

Здоровая и полноценная семья пациента с иммуновоспалительным заболеванием: актуальные вопросы и пути их решения. Что может предложить современная медицина?

Лила А.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Проблема ведения пациентов репродуктивного возраста (прежде всего, женщин) с иммуновоспалительными заболеваниями становится в последнее время все более актуальной. Ей был посвящен симпозиум, проходивший в рамках Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Ранняя стадия ревматических заболеваний: научные достижения и клиническая практика», на котором выступили ведущие российские ревматологи, гастроэнтерологи и гинекологи. В рамках симпозиума было отмечено, что современный уровень развития медицины позволяет многим женщинам репродуктивного возраста, страдающим ревматическими заболеваниями, воспалительными заболеваниями кишечника и т. д., благополучно вынашивать и рожать здоровых детей. Достигается это благодаря эффективному контролю активности болезни, что, в свою очередь, является результатом как современной эффективной терапевтической тактики, так и доверительного взаимодействия лечащего врача и пациентки.

Ключевые слова: иммуновоспалительные заболевания; репродуктивный возраст; генно-инженерные биологические препараты; цертолизумаб пэгол.

Контакты: Александр Михайлович Лила; amlila@mail.ru

Для ссылки: Лила АМ. Здоровая и полноценная семья пациента с иммуновоспалительным заболеванием: актуальные вопросы и пути их решения. Что может предложить современная медицина? Современная ревматология. 2018;12(1):93–100.

*A healthy and nuclear family of a patient with inflammatory disease: topical issues and ways of their solution.
What can modern medicine offer?*

Lila A.M.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The problem of managing reproductive-aged patients (primarily women) with inflammatory diseases is becoming more and more relevant in recent years. It was the objective of the symposium held during the Annual Scientific and Practical Conference of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology on Early-Stage Rheumatic Diseases: Scientific Advances and Clinical Practice, at which leading Russian rheumatologists, gastroenterologists and gynecologists spoke. The Symposium noted that the current level of development of medicine allows many reproductive-aged women suffering from rheumatic diseases, inflammatory bowel diseases, etc. to well bear and give birth to healthy children. This is achieved due to the effective control of disease activity, which in turn results from both the current effective therapeutic tactics and the trusting interaction between the attending physician and the female patient.

Keywords: immunoinflammatory diseases; reproductive age; biological agents; certolizumab pegol.

Contact: Aleksandr Mikhailovich Lila; amlila@mail.ru

For reference: Lila AM. A healthy and nuclear family of a patient with inflammatory disease: topical issues and ways of their solution. What can modern medicine offer? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):93-100.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-93-100>

Проблема ведения пациентов репродуктивного возраста обоего пола с иммуновоспалительными заболеваниями становится в последнее время все более актуальной. И прежде всего это касается женщин. На протяжении десятилетий пациенткам, страдающим тем или иным имму-

новоспалительным заболеванием, не рекомендовалось беременеть из-за повышенного риска невынашивания, преждевременных родов, а также возможного риска врожденных пороков развития у плода, связанных с терапией основного заболевания.

С И М П О З И У М

Этой теме был посвящен симпозиум, проходивший в рамках ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) «Ранняя стадия ревматических заболеваний: научные достижения и клиническая практика» в ноябре 2017 г., на котором выступили ведущие российские специалисты — ревматологи, гастроэнтерологи и гинекологи.

В рамках симпозиума было отмечено, что современный уровень развития медицины позволяет многим женщинам репродуктивного возраста, страдающим ревматическими заболеваниями, воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и т. д., благополучно вынашивать и рожать здоровых детей. Достигается это благодаря эффективному контролю активности болезни, что, в свою очередь, является результатом как современной эффективной терапевтической тактики, так и доверительного взаимодействия лечащего врача и пациентки.

Некоторые женщины, тем не менее, не желают принимать какие-либо препараты во время беременности из-за опасений, связанных с возможными рисками для ребенка. Отчасти это связано с бытующим заблуждением, что течение иммуновоспалительных заболеваний улучшается во время беременности. Действительно, в ряде случаев наблюдается положительная динамика, например, рев-

матоидного артрита (РА) [1], системной красной волчанки [2], однако у многих пациенток отмена терапии приводит к обострению заболевания [2], что сопряжено с высоким риском как для будущей мамы, так и для плода.

До недавнего времени медицинское сообщество не могло прийти к однозначному мнению о безопасности применения при беременности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в частности ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α). Активный транспорт через плаценту от матери к плоду ингибиторов ФНО α , как и естественных антител, относящихся к классу IgG1, начинается с 17-й недели беременности и продолжается до родов [3]. Из-за особенностей метаболизма антител у новорожденных уровень ингибитора ФНО α в крови плода может значительно превышать материнский [4]. С учетом этих данных современные рекомендации предписывают прекращать применение ряда ингибиторов ФНО α (в частности, инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба) на 20-й неделе беременности, этанерцепта — несколько позже (на 30–32-й неделе) [5].

В отношении еще одного препарата этой группы — цертолизумаба пэгола (ЦЗП) — рекомендации другие: с учетом минимального переноса ЦЗП через плаценту (благодаря особенностям структуры) его применение можно не прерывать на протяжении всего периода беременности и

Обновленные рекомендации EULAR по применению БПВП и ГИБП при планировании и наступлении беременности (2016) [5]

Препарат	Применение допустимо в период планирования беременности	Применение допустимо в I триместре	Применение допустимо во II–III триместре	Применение допустимо в период грудного вскармливания
Инфликсимаб	+	+	Прекратить введение к 20-й неделе гестации	+
Этанерцепт	+	+	Прекратить введение к 30–32-й неделе гестации	+
Адалимумаб	+	+	Прекратить введение к 20-й неделе гестации	+
ЦЗП	+	+	+	+
Голимумаб	Данных недостаточно	Данных недостаточно	Данных недостаточно	+
Тоцилизумаб	–	–	–	–
Анакинра*	+ ^a	+ ^a	+ ^a	–
Абатацепт	–	–	–	–
Ритуксимаб	+ ^b	+ ^b	Риск деплеции В-клеток и цитопении у плода	–
Белимумаб	Данных недостаточно	Данных недостаточно	Данных недостаточно	–
Устекинумаб	То же	То же	То же	–

Примечание. БПВП — базисные противовоспалительные препараты, EULAR (European League against Rheumatism) — Европейская антиревматическая лига.

* — препарат не зарегистрирован на территории Российской Федерации; ^a — отсутствуют другие, хорошо изученные, варианты терапии;

^b — применение других лекарственных препаратов не позволяет достигнуть контроля над активностью заболевания.

Подробную информацию о применении препаратов во время беременности смотрите в инструкциях к лекарственным препаратам в разделе «Беременность и грудное вскармливание» (<http://www.grls.rosminzdrav.ru>).

Применение ЦЗП (Симзия®) во время беременности не рекомендовано за исключением случаев явной необходимости. Женщинам репродуктивного возраста следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения и в течение по крайней мере 10 нед после его окончания. Если лечение препаратом Симзия® необходимо в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить. Инструкция по медицинскому применению препарата Симзия® от 24.09.2014 РУ ЛП-000008 (<http://www.grls.rosminzdrav.ru>).

грудного вскармливания [5], что нашло подтверждение в ряде исследований (см. таблицу) [6, 7].

Хотя данных о необходимости обязательного продолжения терапии во время беременности все больше, вопрос о применении тех или иных препаратов в этот важный для женщины период является очень сложным. Не всегда пациентка хорошо информирована о последних достижениях современной медицины. Кроме того, разные специалисты, которых женщина встречает на своем пути к материнству (ревматолог, гинеколог, гастроэнтеролог, терапевт и др.), могут иметь неодинаковый личный опыт ведения беременности и давать противоречивые рекомендации. В связи с этим неудивительно, что многие пациентки не могут найти однозначные ответы на волнующие их вопросы и наиболее безопасно чувствуют себя только после отмены всех препаратов на время беременности. Однако для женщины с иммуновоспалительным заболеванием это определенно не лучший путь к рождению здорового ребенка.

Таким образом, очевидно, что при лечении пациенток детородного возраста необходимо принимать во внимание вопросы планирования семьи. Решение о лекарственной терапии во время беременности и кормления грудью должно основываться на профессиональной точке зрения ряда специалистов (ревматолога, гастроэнтеролога, гинеколога), а желание пациентки иметь полноценную семью и детей должно безусловно учитываться при принятии этих решений.

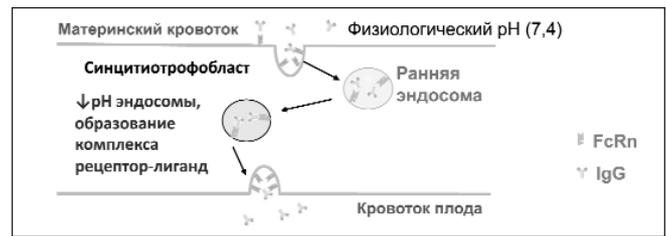
Профессор, д.м.н. Г.В. Лукина (руководитель Московского городского ревматологического Центра ГБУЗ МКНЦ ДЗМ) в своем докладе подчеркнула необходимость получения новой информации по обсуждаемой проблеме. Известно, что беременных, как правило, не включают в клинические исследования эффективности новых лекарственных препаратов из-за возможных рисков как для матери, так и для плода [8]. При этом примерно половине пациенток, страдающих РА [2, 9], анкилозирующим спондилитом (АС) [9] или псориатическим артритом (ПсА) [10, 11], требуется назначение лекарственной терапии во время беременности.

Ингибиторы ФНО α , являющиеся моноклональными антителами, относятся к высокоэффективным средствам лечения многих иммуновоспалительных заболеваний. Большинство из них представляют собой достаточно крупные молекулы, которые проходят через плацентарный барьер путем активного транспорта [12, 13] (см. рисунок) с помощью синцитиотрофобластов, на которых, начиная со II триместра беременности, появляются специфические FcRn-рецепторы [14].

FcRn pH-зависимо связываются с Fc-фрагментом IgG, и благодаря этому связыванию обеспечивается транцитоз антител из материнского кровотока в кровотоки плода [14]. Это требует прекращения применения большинства ингибиторов ФНО α во время беременности [5].

ЦЗП практически не проникает через плацентарный барьер из-за отсутствия Fc-фрагмента в его молекуле, что позволяет применять этот препарат на протяжении всего периода беременности и грудного вскармливания [5].

В исследовании с участием 16 беременных пациенток [11] (11 пациенток с РА, 3 – с болезнью Крона (БК), по 1 – с АС и ПсА) и 14 новорожденных было показано, что уровень ЦЗП в 13 из 14 образцов младенческой крови был меньше нижнего предела количественного определения как при рождении, так и во всех образцах на 4-й и 8-й неделях жизни



FcRn-опосредованный активный перенос IgG. Активный перенос IgG через плаценту опосредован неонатальным Fc-рецептором (FcRn), связывающимся с участком Fc в молекуле антител [14]. Схематическое представление активного переноса IgG через плаценту [34]

[6]. Профиль переносимости ЦЗП соответствовал ранее известному [6]. Данные этого исследования свидетельствуют об отсутствии внутриутробного воздействия ЦЗП на плод и в будущем смогут стать обоснованием назначения препарата при планировании беременности и в гестационном периоде в случае необходимости применения ингибиторов ФНО α .

Известно, что даже у пациенток с ремиссией иммуновоспалительного заболевания в период беременности существует риск развития обострения в послеродовом периоде [2, 11]. У многих из них обострение развивается в результате отмены терапии, это связано с опасениями, что препарат попадет в грудное молоко [15]. В соответствии с современными представлениями эффективность перехода препаратов в грудное молоко зависит от размера молекулы вещества и ее липофильности [16]. Биологические препараты в целом характеризуются низкой биодоступностью из-за большого размера их молекул, с одной стороны, и протеолитической среды желудочно-кишечного тракта – с другой. Основная часть иммуноглобулинов разрушается под действием протеолитических ферментов желудка и кишечника [17]. Тем не менее FcRn-рецепторы, экспрессирующиеся на кишечном эпителии, могут участвовать во всасывании непереваренного IgG [18]. Поскольку на основании общих данных полностью исключить возможность попадания препарата в материнское молоко и с ним в организм ребенка невозможно, изучение этого вопроса представляет особый интерес.

Так, в исследовании, в которое было включено 17 женщин с установившейся лактацией (7 пациенток с РА, 3 – с ПсА, 2 – с АС и 5 – с БК), получивших минимум 3 дозы ЦЗП к моменту первого забора образца молока, было показано, что максимальная концентрация ЦЗП в грудном молоке составила <1% от ожидаемой терапевтической концентрации в плазме крови матери (0,0758 мкг/мл). Средняя суточная доза ЦЗП, получаемая младенцем, была минимальной (0–0,0104 мг/кг в день). Медиана относительной детской дозы ЦЗП (0,15%) находилась в безопасном для грудного вскармливания диапазоне (<10%). Профиль переносимости ЦЗП соответствовал ранее известному [7]. Эти данные свидетельствуют о том, что ЦЗП может быть предпочтительным препаратом у пациенток, нуждающихся в биологической терапии, на этапе планирования беременности, во время беременности и в послеродовом периоде.

В докладе *д.м.н. Д.И. Абдулганеевой* (заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России)

СИМПОЗИУМ

были освещены собственные данные, касающиеся эффективности терапии и качества жизни пациентов, страдающих ВЗК [19]. Отмечено, что ухудшение качества жизни при ревматических заболеваниях и ВЗК оказывает существенное влияние как на фертильность [20, 21], так и на желание и уверенность женщины родить и воспитать здорового ребенка.

Выше уже упоминалось о сложностях, с которыми сталкиваются пациентки на этапе планирования беременности. Когда же долгожданная беременность наступает, наблюдается феномен «ускользания» от динамического врачебного контроля: пациентки исчезают из поля зрения специалиста, нередко появляясь уже на 14–18-й неделе гестации, когда прерывание беременности крайне затруднительно.

На вопрос, почему, существует, как правило, один ответ: боязнь того, что врач запретит рожать.

Иллюстрацией этого является исследование, проведенное В. Mills и соавт. [22]. В нем приняли участие 154 женщины детородного возраста с ревматическими заболеваниями, которых спрашивали об их сомнениях и беспокойстве, связанных с основным заболеванием, беременностью, лактацией и исходом. 51,6% пациенток отметили, что диагноз изменил их представления о беременности: появились опасения, вызванные необходимостью отмены терапии, высокой вероятностью обострения заболевания во время беременности или после ее разрешения, а также возможным негативным влиянием терапии на ребенка в случае ее продолжения.

Вместе с тем в медицинской литературе постепенно накапливаются обнадеживающие данные об исходах беременности на фоне терапии ингибиторами ФНО α [23]. Однако врач обязан, обладая достоверной информацией, проинформировать больную о наиболее вероятных терапевтических и акушерских осложнениях, хотя окончательное решение о сохранении беременности принимает сама пациентка. Врачебное сообщество, со своей стороны, должно оказывать женщине максимальную поддержку независимо от ее решения. Целесообразно также привлекать к обсуждению таких вопросов и родственников пациентки.

Что касается мужской фертильности, то это тема поднимается достаточно редко. Данных о влиянии ингибиторов ФНО α на показатели спермы мало. В исследовании *in vitro* было установлено, что ФНО α повышает выживаемость гамет в семенных канальцах мужчины. В клиническом исследовании с участием мужчин с ВЗК, получавших инфликсимаб, было продемонстрировано снижение у них качества спермы [24]. Вместе с тем в другом плацебоконтролируемом исследовании, в котором изучалось влияние од-



Д.м.н. Д.И. Абдулганиева

нократной дозы ЦЗП (400 мг) на качество спермы у здоровых взрослых мужчин, было показано, что однократное введение препарата не влияет на показатели спермограммы [25].

Известно, что при планировании и ведении беременности у пациенток с любыми хроническими заболеваниями врачи сталкиваются с рядом ограничений – как диагностических, так и касающихся возможностей лечебных воздействий. Поэтому здесь очень важны мультидисциплинарный подход и тесное взаимодействие специалистов, что не исключает и индивидуальную работу с пациентами. Так, при проведении школ для пациентов одной из наиболее востребованных является именно тема планирования беременности на фоне заболевания, поскольку женщины очень озабочены своим будущим и хотят иметь нормальную семью и здоровых детей.

К.м.н. Е.А. Трофимов (доцент кафедры терапии и ревматологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.М. Мечникова») поделился опытом ведения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями в Санкт-Петербурге.

Совместное ведение беременных с ревматическими заболеваниями врачами разных специальностей – это вынужденная мера, так как в каждой конкретной ситуации необходимо ответить на множество вопросов: о потенциальных рисках планируемой беременности при наличии, например, РА или системной красной волчанки, возможности применения тех или иных диагностических методов, значения иммуносупрессантов и других препаратов, показаний к прерыванию беременности, вариантах родоразрешения и т. д. Помимо этого, важно учитывать и коморбидные состоя-

ния, которые существенно влияют на тактику ведения таких пациенток (артериальная гипертензия, сахарный диабет, инфекционные осложнения и др.).

Плановая работа с пациентками должна включать также информирование о возможности рождения здорового ребенка при достижении ремиссии или низкой активности заболевания и необходимости контрацепции при обострениях, о применении иммуносупрессантов, ГИБП и других лекарственных средств. Вместе с тем появление в арсенале ревматологов и гастроэнтерологов ингибитора ФНО α с уникальной структурой – ЦЗП – существенно расширило терапевтические возможности для беременных.

Представленный Е.А. Трофимовым опыт показал, что в целом нет значимых различий при рождении здорового доношенного ребенка у пациенток, страдающих иммуновоспалительными заболеваниями и другой соматической пато-



К.м.н. Е.А. Трофимов



Д.м.н. А.М. Лиля, д.м.н. Г.В. Лукина и к.м.н. Ю.Б. Успенская отвечают на вопросы участников симпозиума

логией, однако частота прерывания беременности у них может быть выше, чем в общей популяции. Из 111 беременных, включенных в анализ, прерывание беременности было выполнено у 11, чаще всего из-за предшествующего длительного приема метотрексата или других цитостатических препаратов. Одним из факторов неблагоприятного течения беременности являлось обострение существующего заболевания с наличием выраженного болевого синдрома и высоким уровнем СРБ.

Следует подчеркнуть и важность кооперации с педиатрами для адекватного динамического наблюдения за младенцами, которые родились у пациенток с иммуновоспалительными заболеваниями, так как многие матери нуждаются в приеме ряда лекарственных препаратов уже после успешных родов.

Доклад к.м.н. Ю.Б. Успенской (доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) был посвящен ведению пациенток с ВЗК (БК и язвенным колитом – ЯК) с позиции акушера-гинеколога. У беременных эти заболевания нередко протекают с тяжелыми атаками и могут сопровождаться угрожающими жизни матери и ребенка осложнениями [26].

Известно, что пациентки с ЯК и БК в целом имеют меньше детей, чем женщины в общей популяции, хотя частота бесплодия у них не превышает популяционный показатель (за исключением случаев течения заболевания с сопутствующими тяжелыми осложнениями или требующих лечения) [27, 28]. Причинами этого являются добровольный отказ от деторождения из-за опасения возникновения у ребенка врожденных пороков развития (18%), генетических аномалий (15%), а также отсутствия достоверной информации о возможном тератогенном действии препаратов, применяемых для лечения основного заболевания. Примечательно, что более трети больных с ВЗК отказываются от деторождения по рекомендации лечащего врача [27]. В связи с этим важно информировать врачей о существующих возможностях ведения беременности при наличии у пациентки ВЗК. Не менее актуальной является проблема комплаентности – до 40% беременных с ВЗК не-

регулярно или неправильно принимают лекарственные препараты или совсем отказываются от лечения из-за упомянутых ранее опасений и недоверия к врачу [29].

Вместе с тем в настоящее время имеются рекомендации профессиональных сообществ ведущих стран Европы и США по ведению беременных с ВЗК, в которых прописан главный принцип – безопасный контроль активности ВЗК во время беременности, при этом большая часть лекарственных препаратов для лечения ЯК и БК не требуют отмены в этот период (за исключением метотрексата) [29, 30].

Активность ВЗК во время беременности, в отличие от ряда ревматических заболеваний, во многом определяется их активностью в момент зачатия [26]. При наличии ремиссии ЯК и БК на момент беременности в трети случаев в дальнейшем развивается реактивация воспалительного процесса. Эти данные совпадают с таковыми у небеременных пациенток за тот же период [26]. Одной из значимых причин этого является отмена пациенткой терапии после подтверждения факта наступления беременности. Обострения заболевания чаще развиваются в I триместре беременности или ближе к родам. Обсуждается несколько причин этого явления. Согласно ранее существовавшим представлениям, во время беременности возникает состояние иммуносупрессии, поскольку плод несет в себе чужеродные для матери антигены. Однако функциональная активность иммунной системы на протяжении беременности претерпевает существенные изменения, что физиологически оправданно. Так, в I триместре активируются провоспалительные процессы, необходимые для нормальной имплантации плодного яйца в матке. Весь II триместр и большую часть III триместра идет переключение на Th2-иммунный ответ, сопровождающийся низкой активностью иммунной системы. А вот в конце III триместра происходит очередная активация иммунной системы – это подготовка к родам, к «отторжению» почти зрелого плода [32]. Физиологическая реактивация иммунной системы может как в начале беременности, так и накануне родов совпадать с обострением ВЗК, особенно при отсутствии адекватной терапии.

Неблагоприятное влияние ВЗК на течение беременности не отличается от наблюдаемого при ревматической па-

тологии — это повышение риска невынашивания беременности, а также риска рождения маловесных детей [33]. Следует подчеркнуть, что эти риски ассоциированы с высокой активностью воспалительного процесса во время беременности, что еще раз указывает на необходимость адекватного контроля воспалительного процесса в кишечнике.

Для решения этой чрезвычайно актуальной проблемы на базе Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова работает междисциплинарная команда, координируемая Ю.Б. Успенской. Эта команда объединяет акушеров-гинекологов, гастроэнтерологов, генетиков и клинических психологов. Комплексный подход к ведению пациенток позволяет подготовить их к беременности, контролировать активность заболевания на протяжении периода гестации и улучшать ее исходы.

В качестве иллюстрации работы междисциплинарной команды приведем следующий клинический пример.

В клинику акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева обратилась женщина 25 лет с беременностью сроком 14 нед. Из анамнеза известно, что пациентка страдает БК с 2010 г. Заболевание дебютировало болью в околопупочной области, жидким стулом до 6–7 раз в сутки, лихорадкой до 38 °С. Спустя 2 года пациентке была проведена колоноскопия и выявлено поражение толстой кишки. При этом тонкая кишка обследована не была, хотя известно, что БК может поражать весь желудочно-кишечный тракт. Во время обострений пациентка получала глюкокортикоиды (ГК) и препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). Вне обострений эпизодически принимала препараты 5-АСК в дозе ниже терапевтической.

В 2016 г. наступила первая беременность, со срока 6 нед — неразвивающаяся. В мае-июле 2017 г. диагностированы повторные двусторонние абсцессы бартолиновых желез, произведено их вскрытие и дренирование. В апреле 2017 г. во время колоноскопии у пациентки были выявлены эрозивные поражения восходящей, поперечной ободочной и прямой кишки. Лечение не назначалось. Больная продолжала самостоятельно нерегулярно принимать препараты 5-АСК.

В сентябре 2017 г. на фоне клинической ремиссии БК наступила вторая беременность. На ранних сроках беременность сопровождалась симптомами токсикоза средней степени тяжести. На 6–7-й неделе беременности у пациентки вновь развился абсцесс бартолиновой железы, который спонтанно вскрылся. При обследовании во влагалище было выявлено наружное отверстие свищевого хода. Высказано предположение об образовании ректовагинального свища. Проводилась санация влагалища. Дополнительные диагностические мероприятия для выяснения этиологии абсцессов и свища не осуществлялись. С 7-й недели беременности больная отметила появление учащенного жидкого стула до 5–6 раз в сутки с примесью слизи и крови, в связи с чем был возобновлен прием месалазина в дозе 2 г/сут без значимого клинического эффекта.

При обследовании обращали на себя внимание дефицит массы тела (44 кг, индекс массы тела 16,5 кг/м²), лабораторные признаки железодефицитной анемии, гипоальбуминемии; уровень СРБ превышал нормальные значения в три раза; при УЗИ обнаружено утолщение кишечной стенки (до 4–5 мм) на всем протяжении толстой кишки.

Анализ текущего статуса: БК хронического рецидивирующего течения, средней степени активности. Абсцессы барто-

линовых желез с образованием ректовагинального свища, по-видимому, служат проявлениями свищевой формы БК с перианальными поражениями. Состояние пациентки осложнено наличием железодефицитной анемии, гипоальбуминемии, дефицитом массы тела на фоне беременности в отсутствие базисной терапии основного заболевания. Учитывая клинические данные, есть риск развития тяжелой атаки БК и образования новых свищей.

Какова тактика ведения пациентки?

Вариант 1: прерывание беременности, дополнительное обследование, оперативное лечение свищей.

Вариант 2: прерывание беременности, дополнительное обследование, назначение тиопуринов, ГИБП.

Вариант 3: пролонгирование беременности, дополнительное обследование, назначение тиопуринов.

Вариант 4: пролонгирование беременности, назначение ГК, антибиотиков, ГИБП (ЦЗП).

Какой вариант ведения пациентки выбрать?

Варианты 1 и 2: согласно существующим представлениям, прерывание беременности не только не улучшает состояние пациенток с ВЗК, но и может спровоцировать тяжелое обострение. Кроме того, необоснованное прерывание беременности может стать причиной тяжелой психологической травмы у женщины с отягощенным акушерским анамнезом.

Вариант 3: пациенткам, получающим поддерживающую терапию тиопуринами, рекомендуется ее продолжение при беременности [30]. Начинать применение тиопуринов у «тиопуриносенсивных» пациенток во время беременности не рекомендуется из-за риска развития токсических реакций, идиосинкразии, а также невозможности в короткие сроки достичь адекватного клинического ответа (полный клинический ответ наступает через 3–4 мес терапии).

Вариант 4: пролонгирование беременности, назначение ГК, антибиотиков, ГИБП (ЦЗП). Эта тактика ведения пациентки была выбрана в данном клиническом наблюдении.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества по изучению ВЗК (European Crohn's and Colitis Organisation — ECCO) выбор ЦЗП при БК может быть предпочтительным при инициации терапии ингибитором ФНО α во время беременности.

«Рекомендации ECCO [29] ECCO Положение 5D, 2015

Инфликсимаб и адалимумаб проходят через плаценту, и применение этих ингибиторов ФНО α позже II триместра приводит к тому, что уровень их в крови новорожденных превышает уровень препарата в крови матери (уровень доказательности — 3). На основании совместного решения лечащего врача и пациентки для минимизации трансплацентарного переноса терапию этими ингибиторами ФНО α следует прервать на 24–26-й неделе беременности (уровень доказательности — 3). Поскольку уровень трансплацентарного переноса ЦЗП очень низкий, он может быть предпочтительным в случае иницирования терапии ингибиторами ФНО α во время беременности (см. примечание к таблице в отношении применения ЦЗП при беременности и в период лактации).

СИМПОЗИУМ

Назначение ГК, применение которых допустимо во время беременности, обусловлено необходимостью купирования воспалительного процесса в кишечнике. Антибактериальная терапия показана при наличии перианальных поражений, возможно также назначение метронидазола и ципрофлоксацина недлительными курсами [30, 31].

Таким образом, на симпозиуме обсуждались вопросы, решение которых должно способствовать созданию эффективной модели взаимодействия врачей разных специальностей, вовлеченных в ведение пациентов репродуктивного возраста обоего пола с иммуновоспалительными заболева-

ниями. В ближайшее время необходимо разработать комплексную программу, включающую образовательные мероприятия для врачей и рекомендации по данной проблеме, а также создание на базе, например ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, консультативного референс-центра, куда смогут обращаться как врачи, так и пациенты (по электронной почте или посредством видеоконференцсвязи) при возникновении вопросов, касающихся планирования семьи и ведения беременности при ревматических заболеваниях и ВЗК, назначения и продолжения терапии БПВП и ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА

- De Man YA, Dolhain RJEM, van de Geijn FE, et al. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)*. 2008;59(9):1241-8. doi: 10.1002/art.24003
- Meyer O. Making pregnancy safer for patients with lupus. *Joint Bone Spine*. 2004;71(3):178-82. doi: 10.1016/S1297-319X(03)00155-6
- Malek A, Sager R, Kuhn P, et al. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1996;36(5):248-55. doi: 10.1111/j.1600-0897.1996.tb00172
- Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3):286-92. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.011
- Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;0:1-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840
- Mariette X, Förrger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:228-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212196
- Clowse MEB, Förrger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1890-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211384
- Kavanaugh A, Cush JJ, Ahmed MS, 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 Res*. 2015;67(3):313-25. doi: 10.1002/acr.22516
- Van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, et al. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:64. doi: 10.1186/s13075-017-1269-1
- Mouyis MA, Thornton CC, Williams D, Giles IP. Pregnancy outcomes in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2017;44:128-9. doi: 10.3899/jrheum.160929
- Polachek A, Li S, Polachek IS, et al. Psoriatic arthritis disease activity during pregnancy and the first-year postpartum. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46:740-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.01.002
- Ostensen M, Förrger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(3):470-5. doi: 10.1016/j.coph.2013.03.004
- Ng SW, Mahadevan U. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Exp Rev Clin Immunol*. 2014;9(2):161-74. doi: 10.1586/eci.12.103
- Roopenian DC, Akilesh Sh. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:715-25. doi: 10.1038/nri2155
- Julsgaard M, Nьrregaard M, Hvas CL, et al. Self-reported adherence to medical treatment, breastfeeding behaviour, and disease activity during the postpartum period in women with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(8):958-66. doi: 10.3109/00365521.2014.920913
- Hale TW, Hartmann PE. The Transfer of medications into human milk in textbook of human lactation. 2007;Ch. 24:472-4.
- Hurley WL, Theil PK. Perspectives on Immunoglobulins in Colostrum and Milk. *Nutrients*. 2011;3(4):442-74. doi: 10.3390/nu3040442
- Zelikin N, Ehrhardt C, Healy AM. Materials and methods for delivery of biological drugs. *Nat Chem*. 2016;8:997-1007. doi: 10.1038/nchem.2629
- Бодрягина ЕС, Абдулганиева ДИ, Яхин КК, Одинцова АХ. Сравнительный анализ качества жизни и психологических особенностей пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. Эксперимен-
- тальная и клиническая гастроэнтерология. 2013;(10):13-9 [Bodyagina ES, Abdulganieva DI, Yakhin KK, Odintsova AN. Comparative analysis of life quality and psychological features of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2013;(10):13-9 (In Russ.)].
- Ostensen M. Rheumatoid arthritis: The effect of RA and medication on female fertility. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:518-9. doi: 10.1038/nrrheum.2014.113
- Ban L, Tata LJ, Humes DJ, et al. Decreased fertility rates in 9639 women diagnosed with inflammatory bowel disease: a United Kingdom population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(7):855-66. doi: 10.1111/apt.13354
- Mills B, Dao Kh, Tecson K, et al. Perceptions and outcomes of pregnancy and lactation in patients with rheumatic diseases. *ACR 2017*. Abstract Number 355.
- Bröms G, Granath F, Ekbom A, et al. Low risk of birth defects for infants whose mothers are treated with anti-Tumor Necrosis Factor agents during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb;14(2):234-41. doi: 10.1016/j.cgh.2015.08.039
- Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, et al. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(4):395-9. doi: 10.1097/01.MIB.0000164023.10848.c4
- D'Hauterive SP, Kessler S, Ruggeri P, et al. Certolizumab pegol treatment does not result in a decrease in semen quality: results from a phase 1 study. EULAR 2012; Poster FRI0160.
- Abhyankar A, Ham M, Moss AS. 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):460-6. doi: 10.1111/apt.12417
- Olsen KØ, Juul S, Berndtsson I, et al. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology*. 2002 Jan;122(1):15-9.

С И М П О З И У М

- doi: 10.1053/gast.2002.30345
28. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, et al. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997;58(2):229-37. doi: 10.1016/S0020-7292(97)00088-X
29. Van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2015;107-124. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju006
30. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology.* 2016;150(3):734-57.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.12.003
31. Alstead EM, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut.* 2003;52(2):159-61. doi: 10.1136/gut.52.2.159.
32. Mor G, Ingrid Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1221:80-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x
33. O'Toole A, Nwanne O, Tomlinson T. Inflammatory Bowel Disease Increases Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2015;60(9):2750-61. doi: 10.1007/s10620-015-3677-x
34. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:985646. doi: 10.1155/2012/985646. Epub 2011 Oct 1.

Поступила 20.02.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.