

Особенности течения воспалительных заболеваний кишечника у беременных

О.Н. Барна, д. мед. н., профессор; **В.С. Пехенько**, к. мед. н.; **Л.О. Матяш**

/Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев/

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) могут дебютировать в любой возрастной период, но наиболее часто они возникают в возрасте от 20 до 40 лет жизни, т.е. в самом расцвете сил, трудоспособности и репродуктивной функции. У детей, родители которых имели болезнь Крона (БК) или язвенный колит (ЯК), риск заболеть ВЗК в 13 раз выше по сравнению с теми пациентами, у которых анамнез этими заболеваниями не отягощен. Если у пациента только один из родителей имел ВЗК, риск заболеть повышается до 5% для БК и 1,6% – для ЯК. Если же ВЗК были у обоих родителей, то риск увеличивается до 35%. Отсюда у многих пациентов с ВЗК возникают опасения относительно будущего здоровья их детей, около 80% больных имеют страх, что их дети будут больными [22]. Усилия современной медицины направлены на сохранение репродуктивной функции: колэктомия с формированием ректального мешка, которая выполняется по показаниям и вовремя, может способствовать сохранению репродуктивной функции. В то же время, от такой радикальной операции пациенты чаще всего отказываются. Больные женщины имеют дополнительные риски рецидива заболевания, среди которых – беременность и кормление грудью. Соответственно, ведение периода беременности в таком случае требует мультидисциплинарного подхода – участия гастроэнтеролога, гинеколога, акушера и педиатра.

Таким образом, необходимо выделить следующие важные социальные вопросы при ВЗК: 1) влияние ВЗК на репродуктивную функцию, беременность и эмбриогенез; 2) течение ВЗК у больной женщины вследствие гестации и кормления грудью; 3) влияние специфического лечения на эмбрион и плод; 4) влияние диагностических манипуляций на беременность.

Влияние ВЗК на беременность и эмбрион/плод

О.Н. Nielsen и соавт. и М. Morales и соавт. в 80-х годах прошлого столетия провели ретроспективное исследование. Было установлено, что у больных женщин еще до постановки диагноза имело место нарушение эмбриогенеза и усиливался риск

преждевременного рождения ребенка. У пациенток с установленным диагнозом ВЗК чаще рожались недоношенные дети или дети с низкой массой тела. В большинстве случаев у детей были врожденные аномалии [11; 19]: укорочение конечностей (OR = 6,2; 95% CI: 2,9–13,1), атрезия мочевых путей (OR = 3,3; 95% CI: 1,1–9,5) и множественные врожденные уродства (OR = 2,6; 95% CI: 1,3–5,4). В данном исследовании была доказана связь ВЗК с наличием этих дефектов. В то же время, U. Mahadevan и соавт. получили несколько иные результаты: самопроизвольный аборт (OR = 1,65; 95% CI: 1,09–2,48) чаще наблюдался у женщин с ВЗК, имели место неблагоприятные результаты беременности (мертворождение, рождение раньше срока, низкий вес младенца) (OR = 1,54; 95% CI: 1,00–2,38). Данное исследование было когортным – исследовано когорту женщин с ВЗК (n = 461) в сравнении с контролем (n = 495). Различий в частоте врожденных уродств между контролем и пациентами с ВЗК как в целом, так и в группах с ЯК и БК [20], не было обнаружено, что несколько озадачило предыдущих исследователей. В то же время, только при тяжелом течении заболевания (OR = 3,4 (95% CI: 1,1–10,6) отчетливо увеличивался риск преждевременных родов. Была доказана и другая корреляционная связь: чем тяжелее течение ВЗК – тем чаще диагностируется бесплодие.

Частота бесплодия у пациенток с ЯК, перенесших колэктомия с формированием ректального мешка, колеблется в пределах 26–48% по сравнению с 12–15%

у женщин, которым операция не проводилась. Обширная резекция ободочной кишки, удаление прямой кишки и создание ректального мешка имеют неблагоприятные последствия – образуются массивные спайки в малом тазу, ведущие к трубному бесплодию и сексуальной дисфункции [26]. Снижение либидо и боль в области малого таза являются характерными для большинства женщин с ВЗК (по сравнению с 40% женщин в общей популяции). Повышенное соотношение Th1/Th2-цитокинов, свойственное ВЗК, также может быть причиной бесплодия. У здоровых женщин изменяется количество Th2 цитокинов, которое коррелирует со степенью защиты плода от материнской иммунной агрессии. Этим объясняется снижение способности к зачатию у женщин с ВЗК и ее повышение под влиянием антицитокиновой терапии [39]. Авторы объясняют, что изменение баланса Th1/Th2 под влиянием анти-ФНО агентов способствует улучшению репродуктивной функции.

Влияние беременности на ВЗК

В прошлом столетии считалось, что небеременные женщины с БК или ЯК, как и беременные женщины, подвержены риску рецидива в течение года с одинаковой вероятностью (32% и 34% соответственно). В начале этого столетия проведенные исследования доказали, что женщины в период беременности реже подвержены рецидивам ВЗК и других аутоиммунных заболеваний [7]. В последующие 3 года после

родов эта закономерность сохраняется. Некоторые авторы связывают снижение активности заболевания в течение беременности с прекращением курения табака. Физиологический механизм этого явления объясняется тем, что аллоантигены HLA класса II матери и отца не равны у плода и вызывают защитный ответ иммунной системы.

Влияние способов родов. Считается, что обычные роды у пациенток с БК перианальной области не ведут к ее обострению. Некоторые исследования показывают, что обычные роды могут иметь неблагоприятные последствия для тех, у кого сформирован илеоанальный мешочек. Поэтому кесарево сечение в таких случаях является операцией выбора.

Послеродовой период. Рецидивы ВЗК обычно связывают с отменой препаратов в период естественного вскармливания, возвращением к вредным привычкам и дисгормонозом [34]. Если больные получают необходимую поддерживающую терапию в адекватной дозе, то риск рецидива заболевания, по сравнению со всем населением, становится небольшим и не несет в себе угрозы для жизни пациентки [17].

Естественное вскармливание. Преимущества кормления грудью очень большие, ведь молоко матери формирует иммунитет, кишечный баланс, дает идеальную нутритивную поддержку, способствует нормальному развитию ребенка. В то же время, риск передачи препаратов через молоко матери ребенку очень большой. Именно поэтому некоторые матери отказываются от кормления грудью, а некоторые – от лечения, чего делать категорически

нельзя. Существует гипотеза, что вскармливание грудью способствует развитию аутоиммунных заболеваний, в том числе ВЗК. Она базируется на роли пролактина, уровень которого повышен в период кормления грудью и который, в свою очередь, повышает количество провоспалительных веществ, в частности ФНО- α . Существуют и другие гипотезы, противоположные предыдущей. По данным некоторых авторов, риск обострения ВЗК после родов у женщин, кормивших грудью, был ниже по сравнению с теми, кто не кормил (OR = 0,58; 95% CI: 0,24–1,43) [24]. Поэтому этот вопрос остается дискуссионным и открытым. На данный момент ведется множество исследований данного аспекта проблемы.

Влияние противовоспалительной терапии на ребенка

Проблема терапии ВЗК в гестационный и послеродовой периоды касается всех женщин. Многие женщины самовольно отказываются от лечения из-за его неблагоприятного влияния на ребенка. Учитывая такие разные классы препаратов, при их назначении необходим мультидисциплинарный подход: связь между пациентом, гастроэнтерологом, акушером и педиатром. Именно она обеспечит нормальное течение беременности и нормальное развитие плода.

Сейчас уже хорошо известно, что лечение ВЗК в период беременности и кормления грудью менее рискованно, нежели естественное течение заболевания. Ис-

ключение составляет метотрексат, применение которого является абсолютно противопоказанным.

Комитетом по применению лекарственных препаратов США (FDA) предложена классификация лекарственных средств для использования в период беременности. Все лекарственные средства подразделены на 5 категорий в зависимости от возможного вреда, наносимого плоду. Характеристика категорий лекарственных средств представлена в таблице.

Аминосалицилаты

Препараты аминсалициловой кислоты имеют низкий риск использования в период

беременности и входят в категорию В (сульфасалазин, месалазин и балсалазин), исключение составляет олсалазин, который является препаратом категории С.

Сульфасалазин. Препарат является неполным антагонистом фолиевой кислоты. Рекомендуется одновременно назначать не менее 2 мг фолиевой кислоты ежедневно в пренатальный период и весь период беременности. Из-за незначительного уровня поступления его в грудное молоко применение сульфасалазина для ребенка в период кормления грудью не опасно. У новорожденных возможна диарея, ассоциированная с препаратом.

Месалазин. Месалазин является препаратом первой линии в терапии ВЗК легкой

Таблица. Категории лекарственных средств, применяемых в период беременности по классификации FDA США

Категории лекарств, применяемых при беременности по классификации FDA США	
Категория	Характеристика
A	Возможный незначительный вред плоду Доказано контролируруемыми экспериментальными исследованиями на животных и клиническими наблюдениями у женщин
B	A. Контролируемые экспериментальные исследования на животных не обнаруживают риска для плода, но отсутствуют контролируемые клинические исследования у женщин B. Исследования, проведенные на животных, обнаруживают побочные эффекты, но они не подтверждаются контролируемыми исследованиями у женщин в первом триместре
C	A. Исследования, проведенные на животных, обнаруживают побочные эффекты, но контролируемые исследования у женщин не проводились B. Исследования у людей и животных не проводились, а потенциальная польза превышает риск
D	Доказан риск для плода, но польза может превысить риск при наличии показаний к применению лекарственного препарата
X	Исследованиями, проведенными на животных, и клиническими наблюдениями доказаны нарушения развития плода. Лекарство противопоказано

и средней степени тяжести. Применяется при БК и ЯК различных стадий. Имеет отличный профиль безопасности, по критериям FDA относится к категории В. Препарат обладает антибактериальным действием в отношении кишечной палочки и некоторых кокков, которое наиболее избирательно проявляется в толстой кишке [41, 43].

Месалазин оказывает действие различного характера: угнетает синтез и активность медиаторов воспаления, особенно метаболитов арахидоновой кислоты и нейтрофильной липооксигеназы; тормозит дегрануляцию, миграцию и фагоцитоз; приостанавливает секрецию иммуноглобулинов; связывается со свободными кислородными радикалами, оказывая антиоксидантное действие.

До настоящего времени исследования на животных не продемонстрировали риска тератогенности при приеме месалазина. Данные, полученные в некоторых исследованиях «случай–контроль», сериях наблюдений, а также двух метаанализов показали, что препараты месалазина являются безопасными при применении во время беременности для лечения активных форм ВЗК и для профилактики рецидивов.

Месалазин способен проникать сквозь плацентарный барьер, но еще не проведено достаточное количество исследований, в которых были бы оценены и исследованы все допустимые последствия этого явления при беременности и грудном вскармливании. Данные о применении препарата на ограниченном количестве беременных указывают на отсутствие нежелательных воздействий месалазина на течение беременности или на здоровье плода и/или новорожденного [41].

На данный момент эпидемиологические данные, имеющие отношение к препаратам, указывают на негативное действие во время беременности и кормления грудью одного из лекарственных препаратов месалазина Асакол, который не так давно был перемещен FDA из категории безопасности В в категорию С. Это связано с присутствием в оболочке таблетки дибутилфталата, применение которого у беременных животных ассоциируется с пороками развития урогенитального тракта у потомства. Однако эти данные не были подтверждены ни одним исследованием у человека [43].

В зависимости от лекарственной формы и пути введения высвобождение месалазина происходит в терминальном отделе тонкой и в толстой кишке при употреблении таблеток или в прямой и ободочной кишке при введении с помощью клизмы или суппозитория. Во время пассажа по кишечнику месалазин высвобождается из таблеток постепенно, причем 15–30% – в подвздошной кишке, 60–75% – в толстой кишке, а в кровь попадает лишь 10% от дозы. В материнское молоко проникает (в виде метаболита) только 0,1% дозы [41, 43]. В зависимости от локализации процесса в пищевом канале используются различные лекарственные формы месалазина. Это позволяет создать максимальную концентрацию лекарственного вещества в зоне воспаления и уменьшить системную лекарственную нагрузку.

Наибольшее разнообразие лекарственных форм месалазина имеет препарат Салофальк. При тотальных, субтотальных формах ЯК и при БК с поражением тонкой и толстой кишок применяется Салофальк

в форме таблеток или гранул. При дистальных формах (проктит, проктосигмоидит) – в свечах, клизмах или пене. При левостороннем поражении толстой кишки возможна как терапия с применением только суппозиториев, клизм или пены, так и их комбинация с таблетками или гранулами. Препараты месалазина во время беременности могут применяться во всех указанных лекарственных формах [42].

Кортикостероиды

Кортикостероиды входят в категорию С. В первый триместр беременности могут применяться с предосторожностью вследствие опасности появления расщелины губы и неба у новорожденных (OR = 3,35; 95% CI: 1,97–5,69) и риском, хотя и низким, тяжелых уродств (OR = 1,45; 95% CI: 0,80–2,60). В контролируемых исследованиях отмечены увеличение частоты основных аномалий в 2,5 раза и возможны случаи надпочечниковой недостаточности у новорожденных, матери которых получали преднизон внутрь в дозе 32 мг и клизмы с гидрокортизоном в дозе 100 мг ежедневно [15]. Возможно развитие гестационного диабета. Поэтому стероидная терапия не составляет большого риска для развивающегося ребенка, но мать должна быть информирована об опасности этой терапии. В данное время изучается безопасность использования будесонида [2] при БК.

Иммуносупрессоры

Метотрексат. Метотрексат относится к препаратам категории X и не должен

использоваться при лечении женщин в период беременности. Он является антагонистом фолиевой кислоты, потребность в которой возрастает во время беременности и препараты которой обязательно назначают беременным женщинам в течение всего периода гисто- и органогенеза. Эмбриональный синдром аминоптерина/метотрексата включает в себя: множественные врожденные аномалии, дефекты плода, супраорбитальную гипоплазию, внутриматочное замедление роста, уменьшение костной массы, недоразвитие ушных раковин, умственную отсталость и др. Препарат сохраняется в тканях длительное время, поэтому беременности должно предшествовать по крайней мере 6 месяцев после отмены метотрексата. Применение метотрексата во втором и третьем триместрах беременности может вызвать смерть плода. Метотрексат нарушает клеточный метаболизм, поэтому противопоказан и в период кормления грудью.

Азатиоприн/6-меркаптоурин. 6-меркаптоурин (6МП) и его аналог имуран (азатиоприн — АЗА) относятся к препаратам категории D при беременности. Данные иммуносупрессанты являются очень распространенными при лечении аутоиммунных заболеваний. 6МП и АЗА являются тератогенными по данным изучения на животных (данные получены в опытах на мышах и крысах): увеличивают частоту небных расщелин, скелетных и мочеполовых аномалий, открытого глаза. Передача АЗА у людей может произойти через плаценту и околоплодные воды. Физиологический для плода дефицит фосфорилаз,

которые участвуют в метаболизме АЗА и 6МП, усугубляет их токсическое действие, что может оказать отрицательное воздействие на плод в период органогенеза. Анализ данных исследования показал, что дети женщин, получавших АЗА или 6МП, по сравнению с общим населением, имеют высокий риск врожденных уродств (OR = 6,7; 95% CI: 1,4–32,4). Вероятность преждевременных родов [27], тройное увеличение риска появления желудочно-к и предсердных дефектов перегородки (OR = 3,18; 95% CI: 1,45–6,04) описаны в другом клиническом исследовании [9].

Поскольку ребенок мало подвержен воздействию препарата, то кормление грудью можно считать совместимым с использованием АЗА. В то же время, данные этих исследований не полные и проведены на небольшой по количеству группе исследуемых. Moretti и др. провели анализ, из которого следует, что у половины женщин, кормящих грудью и получающих АЗА, не было отмечено никаких осложнений у грудных детей на грудном вскармливании уровни метаболитов препарата незначительны или вообще не обнаруживались. Соответственно, лечение 6МП и АЗА не может рассматриваться как абсолютное противопоказание для кормления грудью. Сравнивая вероятную опасность и пользу естественного вскармливания, кормящим матерям советуют кормить грудью через 4 часа после сна.

Циклоспорин (ЦС). Препарат относится к категории С. Мета-анализ беременностей у 410 женщин после терапии ЦС не выявил увеличения количества уродств по сравнению с общим населением. Имеют-

ся сообщения, демонстрирующие эффективность циклоспорина при ЯК, который не оказывал значительного неблагоприятного влияния на течение беременности [32; 33]. Прием ЦС очень эффективно в терапии тех, кому была проведена колэктомия в период беременности, а также у больных с фульминантной формой ЯК, устойчивой к действию гормонов [5]. ЦС проникает в молоко матери в большом количестве, поэтому его применение противопоказано при кормлении грудью. Также противопоказанием к кормлению грудью является нейтропения у матери.

Биологическая терапия

Инфликсимаб (ИНФ). ИНФ – химерные анти-ФНО моноклональные ИГГ1 антитела, используемые при лечении тяжелых форм ВЗК. ИНФ – препарат категории В при беременности. Он обнаруживается у плода во втором и третьем триместре и спустя 6 месяцев после рождения, но не проникает через плаценту в первый триместр, т.е. в критический период органогенеза. ИНФ – препарат низкого риска в течение всего периода беременности. Не было обнаружено различий в частоте осложнений у новорожденных, матери которых получали ИНФ (6,9%), и тех, матери которых его не получали (10%) [18]. ИНФ не экскретируется в грудное молоко.

У взрослых механизм антицитокиновой терапии осуществляется через фолликулярные стволовые клетки, предполагается, что тот же эффект происходит и у новорожденных. Однако точный эф-

фект влияния ИНФ на иммунную систему младенца неизвестен.

Адалимуаб (АД). АД – препарат категории В, применяется в терапии БК, в том числе на фоне беременности. При проведенном исследовании не было выявлено различий в частоте тератогенного и эмбриотоксического влияния, рождения мертвого плода, частоты преждевременных родов у пациенток с БК, получавших адалимуаб, по сравнению с общим населением.

ИНФ и АД применяются в первом и втором триместрах беременности. При ремиссии последнюю дозу ИНФ назначают в пределах 30 недель беременности и затем немедленно после родов [17]. Последнюю дозу назначают через 32 недели беременности, а затем сразу после родов. Если возник рецидив ВЗК во время гестационного периода, то увеличивается риск неблагоприятных родов для матери. Нарастание антител к ИНФ и АД является прогностически неблагоприятным показателем. В этом случае очередную дозу ИНФ следует отсрочить на 2–4 недели. Если же в этот период развивается рецидив ВЗК, то или продолжают анти-ФНО терапию, или назначают стероиды вплоть до родов.

Цертолизумаб Пегол (ЦЗП). Эффективный в лечении БК. ЦЗП – пегилированный Fab-фрагмент гуманизированного анти-ФНО- α – моноклонального антитела. Цертолизумаб Пегол активно не транспортируется через плаценту в отличие от ИНФ и АД. При исследовании, в котором принимали участие десять пациенток с БК, получавших ЦЗП в течение всей беременности, обнаружена высокая концен-

трация препарата в сыворотке крови матери и низкая в пуповинной крови младенца в день рождения [21]. Вероятно, это связано с тем, что Fab-фрагменты в небольшом количестве могут проникать через плаценту пассивно. Для окончательного решения по установлению их безопасности для плода необходимы дальнейшие исследования.

Антибиотики

Метронидазол – препарат категории В с низким риском неблагоприятного влияния на течение беременности. Двумя мета-исследованиями, двумя ретроспективными когортными исследованиями и контролируемым изучением 228 женщин, получавших метронидазол в течение всей беременности доказано, что использование данного препарата в пренатальный период не имеет выраженного тератогенного действия. Младенцы, рожденные от матерей, которые получали метронидазол в первый триместр беременности, имели несколько более высокую частоту появления заячьей губы, расщелины неба и низкий тератогенный риск (данные анализа контрольных случаев, основанных на наблюдении новорожденных).

При длительном использовании метронидазола возникают тяжелые медикаментозные поражения органов и систем. Американская академия педиатрии рекомендует отказаться от кормления грудью в течение 12–24 часов, если препарат дается один раз, так как метронидазол проникает в грудное молоко.

Амоксициллин. Относится к препаратам категории В при беременности. Воз-

можно применение в виде альтернативного антибактериального средства в терапии инфилтратов. Можно безопасно использовать в период вскармливания ребенка грудью.

Хинолоны: ципрофлоксацин, левофлоксацин и норфлоксацин относятся к категории С. Имеют хондротоксический эффект из-за высокого тропизма к тканям кости и хряща, что приводит к заболеваниям суставов у детей и дефектам зон роста. При исследовании их влияния на развитие детей, рожденных женщинами, получавшими хинолоны, не было выявлено большого риска эмбриотоксического влияния в отношении врожденных уродств. Поэтому препараты этого ряда можно рекомендовать при необходимости длительного лечения больных ВЗК, но в период беременности могут быть разрешены только короткие курсы терапии.

Хирургическое лечение

Срочное оперативное вмешательство у беременной женщины с ВЗК показано при развитии осложнения, требующего госпитализации и оперативного лечения, при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии и развитии опасных для жизни состояний – токсической дилатации, кишечной непроходимости или тяжелого кишечного кровотечения.

Беременные женщины лучше всего переносят не акушерские операции, проведенные во втором триместре. Если возникает необходимость в проведении колэктомии, ее нужно проводить в течение третьего триместра, так как в этот пе-

риод риск наиболее низкий в отношении как больной, так и плода. При необходимости декомпрессии пораженной кишки у беременной со сроком менее 28 недель следует накладывать колостому или илеостому с последующей отсроченной проктоколэктомией и формированием илеоректального мешка. Если колэктомия проводится в более поздние сроки, таким пациенткам показано одновременно проведение кесарева сечения.

Диагностические исследования у беременных

Эндоскопия. Для выявления патологического процесса и его динамики иногда требуется диагностика, которая базируется на эндоскопической картине с последующим морфологическим исследованием. Также эндоскопия является методом диагностического выбора при подозрении на рецидив БК в труднодоступных отделах кишки или при значительном ректальном кровотечении. Сигмоидоскопия является наименее рискованной процедурой. Для премедикации предпочтительнее использовать меперидин (категория В), нежели фентанил (категория С). Мидазолам (категория D) является нежелательным препаратом. Моноприжигание имеет больше осложнений, чем биполярное прижигание. У беременных возможно развитие синдрома сжатия нижней полой вены и аорты, поэтому женщина должна всегда находиться в левой боковой позиции [31].

Рентгеноскопия. Показаниями для проведения рентгенологического иссле-

довання при беременності с ВЗК могут быть только опасные для жизни состояния: перфорации, осложнения типа токсического мегаколона, острого аппендицита и других вариантов острого живота. Наиболее высокая тератогенная восприимчивость плода при радиационном облучении свыше 0,15 Гр – в период беременности от 2 до 20 недель. Несмотря на отсутствие тератогенного эффекта у йодсодержащих контрастных препаратов, их применение следует ограничить из-за теоретического риска развития нарушений закладки щитовидной железы и развития ее гипофункции.

Магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ должна применяться только в экстраасложных диагностических случаях.

Заклучение

На основе собранного анализа литературных данных и результатов собственных исследований можно сделать вывод: риск рецидива ВЗК несколько выше у беременных женщин, чем в общей популяции. Риск рецидива ВЗК повышается с тяжестью воспалительного процесса, а также у тех, кто перенес оперативные вмешательства.

Женщины, которые имеют первую беременность, должны рассматриваться как группа риска неблагоприятных результатов вне зависимости от исхода беременности и активности ВЗК. В то же время, если у женщины нормальное течение беременности и в результате рождается здоровый младенец – врач не должен препятствовать беременности и настаивать на преждевременном ее прерывании.

Базисное противовоспалительное лечение, которое применяется при ВЗК, не несет серьезной опасности в период беременности, за исключением приема метотрексата. Доказан эмбриотоксический эффект некоторых препаратов: у детей женщин, получающих такую терапию, чаще регистрировались врожденные аномалии. Не следует забывать главного правила акушерства – приоритет остается за матерью и ее состоянием здоровья.

Причинами рецидива ВЗК у женщин часто могут быть прекращение лечения или кормления грудью. Противопоказаний в период беременности к выполнению необходимых оперативных или инвазивных диагностических процедур – эндоскопического исследования, хирургического лечения – и применения новых способов лечения не имеется и их можно благополучно выполнять.

Необходимо максимально объективно оценивать степень тяжести ВЗК, особенно на этапе планирования беременности. Адекватная терапия с индивидуальным подбором дозы, охранительный режим, применение безопасных лекарственных средств способствуют длительной клинико-лабораторной и эндоскопической ремиссии. Если женщина все-таки решила забеременеть, из состава базисной терапии исключается метотрексат за 6 месяцев до попытки забеременеть. Терапия аminosалицилатами, АЗА, 6МП и анти-ФНО препаратами продолжается вне зависимости от периода беременности и кормления грудью. Следует помнить об антифолатном действии сульфалазина, поэтому рекомендуется заменить его на месалазин. Если прием месалазина не принес желаемого клинического эффекта, можно рекомендо-

вать комбинацию АЗА и ИНФ с последующей постепенной отменой АЗА для уменьшения эмбриотоксического влияния.

Прием кортикостероидов и антибиотиков может вызывать развитие уродств и дефектов, не совместимых с жизнью. Поэтому в первый триместр лучше воздержаться от их использования. Если ухудшается течение ВЗК, возникает рецидив – данные препараты назначают в любом случае.

В случае необходимости назначения антицитокиновой терапии нужно учитывать минимизацию риска в третьем триместре в связи с повышением ее плацентарной передачи. Если все-таки биотерапию нужно начать впервые в период беременности, то выбирают препарат с низким уровнем плацентарной передачи, т.е. цертолизумаб Пегол.

Литература

1. Abhyankar A., Ham M., Moss A.C.. Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2013. – №38 (5). – P. 460–466.
2. Beaulieu D. B., Ananthakrishnan A. N., Issa M. et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15, №1. – P. 25–28.
3. Bharadwaj S., Kulkarni G., Shen B. Menstrual cycle, sex hormones in female inflammatory bowel disease patients with and without surgery // *J Dig Dis.* – 2015. – №16 (5). – P. 245–255.
4. Bonthala N., Kane S. Updates on Women's Health Issues in Patients with Inflammatory Bowel Disease // *Curr Treat Options Gastroenterol.* – 2018. – №16 (1). – P. 86–100.
5. Branche J., Cortot A., Bourrille A. et al. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15, №7. – P. 1044–1048.
6. Choden T., Mandaliya R., Charabaty A., Mattar M.C. Monitoring inflammatory bowel disease during pregnancy: Current literature and future challenges // *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol. 6, №9 (1). – P. 1–7.
7. Cholongitas E., Papatheodoridis G. V., Zappoli P. et al. Combined HLA-DR and -DQ disparity is associated with a stable course of ulcerative colitis after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis // *Liver Transpl.* – 2007. – Vol. 13, №4. – P. 52–57.
8. Cimpoa B.A., Nedelea F., Furtuna M., Peltecu G., Panaitescu A.M. Managing Crohn's Disease during Pregnancy // *Maedica (Buchar).* – 2016. – №11 (3). – P. 221–226.
9. Cleary B. J., Kallen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* – 2009. – Vol. 85, №7. – P. 647–654.
10. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A., Windsor A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. // *J Crohns Colitis.* – 2012. – №6. – P. 991–1030.
11. Dotan I., Alper A., Rachmilewitz D. et al. The effect of inflammatory bowel disease during pregnancy on long-term health and illness in children of IBD patients – a multicenter Israeli study // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136, №5, Suppl. 1. – A-15.
12. Ellul P., Zammit S.C., Katsanos K.H., Cesarini M., Allocca M. Perception of Reproductive Health in Women with Inflammatory Bowel Disease // *J Crohns Colitis.* – 2016. – №10 (8). – P. 886–891.
13. Gawron L.M., Hammond C., Keefer L. Documentation of reproductive health counseling and contraception in women with inflammatory bowel diseases // *Patient Educ Couns.* – 2014. – №94 (1). – P. 134–137.
14. Gonzalez-Suarez B., Sengupta S., Moss A.C. Impact of inflammatory bowel disease activity and thiopurine therapy on birth weight: A meta-analysis // *World J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 7. – №23 (45). – P. 8082–8089.
15. Homar V., Grosek S., Battelino T. High-dose methylprednisolone in a pregnant woman with Crohn's disease and adrenal suppression in her newborn // *Neonatology.* – 2008. – Vol. 94, №4. – P. 306–309.
16. Hwang S.W., Kwak M.S., Kim W.S., Lee J.M., Park S.H. Influence of a Positive Family History on the Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease. // *J Crohns Colitis.* – 2016. – №10 (9). – P. 1024–1032.
17. Kwan L. Y., Mahadevan U. Inflammatory Bowel Disease and Pregnancy: An Update // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 6, №4. – P. 643–657.
18. Lichtenstein G., Cohen R. D., Feagan B. G. et al. Safety of infliximab in Crohn's disease: data from the 5000-patient TREAT registry // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126, №4, Suppl. – A54.
19. Lin H. C., Chiu C. C., Chen S. F. et al. Ulcerative colitis and pregnancy outcomes in an Asian population // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, №. – P. 387–394.

20. Mahadevan U., Sandborn W. J., Li D. K. et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 133, №4. – P. 1106–1112.
21. Mahadevan U., Siegel C., Abreu M. Certolizumab use in pregnancy: low levels detected in cord blood // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 136, №5. – P. 960.
22. Marri S. R., Ahn C., Buchman A. L. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007. – Vol. 13, №5. – P. 591–599.
23. Martin J., Kane S.V., Feagins L.A. Fertility and Contraception in Women With Inflammatory Bowel Disease // *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. – 2016. – №12 (2). – P. 101–109.
24. Moffatt D.C., Ilnyckij A., Bernstein C.N. A population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease: initiation, duration, and effect on disease in the postpartum period // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104, №10. – P. 2517–2523.
25. Mountifield R., Andrews J.M., Bampton P. It IS worth the effort: Patient knowledge of reproductive aspects of inflammatory bowel disease improves dramatically after a single group education session // *J Crohns Colitis*. – 2014. – Vol. 8 (8). – P. 796–801.
26. Mountifield R., Bampton P., Prosser R. et al. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15, №5. – P. 720–725.
27. Norgard B., Pedersen L., Christensen L. A., Sorensen H. T. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102, №7. – P. 1406–1413.
28. Oresland T., Bemelman W.A., Sampietro G.M., Spinelli A., Windsor A. et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis // *J Crohns Colitis*. – 2015. – №9. – P. 4–25.
29. Pinder M., Lummis K., Selinger C.P. Managing inflammatory bowel disease in pregnancy: current perspectives // *Clin Exp Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 14. – №9. – P. 325–335.
30. Plavšić I., Štimac T., Hauser G. Crohn's disease in women // *Int J Womens Health*. – 2013. – №5. – P. 681–688.
31. Qureshi W. A., Rajan E., Adler D. G. et al. ASGE guideline: guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women // *Gastrointest. Endosc.* – 2005. – Vol. 61, №3. – P. 357–362.
32. Reddy D., Murphy S.J., Kane S.V. et al. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, №5. – P. 1203–1209.
33. Reindl W., Schmid R. M., Huber W. Cyclosporin A treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy: report of two cases // *Gut*. – 2007. – Vol. 56, №7. – P. 10–19.
34. Salem M.L. Estrogen, a double-edged sword: modulation of TH1- and TH2-mediated inflammations by differential regulation of TH1/TH2 cytokine production // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*. – 2004. – Vol. 3, №1. – P. 97–104.
35. Santos M.P.C, Gomes C., Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease // *Ann Gastroenterol.* – 2018. – №31 (1). – P. 14–23.
36. Selinger C.P., Eaden J., Selby W., Jones D.B., Katelaris P. Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views // *J Crohns Colitis*. – 2013. – №7 (6). – P. 206–213.
37. Selinger C.P., Ghorayeb J., Madill A. What Factors Might Drive Voluntary Childlessness (VC) in Women with IBD? Does IBD-specific Pregnancy-related Knowledge Matter? // *J Crohns Colitis*. – 2016. – №10 (10). – P. 1151–1158.
38. Torres J., Burisch J., Riddle M., Dubinsky M., Colombel J.F. Preclinical disease and preventive strategies in IBD: perspectives, challenges and opportunities // *Gut*. – 2016. – №65 (7). – P. 1061–1069.
39. Winger E.E., Reed J.L., Ashoush S. et al. Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in women undergoing IVF // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2009. – Vol. 61, №2. – P. 113–120.
40. Yarur A., Kane S.V. Update on pregnancy and breastfeeding in the era of biologics // *Dig Liver Dis.* – 2013. – №45 (10). – P. 787–794.
41. Geoffrey C. Phthalates in 5-aminosalicylates: informing therapeutic choice and minimizing risk / C. Geoffrey // *Journal of Current Clinical Care*. – 2012. – Educational Supplement. – P. 14–21.
42. Воспалительные заболевания кишечника и беременность: науч.-практ. моногр. / М-во здравоохранения Российской Федерации, Гос. бюджетное образовательное учреждение высш. проф. образования Первый Московский гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова, НИО женского здоровья НИЦ; [сост. Ю.Б. Успенская]. - Москва: Прима Принт, 2015.-40 с.: ил. - ISBN 978-5-9905961-0-8.
43. Geoffrey C. N. Фталатсодержащие 5-аминосалицилаты: информация о терапевтическом выборе и минимизации риска / C. N. Geoffrey // *Новости медицины и фармации*. – 2015. – № 14 (552). – С. 28–29.