

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.345–002.44–055.26–08

Авторское мнение

ПРОБЛЕМА В ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА У БЕРЕМЕННОЙ

М. М. Кудишина — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии; **И. В. Козлова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, профессор, доктор медицинских наук.

THE PROBLEM OF MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH ULCER COLITIS

M. M. Kudishina — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Therapy, Pulmonology and Gastroenterology, Assistant; **I. V. Kozlova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Therapy, Pulmonology and Gastroenterology, Professor, DSc.

Дата поступления — 16.10.2018 г.

Дата принятия в печать — 29.11.2018 г.

Кудишина М. М., Козлова И. В. Проблема в тактике ведения язвенного колита у беременной. Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (4): 629–632.

Актуальность изучения воспалительных заболеваний кишечника у беременных обусловлена дебютом заболевания в молодом возрасте (20–30 лет), на который приходится период активного деторождения. Лечение беременных с язвенным колитом и болезнью Крона остается сложной проблемой как для врачей, так и для пациенток. *Цель:* на реальном клиническом примере проанализировать особенности течения и лечения язвенного колита у беременной, выявить проблемы в тактике ведения.

Ключевые слова: беременность, язвенный колит, болезнь Крона.

Kudishina MM, Kozlova IV. The problem of management of pregnant women with ulcer colitis. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (4): 629–632.

The relevance of the study of inflammatory bowel diseases in pregnant women is due to the rise of the disease at a young age (20–30 years), which accounts for the period of active childbirth. Treatment of pregnant women with ulcerative colitis and Crohn's disease remains a difficult problem for both doctors and patients. This work aims to analyze the features of the course and treatment of ulcerative colitis in pregnant women, to identify problems in the tactics of management on a real clinical example.

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

Введение. Необходимость анализа клинических особенностей и лечения беременных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) очевидна, поскольку дебют заболевания, как правило, приходится на период фертильности женщин (20–30 лет) [1]. В связи с недостаточной осведомленностью о ведении таких пациенток возникают необоснованные отказы от планирования и пролонгации беременности, а при ее возникновении случается немотивированная отмена терапии. Еще более очевидная причина такой тактики отражена в приложении к приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 3 декабря 2007 г. №736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» (с изменениями и дополнениями от 27 декабря 2011 г.) [2]. Согласно этому приказу к медицинским показаниям для искусственного прерывания беременности относятся болезнь Крона

(БК), осложненная стенозом, свищами, нарушениями всасывания и кровотечениями, и неспецифический язвенный колит (ЯК), осложненный токсической дилатацией толстой кишки, профузными поносами, массивными кишечными кровотечениями. Потребности женщины с ВЗК в материнстве реализуются недостаточно, возникают психоэмоциональные и психосоциальные проблемы, депрессивный синдром, низкое качество жизни. В настоящее время нет российских стандартов лечения беременных с ВЗК. Опубликованы Европейские рекомендации по ведению беременных с ВЗК [3].

Целью настоящей работы является анализ тактики ведения ЯК у беременной в отсутствие федеральных стандартов на конкретном клиническом примере.

Клинический пример. В гастроэнтерологическое отделение клинической больницы г. Саратова обратилась пациентка В. 38 лет с диагнозом: «Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение. Беременность 12 недель». Предъявляла жалобы на жидкий стул до 5 раз в сутки с алой кровью. Из анамнеза известно, что беременность — третья по счету.

Ответственный автор — Кудишина Мария Михайловна
Тел.: +7 (917) 2162786
E-mail: aleshechkina-mary@mail.ru

Дебют заболевания зарегистрирован в 2008 г., когда через 2 месяца после первых родов стала отмечать жидкий стул до 6 раз в сутки с примесью алой крови. ЯК диагностирован клинически. От эндоскопической и морфологической верификации ЯК врач и пациентка отказались, боясь нежелательных последствий. Назначено лечение препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) 3 мг/сут. На фоне проводимой терапии состояние улучшилось, частота стула сократилась до 2–3 раз в сутки, исчезли патологические примеси. Пациентка самостоятельно прекратила лечение.

Через 3 года возобновились кишечные симптомы. При госпитализации ЯК подтвержден инструментально и морфологически. При эндоскопии дистальная селезеночная изгиба выявлены гиперемия, отек, контактная кровоточивость слизистой, единичные поверхностные язвы неправильной формы, индекс активности Мейо 8 баллов; гистологически — воспалительная инфильтрация слизистой с микроабсцессами. Лечилась сульфасалазином, глюкокортикостероидами (ГКС). Состояние стабилизировалось, выписана с рекомендациями продолжить прием сульфасалазина (4 г/сут.), фолиевой кислоты (30 мг/сут.) длительно; снизить дозу ГКС до полной отмены.

В период второй беременности, в 2011 г., была прервана терапия ЯК, совместно с врачом принято решение отказаться от эндоскопических манипуляций. Беременность протекала благополучно, закончилась срочными родами. Ребенок 8–9 баллов по шкале АПГАР. На 2-й день после родов возобновились кишечные симптомы: жидкий стул до 10 раз в сутки с примесью слизи и крови, лихорадка до 38,5°. Лактация самостоятельно прекратилась на 10-й день обострения. Назначены 5-АСК, ГКС. Пациентка выписана с клиническим улучшением, рекомендациями принимать сульфасалазин 4 г/сут. длительно, доза ГКС при выписке 20 мг/сут. с постепенным снижением до полной отмены. Лечение прервала через 6 месяцев самостоятельно.

Причиной настоящей госпитализации явилось обострение ЯК на фоне третьей запланированной беременности сроком 12 недель. Отмечает учащение стула до 5 раз в сутки с примесью алой крови, потерю веса 15 кг (ИМТ 19 кг/м²), фекальный кальпротектин 669 мг/кг.

Объективно: астеничного телосложения, ИМТ 19 кг/м². При пальпации живот мягкий, безболезненный. От эндоскопического исследования отказалась. Принимает сульфасалазин 1,5 г/сут. без эффекта.

В подобных клинических случаях перед врачом и пациентками встает множество вопросов. Как часто при ВЗК возможны беременность и роды? Установлено, что 50% беременностей при ВЗК возникают незапланированно [4]. В целом роды у пациенток с ВЗК реже, чем в популяции здоровых женщин. Очевидно, что эта бездетность добровольная, поскольку многие предпочитают отказаться от деторождения из-за неосведомленности о течении и ведении беременности на фоне ВЗК. У женщин с ВЗК изначально повышен риск преждевременных родов, гипотрофии плода, низкого веса при рождении (менее 2500 г) [5].

Как влияет беременность на ВЗК? Зачатие в период активности заболевания, обострения в период беременности, семейный анамнез ВЗК, локализация поражения и отсутствие приверженности к лечению являются основными факторами неблагоприятного течения ВЗК. У пациенток с ЯК в первые два триместра в случае наступления беременности в период

активности заболевания высок риск обострения [6]. Если зачатие произошло в период ремиссии ЯК, то риск рецидива такой же, как у небеременных женщин. Следует учитывать, что при БК запланированное зачатие в период ремиссии заболевания не гарантирует отсутствие обострения болезни у 1/3 беременных женщин. Физиологические изменения при беременности могут обуславливать значительно более высокое качество жизни [7]. У беременных с БК в течение последующих двух лет после родов значительно реже возникают обострения заболевания, реже требуется оперативное вмешательство или интервалы между возможными операциями становятся длиннее.

Как влияют ВЗК и базисная терапия на способность к зачатию? В настоящее время отсутствуют опубликованные данные, подтверждающие, что ВЗК влияют на фертильность женщин [8]. В то же время активная БК может снижать способность к зачатию как за счет воспаления в яичниках и фаллопиевых трубах, так и в результате хирургических операций и формирования трубных спаек. Активная БК способствует также снижению продукции антимюллеровского гормона [9].

Как влияет базисная терапия на течение беременности? У небеременных женщин в случае обострения ВЗК проводится базисная терапия 5-АСК и ГКС. Эффективность и безопасность такой терапии ВЗК у беременных стала предметом ряда исследований. Мнение о категорическом отказе от патогенетической терапии ВЗК и любых манипуляций во время беременности сменилось новой парадигмой XXI века. Своевременное качественное лечение и правильно подобранная поддерживающая терапия ВЗК обеспечивают благоприятный исход беременности и значительное снижение риска обострений [10]. Необоснованный отказ от контроля активности ВЗК и от базисной терапии повышает риски рецидива ЯК и БК с развитием осложнений для матери и плода.

В качестве поддерживающей терапии и терапии обострений у беременных с ЯК следует отдавать предпочтение препаратам 5-АСК и пероральным ГКС. Терапия 5-АСК и ГКС не выявила нежелательных исходов на ранних (внематочная беременность, выкидыш) и поздних сроках беременности (преждевременные роды, мертворождение, низкий вес при рождении ребенка). Сульфасалазин влияет на всасывание фолиевой кислоты, во время беременности рекомендуется увеличивать дозу последней вдвое. Для поддержания ремиссии у беременных с ВЗК рекомендуют прием 5-АСК и ГКС.

В случае назначения тиопуринов (азатиоприн, 6-меркаптопурин) установлена связь между преждевременными родами и их приемом во время беременности [11].

Метотрексат и талидомид при беременности противопоказаны. Эти препараты могут вызывать формирование дефектов конечностей и нервной трубки. Терапия указанными препаратами предполагает барьерные методы контрацепции. При наступлении незапланированной беременности необходимо прекратить прием препаратов и начать прием фолиевой кислоты в дозе до 40 мг/сут.

Активно обсуждается возможность применения биологических генно-инженерных препаратов беременными с ВЗК. Размер молекул биологических препаратов не позволяет им проникнуть через плаценту, которая, однако, способна кумулировать их в 3-м триместре беременности. Поэтому препараты

данной группы не рекомендуются после 30-й недели беременности по избежание неонатальной иммуносупрессии [12]. При приеме инфликсимаба, адалимумаба не выявлено связи с увеличением нежелательных исходов беременности.

Врачей интересует, какие методы контроля состояния толстой кишки возможны и безопасны у беременных. Эндоскопические исследования целесообразно выполнять в присутствии акушера-гинеколога, который будет контролировать состояние беременной, сердцебиение плода до, во время и после эндоскопического исследования. Обязательно присутствие анестезиолога для контроля витальных функций, сатурации кислорода, обеспечения оптимальной дозы анестетика [13]. При соблюдении этих рекомендаций риски для матери и плода минимальны.

В настоящее время широко применяются неинвазивные методы контроля активности ВЗК. Стоит отдать предпочтение анализу кала на кальпротектин, лактоферрин. Данные о влиянии беременности на уровень кальпротектина у здоровых женщин отсутствуют.

Врачей и пациенток волнуют вопросы влияния лекарственных средств, принимаемых по поводу ВЗК, на формирование плода и развитие ребенка. Низкий балл по шкале АПГАР, судорожный синдром, ранний перевод младенца в отделение интенсивной терапии, смертность младенцев, врожденные пороки не зависят от наличия и степени активности ВЗК, особенно у детей, рожденных в срок [14].

Аминосалицилаты, ГКС, тиопурины и биологические препараты не оказывают значимого отрицательного эффекта на здоровье плода. Прием 5-АСК не увеличивает риск формирования врожденных пороков развития. ГКС могут проникать через плаценту, однако они быстро разрушаются плацентарной 11-гидроксигеназой до менее активных метаболитов [15].

Метаболиты тиопуринов обнаруживаются в эритроцитах эмбриона, в пуповинной крови в концентрации 50% от материнской. У младенцев на фоне иммуносупрессивной терапии при рождении возможна анемия. Проспективное исследование 30 детей, наблюдавшихся в течение 3,8 года, не выявило отсроченных нарушений развития [16].

Циклоспорин и такролимус у беременных с ВЗК не увеличивают частоту пороков развития или неблагоприятных исходов.

Не менее актуальна проблема грудного вскармливания при ВЗК. Прекращать поддерживающую терапию по поводу ВЗК в периоде лактации не рекомендуется [17]. Дети от матерей с ВЗК находятся на грудном вскармливании с той же частотой, что и в общей популяции. Однако продолжительность лактации у матерей с ВЗК короче. Грудное вскармливание не повышает риск рецидива заболевания, а порой даже отодвигает его в послеродовом периоде.

Метаболиты азатиоприна и 6-меркаптопурина в незначительных количествах обнаруживаются в грудном молоке. Чтобы свести к минимуму содержание в грудном молоке метаболитов препаратов базисной терапии, рекомендуется соблюдать 4-часовой интервал между кормлениями. Рационально сцеживать грудное молоко, чтобы не нарушать режим питания младенца, особенно в первые месяцы жизни [18].

Данных о влиянии биологических препаратов на лактацию нет. Опубликованы результаты нескольких наблюдательных исследований инфликсимаба в период грудного вскармливания. Установлено отсут-

ствие неблагоприятного эффекта на развития ребенка.

Каковы риски наследования ВЗК? При наличии ВЗК у родственников первой линии риск развития патологии в 2–13 раз выше, чем у детей в общей популяции. Если ВЗК страдают оба родителя, риск развития ВЗК в течение жизни у детей составляет 13–36%, риск развития ЯК 7–17% [19].

Какому способу родоразрешения стоит отдать предпочтение: естественным родам или кесареву сечению? Решение этого вопроса всегда индивидуально, предполагает междисциплинарное взаимодействие акушера, гастроэнтеролога и педиатра. Кесарево сечение рекомендовано пациенткам с периаанальным поражением при ВЗК или активным проктитом. Следует избегать эпизиотомии как фактора риска развития периаанального воспаления при ВЗК. Кесарево сечение рекомендуют и пациенткам с наличием илео-анального резервуара или илео-ректального анастомоза для предотвращения недержания кала, снижения тонуса сфинктера и слабости тазового дна в послеродовом периоде [20]. Наличие стомы не является противопоказанием к естественному родоразрешению.

Каков риск обострения заболевания после родов? Высокая комплаентность к поддерживающей терапии во время беременности, как правило, снижает риск рецидива.

У описанной нами пациентки течение ЯК в целом благоприятное, беременности наступали в период клинической ремиссии заболевания. Ошибочными были немотивированная отмена врачом и пациенткой поддерживающей терапии и отказ от контроля активности ЯК.

В данную госпитализацию женщине необходимо назначить 5-АСК 4 г/сут. В случае отсутствия ответа на лечение через 7–10 дней возможно назначение ГКС. На малом сроке (12 недель) беременности целесообразна колоноскопия с участием акушера-гинеколога и анестезиолога. Оптимальный метод контроля активности ВЗК — анализ кала на кальпротектин и С-реактивный белок крови каждые 4–6 недель.

Заключение. Все изложенное определяет необходимость создания и внедрения национальных рекомендаций по ведению беременных с ВЗК.

Авторский вклад: написание статьи — М. М. Кудишина, И. В. Козлова; утверждение рукописи для публикации — И. В. Козлова.

References (Литература)

1. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology* 2017; 1 (59): 8. Russian (Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология* 2017; 1 (59): 8).
2. Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation dated 03.12.2007 №736 "on approval of the list of medical indications for abortion" with amendments dated 27.12.2011. Russian (Приказ МЗ и социального развития РФ от 03.12.2007 №736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» с изм. и доп. от 27.12.2011. URL: <http://base.garant.ru/12158174/>).
3. Woude CJ, Ardizzone S, Bengtsson MB, et al. The Second European Evidence-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & Colitis* 2015; 9: 107–24.
4. Kavanaugh A, John JC, Mahmoud SA, et al. Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health

Summit: the management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis Care & Research* 2015; 67 (3): 313–25.

5. Oron G, Yogev Y, Shkolnik S, et al. Inflammatory bowel disease: risk factors for adverse pregnancy outcome and the impact of maternal weight gain. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2012; 25: 2256–60.

6. Pedersen N, Bartoli 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 Thera* 2013; 38: 501–2.

7. Ananthakrishnan AN, Zadornova Y, Naik AS, et al. Impact of pregnancy on health-related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Journal of digestive diseases* 2012; 13: 472–7.

8. Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, et al. Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 847–53.

9. Şenateş E, Zolak Y, Erdem ED, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels are lower in reproductive-age women with Crohn's disease compared to healthy control women. *Journal of Crohn's & Colitis* 2013; 7: 29–34.

10. Palgova LK, Mozgovaya EV, Jestkova NV, et al. Diseases of the liver and pregnancy: Analysis of actual clinical guidelines and own experience. Part one: Liver diseases associated with pregnancy. *Clinical and experimental gastroenterology* 2018; 3 (151): 105–14. Russian (Пальгова Л. К., Мозговая Е. В., Жесткова Н. В. и др. Болезни печени и беременность: анализ актуальных клинических рекомендаций и собственный опыт. Часть первая: Болезни печени, связанные с беременностью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018; 3 (151): 105–14).

11. Akbari M, Shah S, Velayos FS, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel disease* 2013; 19: 15–22.

12. Gaus OV, Ahmedov AV, Jabrova TS. Possibilities of biological therapy application in intestinal inflammatory diseases against the background of pregnancy. *Attending Doctor* 2018; 2: 38–40. Russian (Гаус О. В., Ахмедов А. В., Жаброва Т. С. Возможности применения биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника на фоне беременности. *Лечащий врач* 2018; 2: 38–40).

13. Quan WL, Chia CK, Yim HB. Safety of endoscopic procedures during pregnancy. *Singapore Medical journal* 2006; 47: 525–8.

14. Norgard B, Puhos E, Pedersen L, et al. Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case-control study. *American journal of gastroenterology* 2003; 98: 2006–10.

15. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385–92.

16. Meijournal de TGJ, Jharap B, Kneepkens CMF, et al. Long-term follow-up of children exposed intrauterine to maternal thiopurine therapy during pregnancy in females with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013; 38: 38–43.

17. Manosa M, Navarro-Llavat M, et al. Fecundity, pregnancy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2013; 48: 427–32.

18. Habal FM, Hui G, Greenberg GR. Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course. *Gastroenterology* 1993; 105: 1057–60.

19. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology* 2001; 120: 816–9.

20. Lepistö A, Sarna S, Tiitinen A, Järvinen HJ. Female fertility and childbirth after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *British journal of Surgery* 2007; 94: 478–82.