

Возможности применения биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника на фоне беременности

О. В. Гаус, В. А. Ахмедов, Т. С. Жаброва

Актуальность проблемы эффективного и безопасного медикаментозного лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), таких как болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), не оставляет сомнений. Особую категорию больных составляют беременные, поскольку пик заболеваемости ВЗК отмечается между 20 и 30 годами жизни и приходится на период деторождения [1]. По данным Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO), фертильность, то есть способность зачать ребенка, у женщин с ВЗК такая же, как и у здоровых женщин, за исключением пациенток с выраженной активностью воспалительного процесса, непрерывно рецидивирующим течением заболевания, перенесших хирургическую резекцию с формированием илеоанального резервуарного анастомоза (ИАРА) [2]. 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% [1, 3]. Кроме того, интерпретация результатов исследований фертильности при ВЗК осложняется тем обстоятельством, когда больные осознанно решают не планировать беременность, и именно эта «добровольная бездетность» затрудняет анализ данных [4].

Главный вопрос, который беспокоит женщин с ВЗК, планирующих беременность, — будут ли лекарственные средства, которые они принимают, оказывать неблагоприятное воздействие на плод [4–6]. Недостаточная информированность пациенток может привести, с одной стороны, к несоблюдению режима дозирования или полному прекращению приема лекарственных препаратов, с другой стороны — к принятию решения о прерывании беременности в случае ее возникновения [1, 4, 6–8]. В связи с этим врач должен иметь четкое представление о медикаментозных средствах для лечения ВЗК, об их преимуществах и существующих возможных рисках как для матери, так и для плода. Тактика ведения беременной с ВЗК выбирается индивидуально в каждом конкретном случае.

Главная цель медикаментозной терапии ВЗК — достижение и поддержание ремиссии, не только клинико-лабораторной, но и морфологической (эндоскопической и гистологической) [4, 9–13]. Установлено, что прекращение лечения ВЗК и развитие на этом фоне обострения представляют больший вред для плода, чем продолжение терапии любыми препаратами [14, 15].

Прогресс в изучении молекулярных механизмов воспаления при ВЗК способствовал значительному прорыву в области консервативного лечения БК и ЯК — появлению биологической терапии [15, 16]. 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 [17]. Биологические препараты позволяют быстро достичь стойкой клинико-лабораторной, морфологической ремиссии ВЗК, в том числе и во время беременности [18–24].

В этой обзорной статье будут проанализированы имеющиеся данные о преимуществах и недостатках биологической терапии в лечении ВЗК во время беременности (табл.).

Возможность применения биологических препаратов у беременных с ВЗК		
Препарат	Категория FDA*	Рекомендации по применению во время беременности
Антитела к фактору некроза опухоли альфа		
Инфликсимаб	B	Низкий риск, продолжить терапию. Рассмотреть возможность прерывания терапии приблизительно на 30-й неделе развития и возобновить сразу после родов, если риск обострения не высок; сопоставить с риском инфекций у новорожденного при проведении терапии во время беременности. Живые вакцины (например, БЦЖ) не рекомендуется вводить в первые 6 месяцев жизни новорожденным, матери которых получали инфликсимаб во время беременности
Адалимумаб	B	Низкий риск; рекомендации такие же, как для инфликсимаба
Голimumаб	B	Низкий риск; рекомендации такие же, как для инфликсимаба
Цертолизумаба пэгол	B	Низкий риск, продолжить терапию. По-видимому, можно продолжить все время беременности. Не требуется изменять схему вакцинации новорожденного, хотя данные ограничены
Антиинтегрины		
Натализумаб	C	По-видимому, низкий риск. Живые вакцины не рекомендуется вводить в первые 6 месяцев жизни новорожденным, матери которых получали натализумаб во время беременности
Ведолизумаб	B	Низкий риск; рекомендации такие же, как для инфликсимаба
Примечание. * FDA (U. S. Food and Drug Administration) — Управление по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США. 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.		

В лечении ВЗК используются биологические препараты, ингибирующие ключевую молекулу воспаления — антитела к фактору некроза опухоли альфа (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб) и блокирующие экспрессию так называемых «молекул адгезии» — антиинтегрины (натализумаб, ведолизумаб) [1, 3, 11, 13].

По данным регистра PIANO, применение биологических препаратов вплоть до третьего триместра беременности у пациенток с ВЗК не повышало риска аномалий плода, спонтанных аборт, задержки внутриутробного развития или дефицита массы тела при рождении [21]. Известно, что молекулы большинства препаратов данной группы слишком большие, чтобы проникнуть через плаценту, тем не менее, плацента способна активно накапливать и переносить существенное количество всех биологических препаратов (за исключением цертолизумаба пэгол) в кровоток плода в третьем триместре беременности [22, 25].

Инфликсимаб представляет собой химерные IgG1 моноклональные антитела, состоящие из человеческого и мышиного компонентов, адалимумаб и голимумаб — полностью гуманизированные человеческие антитела [4, 11]. Антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) связывают и нейтрализуют данный провоспалительный цитокин, фиксируют комплемент и индуцируют апоптоз Т-клеток, а также тормозят миграцию лейкоцитов [16]. Эти препараты не проникают через плацентарный барьер в первый триместр беременности, но обнаруживаются в организме плода во втором и третьем триместре, а также в крови новорожденного в течение 6 месяцев после рождения [4, 11]. Поэтому эти препараты, как правило, не рекомендуют принимать после 30-й недели беременности, если достигнута ремиссия, чтобы избежать неонатальной иммуносупрессии [1]. Если ремиссия не достигнута, препараты можно принимать и в третий триместр, но только если угроза для жизни матери превышает все имеющиеся риски для плода [26]. Частота развития неблагоприятных исходов беременности (самопроизвольный аборт, преждевременные роды, врожденные аномалии и задержка внутриутробного развития плода) у пациенток с ВЗК, получавших инфликсимаб, аналогична таковой у беременных женщин с ВЗК, не получающих терапию препаратами анти-ФНО-альфа [27]. 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 [21]. Однако в литературе имеется описание случая смертельной инфекции после введения вакцины БЦЖ ребенку, подвергнувшемуся внутриутробному воздействию инфликсимаба [28]. Учитывая этот факт, не рекомендуется вводить живые аттенуированные вакцины новорожденным в течение 6 месяцев после рождения, пока биологический препарат еще может циркулировать в организме [1].

Исследования адалимумаба, проведенные на животных моделях, не указывают на повышенный акушерский риск или тератогенный эффект [19]. Препарат активно переносится через плаценту, тем не менее, нет сведений о врожденных аномалиях плода у беременных женщин, получавших адалимумаб [21].

Информации о безопасности применения голимумаба во время беременности недостаточно, данных о его применении у обозначенной категории женщин в настоящее время нет. В экспериментальных исследованиях

репродуктивной функции животных на фоне применения голимумаба нежелательные явления отмечены не были [20].

Цертолизумаба пегол (ЦЗП) является пегилированным Fab-фрагментом гуманизированного анти-ФНО-альфа моноклонального антитела. Этот Fab-фрагмент проникает через плаценту путем пассивной диффузии, поэтому концентрация препарата в пуповинной крови плода гораздо ниже, в отличие от инфликсимаба, адалимумаба или голимумаба, и не обнаруживается в плазме крови новорожденного [22, 25]. Анализ течения 47 беременностей на фоне терапии ЦЗП, по регистру PIANO, показал отсутствие нежелательных последствий для плода [21]. Однако необходимы дополнительные данные, чтобы полностью оценить безопасность и переносимость препарата [20]. Тем не менее, в настоящее время ЦЗП рассматривается как наиболее оптимальный биологический препарат для беременной с ВЗК, особенно в третьем триместре [22].

Натализумаб представляет собой гуманизированные IgG4 антитела против молекулы адгезии — $\alpha 4$ -интегрин [1]. В отношении применения натализумаба у беременных сведений не достаточно. Ранее сообщалось, что у обезьян при введении дозы, в 2,3 раза больше рекомендуемой для человека, вызывает анемию, тромбоцитопению, атрофию печени, селезенки и тимуса [29]. В проспективном наблюдении за течением 13 беременностей у женщин с рассеянным склерозом, получавших натализумаб в третьем триместре, были выявлены легкие и среднетяжелые гематологические нарушения у 10 из 13 детей [18]. В инструкции к препарату указано, что натализумаб следует применять во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. Однако следует отметить, что пока на территории Российской Федерации препарат имеет только одно показание для применения — рассеянный склероз.

Ведолизумаб — препарат нового поколения, в 2014 г. одобрен для лечения ВЗК в США и странах Евросоюза, в 2016 г. — в России [30, 31]. Представляет собой рекомбинантные антитела IgG1, которые связываются с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином и блокируют миграцию лейкоцитов селективно в стенке кишечника, чем препятствуют развитию воспалительного процесса [31]. Этот препарат аналогично анти-ФНО проникает через плаценту, концентрация линейно нарастает с течением беременности, достигая максимума в третьем триместре [4]. Нет тератогенного действия у животных, подвергавшихся воздействию высоких доз ведолизумаба, в 20 раз превышающих рекомендуемые дозы у человека [4]. На сегодняшний день данные о безопасности применения ведолизумаба у беременных женщин отсутствуют, однако создан регистр исходов беременности [32].

Заключение

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

Литература

1. *Gaidos J. K. J., Kane S. V.* Sexuality, Fertility, and Pregnancy in Crohn's Disease // *Gastroenterology Clinics of North America*. 2017. Vol. 46 (3). P. 531–546.
2. *Van der Woude C. J.* The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015. Vol. 9 (2). P. 107–124.
3. *Hosseini-Carroll P., Mutyala M., Seth A. et al.* Pregnancy and inflammatory bowel diseases: Current perspectives, risks and patient management // *World Journal Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2015. Vol. 6 (4). P. 156–171.
4. *Gaidos J. K. J., Kane S. V.* Managing IBD Therapies in Pregnancy // *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2017. Vol. 15 (1). P. 71–83.
5. *Парфенов А. И.* Воспалительные заболевания кишечника и беременность // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012. № 3. С. 80–86.
6. *Ellul P., Zammita S. C., Katsanos K. H. et al.* Perception of Reproductive Health in Women with Inflammatory Bowel Disease // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016. Vol. 10 (8). P. 886–891.
7. *Gallinger Z. R. et al.* Perceptions and Attitudes Towards Medication Adherence during Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016. Vol. 10 (8). P. 892–897.
8. *Maliszewska A. M. et al.* Inflammatory bowel disease and pregnancy // *Ginecologia Polska*. 2017. Vol. 88 (7). P. 398–403.
9. *Ахмедов В. А., Ливзан М. А.* Заболевания желудочно-кишечного тракта у беременных [Электронный ресурс]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
10. *Циммерман Я. С., Михалева Е. Н.* Возможности фармакотерапии при лечении гастроэнтерологических заболеваний в период беременности // *Клиническая медицина*. 2015. № 8. С. 8–18.
11. *Kanis S. L., van der Woude C. J.* Proper Use of Inflammatory Bowel Disease Drugs during Pregnancy // *Digestive Diseases*. 2016. Vol. 34 (1). P. 61–66.
12. *Nielsen O. H., Maxwell C., Hendel J.* IBD medications during pregnancy and lactation // *Nat. Rev. Gastroenterol.*

- Hepatol. 2014. Vol. 11 (2). P. 116–127.
13. Poturoglu S., Ormeci A. C., Duman A. E. Treatment of pregnant women with a diagnosis of inflammatory bowel disease // *World Journal Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2016. Vol. 7 (4). P. 490–502.
 14. Еремина Е. Ю., Пунгина М. Ю. Воспалительные заболевания кишечника и беременность // *Проблемы женского здоровья*. 2013. Т. 8 (3). С. 77–86.
 15. Лазебник Л. Б. и др. Биологическая терапия воспалительных заболеваний кишечника // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011. № 2. С. 7–14.
 16. Фиокки К. Этиопатогенез воспалительных заболеваний кишечника // *Колопроктология*. 2015. № 1 (51). С. 5–20.
 17. Халиф И. Л. Изменения в клинических рекомендациях по диагностике и лечению больных ВЗК // *Гастроэнтерология*. 2017. № 4. С. 20–26.
 18. Friend S., Richman S., Bloomgren G. et al. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study // *BMC Neurology*. 2016. Vol. 16 (1). P. 150.
 19. Khan N., Asim H., Lichtenstein G. R. Safety of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy // *Expert opinion on Drug Safety*. 2014. Vol. 13 (12). P. 1699–1708.
 20. Komoto S., Motoya S., Nishiwaki Y. et al. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor and or thiopurine therapy: a multicenter study from Japan // *Intestinal Reserch*. 2016. Vol. 14 (2). P. 139–145.
 21. Mahadevan U., Martin C. F., Sandler R. S. et al. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142 (5). Suppl. 1. P. S-149.
 22. Mariette X. et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study // *Ann. Rheum. Dis*. 2017. Vol. 10. P. 1–6.
 23. Paramichael K., Mantzaris G. J., Peyrin-Biroulet L. A safety assessment of anti-tumor necrosis factor alpha therapy for treatment of Crohn's disease // *Expert opinion on Drug Safety*. 2014. Vol. 15 (4). P. 493–501.
 24. Weber-Schoendorfer C. et al. Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015. Vol. 80 (4). P. 727–739.
 25. Mahadevan U., Wolf D. C., Dubinsky M. et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2013. Vol. 11 (3). P. 286–292.
 26. De Lima A. et al. Tailored anti-TNF therapy during pregnancy in patients with IBD: maternal and fetal safety // *Gut*. 2016. Vol. 65 (8). P. 1261–1268.
 27. Gisbert J. P., Chaparro M. Review Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease // *The American Journal of Gastroenterology*. 2013. Vol. 108 (9). P. 1426–1438.
 28. Heller M. M., Wu J. J., Murase J. E. Fatal case of disseminated BCG infection after vaccination of an infant with in utero exposure to infliximab // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2011. Vol. 65 (4). P. 870.
 29. Haqhkia A., Langer-Gould A., Rellensmann G. et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy // *JAMA Neurol*. 2014. Vol. 71 (7). P. 891–895.
 30. Серпик В. Г. Анализ регистрации лекарственных средств в России // *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2016. № 3–4. С. 10–19.
 31. Халиф И. Л., Шапина М. В. Применение ведолизумаба при воспалительных заболеваниях кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016. Т. 26, № 6. С. 92–100.
 32. Mahadevan U., Vermeire S., Lasch K. et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2017. Vol. 45 (7). P. 941–950.

О. В. Гаус¹, кандидат медицинских наук

В. А. Ахмедов, доктор медицинских наук, профессор

Т. С. Жаброва

ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

¹ Контактная информация: v_akhmedov@mail.ru

Возможности применения биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника на фоне беременности/ О. В. Гаус, В. А. Ахмедов, Т. С. Жаброва

Для цитирования: Лечащий врач № 2/2018; Номера страниц в выпуске: 38-40

Теги: биологические препараты, воспаление, рецидивирующее течение