

# ХРОНИЧНИ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ БОЛЕСТИ НА ЧЕРВАТА И БРЕМЕННОСТ

Бременността е значим проблем за младите жени с хронични възпалителни заболявания на червата (IBD). Основните въпроси, които се дискутират, са нарушена ли е фертилността при пациентките с IBD; какъв е рискът от релапс на заболяването по време на бременност; какво влияние оказва бременността върху развитието на IBD, и от друга страна, как болестта на Крон (БК) или язвен колит (ЯК), от своя страна, оказват влияние върху развитието на бременността и плода. Посочена е честотата на унаследяване на IBD. Разгледани са изследванията и усложненията, които могат да се наблюдават по време на бременност при жени с болест на Крон или язвен колит.

тират в литературата<sup>1,2</sup>. В резултат на това, пациентките са по-склонни да обмислят въпроса за бременността, както и да имат едни по-реалистични очаквания за изхода от бременността.

Едно скорошно проучване показва, че жени с IBD, които не са раждали, имат най-големи опасения за въздействие на болестта върху бременността и потенциалните ефекти на бременността върху хода на тяхното заболяване, както и въпроси, свързани с безплодието.

За да се постигне една нормална бременност и раждане, е необходимо да работи мултидисциплинарен екип от гастроентеролози, детски гастроентеролози, хирурзи, акушер-гинеколози, неонатолози, които да наблюдават, образуват пациентките с IBD и да се грижат за тях през различните етапи от семейното планиране до раждането и отглеждане на детето.

В литературата безплодието се определя като неспособност за зачеване в рамките на 1 година при полов акт без защитни средства във фертилната фаза на менструалния цикъл. Плодовитост (фертилитет) е шансът да се забременее в рамките на един менструален цикъл и вероятността да се роди живо дете.



## Въведение

Антония Атанасова<sup>1</sup>,  
Августина Георгиева<sup>1</sup>,  
Миглена Георгиева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по гастроентерология

<sup>2</sup>Втора детска клиника

МУ „Проф. д-р П. Стоянов“, УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна

Повечето пациенти с хронични възпалителни заболявания на червата (IBD) отключват заболяването между второто и третото десетилетие, т.е. по време на тяхната активна детска възраст. Бременността е значим проблем за младите жени с IBD. По-старите литературни данни съобщават за влошаване на заболяването по време на бременност и трудности при раждането. Събирането на данни, базирани на доказателствената медицина в тази област, е трудна и деликатна задача. От една страна, болестта оказва влияние върху бременността и изхода ѝ, от друга страна, самата бременност оказва влияние на еволюцията на IBD и от трета страна, приеманите медикаменти и/или спирането им също променят хода на заболяването и бременността.

Основните въпроси, които се дискутират от гастроентеролози и пациенти, са нарушена ли е фертилността при пациентките с IBD; какъв е рискът от релапс на заболяването по време на бременност; има ли тератогенност на прилаганите медикаменти и какви са дългосрочните ефекти, които лекарствата могат да окажат върху потомството. В миналото тези въпроси и опасения, свързани с неблагоприятен изход на бременността, са давали основание на лекарите не само да се притесняват от забременяването на жени с IBD, но и да ги съветват за преждевременно преустановяване на лечението, поради страх от потенциални странични ефекти.

Оптимизирането на лечението в последните години, както и популяционното базирано изследване са довели до промяна на данните, които се ци-

**Ключови думи:**  
хронични възпалителни болести на червата; болест на Крон; язвен колит; бременност; усложнения и изход от бременността

Плодовитостта може да е проблем както за мъжете, така и за жените с IBD. Повечето проучвания показват, че честотата на безплодието при пациенти с БК е сходна с тази на общата популация, въпреки че данните са противоречиви<sup>[10,13]</sup>.

Според експертите от Европейската Крон колит организация (ЕССО) няма доказателства, че ЯК или БК в ремисия влияят върху плодовитостта. Докато активна БК може да намали плодовитостта и следователно е препоръчително да се стремим към постигане на ремисия. Наблюдавани са високи нива на доброволно бездетство при жени с IBD, което насочва към необходимостта от по-добра образованост при тези пациентки<sup>[19]</sup>. Оказва се, че влияние върху фертилитета имат: локализацията на заболяването (дебелочревно засягане); анамнезата за оперативна интервенция; както и активността на болестта. Всички те са свързани с по-ниска вероятност за зачеване<sup>[10]</sup>.

Според насоките на ЕССО тазовите операции и в по-малка степен коремните операции за IBD увеличават риска от безплодие при жените, докато лапароскопският подход при създаване на илеален пауч с анална анастомоза може да понижи вероятността за безплодие в сравнение с отворения хирургичен подход<sup>[19]</sup>.

При жени с ЯК, които не са имали хирургично лечение, фертилитетът не е засегнат. Обратно, тези жени, които имат колектомия с илео-анална анастомоза и оформен пауч (ИПАА), фертилитетът е значително намален<sup>[15,16]</sup>. Два мета-анализа описват това явление<sup>[17,20]</sup>. Най-вероятната причина за намаления фертилитет са сраствания в тазовата област при създаването на пауча, тъй като жените, които са претърпели субтотална колектомия, запазват хетерогената си способност непроменена<sup>[8]</sup>. Наблюденията на експертите от ЕССО сочат, че раждането със секцио е по-често при жени с

IBD. Децата, родени от тях, имат повишен риск от ниско тегло и преждевременно раждане, особено ако IBD е в активност при зачеването. При бебета, родени на термин, няма повишена честота на нежеланите фетални резултати (ниски стойности на APGAR, гърчове, приемане в интензивно отделение и смърт)<sup>[19]</sup>. Рискът от вродени аномалии в поколението на жени с IBD не изглежда да е по-висок спрямо общата популация<sup>[19]</sup>.

В сравнение със здрави контроли повечето проучвания показват, че жените с IBD имат повишен риск от неблагоприятни резултати вследствие бременността като цяло. Най-често се съобщава, че имат по-висок риск от раждане със секцио както плано-во, така и като спешна интервенция; преждевременно раждане (преди 37<sup>-ма</sup> гестационна седмица), ниско тегло (<2 500 g) и ниско тегло за гестационната възраст при раждане<sup>[6]</sup>.

Много малко проучвания оценяват ефекта на IBD върху изхода от първия триместър на бременността (т.е. повишен риск от спонтанен аборт или извънматочна бременност) и дали има ефект върху специфични усложнения на бременността, като отлепване на плацентата, хорионамниотит, прееклампсия/еклампсия, плацентна превия, преждевременна руптура на околоплодните обвивки. Скорошно японско проучване сравнява резултатите от бременността преди и след начало на IBD. Авторите съобщават, че пациенти с ЯК имат подобни резултати от бременността след началото на заболяването, в сравнение с наблюдаваните бременности преди началото на болестта. За разлика от тях жените с БК имат по-висока честота на спонтанните аборти, когато зачеването е настъпило след развитието на IBD<sup>[14]</sup>. Друго популационно-базирано проучване в Дания и Швеция при пациенти с ЯК не показва повишен риск от спонтанни аборти<sup>[18]</sup>. В Израел група изследователи разглеждат дъл-

госрочните резултати от развитието на децата, родени от майки с IBD в сравнение с контроли. По време на анализа средната възраст на децата, родени от майки с IBD, е 14 години, а при контролната група – 12 години<sup>[7]</sup>. Изследователите установяват, че децата, родени от майки с IBD, имат значително повече случаи на вродени аномалии и проблеми с нервно-психическото развитие<sup>[7]</sup>. Анализът на данните разкрива, че тези по-лоши резултати са свързани с активност на болестта по време на бременността. Когато се изключат случаите с активна IBD, при останалите наблюдавани случаи няма повишена честота на преждевременно раждане, нито повишен риск от цезарово сечение<sup>[3]</sup>.

Един от често задаваните въпроси от пациентите с IBD е *„Каква е вероятността бъдещото ми дете да се разболее от моята болест?“*. Положителната фамилна анамнеза е важен предиктор за риска от унаследяване на IBD. Около 5.5-22.5% от пациентите имат и друг член на семейството, който също е засегнат от болестта. Като цяло рискът за деца с един родител, който има IBD, е 2-3 пъти по-висок отколкото за общото население. За деца, при които и двамата родители боледуват от IBD, рискът от поява на болестта през целия живот е над 30%. Относителният риск за брат или сестра на пациент с БК да отключи болестта е 13-36% по-висок от този риск за общата популация, докато за братя и сестри на пациент с ЯК относителният риск е 7-17% по-висок в сравнение с общото население. Като се вземе предвид общата честота на IBD в Европа и Северна Америка, то може да се допусне, че ще се развият 10 нови случая на 100 000 за ЯК и 5-6 новодиагностицирани на 100 000 души за БК. Това дава риск от 2-3% за брат или сестра на болен с БК и 0.5-1% за брат или сестра за болен с ЯК. Рискът се увеличава значително, ако родителят, който има БК, е майката и детето е момиче. Предаването на

БК от засегнатата майка на дъщеря предполага специфичен женски модел на унаследяване, което не е доказано за ЯК или когато става дума баща и за бъдещото му дете от мъжки пол. Пациенти с фамилна анамнеза за IBD показват склонност да проявят заболяването в по-ранна възраст и то в същата форма на заболяването (БК или ЯК) и най-вероятно и със същата локализация<sup>[19]</sup>.

## Активност на болестта по време на бременност и диагностични процедури

За ЯК консенсусът на Европейската Крон колит организация (ЕССО) сочи, че бременността не засяга пряко заболяването<sup>[19]</sup>. Има някои проучвания, които изнасят данни, че преустановяването на лечението и тютюнопушенето са потенциални фактори, които се отразяват върху активността на заболяването<sup>[2]</sup>.

Едно ретроспективно проучване, включващо 70 бременности при 61 пациенти с БК наблюдава малко, но значимо намаляване на индекса Harvey-Bradshaw (за активност) по време на бременността в сравнение с годината, предхождаща и последваща бременността.

Тази намалена активност на БК по време на бременност би могла да се дължи отчасти и на намаленото и/или преустановено тютюнопушене по време на бременност. Отдавна известен е отрицателният ефект на тютюнопушенето върху хода на БК. Едно голямо европейско проспективно проучване отбелязва, че 74% от пациентите с БК и 67% от пациентите с ЯК, с активна болест

при зачеването, постигат ремисия по-късно в хода на бременността<sup>[19]</sup>.

За жени, които са преминали през ИРАА, хирурзите най-често препоръчват да се избягва вагинално раждане. Въпреки това литературните данни показват, че няма повишен риск начет да предизвика усложнения по време на раждането<sup>[9]</sup>.

Има все още спорове до каква степен бременността влияе на естествения ход на БК. Едно френско проучване установява, че пациентите с БК имат по-висок индекс на активност през годината, преди и след бременността, но тези резултати са спорни, когато се вземе предвид преустановяването на тютюнопушенето<sup>[11]</sup>.

Според други автори пациентки с БК, които са били бременни, имат по-ниска честота на хирургични резекции в сравнение с тези, които никога не са забременявали. В едно европейско кохортно проучване авторите не намират разлика в развитието на стриктури или честота на резекции на червата. Когато се сравни честотата на активност на болестта, преди и след забременяване, се оказва, че след бременността има по-ниска честота на тласъците. Интересен е фактът, че при проследяване на майчино-феталното HLA несъответствие, като потенциален биологичен механизъм за активността на заболяването по време на бременност, е намерено, че комбинираното различие в локусите DRB 1 и DQ се свързва с ниска обща активност на заболяването и подобрение на симптомите с течение на времето<sup>[11]</sup>.

Начинът на раждане при БК се основава на присъствие или отсъствие на перианална болест. Съвременните препоръки насочват към секцио при жени с активна фистулизираща болест<sup>[5,19]</sup>.

## Ендоскопската оценка на

## болестта

Специалистите от ЕССО считат, че гастроскопия, сигмоидоскопия/колоноскопия и ERCP (ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография) обикновено са безопасни по време на бременността. Въпреки това тези процедури трябва да се правят само когато има индикации, като е желателно да се извършват през второто тримесечие, когато е възможно. Мерките за хемостаза са безопасни, но следва да бъдат прилагани предпазливо<sup>[19]</sup>. Ендоскопската оценка на болестта е допустима по време на бременност. Показанията за процедурата не се различават от тези преди забременяването, но има разлика в отделните триместри. Акушерските екипи следва да оценяват полза/риск и бебето трябва да се мониторира внимателно. Опитът с колоноскопия при бременни пациенти е ограничен. Дори когато рискът е оценен като нисък, трябва да се извършва в съответната клинична обстановка<sup>[4]</sup>. Една от препоръките на експертите от ЕССО съветва процедурите, свързани с излагане на радиация, да бъдат сведени до минимум. Ендоскопските изследвания следва да се извършват в екип от специалисти по акушерство и анестезиология. Бременните пациенти трябва да бъдат поставени в ляво странично положение с наклон на таза (който може да се създаде чрез поставяне на възглавница под таза на пациента), преди, по време и след ендоскопската процедура, за да се избегне компресия на вена кава инфериор. Наличие на фетални сърдечни тонове трябва да се потвърди преди, по време на седацията и след ендоскопската процедура<sup>[19]</sup>. Еднократната употреба на полиетилен гликол се счита, че носи нисък риск. Сигмоидоскопията може да се извършва и без никаква лекарствена подготовка. Ако е необходима колоноскопия и тя се извърши при седация с пропофол, след това е уместно да се наблюдава плодът<sup>[19]</sup>.

## ФАКТ

При раждането си момиченцата имат около 600 000 незрели яйцеклетки.



## Усложнения, свързани с IBD

Известно и доказано е, че IBD са свързани с тромбофилия. Оралните контрацептиви при пациенти с IBD и тютюнопушенето повишават риска от тромбоемболизъм<sup>[19]</sup>. Ето защо е задължително да се извършва оценка на риска за венозен тромбоемболизъм при бременни с IBD<sup>[19]</sup>. При хоспитализация на бременни с ЯК или БК поради рецидив на болестта, след идентифициране на допълнителните рискови фактори, е уместно да се прилага нискомолекулен хепарин профилактично. Бременността увеличава риска от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) от 4 до 6 пъти и е водеща причина за пряка майчина смърт в развитите страни. Най-висок е рискът през първите 6 седмици от послеродовия период. Хоспитализираните бременни с IBD са с повишен риск от ВТЕ в сравнение с контроли бременни, които нямат IBD, като за БК рискът (OR) е 6.12 (95% CI, 2.91-12.9), а за ЯК (OR) е 8.44 (95% CI, 3.71-19.2). Приложението на нискомолекулен хепарин в профилактична доза намалява риска от ВТЕ при хирургични пациенти с 60-70%. Доказано е, че нискомолекуленият хепарин е безопасен и ефикасен при бременни, следователно използването му профилактично при пациенти с IBD бременни по време на рецидив и/или при хоспитализация е силно препоръчително. Всички жени трябва да бъдат подложени на документирана оценка на рискови фактори за венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) в началото на бременността или преди бременността. Тази оценка трябва да се повтори, ако жената е приета в болница по някаква причина и отново след раждане<sup>[19]</sup>.

## Оперативни интервенции по време на

## бременността

Необходимостта от спешна операция по време на бременност може да бъде със същите показания, както при небременни пациентки. Ако е възможно, операцията трябва да се отложи до края на второто или третото тримесечие. Една такава интервенция е Turnbull Blowhold колостомия с илеостомия, при която се извършва декомпресия на дебелото черво, за разлика от интраабдоминалната хирургия<sup>[19]</sup>.

## Общи мерки при бременност на пациентки с IBD

Преди забременяване е необходимо като най-важна цел да се постигне ремисия на заболяването. Да се обсъди необходимостта от лекарства за поддържане ремисия на заболяването. Да се провери настоящото лечение, както и има ли данни за дефицити на фолиева киселина, витамин В12, желязо, витамин D. Да се извършва суплементация с фолиева киселина при всички пациентки, които планират бременност.

## Заклучение

Раждаемост и бременност при пациенти с IBD е клинично значима тема. Всяка жена с IBD и хетероген потенциал трябва да се разпита за нейните репродуктивни планове и да се осигури подходяща информация. По-голямата част от бременностите при пациенти с IBD завършват с добри резултати. Въпреки това може да се постигне успех само след внимателна подготовка преди зачеването, оценка на рисковите фактори, постоянно наблюдение както на заболяването, така и на здравето на плода. Жените с IBD в ремисия не трябва да бъдат обезкуражавани да забременяват, но

трябва да бъдат съветвани и внимателно наблюдавани по време на бременността и ранния период след раждане от екип специалисти. ■

### Книгопис:

1. Agret F, Cosnes J, Hassani Z, et al. Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005;21:509-13.
2. Beaulieu DB, Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America* 2011;40:399-413.
3. Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2011;34:724-34.
4. Cappell MS, Fox SR, Gorrepati N. Safety and efficacy of colonoscopy during pregnancy: an analysis of pregnancy outcome in 20 patients. *Journal of Reproductive Medicine* 2010;55:115-23.
5. Caprioli R. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55:36-58.
6. Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007;56:830-7.
7. Dotan I, Alper A, Rachmilewitz D, et al. Maternal inflammatory bowel disease has short and long-term effects on the health of their offspring: a multicenter study in Israel. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.08.012>.
8. Favez JA, Clark RR. Operative laparoscopy for the treatment of localized chronic pelvic-abdominal pain caused by postoperative adhesions. *Journal of Gynecologic Surgery* 1994;10:79-83.
9. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, et al. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes. *Diseases of the Colon and Rectum* 2004;47:1127-35.
10. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 1997;58:229-37.
11. Kane S, Kiesel J, Shih L, Hanauer S. HLA disparity determines disease activity through pregnancy in women with inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* 2004;99:1523-6.
12. Lakatos PL, Golovics PA, David G, et al. Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *American Journal of Gastroenterology* 2012;107:579-88.
13. Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. *Gut* 1986;27:821-5.
14. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, et al. Conception and pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease: a multicentre study from Japan. *Journal of Crohn's and Colitis* 2011;5:317-23.
15. Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002;122:15-9.
16. Olsen KO, Joellsson M, Laurberg S, Oresland T. Fertility after ileal pouchanal anastomosis in women with ulcerative colitis. *British Journal of Surgery* 1999;86:493-5.
17. Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, Fearhead NS. Impact of ileal pouchanal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *International Journal of Colorectal Disease* 2011;26:1365-74.
18. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, et al. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflammatory Bowel Diseases* 2011;17:795-801.
19. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtsson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, Kolacek S, Juillera P, Mulders AG, Pedersen N, Selinger C, Sebastian S, Sturm A, Zelinkova Z, Magro F. European Crohn's and Colitis Organization. *J Crohn's Colitis*. 2015 Feb;9(2):107-24. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease.
20. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PDR. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1575-80.