

Терапия воспалительных заболеваний кишечника у беременных

К.м.н. О.В. Гаус, Т.С. Жаброва

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

РЕЗЮМЕ

Медикаментозная терапия язвенного колита и болезни Крона во время беременности – очень актуальная проблема, с учетом того факта, что основной пик их развития приходится на период деторождения. Несмотря на то, что количество исследований по изучению эффективности и безопасности лекарственных препаратов у беременных с воспалительными заболеваниями кишечника растет, большинство из них являются неконтролируемыми и выполнены на небольшом клиническом материале, а следовательно, интерпретировать эти результаты не всегда представляется возможным. Известно, что большинство лекарственных средств свободно проникают через гематоплацентарный барьер и оказывают негативное воздействие на развивающийся плод. Однако отказ от лечения заболевания может быть ассоциирован с большим риском неблагоприятных исходов беременности как со стороны матери, так и со стороны плода. В данной обзорной статье обобщены и представлены современные данные о возможности применения у беременных лекарственных препаратов для достижения и поддержания ремиссии воспалительных заболеваний кишечника.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, беременность, противовоспалительная терапия, иммуносупрессоры, биологическая терапия.

Для цитирования: Гаус О.В., Жаброва Т.С. Терапия воспалительных заболеваний кишечника у беременных // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 3. С. 30–35.

ABSTRACT

Therapy of inflammatory bowel disease in pregnant women
Gaus O.V., Zhabrova T.S.

Omsk State Medical University

Drug therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease during pregnancy is a very actual problem, because the peak of their development falls on the period of childbearing. Despite the fact that the number of studies on the efficacy and safety of the drug therapy in pregnant women with inflammatory bowel diseases is increasing, most of these studies are uncontrolled and performed on a small clinical material. It is not always possible to analyze the results of such studies. Many drugs easily penetrate through the blood placenta barrier and affect the developing fetus. However, the refusal of treatment can be associated with a greater risk of adverse pregnancy outcomes for both the mother and the fetus. This article presents current data on the possible use of drugs for the treatment and maintaining a remission of inflammatory bowel diseases in pregnant women.

Key words: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, pregnancy, anti-inflammatory therapy, immunosuppressants, biological therapy.

For citation: Gaus O.V., Zhabrova T.S. Therapy of inflammatory bowel disease in pregnant women // RMJ. Medical Review. 2018. № 3. P. 30–35.

Актуальность проблемы эффективного и безопасного консервативного лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), таких как болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), не оставляет сомнений. Главные цели терапии ВЗК – быстрое достижение и поддержание стойкой ремиссии, не только клинико-лабораторной, но, что еще важнее, морфологической [1, 2]. Согласно действующим международным и национальным рекомендациям, для лечения ВЗК могут применяться противовоспалительные препараты (производные 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикостероиды) и иммуносупрессоры (тиопурины, антимаетаболиты, ингибиторы кальциневрина, биологические препараты) [1–6].

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

деторождения [1, 2]. По данным Европейской организации по изучению БК и ЯК (European Crohn's and Colitis Organisation), фертильность, т. е. 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 (ИАРА) [2, 7]. Однако в литературе имеются достаточно разнородные данные о частоте бесплодия у женщин с ВЗК: от 5–14%, что соответствует частоте бесплодия в общей популяции, до 32–42% [7–9]. Возможно, это связано со сложностью интерпретации результатов исследований фертильности при ВЗК, связанной с осознанным отказом больных от планирования беременности, как правило, из-за страха, и именно эта «добровольная бездетность» затрудняет анализ данных.

Главный вопрос, который беспокоит женщин с ВЗК на этапе планирования беременности, – будут ли лекарственные препараты, которые они принимают, оказывать неблагоприятное воздействие на плод [8]. Недостаточная информированность по этому поводу может привести к трагическим последствиям, с одной стороны, к несоблюдению необходимого режима или полному прекращению терапии, с другой стороны – к необоснованному принятию решения о прерывании беременности в случае ее возникновения [3, 7–9]. Учитывая это, каждый врач, который наблюдает пациенток с БК или ЯК, должен иметь четкое представление обо всех лекарственных средствах, используемых для индукции и поддержания ремиссии заболевания, в т. ч. во время беременности.

Необходимо всегда помнить о том, что прекращение лечения ВЗК и развитие на этом фоне обострения представляют больший вред для плода, чем продолжение терапии любыми препаратами [3, 6]. Тем не менее тактика ведения беременной с ВЗК должна выбираться строго индивидуально в каждом конкретном случае, с учетом тщательной оценки всех возможных рисков как со стороны матери, так и со стороны плода.

Остановимся подробнее на возможности применения у беременных основных групп препаратов для лечения ВЗК. Обобщенная информация представлена в таблице 1.

ПРЕПАРАТЫ 5-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Механизм действия 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) до конца полностью не раскрыт, несмотря на то, что эта группа препаратов имеет самую долгую историю применения и доказанную эффективность в лечении ВЗК [3]. Установлено, что 5-АСК хорошо абсорбируется клетками кишечного эпителия, создавая высокую концентрацию препарата в слизистой оболочке, при этом уровень препарата в системной циркуляции остается низким независимо от пути введения, что объясняет хорошую переносимость аминосалицилатов больными [10, 11]. Предполагается, что 5-АСК воздействует на группу ядерных рецепторов PPAR γ (рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами), которые осуществляют контроль над воспалением, процессами пролиферации и апоптоза кишечного эпителия [11]. Кроме того, 5-АСК воздействует на метаболизм арахидоновой кислоты, а именно: подавляет активность липоксигеназы, в результате чего снижается продукция провоспалительных цитокинов, осуществляется антиоксидантное действие и уменьшается продукция свободных радикалов [3, 11].

Сульфасалазин – первый препарат из этой группы, появившийся на фармацевтическом рынке, представляет собой соединение активного метаболита 5-АСК (месалазина) и остатка сульфацида, с действием которого и связано развитие достаточно широкого спектра нежелательных побочных реакций [3]. Известно, что сульфацид влияет на обмен фолиевой кислоты, чрезвычайно необходимой для развития нервной системы плода и обмена веществ в ней, поэтому прием сульфасалазина требует дополнительного назначения препаратов фолиевой кислоты [12, 13]. Первоначальные опасения, связанные с желтухой новорожденных, не подтвердились в проведенных позднее исследованиях [3, 12].

Кроме того, у мужчин сульфасалазин вызывает олигоспермию, снижение подвижности и морфологические изменения сперматозоидов, что приводит к обратимо-

му бесплодию [14, 15]. Качество спермы восстанавливается через 2 мес. (после полных двух циклов сперматогенеза) на фоне отмены препарата или при переходе на другой препарат 5-АСК [3, 15]. На фертильность у женщин сульфасалазин влияния не оказывает, однако имеются сведения о повышении риска врожденных уродств при воздействии препарата в период зачатия и в I триместре, поэтому рекомендуется прекратить данную терапию за 3 мес. до зачатия или заменить на альтернативный препарат 5-АСК [3, 16].

Большинство препаратов «чистого» месалазина безопасны для применения во время беременности, хотя имеются единичные сообщения о выявлении у младенцев интерстициального нефрита и почечной недостаточности вследствие пренатального воздействия препарата [17]. Метаанализ 7 исследований, объединивший наблюдение за течением беременности у 2200 пациенток с ВЗК, из которых 642 получали препараты месалазина и 1158 – не получали, не выявил различий между группами по частоте регистрации врожденных аномалий плода или преждевременных родов [18].

В экспериментальных исследованиях на животных прием препаратов месалазина, покрытых оболочкой из дибутилфталата, связывают с дефектами формирования скелета, расщеплением неба и аномалиями развития мужской репродуктивной системы [19]. Оценка риска развития вышеуказанных нарушений у людей не проводилась. Однако установлено, что концентрация метаболита дибутилфталата в сыворотке крови у женщин в 200 раз выше, чем у мужчин, поэтому во время беременности рекомендуется рассмотреть возможность замены данного препарата на альтернативный [20].

В случаях изолированного или преимущественного поражения прямой кишки при ВЗК нередко назначают местные формы месалазина в виде ректальных свечей и ректальных клизм, тем не менее информации о течении беременности у пациенток, получавших данную терапию, практически нет. В акушерской практике существует мнение о том, что ректальное введение любого препарата может стимулировать сокращения матки, а следовательно, повышать риск невынашивания беременности или преждевременных родов [3].

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Длительное время глюкокортикостероиды (ГКС) применялись в качестве средств первой линии терапии ВЗК, однако их многочисленные побочные эффекты, особенно при продолжительном приеме, значительно сузили круг показаний, и сегодня ГКС используются исключительно короткими курсами (не более 12 нед.) с целью индукции ремиссии [1, 2].

ГКС имеют широкий спектр противовоспалительного действия, затрагивающий внутриклеточные, иммунные и биохимические механизмы. Препараты данной группы связываются со специфическими высокоаффинными глюкокортикоидными рецепторами (ГКР), после чего транслоцируются в ядро клетки, где взаимодействуют с чувствительными элементами ДНК и приводят к подавлению генов, кодирующих экспрессию воспалительных белков [5, 11]. В свою очередь активированные ГКР могут непосредственно блокировать главный воспалительный фактор транскрипции NF- κ B [6, 11]. Кроме того, ингибируя активность NO-синтазы, ГКС снижают образование окиси азота, которая усиливает отек и лейкоцитарную инфильтрацию в очаге воспаления [11]. И наконец, ГКС подавляют активность

Таблица 1. Препараты, применяемые для лечения воспалительных заболеваний кишечника у беременных

Препарат	Категория FDA*	Применение во время беременности	Применение при грудном вскармливании
Производные 5-АСК			
Месалазин в оболочке с дибутилфталатом	C	Вероятно, низкий риск, но целесообразнее рассмотреть замену на альтернативный препарат 5-АСК	Безопасно
Месалазин в оболочке без дибутилфталата	B	Низкий риск, рекомендовано продолжить терапию	Безопасно
Сульфасалазин	B	Низкий риск, рассмотреть прекращение терапии за 3 мес. до зачатия (мужчинами и женщинами) и в I триместре или рассмотреть замену на альтернативный препарат 5-АСК. Одновременно принимать фолиевую кислоту (1 г 2 р./сут)	Безопасно
Клизмы и свечи с 5-АСК	B	Низкий риск; нет данных, указывающих на преждевременные роды и невынашивание беременности; однако общие акушерские риски, связанные со стимуляцией сокращений матки при ректальном введении препарата, могут перевешивать преимущества терапии, особенно в III триместре и особых ситуациях	Безопасно
Тиопурины			
Азатиоприн, меркаптопурин	D	Вероятный низкий риск; по-видимому, продолжать уже стабильную терапию можно. Возможны побочные эффекты, связанные с угнетением функции костного мозга и панкреатитом. Следует исключить анемию у младенца после родов	Вероятно, безопасно
Кортикостероиды			
Преднизолон, дексаметазон	C	По возможности избегать приема в I триместре в связи с незначительно, но повышенным риском расщепления неба и губы у плода. Низкий риск во II и III семестрах, когда могут применяться для контроля обострения ВЗК. Контролировать гипопункцию надпочечников у матери и новорожденных	Преднизолон – низкий риск при дозе ≤20 мг/сут, дексаметазон – вероятно, безопасно
Пероральный будесонид	C	Вероятно, низкий риск; можно заменить на альтернативные препараты	Безопасно
Ингибиторы кальциневрина			
Циклоспорин, такролимус	C	Вероятно, пригоден для острого ЯК, резистентного к другим препаратам	Циклоспорин – противопоказан, такролимус – вероятно, безопасен
Антиметаболиты			
Метотрексат	X	Противопоказан во время беременности! Должен быть отменен у женщин за 6 мес., а у мужчин – за 3 мес. до зачатия	Противопоказано
Антитела к фактору некроза опухоли α			
Инфликсимаб	B	Низкий риск, продолжить терапию. Рассмотреть возможность прерывания терапии приблизительно на 30-й нед. развития и возобновить сразу после родов, если риск обострения невысок; сопоставить с риском инфекций у новорожденного при проведении терапии во время беременности. Живые вакцины не рекомендуются вводить в первые 6 мес. жизни новорожденным, матери которых получали инфликсимаб во время беременности	Вероятно, безопасно
Адалимумаб	B	Низкий риск; рекомендации такие же, как для инфликсимаба	Вероятно, безопасно
Голimumаб	B	Низкий риск; рекомендации такие же, как для инфликсимаба	Вероятно, безопасно
Цертолизумаба пэгол	B	Низкий риск, продолжить терапию. По-видимому, можно продолжить все время беременности. Не требуется изменять схему вакцинации новорожденного, хотя данные ограничены	Вероятно, безопасно
Антиинтегрины			
Натализумаб	C	По-видимому, низкий риск. Живые вакцины не рекомендуются вводить в первые 6 мес. жизни новорожденным, матери которых получали натализумаб во время беременности	Безопасность неизвестна
Ведолизумаб	B	Низкий риск; рекомендации такие же, как для инфликсимаба	Вероятно, безопасно

Примечание. *Категория A – надлежащие исследования не выявили риска неблагоприятного воздействия на плод в I триместре и нет данных о риске во II и III триместрах. Категория B – исследования на животных не выявили риски отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было. Категория C – исследования на животных выявили отрицательное воздействие лекарства на плод, а надлежащих исследований у беременных женщин не было; однако потенциальная польза, связанная с применением данного лекарства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на имеющийся риск. Категория D – получены доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, однако потенциальная польза, связанная с применением данного лекарственного средства у беременных, может оправдать его использование, несмотря на риск. Категория X – выявлены нарушения развития плода или имеются доказательства риска отрицательного воздействия данного лекарственного средства на плод человека, и, таким образом, риски для плода от данного лекарства превышают возможную пользу для беременной женщины.

фосфолипазы и дальнейший каскад метаболизма арахидоновой кислоты с образованием простагландинов, гидроперекисей и лейкотриенов [9, 11].

ГКС могут повышать риск расщелины верхней губы и неба у ребенка при их приеме женщиной в I триместре, поэтому эти препараты не рекомендуются назначать в начале беременности [3]. При необходимости, в случае тяжелого течения ВЗК, их можно назначать во II и III триместрах. Есть сведения о повышении риска преждевременного разрыва плодных оболочек и развития надпочечниковой недостаточности у беременных на фоне приема ГКС [21]. Известно, что фторированные стероиды (дексаметазон, бетаметазон) не инактивируются плацентой и легко проникают в кровотоки плода, что теоретически может способствовать более частому развитию побочных эффектов, тогда как нефторированные стероиды (преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон) метаболизируются плацентой и оказывают меньшее воздействие на плод, поэтому именно им следует отдавать предпочтение при лечении ВЗК у беременных [3, 22]. Кроме того, подтверждено уменьшение показателей окружности головы, роста и веса новорожденных, чьи матери получали фторированные стероиды во время беременности [23].

В отношении перорального ГКС будесонида получен тератогенный и эмбриоцидный эффект у кроликов и крыс, характеризующийся повышением риска гибели плода, развития аномалий скелета и низкой массы тела новорожденного [3]. По данным D.V. Beaulieu et al., наблюдавших за 8 беременными пациентками с БК, которые получали будесонид в течение 1–8 мес., не были описаны ни побочные эффекты у матерей, ни врожденные аномалии у детей [24].

Тиопурины

К данной группе препаратов относятся азатиоприн и 6-меркаптопурин. В организме человека азатиоприн метаболизируется и превращается в 6-меркаптопурин, поэтому они имеют примерно равную эффективность и токсичность [6, 11].

Тиопурины нарушают передачу сигналов, необходимых для активации Т-лимфоцитов, что способствует снижению образования естественных киллеров, цитотоксичных Т-лимфоцитов и редуцированию в целом реакций клеточного иммунитета [9, 11].

Большинство исследований у людей не выявляют значимых различий по частоте врожденных пороков, опухолей или инфекций у плода при применении тиопуринов во время беременности. В некоторых европейских руководствах есть указание на то, что тиопурины безопасны для применения у беременных [25].

Единичные исследования говорят о повышении риска преждевременных родов, снижении массы тела при рождении и развития дефектов межжелудочковой или межпредсердной перегородки, при этом в качестве отягощающего фактора отмечена высокая активность ВЗК [26]. В исследовании В. Jhagar et al. сообщается об анемии у новорожденных, матери которых принимали аналоги пуринов во время беременности [27]. Исследования, проведенные на животных, свидетельствуют о повышении риска расщелины неба, а также аномалий развития скелета и мочеполовой системы [28].

Антиметаболиты

Метотрексат – антагонист фолиевой кислоты, ингибирует зависимые от фолатов ферменты, необходимые для син-

теза пуринов и пиримидинов; в высоких дозах ингибирует продукцию ДНК и обладает антипролиферативным действием, но дает серьезные побочные реакции [1, 2, 6, 11].

Метотрексат нельзя применять во время беременности и необходимо отменить его за 6 мес. до планируемого зачатия, поскольку препарат вызывает гибель и врожденные уродства плода [3].

Управлением по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (U.S. Food and Drug Administration) метотрексат отнесен к категории X, что говорит о его доказанном отрицательном воздействии на плод человека, препарат запрещен для приема перед планируемым зачатием и во время беременности [3, 9].

Ингибиторы кальциневрина

Ингибиторы кальциневрина иногда используются для индукции ремиссии тяжелых форм ВЗК, преимущественно ЯК, при неэффективности других способов лечения [1, 2]. «Терапия спасения» для индукции ремиссии с помощью ингибиторов кальциневрина (такролимуса или циклоспорина) позволяет избежать колэктомии у 82% больных с тяжелым гормонорезистентным колитом [1]. Эти препараты назначают также пациентам после пересадки паренхиматозных органов, чтобы предотвратить отторжение трансплантата. Ингибиторы кальциневрина блокируют митотическую активность Т-лимфоцитов, снижают активность Т-хелперов 1 типа и продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкин-2, -3, -4 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) [11].

Исследования на животных показали наличие эмбрио- и фетотоксичности в виде уменьшения числа нефронов, развития прогрессирующей почечной недостаточности, системной гипертензии и дефектов межжелудочковой перегородки при воздействии высоких доз циклоспорина, в 2–5 раз превышающих рекомендованные для человека [3].

Исследований, касающихся применения ингибиторов кальциневрина у беременных женщин, относительно мало. Данные метаанализа 15 исследований терапии циклоспорином, проведенных у беременных с аутоиммунными заболеваниями или после пересадки органов, показали, что частота врожденных уродств совпадает с таковой в общей популяции [29]. Имеется отдельное сообщение об успешном применении циклоспорина для лечения беременной с фульминантным гормонорезистентным ЯК на 27-й нед. беременности [30]. Также описан клинический случай, когда ремиссия ЯК во время беременности поддерживалась препаратом такролимус [31].

Биологическая терапия

Прогресс в изучении молекулярных механизмов воспаления при ВЗК способствовал значительному прорыву в области консервативного лечения БК и ЯК – появлению биологической терапии. Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Ассоциации колопроктологов России (АКР), биологические агенты используются только при среднетяжелом и тяжелом течении БК и ЯК как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими противовоспалительными препаратами [1, 2]. Биологические препараты позволяют быстро достичь стойкой клинико-лабораторной, морфологической ремиссии ВЗК, в т. ч. и во время беременности [32, 33].

Для индукции и поддержания ремиссии в лечении ВЗК используются две группы биологических препаратов: ингибирующие ключевую молекулу воспаления – антитела к ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол) и блокирующие экспрессию так называемых «молекул адгезии» – антиинтегрины (натализумаб, ведолизумаб) [1–3, 11].

По данным регистра PIANO, применение биологических препаратов вплоть до III триместра беременности у пациенток с ВЗК не повышало риска развития аномалий плода, спонтанных аборт, задержки внутриутробного развития или дефицита массы тела при рождении [32]. 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 в кровоток плода в III триместре беременности [3].

АНТИТЕЛА К ФАКТОРУ НЕКРОЗА ОПУХОЛИ α

Инфликсимаб представляет собой химерные IgG1 моноклональные антитела, состоящие из человеческого и мышиного компонентов, адалимумаб и голимумаб – полностью гуманизированные человеческие антитела [11, 33, 34]. Антитела к ФНО- α связывают и нейтрализуют данный воспалительный цитокин, фиксируют комплемент, индуцируют апоптоз Т-клеток, а также тормозят миграцию лейкоцитов [11]. Эти препараты не проникают через плацентарный барьер в I триместре беременности, но обнаруживаются в организме плода во II и III триместрах, а также в крови новорожденного в течение 6 мес. после рождения, поэтому их не рекомендуют принимать после 30-й нед. беременности, если достигнута ремиссия, чтобы избежать неонатальной иммуносупрессии [36]. Если ремиссия не достигнута, а активность процесса высока, препараты возможно принимать и в III триместре, но только если угроза для жизни матери превышает все имеющиеся риски для плода [33–35]. 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 получавших терапию препаратами анти-ФНО- α [33, 34]. 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 [32]. Однако в литературе имеется описание случая смертельной инфекции после введения вакцины БЦЖ ребенку, подвергнутому внутриутробному воздействию инфликсимаба [37]. Учитывая этот факт, не рекомендуется вводить живые аттенуированные вакцины новорожденным в течение 6 мес. после их рождения, пока биологический препарат еще может циркулировать в организме [3].

Исследования адалимумаба, проведенные на животных моделях, не указывают на повышенный акушерский риск или тератогенный эффект [38]. Препарат активно переносится через плаценту, тем не менее нет сведений о развитии врожденных аномалий плода у беременных женщин, получавших адалимумаб [39].

Информации о безопасности применения голимумаба во время беременности недостаточно, данных о его применении у обозначенной категории женщин в настоящее вре-

мя нет. В экспериментальных исследованиях репродуктивной функции животных на фоне применения голимумаба нежелательные явления отмечены не были [3, 40].

Цертолизумаб пэгол (ЦЗП) является пегилированным Fab-фрагментом гуманизированного анти-ФНО- α моноклонального антитела [11, 33]. Этот Fab-фрагмент проникает через плаценту путем пассивной диффузии, поэтому концентрация препарата в пуповинной крови плода гораздо ниже, в отличие от таковой при применении инфликсимаба, адалимумаба или голимумаба, и препарат не обнаруживается в плазме крови новорожденного [11, 41, 34, 35]. Анализ течения 47 беременностей на фоне терапии ЦЗП, по регистру PIANO, показал отсутствие нежелательных последствий для плода, но необходимы дополнительные данные, чтобы полностью оценить безопасность препарата [32]. Тем не менее в настоящее время ЦЗП рассматривается как наиболее оптимальный биологический препарат для беременной с ВЗК, особенно в III триместре [6, 9, 41].

АНТИИНТЕГРИНЫ

Антитела к интегринам также имеют доказанную эффективность при лечении ВЗК. Натализумаб представляет собой гуманизированные IgG4 антитела против молекулы адгезии – α 4-интегрин [11]. В настоящее время энтузиазм по поводу применения натализумаба, использовавшегося изначально для лечения рассеянного склероза и только позже для БК, быстро прошел с появлением сообщений о развитии инвалидизирующих и смертельных случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии [42]. Последующие исследования установили, что это заболевание является осложнением инфекции вирусом Джона Каннингема, и современная тактика требует исключения заражения данным вирусом перед назначением препарата [3].

В отношении возможности применения натализумаба у беременных сведений недостаточно. В эксперименте показано, что введение обезьянам дозы препарата, в 2,3 раза больше рекомендуемой для человека, вызывает анемию, тромбоцитопению, атрофию печени, селезенки и тимуса у плода [3]. В проспективном наблюдении за течением 13 беременностей у женщин, получавших натализумаб по поводу рассеянного склероза в III триместре, были выявлены легкие и среднетяжелые гематологические нарушения у 10 из 13 детей [43]. 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. Следует отметить, что во многих странах, в т. ч. и на территории Российской Федерации, препарат имеет только одно показание для применения – рассеянный склероз.

Ведолизумаб – препарат нового поколения, в 2014 г. одобрен для лечения ВЗК в США и странах Евросоюза, в 2016 г. – в России [44]. Представляет собой рекомбинантные антитела IgG1, которые связываются с α 4 β 7-интегрином и блокируют миграцию лейкоцитов селективно в стенке кишечника, чем препятствуют развитию воспалительного процесса в ней [11]. Поскольку препарат действует исключительно в кишке, случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии не описаны и не ожидаются [3, 44]. Имеющиеся данные свидетельствуют о высоком профиле безопасности ве-

долизумаба, его низкой иммуногенности и большой частоте устойчивого ответа пациентов на лечение данным препаратом [44].

Ведолизумаб, аналогично препаратам анти-ФНО- α , проникает через плаценту, концентрация линейно нарастает с течением беременности, достигая максимума в III триместре [6, 9, 44]. Нет тератогенного действия у животных, подвергавшихся воздействию высоких доз ведолизумаба, в 20 раз превышающих рекомендуемые дозы у человека [3, 44]. На сегодняшний день данные о безопасности применения ведолизумаба у беременных женщин отсутствуют, однако создан регистр исходов беременности [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние ВЗК на течение беременности определяется активностью воспалительного процесса на момент зачатия или во время беременности, особенно в I триместре. Женщины с обострением ВЗК в указанные периоды составляют группу высокого риска по развитию неблагоприятных исходов беременности и перинатальных осложнений. Как правило, обострения БК и ЯК связаны с отсутствием адекватной терапии или с полным отказом от приема препаратов, поэтому принципиально важным моментом курации пациенток репродуктивного возраста является подбор оптимальных схем лечения, позволяющих поддерживать ремиссию заболевания как на этапе планирования беременности, так и при ее наступлении.

Широкий выбор лекарственных средств для терапии ВЗК открывает перед врачами большие возможности, при этом тактика ведения беременных с данной патоло-

гией требует особого дифференцированного подхода и должна определяться строго индивидуально в каждом конкретном случае после тщательной оценки всех имеющихся рисков.

Литература

1. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита [Электронный ресурс] [Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoi associacii i Associacii koloproctologov Rossii po diagnostike i lecheniyu yazvennogo kolita in Russian]. URL: http://www.gastro.ru/userfiles/R_YAZVKOLIT_2017.pdf (Дата обращения: 01.11.2017).
2. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона [Электронный ресурс] [Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoi associacii i Associacii koloproctologov Rossii po diagnostike i lecheniyu bolezni Krona (in Russian)]. URL: http://www.gastro.ru/userfiles/R_Krona_2017.pdf (Дата обращения: 01.11.2017).
3. Stein D.J., Shaker R. Inflammatory Bowel Disease. A Point of Care Clinical Guide // Springer International Publishing Switzerland. 2015. 244 p.
4. Kanis S.L., van der Woude C.J. Endoscopy for Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy: Only When There Is a Strong Indication // Gastroenterology. 2017. Vol. 153(1). P. 330–331.
5. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Возможности фармакотерапии при лечении гастроэнтерологических заболеваний в период беременности // Клиническая медицина. 2015. Т. 93(8). С. 8–18 [Cimmerman Y.S., Mihaleva E.N. Vozmozhnosti farmakoterapii pri lechenii gastroenterologicheskikh zabolevanii v period beremennosti // Klinicheskaya medicina. 2015. T. 93(8). S. 8–18 (in Russian)].
6. Gaidos J.K.J., Kane S.V. Managing IBD Therapies in Pregnancy // Curr Treat Options Gastroenterol. 2017. Vol. 15 (1). P. 71–83.
7. Van der Woude C.J., Ardizzone S., Bengtson M.B. et al. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease // J Crohns Colitis. 2015. Vol. 9 (2). P. 107–124.
8. Gaidos J.K.J., Kane S.V. Sexuality, Fertility, and Pregnancy in Crohn's Disease // Gastroenterol. Clin. N. Am. 2017. Vol. 46 (3). P. 531–546.
9. Maliszewska A.M., Warska A., Cendrowski K., Sawicki W. Inflammatory bowel disease and pregnancy // Ginecologia Polska. 2017. Vol. 88(7). P. 398–403.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

НПВП-ассоциированная диспепсия. Возможности терапевтической коррекции

К.м.н. И.Г. Пахомова¹, профессор А.Н. Кучмин²

¹ ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одной из наиболее широко используемых в клинической практике групп лекарств. Применение НПВП сопряжено с риском побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые способны провоцировать серьезные осложнения. Хорошо изучена и описана НПВП-индуцированная гастропатия, которая в большинстве случаев протекает бессимптомно даже при наличии эрозивно-язвенных изменений. Вместе с тем прием НПВП может ассоциироваться с возникновением различных неприятных ощущений со стороны верхних отделов ЖКТ (часто без определяемого при эндоскопическом исследовании повреждения слизистой оболочки), которые необходимо рассматривать в рамках другого возможного осложнения — НПВП-ассоциированной диспепсии. К сожалению, данная проблема зачастую не воспринимается врачами как важная или серьезная. Однако именно субъективные ощущения вызывают наибольшее беспокойство пациентов и существенно влияют на их приверженность проводимой терапии. В статье рассматриваются клинико-патогенетические механизмы развития НПВП-ассоциированной диспепсии, терапевтическая тактика при ведении таких пациентов с возможностью назначения не только эффективных, но и безопасных средств коррекции симптомов.

Ключевые слова: НПВП-ассоциированная диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, НПВП, ИПП, пантопразол.

Для цитирования: Пахомова И.Г., Кучмин А.Н. НПВП-ассоциированная диспепсия. Возможности терапевтической коррекции // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 3. С. 35–38.