

## ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ У БЕРЕМЕННЫХ

Ли Е.Д.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Известно, что такие аутоиммунные процессы, как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и ревматоидный артрит (РА) у женщин детородного возраста, зачастую являются причиной осложненного течения беременности.

66% женщин беременеют во время ремиссии ВЗК, 70% — во время обострения (цит. по [30]). Большинство из 177 опрошенных женщин с ВЗК, пациенток крупного многопрофильного госпиталя, несмотря на наличие этого заболевания, высказали желание забеременеть [47]. Подавляющее большинство мужчин и женщин, больных ВЗК, сохраняют высокую сексуальную активность и испытывают чувство удовлетворения, причем причины ослабления сексуальной активности не связывают с основным заболеванием [42]. Другие исследователи подчеркивают, что к снижению полового влечения у одного или обоих партнеров с ВЗК приводит связанная с ним депрессия [45].

Тяжесть и характер осложнений обусловлены степенью активности процесса, поэтому адекватная терапия этих заболеваний в период беременности считается обязательной [1–4]. При болезни Крона (БК) риском осложненного течения беременности является возможность внезапного ее прерывания (преждевременные роды малым весом плода, осложнения в родах и послеродовом периоде и пр.). На процесс зачатия, течения и исходов беременности, несомненно, может оказать влияние и патология цервикального канала, особенно у тех женщин с ВЗК, которые получали лечение иммунодепрессантами, поэтому им показано регулярное скрининговое обследование [41].

А. Alcade Vargas и соавт. (Испания), в 2007–2011 гг. наблюдавшие 99 беременных с ВЗК, отметили ухудшение при язвенном колите у 30,8% и при болезни Крона — лишь у 11,7% (всего 19,2%). Послеродовые обострения заболевания были у 37,4% (38,5% при ЯК и 36,7% при БК). Преждевременные роды были только у 7% женщин с язвенным колитом. Не отмечено каких-либо отличий в течении заболевания в зависимости от варианта медикаментозной терапии, включая иммунодепрессанты и биопрепараты [38].

В то же время на огромном материале проведенного в Норвегии когортного исследования,

включавшего 1519 беременных с ВЗК, было показано, что риск преэклампсии значительно выше, чем в сопоставимой группе здоровых. При язвенном колите возрастает риск спонтанных преждевременных родов, в то время как при болезни Крона высок риск преждевременного прерывания беременности по медицинским показаниям [46].

D. Trabulo и соавт. (Португалия), анализируя течение 101 беременности у 87 женщин, у 56 из которых беременности развилась после установления диагноза ВЗК, пришли к заключению, что беременность никак не влияла на течение леченого заболевания, однако больше чем у половины женщин обострения начались в течение трехмесячного послеродового периода [39].

A. Tezel и соавт. (Турция) среди 105 женщин, находившихся к моменту наступления беременности в состоянии медицинской ремиссии, наблюдали у 26,3% спонтанные аборт, прерывание беременности по показаниям было проведено 26,5% женщин, кесарево сечение — 28,2%. Одной больной была произведена тотальная колэктомия и илеостомия. Авторы подчеркивают, что обострения заболевания и оперативные вмешательства ухудшают течение беременности, тогда как другие факторы (возраст, количество предшествующих беременностей или абортов, тип заболевания или локализация поражения, фенотип больной, курение, употребление алкоголя, семейный анамнез, образование) не имеют достоверных различий в характере течения беременности при ВЗК [40].

Заболевание может оставаться бессимптомным до тех пор, пока якобы внезапно не разовьются осложнения беременности, родов или послеродового периода.

Не выявлено четкой взаимосвязи между наличием врожденных уродств у детей от страдавших БК во время беременности матерей [4–8].

При РА в лечении нуждаются 40–50% женщин, поскольку высокая активность заболевания коррелирует с низким весом плода [10–15], причем риски повреждающего действия лечебных процедур и лекарственных препаратов невысоки.

Задачей успешного вынашивания беременности при ВЗК является не только сохранение здоровья женщины за счет хорошего ухода, но и ведение заболевания

вне стационара без кортикостероидов с частым контролем состояния для решения вопроса продолжением возможной по показаниям биологической терапии. Подчеркивается, что медикаментозное ведение БК должно проводиться постоянно при обязательном контроле возможного риска самой терапии [5; 9].

Р. М. Limaes и соавт. ассоциируют обострение ВЗК у женщин со снижением уровня эстрогенов [39]. Можно предположить, что в осложненном течении беременности и этот фактор может играть определенную роль.

Вместе с тем проводимая терапия в силу различных причин не всегда является эффективной. Так, De Lima и соавт. из медицинского центра Эразмус (Роттердам) показали, что у 18,8% беременных (в среднем на 21-й неделе гестации), получавших лечение различными лекарственными препаратами, развивается рецидив заболевания, причем при язвенном колите чаще, чем при болезни Крона. Все женщины были успешно выведены из рецидива корригированием терапии [33].

Накопившийся опыт свидетельствует не в пользу радикальных оперативных вмешательств. Проанализировав архивные данные о 22 беременных с язвенным колитом, перенесших илео- или колэктомию, J. Wilson и соавт. подчеркивают высокий ассоциированный риск гибели матери и плода при оперативном лечении заболевания [31].

В период наблюдения в течение 2 с половиной лет 20 детей, родившихся от матерей, страдавших ВЗК и получавших в период беременности ингибиторы ФНК- $\alpha$  (инфликсимаб и адалимумаб), не было выявлено большего количества случаев атопии или каких-либо инфекций по сравнению с группой контроля [26].

Что касается лечения использования при беременности ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), в вышедших ранее обзорах приводилось мнение, что применение их должно быть прекращено в тот момент, когда установлена беременность, но окончательное решение принимается все же лечащим врачом [1; 10; 15; 16].

В странах Евросоюза и в США ингибиторы ФНО- $\alpha$  не рекомендованы при беременности. В то же время отнесение их Категорией безопасности препаратов во время беременности FDA в классу В означает, что «Исследования на животных не выявили риска для плода, но отсутствуют адекватные клинические исследования у беременных женщин. Либо исследования на животных выявили побочные эффекты, но изучение у беременных женщин не установило риска для плода в 1-м триместре беременности и нет доказательств в более поздние сроки».

Тем не менее на 2012 год конкретно по отношению к каждому препарату указано:

- Инфликсимаб (Ремикейд) — имеется ограниченный клинический опыт и слишком большие рискованные ограничения, поэтому не рекомендован при беременности;
- Адалимумаб (Хумира) — имеется ограниченный клинический опыт при незащищенной

беременности, поэтому не рекомендован при беременности;

- Этанерцепт (Эмбрел) — не изучался при беременности, поэтому не рекомендован;
- Голимумаб (Симпони) — применение беременным не рекомендовано, может быть использован в случае крайней необходимости;
- Цертолизумаба пегол (Цимзия) — нет соответствующих данных использования у беременных, не рекомендован.

Действительно, пока не известен факт проведения клинических испытаний этих препаратов у беременных по критериям GCP, однако накапливаемый врачебный опыт, изложенный в данном обзоре, позволяет в каждом конкретном случае принять правильное решение, с тем чтобы сохранить жизнь и здоровье матери и ребенка.

У беременных выделены определенные закономерности активного плацентарного трансфера IgG. Так, в первом триместре беременности антитела к нему неактивно проникают через плацентарный барьер. Активный транспорт IgG осуществляется через плаценту с помощью неонатальных Fc-рецепторов (FCRn), локализованных на Fc-областях. Все четыре субстанции IgG могут проникать в организм плода. В третьем триместре активный чрезплацентарный транспорт материнского IgG способствует повышению уровня IgG плода. У новорожденных период полужизни IgG примерно в два раза больше, чем в организме матери, и составляет примерно 47 дней. Уровень фетального IgG имеет положительную корреляцию со сроками гестации, выше уровня материнского IgG и сохраняется таковым у новорожденного [16–19] (рис. 1).

Инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб, имеющие в своих основаниях IgG1 Fc, а на обеих вершинах — Fab-фрагменты, пассивно проникают через двухслойную липидную мембрану плаценты.

В 2007 году Mahadevan и соавт. показали, что проникший через плацентарный барьер инфликсимаб сохраняется в организме ребенка до 6-месячного возраста, но чем ниже был уровень инфликсимаба в организме матери, тем короче было и время экспозиции в организме ребенка [7].

Те же авторы в 2011 году показали, что адалимумаб сохраняется в организме новорожденного по крайней мере в течение 3 месяцев после родов, в силу чего в течение полугода вплоть до полного исчезновения из крови следов препарата проводить какую-либо вакцинацию живой вакциной этим детям не рекомендуется [20].

Подчеркивая высокую эффективность использования инфликсимаба и адалимумаба у беременных с ВЗК, Traussnigg и соавт., считают, что начало 2-го триместра беременности является конечной точкой введения препаратов, несмотря на то что

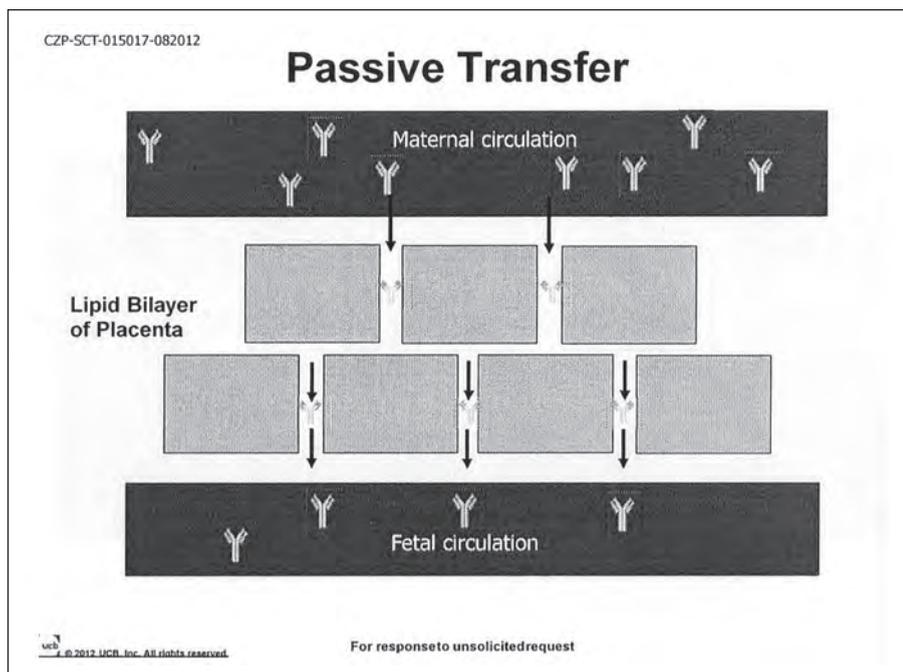


Рис. 1. Пассивный транспорт IgG, имеющих на своих вершинах Fab-фрагменты, через плацентарный барьер.

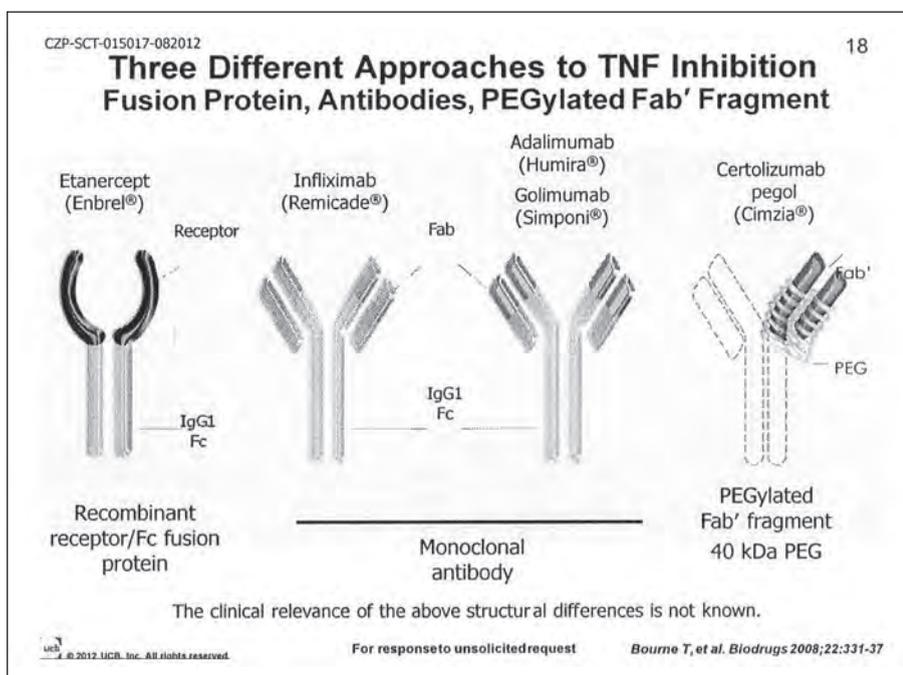


Рис. 2. Схематическое изображение ингибиторов фактора некроза опухоли.

отмена их грозит обострением заболевания [28]. В то же время D. Dursova и соавт. [30], продолжавшие введение инфликсимаба до конца второго — начала третьего триместра, обнаружили корреляцию между содержанием препарата в крови матери и пупочной вене новорожденного, соответствующую гестационному сроку последней инфузии.

Российские специалисты рекомендуют использовать инфликсимаб при лечении свищевых и резистентных форм ВЗК [34].

В отношении голимумаба какие-либо данные практически отсутствуют.

Этанерцепт, имеющий более низкую аффинность к неонатальным Fc-рецепторам, чем другие моноклональные антитела, в единственном описанном клиническом наблюдении лечения РА у беременной показал очень низкое содержание препарата в пупочной вене [21].

Что касается цертолизумаба пегол, то практически только в последнее время появились данные об отсутствии его прохождения через плацентарный барьер.

Цертолизумаба пегол представляет собой генно-инженерно-структурированную модель *E. coli*, рекомбинантное гуманизированное антитело

Таблица.

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН, ПОЛУЧАВШИХ В ГЕСТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ИНГИБИТОРЫ ФНО-А (РА — ревматоидный артрит, БК — болезнь Крона)					
Лечение	Заболевание	Кол-во беременных	Живых новорожденных (%)	Абортов (%)	Врожд. аномалии у новорожденных (%)
Все анти-ФНО	РА	22	20 (91)	2 (9)	0
	Восп. артрит	58	30 (62)	21 (36)	4 (7)
	Восп. артрит	33	28 (85)	4 (12)	1 (3)
Инфликсимаб	БК	36	26 (72)	5 (14)	1 (4)
	БК	10	6 (60)	3 (30)	0
	БК, РА	627	452 (72)	100 (16)	14 (3)
Адалимумаб	БК, восп. артрит	30	27 (90)	3 (10)	2 (7)
Этанерцепт	РА	100	94 (94)	6 (6)	8 (9)

фрагмента Fab, специфичного для ФНО- $\alpha$ , конъюгированное на полиэтиленгликоле (пегол), что увеличивает период полужизни (возможно подкожное введение), не имеет в своей структуре Fc-рецепторов, что препятствует активации комплемента и формированию иммунных комплексов.

Схематическое изображение пяти молекул анти-TNF-факторов представлено на рис. 2.

Одной из первых работ по изучению прохождения препарата через плацентарный барьер у беременных крыс было сообщение Wakefield и соавт. по сравнению мышинового TN3 IgG1 и пегилированного TN3 Fab-фрагмента хомячьего антимышиного антитела. Оказалось, что к 20-му дню гестации концентрация пегилированного TN3 Fab-фрагмента в крови крысиного плода была значительно ниже, чем концентрация TN3 IgG1 у крысят контрольной группы [21].

*In vitro* проникновение цертолизумаба через плацентарный барьер было изучено С. Porter и соавт. [22; 23] на 18 плацентах после кесарева сечения. В плацентах всех 6 женщин, получавших цертолизумаб, концентрация его была чрезвычайно низкой, в том числе и в фетальном капиллярном русле.

Имеющий огромный опыт применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  у беременных доктор Uma Mahadevan наблюдал 10 беременных женщин с болезнью Крона, леченных цертолизумабом [24]. Он показал, что применение цертолизумаба в третьем триместре не сопровождается повышением концентрации препарата в пупочной вене и крови новорожденных, где она была значительно ниже, чем в материнской крови, что было расценено как свидетельство в пользу непроникновения препарата через плацентарный барьер. Ни в одном случае не наблюдалось врожденных уродств.

В аналитическом обзоре [1] представлены исходы беременности у женщин, получавших в гестационном периоде ингибиторы ФНО- $\alpha$  (см. табл.):

Известный нам Mahadevan и соавт. [25] приводят результаты многоцентрового исследования PIANO ("Prospective registry of pregnant women with IBD

exposed to anti-TNFs (adalimumab, infliximab, certolizumab pegol a. immunomodulators"), проведенного у 1052 женщин с воспалительными заболеваниями кишечника, при наблюдении за родившимися детьми в течение 12 месяцев. Было найдено, что у женщин, страдавших ВЗК, применение биопрепаратов и иммуномодуляторов не увеличивает количества врожденных уродств, патологических родов или других осложнений при сравнении с матерями или новорожденными, не получавшими такого рода терапии. В то же время было отмечено достоверное повышение различных инфекционных заболеваний у детей в возрасте 9–12 месяцев матерей, получавших био- или иммунную терапию (RR = 1/50 (1,08–2,09)).

Clowse и соавт. сообщают о 139 женщинах с РА и БК, получавших во время беременности цертолизумаба пегол. Срочными родами живорожденными младенцами завершились 103 беременности (74%), прерывание беременности по показаниям было у 15 женщин (11%), самопроизвольные выкидыши случились у 21 женщины (15%), и только у 2 живорожденных имелись врожденные дефекты (2%). Авторы констатируют, что исходы беременностей у матерей, получавших цертолизумаб, совпадают со средними показателями США (согласно статистическим данным *Vital Statistic Data*) [29].

В течение 7 лет F. Nabal из Торонто собрал данные о 29 беременностях у 21 женщины, получавших в период беременности инфликсимаб о 8 — адалимумаб. Эффект от лечения у всех был положительным, ни в одном случае у новорожденных не было отмечено какой-либо врожденной патологии [27].

Анализируя имеющихся в США огромный опыт (вплоть до 2012 года) исходов беременности у 556 женщин, получавших лечение инфликсимабом (503 — с язвенным колитом и 53 — с болезнью Крона, средний возраст 29,4 года), Y. Snooks и соавт. констатировали, что у 81,5% она закончилась здоровыми родами, но только 1,8% младенцев имели врожденные уродства. Сделано заключение об

отсутствии влияния инфликсимаба на частоту развития осложнений беременности или появления врожденных уродств [32].

В Европейском консенсусе по репродукции при воспалительных заболеваниях кишечника [35] инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб признаны потенциально эффективными. Согласно Заявлению 2 В инфликсимаб может повышать вязкость спермы и ослаблять подвижность сперматозоидов. Позже P. Valer и соавт. (47) также обнаружили у мужчин с ВЗК, леченных инфликсимабом, ухудшение качества спермы и снижение концентрации в крови половых гормонов. Заявление 4 Е говорит о безопасности вакцинирования неживой вакциной, в то время как Заявление 4 F предупреждает о том, что вакцинация живой вакциной против ротавируса, вируса полиомиелита и бациллы Calmette-Guerin (БЦЖ) может быть проведена только тогда, когда анти-ТНФ препараты уже не определяются в крови новорожденных, т.е. в течение первого полугодия их жизни. Ограничить поступление препарата в кровь плода возможно, прекратив лечение анти-ТНФ факторами до наступления третьего триместра беременности. В Заявлении 5 С констатируется, что ряд препаратов, включая и биопрепараты, достоверно не сказывается на частоте врожденных уродств

и утяжелении течения беременности. Заявление 6 С посвящено выделению анти-ТНФ с материнским молоком. Несмотря на то что препараты определяются в материнском молоке и могут попасть в организм младенца, нежелательное их действие неизвестно, поэтому рекомендуется контроль за их содержанием в крови. Все три препарата считаются потенциально безопасными. Заявление 8 В подчеркивает необходимость мультдисциплинарного контроля у получающих лечение, в том числе и биотерапию, беременных. Нет показаний для прерывания незапланированной беременности, если она наступила в период лечения одним из трех перечисленных ингибиторов TNF [48].

Начинают появляться сообщения о первом положительном опыте применения немедикаментозных методов лечения ВЗК у беременных, в частности лейкоцитофереза у 3 из 4 пациенток [43].

Предложен австралийский и новозеландский опыт образовательных программ для беременных с ВЗК, проводимых совместно акушерами и гастроэнтерологами [44].

Руководители ЕССО объявили, что очередной пересмотр рекомендаций по ведению ВЗК у беременных предусмотрен на следующем конгрессе в феврале 2014 года в Копенгагене.

## ЛИТЕРАТУРА

- All, Y.M. et al. // J. Rheumatology. — 2010. — Vol. 37. — P. 9–17.
- Norgaard et al. // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102, No. 9. — P. 1947–1954.
- Bush et al. // J.J. Matern. Fetal Neonatal. Med. — 2004. — Vol. 15, No. 4. — P. 237–241.
- Morales et al. // Hepatogastroenterology. — 2000. — Vol. 47, No. 36. — P. 1595–1598.
- Mahadevan et al. // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133, No. 4. — P. 1106–1112.
- Dominitz et al. // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97, No. 3. — P. 641–648.
- Nguen et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 7, No. 3. — P. 329–334.
- Selinger, C.P. et al. // World J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 18, No. 21. — P. 2600–2608.
- Van Assche et al. // J. Crohn's Colitis. — 2010. — Vol. 4. — P. 63–101.
- Makol et al. // Drugs. — 2011. — Vol. 71, No. 15. — P. 1973–1987.
- de Man et al. // Arthritis Rheum. — 2009. — Vol. 60, No. 11. — P. 3196–3206.
- Norgaard et al. // J. Intern. Med. — 2010. — Vol. 268, No. 4. — P. 329–37.
- Wallenius et al. // Arthritis Rheum. — 2011. — Vol. 28, No. 2. — P. 1534–1542.
- Bouden et al. // J. Rheumatol. — 2001. — Vol. 28, No. 2. — P. 355–359.
- Ostensen et al. // Nat. Rev. Rheumatol. — 2009. — Vol. 5, No. 7. — P. 382–390.
- Hazes et al. // Rheumatol. — 2011. — Vol. 50. — P. 1955–1968.
- Malek et al. // Am. J. Reprod. Immunol. — 1994. — Vol. 32, No. 1. — P. 8–14.
- Malek et al. // Am. J. Reprod. Immunol. — 1996. — Vol. 36, No. 5. — P. 243–255.
- Sarvas et al. // J. Clin. Immunol. — 1993. — Vol. 13. — P. 145–151.
- Mahadevan et al. // DDW. — 2011, abstr. ID 277.
- Wakefield et al. // Toxicol. Sci. — 2011. — Vol. 122, No. 1. — P. 170–176.
- Porter, C. et al. // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 138, No. Suppl. 1. — P. 674.
- Porter, C. et al. // EULAR. — 2010, poster thu0191.
- Wolf, A. Mahadevan // ACR. — 2010, abstr. 718.
- Mahadevan et al. // DDW. — 2012, abstr. 865.
- Machkova, N. et al. // ECCO. — 2013, post. 462.
- Habal, F. // ECCO. — 2013, post. 580.
- Traussnig et al. // ECCO. — 2013, post. 605.
- Clowse et al. // ACR. — 2012, abstr. 1643.
- Duricova, D. et al. // ECCO. — 2013, post. 467.
- Wilson, J. et al. // ECCO. — 2013, post. 363.
- Snoeck X. Y. et al. // ECCO 2013, post. 401.
- de Lima et al. // ECCO. — 2013, post. 653.
- Методы диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника у женщин репродуктивного возраста. Практическое руководство для врачей / Г. А. Григорьева (ред.), Ю. Б. Успенская, С. В. Гольшева, Н. Ю. Мешалкина. — М.: 1 ММИ им. И. М. Сеченова, 2012.
- van der Woude, J. et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease // J. Crohn's a. Colitis. — 2010. — Vol. 4. — P. 493–510.
- Limares, P.M. et al. // ECCO. — 2013, post. 034.
- Valer P. et al. // ECCO. — 2013, post. 152.
- Vargas, A.A. et al. // ECCO 2013, post. 192.
- Trabulo, D. et al. // ECCO. — 2013, post. 214.
- Tezel, A. et al. // ECCO. — 2013, post. 218.
- Pigueras et al. // ECCO. — 2013, post. 282.
- McDermott, E. et al. // ECCO. — 2013, post. 328.
- Kinoshita et al. // ECCO. — 2013, post. 520.
- Roberts, M. // ECCO. — 2013, post. 586.
- Vottebregt, A. // ECCO. — 2013, post. 616.
- Harpsoe, M. et al. // ECCO. — 2013, post. 633.
- Baars, J. et al. // ECCO. — 2013, post. 656.
- Dignass, A. Crohn's Disease, Ulcerative Colitis. Pregnancy. — Falk Foundation, 12<sup>th</sup> ed., 2009.

Автор благодарит проф. Л. Б. Лазебника за помощь в подготовке материала.