного и спонтанных абортов при приеме препаратов из группы 5-АСК по сравнению с группой контроля (1158 здоровых беременных женщин) [14]. Следует подчеркнуть, что прием сульфасалазина требует дополнительного назначения фолатов, чтобы избежать их дефицита, способного неблагоприятно отразиться на формировании нервной трубки плода. Все остальные препараты, относящиеся к категории В, требуют крайне взвешенного решения, но их назначение возможно при определенных ситуациях.

Кроме того, во время беременности при наличии показаний, а также в случае, когда польза для матери превышает риски для плода в особых случаях

Безопасность препаратов для лечения ВЗК при беременности (ECCO rating), 2015

Безопасные	Вероятно безопасные	Противопоказаны
Оральные 5 АСК (В) (месалазин)	Ифликсимаб (В)	Метотрексат (Х)
Топические 5 АСК (В)	Адалимумаб (В)	Талидомид (Х)
Сульфасалазин (В)	Цертолизумаб	6-тиогуанин (Х)
Кортикостероиды (С)	Циклоспорин (С)	
Азатиоприн (D)	Такролимус	
6-меркаптопурин (D)	Будесонид (В)	
	Метронидазол (В)	
	Ципрофлоксацин (С)	
	Рифаксимин (С)	

Таблица 1.

Безопасность препаратов, применяемых для терапии ВЗК, с учетом классификации FDA.

Препарат	FDA	Беременность	Лактация
Сульфасалазин	В	Риск развития ядерной желтухи у недоношенных. Назначается с приемом фолиевой кислоты 2 мг/сут.	Безопасен, прекращается при появлении диарейного синдрома у ребенка
Месалазин	В	Безопасны в дозах, не превышающих 3 г/сут. Более высокие дозы потенциально нефротоксичны	
Кортикостероиды	С	Возможно безопасны, до 15 мг/сут. Риск в/у инфекции. Риск развития расщелины нёба на фоне приема в I триместре. Депрессия коры надпочечников плода 2–3 триместр	Относительно безопасны, лактация через 4 часа после приема
Азатиоприн 6 МП	D	Потенциальный риск развития пороков плода, невынашивания беременности, внутриутробной задержки роста плода, иммуносупрессии.	Низкий риск. Возможно лечение
Метотрексат	Х	Противопоказан из-за высокого риска мутагенных и тератогенных эффектов.	Противопоказан
Циклоспорин	С	Возможен риск преждевременных родов и маловесности плода	Не рекомендуется
Метронидазол	В	Потенциально безопасен короткими курсами (менее 10 дней) во II и III триместрах	Не рекомендуется
Ципрофлоксацин	С	Дефекты развития хрящевой, костной тканей	Мало данных
Рифаксимин	С	Мало данных о безопасности у людей, тератогенен у животных	Нет данных
Инфликсимаб Адалимумаб	В	Низкий риск, нежелательно применение в 3 триместре	Возможно лечение во время кормления грудью

Таблица 2.

Неблагоприятные эффекты лекарственных средств при применении во время беременности и лактации [5, 6].

могут использоваться и кортикостероиды. Опираясь на данные нескольких крупномасштабных исследований, можно говорить о том, что кортикостероиды не повышают риски врожденных аномалий и спонтанного прерывания беременности, но могут вызывать супрессию адреналовой системы у новорожденных, поэтому их назначение должно осуществляться по строгим показаниям [15, 16]. Преимуществом в таких случаях обладают топические кортикостероиды, например, будесонид, эффективность и безопасность которого была подтверждена в исследовании как у больных с БК [17], так и у беременных женщин с БК в США [16].

Клинический опыт использования агентов биологической терапии во время беременности в настоящее время еще ограничен, но продолжает накапливаться. Наибольшее количество информации на сегодняшний день по применению антител к фактору некроза опухоли- α (инфликсимаб, адалимумаб). Эти препараты отнесены FDA в категорию В, то есть для беременных пациенток в настоящее время нет данных об их небезопасности.

Безопасность анти-ФНО- α в основном связана с тем, что в первом триместре эти молекулы не преодолевают плацентарный барьер, таким образом плод не подвергается воздействию препарата в период органогенеза. Однако, в третьем

триместре анти-ФНО- α все же активно проникают через плаценту и остаются в крови новорожденного в течение нескольких месяцев. По данным накопленного к настоящему времени опыта использования инфликсимаба и адалимумаба в период беременности (исследование PIANO, данные регистра TREAT, базы данных безопасности препарата инфликсимаб и прочие) можно говорить об отсутствии тератогенного и эмбриотоксического эффекта, а также влияния на исходы беременности в сравнении с пациентками, не применявшими указанные препараты [8, 12].

В обзоре F. Komaki, опубликованном в 2017 г., был представлен мета-анализ 13 исследований, включавший ревматоидный артрит, ВЗК и различные иммуноопосредованные заболевания. Среди исследований, в которых сравнивались результаты между лицами, получающими анти-ФНО- α и общей популяцией, у пользователей анти-ФНО- α наблюдалась незначительная тенденция к снижению показателя живорождения (OR = 0,38 (P = 0,081), 95 % ДИ 0,13–1,13) и имелся повышенный риск преждевременных родов (OR 2,62 (P < 0,0001), 95 % ДИ 2,12–3,23), самопроизвольного аборта (OR 4,08 (0,033), 95 % ДИ = 1,12–14,89) и низкого веса ребенка при рождении (OR 5,95 (p 0,032), 95 % ДИ 1,17–30,38) по сравнению с общей популяцией. Риск

аномалий не был повышен (OR 1,46 (P 0,18), 95 % CI 0,84–2,56). Однако, такое повышение риска связано с тем, что группой сравнения выступали лица без ВЗК, что в целом отражает не влияние приема анти-ФНО- α препаратов, а неблагоприятное воздействие самого воспалительного заболевания кишечника на исходы беременности, что согласуется с ранее проведенными исследованиями по этой тематике [12, 18].

Таким образом, анти-ФНО- α могут использоваться в первых двух триместрах. Но решение о применении или продолжении терапии в период беременности указанными препаратами должно быть строго обоснованным, а лечение должно проводиться в специализированных центрах и под контролем опытных специалистов. Ограничения по использованию анти-ФНО- α в третьем триместре связаны не с влиянием на исходы беременности, а с накоплением антител в крови новорожденного, что ограничивает возможность вакцинации, формирование иммунного ответа младенца, а также повышенным риском инфекций в неонатальном периоде [5, 6, 8, 12, 18].

Информации о безопасности в период беременности анти-интегриновых препаратов, в частности, ведолизумаба, зарегистрированного в России в 2016 году, крайне мало. Известно, что препарат проникает через плаценту во втором и третьем триместре беременности, и, вероятно, не имеет воздействия на плод в период органогенеза и не приводит к тератогенным эффектам, что показано в исследованиях на животных [10].

В докладе М. Dubinsky и соавт., представленном в 2015 году в рамках конгресса ECCO (Барселона), сообщалось об исходах беременностей 24 пациенток, получавших ведолизумаб. При этом, из 24 беременностей 11 завершились рождением живых

детей, из которых в 2 случаях зафиксированы преждевременные роды. Остальные случаи – это спонтанные аборт (10) и замершие беременности (3). Было отмечено, что связать такие исходы только с применением ведолизумаба не представляется возможным, поскольку все беременности были у пациенток с активным ВЗК [10].

В феврале 2017 года опубликован метаанализ исследований, в которых фиксировались случаи беременностей на фоне терапии ведолизумабом. Автор обзора U. Mahadevan сообщил о результатах анализа данных, собранных в период с 2007–2013 гг при проведении 6 клинических исследований. Из них о 24 случаях беременностей пациенток с ВЗК, включенных в обзор, сообщалось выше (М. Dubinsky и соавт.). Кроме того, в этом обзоре также отражены постмаркетинговые данные, зафиксировавшие 81 беременность пациенток с ВЗК на фоне терапии ведолизумабом, среди которых только 4 завершились рождением живых детей, 11 – спонтанными абортами и в 66 случаях на момент публикации метаанализа еще не было данных об исходе. Вероятно, в ближайшее время это будет самый большой материал по опыту применения ведолизумаба при беременности [10, 13].

В силу того, что ведолизумаб является препаратом, снижающим специфично иммунный статус кишки, можно предполагать увеличение риска гастроинтестинальных инфекций у новорожденных, в частности, ротавирусной инфекции. Однако, данных для того чтобы делать выводы в отношении профиля безопасности ведолизумаба к настоящему времени недостаточно.

Свой опыт ведения пациенток с ВЗК во время беременности продемонстрируем на нескольких клинических случаях.

Клинический случай № 1

Пациентку И., 34 лет с февраля 2014 года беспокоила слабость, снижение массы тела на 10 кг от исходной, увеличение частоты дефекаций до 15 раз в сутки, с примесью крови до 15–20 мл в сутки, ощутимая абдоминальная боль, больше с правой стороны, боли в коленных суставах. При обследовании выявлен лабораторный синдром воспаления (СОЭ – 40 мм/час, СРБ – 30 г/л, фекальный кальпротектин – 12 норм), синдром анемии легкой степени тяжести. Из анамнеза жизни примечательно то, что на протяжении нескольких лет попытки желаемой беременности были безуспешными.

При проведении фиброколоноскопии получена следующая картина: слизистая верхней трети прямой кишки, сигмовидной кишки умеренно гиперемирована, отечна, легко ранима, с контактной кровоточивостью, с геморрагиями; слизистая нисходящего отдела толстой кишки, поперечно-го отдела – без явных признаков воспалительных изменений. Слизистая восходящего отдела толстой кишки гиперемирована, отечная, легко ранимая; на слизистой выявляются глубокие щелевидные язвенные дефекты, покрытые фибрином,

гаустрация отсутствует. Слизистая баугиниевой заслонки гиперемирована, отечна, легко ранима, с умеренной контактной кровоточивостью, с геморрагиями, определяются единичные язвы, разнообразные по форме, размером до 5 мм, с налетом фибрина в дне.

На основании клинической картины, данных эндоскопического исследования, демонстрирующей сегментарность поражения, морфологической картины (гранулем обнаружено не было, но преобладал лимфоцитарный характер инфильтрации), сформулирован диагноз болезнь Крона, сегментарное поражение толстой кишки (прямая, сигмовидная, восходящая), дебют с 2014 года, с умеренной клинической (CDAI 240 баллов), *высокой эндоскопической активностью*. Внекишечные проявления: периферическая артропатия. Анемия легкой степени сложного генеза.

В ходе обследования признаков патологии других органов и систем, вовлеченности в процесс воспаления других отделов ЖКТ выявлено не было.

Индукция ремиссии проводилась глюкокортикоستيоидами (преднизолоном) в дозе 60 мг/сут и препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК)

(месалазин). Получен хороший ответ на индукцию, что дало возможность постепенно снизить и отменить глюкокортикостероиды в течение 12 недель. Поддерживающая терапия рекомендована месалазином – комбинацией пероральной формы с топическими (свечи), в дозе 4 г/сут.

При эндоскопическом контроле в августе 2014 года отмечалось полное заживление слизистой, индекс активности БК также соответствовал ремиссии (30 баллов).

В период 08.2014–07.2015 гг у пациентки сохранялась клиническая и эндоскопическая ремиссия. Поддерживающая терапия месалазином – в дозе 4 г/сут (08.2014–04.2015), затем – в дозе 2,5 г/сут (04.2015–07.2015).

В июле 2015 года пациентка сообщила о наступившей беременности, срок 3–5 недель. Совместно с акушерами, гинекологами принято решение:

не отменять препараты 5-АСК (месалазин) и продолжить их прием в дозе 2–2,5 г/сут. В период учащения стула рекомендовалось увеличивать дозу до 3 г/сут; с учетом вовлечения прямой, сигмовидной, восходящего отдела – продолжить комбинирование приема месалазина *per os* и *per rectum*.

07.03.2016 г – роды, живым доношенным мальчиком, вес при рождении 3750 г. Лактация установилась на 2 сутки после родов. Совместно с педиатрами рекомендовано продолжение приема месалазина в дозе 2 г/сут в качестве базисной терапии.

В феврале 2017 года (11 месяцев после родов) пациентка явилась на плановый контрольный осмотр. Диагноз: болезнь Крона, сегментарное поражение толстой кишки (прямая, сигмовидная, восходящая), дебют с 2014 года, клиническая ремиссия, эндоскопическая ремиссия.

Клинический случай № 2

В сентябре 2014 года пациентка 24 лет обратилась впервые за медицинской помощью с жалобами на увеличение частоты стула до 8 раз, жидкий, с примесью крови (5–10 мл за дефекацию), слабость в течение дня, абдоминальной боли нет, лихорадки нет. Направлена акушером с диагнозом – беременность 18–20 недель. Беременность первая, желаемая.

При тщательном расспросе удалось выяснить, что появление крови в стуле без дополнительных симптомов стала отмечать с 4–5 недели беременности, за медицинской помощью не обращалась по причине страха прерывания беременности по медицинским показаниям.

Проведено обследование, при котором выявлен синдром анемии средней степени тяжести (гемоглобин – 87 г/л), увеличение СОЭ до 38 мм/ч, СРБ – 8 г/л, остальные показатели – без отклонений.

При проведении сигмоскопии (осмотр на 30 см) – слизистая прямой и видимой зоны сигмовидной кишки с выраженной отечностью, с множеством эрозий, сливных, контактная кровоточивость.

Важно отметить, что существуют особенности лабораторных показателей при беременности: умеренное повышение щелочной фосфатазы, СРБ и СОЭ (с ранних сроков). Оценка активности воспалительного процесса у беременных в большей степени ориентирована на клиническую картину [5, 6]. Инвазивные методы обследования беременных (гастроскопия, колоноскопия, сигмоскопия) обладают низким риском развития неблагоприятных эффектов во время беременности [5, 6]. Но при этом, во II и III триместрах проведение сигмоскопии и колоноскопии затруднено из-за смещения толстой кишки беременной маткой и должно проводиться с крайней осторожностью, так как может стать причиной стимуляции родовой деятельности. Рентгенологические обследования – противопоказаны, возможны только в неотложных ситуациях (мегаколон, непроходимость, перфорация) [5, 6].

Сформулирован диагноз: Язвенный колит, не установленной протяженности (верифицированный проктосигмоидит), дебют с 2014 года на фоне

беременности, умеренной клинической и эндоскопической активности. Анемия средней степени тяжести.

Руководствуясь положениями российских и международных рекомендаций, с учетом беременности инициирована терапия месалазином 3 г/сут (из них 2 г ректально в виде клизм). На фоне терапии пациентка отметила быстрый регресс симптомов: частота дефекаций сократилась до 2 раз в сутки, исчезла гематохезия. Вместе с тем, в ответ на ректальные клизмы отмечено повышение тонуса матки, в связи с чем терапия была модифицирована: месалазин *per os* 2 г/сут в сочетании с ректальным применением свечей 1 г/сут, что нивелировало акушерскую ситуацию.

Пациентка динамически наблюдалась на протяжении всей беременности. Признаков клинической и лабораторной активности язвенного колита не отмечалось. В срок 39 недель – самопроизвольные, срочные роды доношенным живым плодом. Послеродовый период без особенностей, пациентка приступила к грудному вскармливанию. Рекомендовано продолжить прием месалазина в дозе 3 г/сут (из них ректально 2 г в виде клизм).

Тем не менее, пациентка самостоятельно прервала терапию по причине боязни использовать какие либо препараты в период лактации. На фоне отмены месалазина (май 2015, 2 месяца после родов) вновь появилась кровь в стуле, частота дефекаций возросла до 3–4 раз в сутки. Пациентка обследована: выявлен синдром анемии легкой степени тяжести (гемоглобин 105 г/л), лабораторных признаков системного воспаления не обнаружено, обратил на себя внимание только высокий уровень фекального кальпротектина (6 норм). При эндоскопическом исследовании: впервые проведен тотальный осмотр кишки, слизистая прямой, сигмовидной, нижней трети нисходящей кишки – умеренно отечная, сосудистый рисунок смазан. Дефектов, контактной кровоточивости не наблюдается. Отмечается четкая граница в области нижней трети нисходящей кишки с визуально неизмененными

отделами. В остальных отделах толстой кишки – органических изменений не выявлено. Заключение: язвенный колит, левостороннее поражение, минимальная активность.

Диагноз, с учетом проведенного обследования: Язвенный колит, левостороннее поражение, дебют с 2014 год на фоне беременности 18–20 недель, рецидивирующее течение, обострение минимальной клинической и эндоскопической активности на

фоне отмены терапии. Анемия средней степени тяжести.

С пациенткой проведена беседа о необходимости продолжения терапии в периоде грудного вскармливания, основываясь на рекомендациях российского и международного уровня. Указано, что в грудном молоке обнаруживаются лишь следы месалазина, поэтому прием его кормящими женщинами в дозах, не превышающих 3 г/сут безопасен [5, 6].

Заключение

Женщины с ВЗК, безусловно, составляют группу риска развития осложненной беременности. Пациенток репродуктивного возраста следует информировать о возможности беременности, но необходимости планирования таковой на период ремиссии ВЗК. Врачам следует доводить до сведения женщин, планирующих беременность, информацию о возможности и необходимости проведения поддерживающей терапии во время беременности, поскольку высокая активность заболевания в этот период существенно повышает

как риск преждевременных родов (в 3–4 раза), а также информацию о частоте и факторах риска неблагоприятных исходов. При этом следует исходить из того, что препараты первой линии базисной терапии (месалазин, сульфасалазин) обладают низким риском неблагоприятных эффектов у беременных и кормящих. Кроме того, ведение беременных пациенток с ВЗК требует мультидисциплинарного подхода, в команду должны быть включены гастроэнтерологи, акушеры-гинекологи, педиатры.

Литература

1. Бакулин И. Г. К вопросу о распространенности и заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника в Москве / Бакулин И. Г., Шкурко Т. В., Парфенов А. И., Князев О. В., Фадеева Н. А., Жулина Е. Ю., Болдырева О. Н., Алиев Э. И. // Фарматека. – 2016. – № 2 (315). – С. 69–73.
2. Бакулин И. Г. Индексы активности – объективные критерии оценки степени тяжести язвенного колита / Бакулин И. Г., Станке Д. А., Белоусова Е. А., Головенко О. В., Михайлова Т. Л. // Экспериментальная и клинич. гастроэнтерология. – 2008. – № 6. – С. 14–16.
3. Регистр воспалительных заболеваний кишечника в г. Новосибирске: итоги 2016 // Осипенко М. Ф., Валуйских Е. Ю., Светлова И. О., Кулыгина Ю. А., Скалинская М. И., Бикбулатова Е. А., Краснер Я. А. // Сибирский научный медицинский журнал. 2017. Т. 37. № 1. С. 61–67.
4. D. Simian, D. Fluxá, L. Flores, J. Lubascher, P. Ibáñez, C. et al. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol*. 2016 June 14, 22 (22), C. 5267–5275.
5. The Second European Evidence-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease C. J. van der Woude, C. J. van der Woude Corresponding author: C. Janneke van der Woude, Erasmus MC, Department of Gastroenterology and Hepatology, for the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) // for the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) // Published: 16 January 2015.
6. Third European Evidence-Based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part I: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders // Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) // *J. Crohns Colitis*. 2017 Feb 2.
7. Matthew Pinder, Katie Lummis, Christian P. Selinger // Managing inflammatory bowel disease in pregnancy: current perspectives Matthew Pinder, Katie Lummis, Christian P Selinger // *Clin Exp Gastroenterol*. – 2016; 9: 325–335.
8. Pedersen N., Bortoli A., Duricova D., et al. // The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(5):501–512.
9. Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, Fearnhead NS. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(11):1365–1374.
10. Dubinsky M., Mahadevan U, Vermeire S, Abhyankar B, Lasch K. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease; Poster presented at: Clinical: Therapy & Observation; European Crohns and Colitis Organisation; Barcelona: 2015.
11. Schulze H, Esters P / Editorial: the management of IBD during pregnancy and lactation – author's reply // Schulze H, Esters P, Dignass A. // *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Nov;40(10):1248. doi: 10.1111/apt.12971
12. Minami N, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Maternal and fetal outcomes in pregnant Japanese women with inflammatory bowel disease: our experience with a series of 23 cases // *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Apr;45(7):941–950. doi: 10.1111/apt.13960. Epub 2017 Feb 7.
13. Mahadevan U, Vermeire S // Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2017 Apr;45(7):941–950. doi: 10.1111/apt.13960. Epub 2017 Feb 7.
14. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2008;25:271–275.
15. Tegethoff M, Pryce C, Meinlschmidt G. Effects of intra-uterine exposure to synthetic glucocorticoids on fetal,

- newborn, and infant hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in humans: a systematic review. *Endocr Rev.* 2009;30:753–789
16. Beaulieu D. B., Ananthakrishnan A. N., Issa M., Rosenbaum L., Skaros S., Newcomer J. R., Kuhlmann R. S., Otterson M. F., Emmons J., Knox J., et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2009;15:25–28.
 17. Dignass, A. Once versus three times daily dosing of oral budesonide for active Crohn's disease: double-blind, double-dummy, randomised trial / Dignass A., Stoyanov S., Dorofeyev A. E., Grigorieva G. A., Tomsova E., Altorjay I., Tuculanu D., Bunganič I., Pokrotnieks J., Kupčinskis L., Dilger K., Greinwald R., Mueller R., Penchev P., Kadian H., Petrov A., Chavushian A., Balabanska R., Tsonev R., Kurktschiev D. et al. // *Journal of Crohns & Colitis.* 2014. – T. 8. № 9. – С. 970–980.
 18. Komaki F, Komaki Y, Micic D, Ido A, Sakuraba A. // Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor- α use in females with immune mediated diseases; a systematic review and meta-analysis. // *J. Autoimmun.* 2017 Jan;76:38–52. Epub. 2016 Nov 30.
 19. Kammerlander H, Nielsen J, Kjeldsen J, Knudsen T, Friedman S, Nørgård B. 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. doi: 10.1097/MIB.0000000000001102.