

Беременность и воспалительные заболевания кишечника

**Внештатный специалист МЗ ДНР по гастроэнтерологии,
заведующий гастроэнтерологическим
отделением РКБ им. М.И. Калинин
Никулин И.Ю**

Болезнь Крона

- ▶ Неспецифический воспалительный гранулематозный процесс, поражающий различные отделы желудочно-кишечного тракта, но преимущественно тонкий и толстый кишечник, характеризующийся сегментарностью, рецидивирующим течением с образованием воспалительных инфильтратов, глубоких продольных язв, наружных и внутренних свищей, стриктур, перианальных абсцессов. Заболевание впервые описал Стоhn в 1932 г. Частота возникновения - первичная заболеваемость составляет 2-4 случая на 100 000 жителей в год, распространенность (численность больных) — 130-50 больных на 100 000 жителей. Заболевание встречается в любом возрасте, но чаще в молодости. Первый пик заболеваемости наблюдается в возрасте от 12 до 30 лет, второй — около 50 лет. Болезнь Крона чаще встречается среди евреев по сравнению с общей популяцией.

Этиология и патогенез

- ▶ Неизвестны
- ▶ Указания на наследуемый характер
- ▶ Участок в геноме 16 хромосомы IBD 1
- ▶ Нарушение иммунного ответа на кишечную микрофлору у генетически предрасположенных лиц

Клиническая картина

- ▶ Зависит от локализации и распространенности процесса, от варианта течения — острое или хроническое.
- ▶ Острая форма болезни Крона Наблюдается реже. Как правило, при этом патологический процесс локализуется в терминальном отрезке подвздошной кишки. Характерными клиническими признаками острой формы болезни Крона являются: нарастающие боли в правом нижнем квадранте живота; тошнота, рвота; понос, нередко с примесью крови; метеоризм; повышение температуры тела, часто с ознобом; утолщенный болезненный терминальный отрезок подвздошной кишки; лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
- ▶ Хроническая форма болезни Крона Хроническая форма болезни Крона встречается наиболее часто. Ее проявления различны в зависимости от локализации воспалительного процесса. Чаще всего пациента беспокоит хроническая диарея (иногда ночная), боли в животе, примесь крови в стуле, лихорадка, снижение массы тела, перианальные трещины, свищи и абсцессы.

Диагностика

- ▶ Рентгенологически: картина булыжной мостовой (инфильтрированный подслизистый слой между язвами), ригидность пораженных участков, язвы, стриктуры, свищи.
- ▶ Эндоскопически: отек, гиперемия, язвы вначале афтозные, затем глубокие, ползучие.
Кишечник поражается на отдельных участках.
- ▶ Макроскопически: сужения кишки на ограниченном участке или протяженные; глубокие узкие язвы с ровными краями, располагающиеся вдоль и поперек оси кишки, между язвами участки отечной слизистой – вид булыжной мостовой.
- ▶ Микроскопически: наличие гранулем с клетками Пирогова – Лангханса в центре и лимфоцитами и плазмócитами по периферии; инфильтрация всех слоев стенки кишки лимфоцитами и плазмócитами.

Серологическая дифдиагностика ВЗК

- ▶ ASCA (антител к *Saccharomyces cerevisiae*) направлены против олигоманнозных эпитопов на клеточной стенке дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. При болезни Крона чувствительность для ASCA IgG- и для IgA-класса составляет 75% и 60% соответственно.
- ▶ ANCA (атипичные антинейтрофильные цитоплазматические антитела) Частота выявления ANCA при НЯК варьирует от 50% до 90% при язвенном колите и от 10% до 20% при болезни Крона.
- ▶ Комбинация двух серологических тестов ANCA и ASCA - делает возможным быстрый и неинвазивный дифференциальный диагноз между болезнью Крона и язвенным колитом.

Язвенный колит

- ▶ Заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием некротизирующего воспалительного процесса слизистой оболочки толстого кишечника с образованием язв, геморрагий и гноя.

Кишечные симптомы

- ▶ Примесь крови в стуле - 95-100% при НЯК.
- ▶ Диарея – 60-65%.
- ▶ Тенезмы.
- ▶ Диарея и тенезмы не только днем, но и ночью. Частота диареи зависит от тяжести болезни, каловые массы полуоформленные или жидкие;
- ▶ Кровь, гной, слизь в кале в зависимости от тяжести болезни.

Кишечные симптомы

- ▶ Запор (с тенезмами) при дистальном поражении;
- ▶ Боль в животе (больше характерна для БК). боли в животе от умеренных до схваткообразных;
- ▶ Системные и внекишечные проявления (см. болезнь Крона) могут отсутствовать при ограниченных поражениях. При распространенных процессах эти симптомы присутствуют всегда.
- ▶ В тяжелых случаях: сильные схваткообразные боли в животе, частый жидкий стул с кровью и гноем в испражнениях, тенезмы, обезвоживание, анемия, повышение температуры, снижение массы тела, тахикардия, постуральная гипотензия, нередко токсический мегаколон, лейкоцитоз со сдвигом влево, гипоальбуминемия, гипокалиемия.

Осложнения ЯК

- ▶ Перфорация толстой кишки
- ▶ Токсическая дилатация толстой кишки
- ▶ Кишечное кровотечение
- ▶ Стриктура толстой кишки
- ▶ Воспалительные полипы
- ▶ Рак толстой кишки

Диагностика

Рентгенологически:

- ▶ гипермоторная дискинезия;
- ▶ зазубренность контуров или пуговчатоподобные ниши (соответствуют язвам);
- ▶ полиповидные образования;
- ▶ отсутствие гаустр;
- ▶ укорочение и ригидность кишки.

ФКС

- ▶ Характерными являются непрерывное воспаление, ограниченное слизистой оболочкой, начинающееся в прямой кишке и распространяющееся проксимальнее, с четкой границей воспаления. Эндоскопическую активность ЯК наилучшим образом отражают контактная ранимость (выделение крови при контакте с эндоскопом), отсутствие сосудистого рисунка и наличие или отсутствие эрозий и изъязвлений. Обнаружение стойкого сужения кишки на фоне ЯК требует обязательного исключения колоректального рака

Гистологические признаки ЯК

- ▶ Деформация крипт (разветвленность, разнонаправленность, появление крипт разного диаметра, уменьшение плотности крипт, «укорочение крипт», крипты не достигают подлежащего слоя мышечной пластинки слизистой оболочки), «неровная» поверхность слизистой в биоптате слизистой оболочки, уменьшение числа бокаловидных клеток, базальный плазмцитоз, инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, наличие крипт-абсцессов и базальных лимфоидных скоплений. Степень воспалительной инфильтрации обычно уменьшается по мере удаления от прямой кишки.

ВЗК при беременности

Особую категорию больных составляют беременные, поскольку пик заболеваемости ВЗК отмечается между 20 и 30 годами жизни и приходится на период деторождения.

Отсутствие у врачей информации об особенностях течения беременности, безопасности современных методов лечения приводит к необоснованным выводам о недопустимости беременности у этой категории больных. В то же время отказ от деторождения приводит к тяжелым психосоциальным последствиям и негативно влияет на качество жизни женщин.

Актуальность проблемы

- ▶ По данным Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO), фертильность, то есть способность зачать ребенка, у женщин с ВЗК такая же, как и у здоровых женщин, за исключением пациенток с выраженной активностью воспалительного процесса, непрерывно рецидивирующим течением заболевания, перенесших хирургическую резекцию с формированием илеоанального резервуарного анастомоза

Актуальность проблемы

- ▶ В литературе имеются достаточно разные данные о частоте бесплодия у женщин с ВЗК — от 5–20%, что соответствует частоте бесплодия в общей популяции, до 30–45%. Интерпретация результатов исследований фертильности при ВЗК осложняется тем обстоятельством, когда больные осознанно решают не планировать беременность.
- ▶ Рецидивы ВЗК часто возникают в результате отказа женщин от приема лекарств при наступлении беременности. Несмотря на то, что прием препаратов 5-аминосалициловой кислоты разрешен FDA (Food and Drug Administration, США) к применению в этот период (в дозе до 2–3 г/сут), многие пациентки прекращают лечение с момента установления беременности. Когда на момент наступления беременности ВЗК находится в стадии ремиссии, то в 2/3 случаев ремиссия сохраняется и во время беременности.
- ▶ Роды. Пациенткам с ВЗК чаще производится родоразрешение путем операции кесарева сечения, чем в общей популяции. Причины таких вмешательств: наличие илеостомы или активная форма БК с перианальными поражениями и рубцовыми изменениями промежности.

Актуальность проблемы

- ▶ Основной вопрос, который беспокоит женщин с ВЗК, планирующих беременность, — будут ли лекарственные средства, которые они принимают, оказывать неблагоприятное воздействие на плод. Недостаточная информированность пациенток может привести, с одной стороны, к несоблюдению режима дозирования или полному прекращению приема лекарственных препаратов, с другой стороны — к принятию решения о прерывании беременности в случае ее возникновения. В связи с этим врач должен иметь четкое представление о медикаментозных средствах для лечения ВЗК, об их преимуществах и существующих возможных рисках как для матери, так и для плода. Тактика ведения беременной с ВЗК выбирается индивидуально в каждом конкретном случае.

ВЗК при беременности

- ▶ Главная цель медикаментозной терапии ВЗК — достижение и поддержание ремиссии, не только клинико-лабораторной, но и морфологической (эндоскопической и гистологической). Прекращение лечения и развитие на этом фоне обострения представляют больший вред для плода, чем продолжение терапии любыми препаратами.

Диагностика ВЗК во время беременности

- ▶ Возможности диагностики крайне ограничены. Диагностическая ценность лабораторных исследований (показателей уровня гемоглобина, альбумина) во время беременности снижена вследствие физиологической гемодилюции. В качестве маркера активности воспалительного процесса может использоваться определение уровня С-реактивного белка.
- ▶ Из эндоскопических методов исследования относительно безопасными являются гастроскопия и сигмоскопия. Во II и III триместрах проведение сигмоскопии затруднено вследствие смещения толстой кишки беременной маткой и должно проводиться с крайней осторожностью, так как может стать причиной возникновения схваток. Применение лучевых методов нежелательно, безопасно - УЗИ

ВЗК при беременности

- ▶ Планировать беременность желательно в период ремиссии.
- ▶ За 3 мес до и 3 мес после приема азатиоприна – не планировать беременность, контрацепция.
- ▶ В течение беременности – прием сульфосалазина.

ВЗК при беременности

- ▶ Сульфасалазин и его метаболиты проникают через плацентарный барьер, угнетают транспорт и метаболизм фолиевой кислоты и могут вытеснять билирубин из его связи с белком, что может повысить риск возникновения ядерной желтухи плода. Несмотря на то, что многочисленные наблюдения не выявили случаев возникновения побочных эффектов у беременных, лечение Сульфасалазином следует проводить при одновременном назначении фолиевой кислоты (2 мг/сут) для профилактики дефектов формирования нервной трубки у плода.

ВЗК при беременности

- ▶ Проблематично лечение осложненных стероидзависимых и стероидрезистентных форм, т.к. тератогенное и мутагенное действие эффективных при этом иммуносупрессоров (6-меркаптопурин) и азатиоприн, метотрексат, требует исключения их применения в период беременности.
- ▶ Применение Метронидазола в период беременности ограничено II и III триместрами беременности непродолжительными курсами из-за потенциального риска

ВЗК при беременности

- ▶ Изучение молекулярных механизмов воспаления при ВЗК способствовало повышению возможностей в области консервативного лечения ВЗК и появлению биологической терапии. Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России, биологические агенты используются только при среднетяжелом и тяжелом течении БК и ЯК, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими противовоспалительными препаратами.

ВЗК при беременности

- ▶ В лечении ВЗК используются биологические препараты, ингибирующие ключевую молекулу воспаления — антитела к фактору некроза опухоли альфа (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб) и блокирующие экспрессию «молекул адгезии» — антиинтегрины (натализумаб, ведолизумаб).

ВЗК при беременности

- ▶ По данным регистра PIANO, применение биологических препаратов вплоть до третьего триместра беременности у пациенток с ВЗК не повышало риска аномалий плода, спонтанных аборт, задержки внутриутробного развития или дефицита массы тела при рождении. Известно, что молекулы большинства препаратов данной группы слишком большие, чтобы проникнуть через плаценту, тем не менее, плацента способна активно накапливать и переносить существенное количество всех биологических препаратов (за исключением цертолизумаба пэгол) в кровотоки плода в третьем триместре беременности.

Принципы лечения

Инфликсимаб представляет собой химерные IgG1 моноклональные антитела, состоящие из человеческого и мышиного компонентов, адалимумаб и голимумаб — полностью гуманизированные человеческие антитела. Антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) связывают и нейтрализуют данный провоспалительный цитокин, фиксируют комплемент и индуцируют апоптоз Т-клеток, а также тормозят миграцию лейкоцитов. Эти препараты не проникают через плацентарный барьер в первый триместр беременности, но обнаруживаются в организме плода во втором и третьем триместре, а также в крови новорожденного в течение 6 месяцев после рождения. Поэтому эти препараты, как правило, не рекомендуют принимать после 30-й недели беременности, если достигнута ремиссия, чтобы избежать неонатальной иммуносупрессии.

Принципы лечения

- ▶ Если ремиссия не достигнута, препараты можно принимать и в третий триместр, но только если угроза для жизни матери превышает все имеющиеся риски для плода. Частота развития неблагоприятных исходов беременности (самопроизвольный аборт, преждевременные роды, врожденные аномалии и задержка внутриутробного развития плода) у пациенток с ВЗК, получавших инфликсимаб, аналогична таковой у беременных женщин с ВЗК, не получающих терапию препаратами анти-ФНО-альфа. В регистре PIANO отсутствуют указания на повышение риска развития инфекции у новорожденных, матери которых лечились инфликсимабом, кроме тех случаев, когда инфликсимаб применялся в комбинации с азатиоприном.
- ▶ Однако в литературе имеется описание случая смертельной инфекции после введения вакцины БЦЖ ребенку, подвергшемуся внутриутробному воздействию инфликсимаба. Учитывая этот факт, не рекомендуется вводить живые аттенуированные вакцины новорожденным в течение 6 месяцев после рождения, пока биологический препарат еще может циркулировать в организме.

Принципы лечения

- ▶ Исследования адалимумаба, проведенные на животных моделях, не указывают на повышенный акушерский риск или тератогенный эффект. Препарат активно переносится через плаценту, тем не менее, нет сведений о врожденных аномалиях плода у беременных женщин, получавших адалимумаб.
- ▶ Информации о безопасности применения голимумаба во время беременности недостаточно, данных о его применении у обозначенной категории женщин в настоящее время нет. В экспериментальных исследованиях репродуктивной функции животных на фоне применения голимумаба нежелательные явления отмечены не были].

Принципы лечения

- ▶ Цертолизумаба пегол является пегилированным Fab-фрагментом гуманизированного анти-ФНО-альфа моноклонального антитела. Этот Fab-фрагмент проникает через плаценту путем пассивной диффузии, поэтому концентрация препарата в пуповинной крови плода гораздо ниже, в отличие от инфликсимаба, адалимумаба или голимумаба, и не обнаруживается в плазме крови новорожденного. Анализ течения 47 беременностей на фоне терапии ЦЗП, по регистру PIANO, показал отсутствие нежелательных последствий для плода. Однако необходимы дополнительные данные, чтобы полностью оценить безопасность и переносимость препарата. Тем не менее, в настоящее время ЦЗП рассматривается как наиболее оптимальный биологический препарат для беременной с ВЗК, особенно в третьем триместре.

Принципы лечения

- ▶ Натализумаб представляет собой гуманизированные IgG4 антитела против молекулы адгезии — α 4-интегрин. В отношении применения натализумаба у беременных сведений не достаточно. Ранее сообщалось, что у обезьян при введении дозы, в 2,3 раза больше рекомендуемой для человека, вызывает анемию, тромбоцитопению, атрофию печени, селезенки и тимуса. В проспективном наблюдении за течением 13 беременностей у женщин с рассеянным склерозом, получавших натализумаб в третьем триместре, были выявлены легкие и среднетяжелые гематологические нарушения у 10 из 13 детей. В инструкции к препарату указано, что натализумаб следует применять во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. Однако следует отметить, что пока на территории Российской Федерации препарат имеет только одно показание для применения — рассеянный склероз.

Принципы лечения

- ▶ Ведолизумаб — препарат нового поколения, в 2014 г. одобрен для лечения ВЗК в США и странах Евросоюза, в 2016 г. — в России. Представляет собой рекомбинантные антитела IgG1, которые связываются с $\alpha4\beta7$ -интегрином и блокируют миграцию лейкоцитов селективно в стенке кишечника, чем препятствуют развитию воспалительного процесса [31]. Этот препарат аналогично анти-ФНО проникает через плаценту, концентрация линейно нарастает с течением беременности, достигая максимума в третьем триместре. Нет тератогенного действия у животных, подвергавшихся воздействию высоких доз ведолизумаба, в 20 раз превышающих рекомендуемые дозы у человека. На сегодняшний день данные о безопасности применения ведолизумаба у беременных женщин отсутствуют, однако создан регистр исходов беременности.

ВЗК при беременности

- ▶ Подводя итог, следует отметить, что биологическая терапия может использоваться во время беременности, учитывая ее высокую эффективность и относительную безопасность. Следует помнить, что выбор оптимального препарата для биологической терапии и сроков проведения самой терапии должны рассматриваться в отношении каждого конкретного пациента с учетом всех возможных рисков как со стороны матери, так и со стороны плода.