



Оригинальная статья

Безопасность использования препаратов 5-аминосалициловой кислоты в период зачатия и во время беременности у пациенток с язвенным колитом (данные регистров центров воспалительных заболеваний кишечника России)

Губонина И.В.¹ • Барышева О.Ю.² • Выкова Б.А.³ • Долгушина А.И.⁴ • Скалинская М.И.⁵ • Хлынова О.В.⁶ • Алексеенко Е.С.¹ • Гамзаева А.А.¹ • Лозовская Н.Л.¹ • Рамазанова С.Р.¹ • Сидорова В.К.¹

Обоснование. Препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) относятся к первой линии лечения мужчин и женщин с язвенным колитом (ЯК). Консенсусом ЕССО 2022 препараты 5-АСК признаны малоопасными, однако исследования безопасности их использования во время беременности характеризуются несколько противоречивыми результатами.

Цель – изучить течение и исход беременности у пациенток с ЯК и характер течения заболевания на фоне беременности в зависимости от приверженности предписанной терапии препаратами 5-АСК.

Материал и методы. Проанализированы данные регистров 7 центров воспалительных заболеваний кишечника России. Собраны данные наблюдения пациенток с ЯК (по коду K51 Международной классификации болезней 10-го пересмотра), которые получали только терапию препаратами 5-АСК и в медицинских картах которых имела информация о течении беременности и ее исходе. Анализ течения заболевания и беременности проводили в двух группах сравнения: приверженных и не приверженных предписанной терапии препаратами 5-АСК. Приверженными считали пациенток, начавших принимать препараты 5-АСК как минимум за 3 месяца до зачатия и продолжавших прием 5-АСК в течение всей беременности в стабильной дозе, неприверженными – пациенток, которые самостоятельно отменили терапию при наступлении беременности.

Результаты. Выборку составили 73 пациентки с ЯК (48 – в возрасте до 30 лет, 25 – в возрасте

от 30 до 40 лет), из которых 58,9% принимали только пероральные препараты 5-АСК (41 пациентка – месалазин, 2 – сульфасалазин), а 41,1% (n = 30) – в комбинации с ректальными формами 5-АСК. В 8,2% (n = 6) случаев пациентки во время беременности перешли с перорального приема на комбинированную терапию. Большинство – 82,2% (n = 60) – продолжали во время всей беременности предписанную терапию 5-АСК и лишь 17,8% (n = 13) прервали ее в связи с наступившей беременностью по собственному решению. В общей группе частота обострений ЯК во время беременности составила 39,7% (29/73). Рецидив ЯК регистрировали чаще в группе прервавших лечение 5-АСК при наступлении беременности по сравнению с пациентками из группы полностью приверженных терапии – в 92,3% (12/13) против 28,3% (17/60) случаев (p < 0,001). В группе прекративших лечение была также выше частота угрозы прерывания беременности: 38,5% (5/13) и 13,3% (8/60) соответственно (p = 0,047). В группе пациенток, не приверженных терапии 5-АСК, частота суммарно осложненной беременности (угроза прерывания, преждевременные роды и прерывание на раннем сроке) составила 76,9% (10/13), 95% доверительный интервал (ДИ) 49,7–91,8, тогда как в группе пациенток, приверженных терапии 5-АСК, – 21,7% (13/60), 95% ДИ 13,1–33,6 (p < 0,001). В группе поддерживающего лечения препаратами 5-АСК у новорожденных чаще фиксировали нормальные вес и баллы по шкале Апгар (90,5%, n = 48) по сравнению с детьми, рожденными матерями,

прекратившими лечение препаратами 5-АСК (42,8%, n = 3), p = 0,007. Ни в одном случае применения препаратов 5-АСК до зачатия и на протяжении беременности не было зарегистрировано нежелательных явлений у женщин и врожденных пороков развития у новорожденных.

Заключение. У пациенток с ЯК, приверженных поддерживающему лечению препаратами 5-АСК, отмечается более благоприятное течение и исход беременности в сравнении с теми, кто самостоятельно прекратил терапию при наступлении беременности.

Ключевые слова: язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, препараты 5-аминосалициловой кислоты, исходы беременности, преждевременные роды, угроза прерывания беременности

Для цитирования: Губонина ИВ, Барышева ОЮ, Выкова БА, Долгушина АИ, Скалинская МИ, Хлынова ОВ, Алексеенко ЕС, Гамзаева АА, Лозовская НЛ, Рамазанова СР, Сидорова ВК. Безопасность использования препаратов 5-аминосалициловой кислоты в период зачатия и во время беременности у пациенток с язвенным колитом (данные регистров центров воспалительных заболеваний кишечника России). Альманах клинической медицины. 2025;53(6):306–314. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-026.

Поступила 27.10.2025; доработана 12.12.2025; принята к публикации 29.12.2025



Губонина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доцент, врач-гастроэнтеролог, главный специалист, руководитель центра воспалительных заболеваний кишечника¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>
✉ 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., 55а, Российская Федерация. E-mail: giv70@bk.ru

Барышева Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института имени А.П. Зильбера²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2133-4849>. E-mail: hosptherapy@mail.ru

Выкова Белла Александровна – канд. мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отделением³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1697-4670>. E-mail: nanaeva1987@mail.ru

Долгушина Анастасия Ильинична – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>. E-mail: dolgushinaai@yandex.ru

Скалинская Мария Игоревна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0769-8176>. E-mail: mskalinskaya@yahoo.com

Хлынова Ольга Витальевна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии⁶; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>. E-mail: olgakhlynova@mail.ru

Алексеев Екатерина Сергеевна – врач-гастроэнтеролог, специалист центра воспалительных заболеваний кишечника¹. E-mail: alekseenko444@icloud.com

Гамзаева Айнура Асамединовна – врач-гастроэнтеролог, специалист центра воспалительных заболеваний кишечника¹. E-mail: gamzaeva.ainura@yandex.ru

Лозовская Наталия Леонидовна – врач-гастроэнтеролог, специалист центра воспалительных заболеваний кишечника¹. E-mail: lozovskaya-nl@avaclinic.ru

Рамазанова Сильвия Рамазановна – врач-гастроэнтеролог, специалист центра воспалительных заболеваний кишечника¹. E-mail: ramazanova.silvia@yandex.ru

Сидорова Валерия Константиновна – врач-гастроэнтеролог, специалист центра воспалительных заболеваний кишечника¹. E-mail: cvk2015kvc@gmail.com

¹ Многопрофильная клиника «Скандинавия» ООО «АВА-ПЕТЕР»; 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., 55а, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»; 185910, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, 2, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; 454141, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, Российская Федерация

Возрастающее количество терапевтических опций для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) становится клиническим вызовом при планировании беременности и родов. Поскольку большинство лекарственных средств проникают через плаценту в кровеносную систему плода, и врачи-гастроэнтерологи, занимающиеся проблемой ВЗК, обеспокоены потенциальным неблагоприятным воздействием медикаментозной терапии на течение беременности и здоровье потомства.

Препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК): месалазин, сульфасалазин, олсалазин и балсалазид – относятся к противовоспалительным препаратам первой линии лечения мужчин и женщин с язвенным колитом (ЯК). И хотя Консенсусом ЕССО (англ. European Crohn's Colitis Organisation – Европейская организация по изучению болезни Крона) 2022 г. препараты 5-АСК признаны малоопасными, исследования безопасности их использования во время беременности характеризуются несколько противоречивыми результатами [1, 2]. В ходе крупного метаанализа с включением 7 когортных исследований проанализированы данные 2200 женщин с ВЗК, из которых 642 получали 5-АСК во время беременности. Оказалось, что в группе приема 5-АСК по сравнению с пациентками с ВЗК, не получавшими

медикаментозной терапии во время беременности, число мертворождений увеличилось в 2,38 раза, самопроизвольных аборт – в 1,14 раза, преждевременных родов – в 1,35 раза. Кроме того, шансы возникновения врожденных пороков развития при приеме матерью 5-АСК во время беременности возрастали в 1,16 раза [3]. Не исключено, что это могло быть связано с воздействием дибутилфталата, который ранее входил в состав покрытия препарата Асакол, так как это соединение в исследованиях на животных моделях показало свой неблагоприятный тератогенный эффект [4]. В более позднем исследовании, в которое была включена 551 женщина с ВЗК, принимавшая 5-АСК во время беременности, не выявлено увеличения общего риска врожденных аномалий (отношение шансов 0,82, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,42–1,61) [5].

Накопление данных исследований национальных когорт (регистров), включающих информацию о длительности экспозиции 5-АСК до и во время беременности, исходах и потомстве, необходимо для выработки современного алгоритма планирования и ведения беременности при ВЗК. В этой связи целью настоящего исследования стало изучение течения и исходов беременности у пациенток с ЯК и характера течения заболевания на фоне беременности в зависимости от приверженности предписанной терапии препаратами 5-АСК.



Материал и методы

Проведено неинтервенционное ретроспективное сравнительное многоцентровое исследование, основанное на данных регистров 7 центров ВЗК Российской Федерации. В период с февраля по июнь 2025 г. осуществлен сбор и анализ данных наблюдения за беременными женщинами с ЯК, которые в течение как минимум 3 месяцев перед зачатием принимали препараты 5-АСК перорально или в сочетании с ректальными средствами и у которых был известен исход беременности. Данные наблюдения пациенток были собраны за период с 2020 по 2025 г. по коду Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) K51 из регистров 3 центров ВЗК из Санкт-Петербурга, 1 центра из Москвы, 1 центра из Петрозаводска, 1 центра из Перми и 1 центра из Челябинска путем заполнения таблиц, сведены для анализа в единую базу. Протокол проведения исследования рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета при ООО «АВА-ПЕТЕР» 10.05.2025.

В целях анализа течения и исходов беременности общая выборка была разделена на 2 группы сравнения – пациенток с ЯК, приверженных и не приверженных предписанной терапии препаратами 5-АСК (пероральными или в комбинации с ректальными препаратами). Приверженными считали пациенток, которые как минимум за 3 месяца до зачатия и на протяжении всей беременности полностью соблюдали предписанный режим приема препаратов 5-АСК в стабильной дозе (перорально или в комбинации с ректальными средствами). Группу неприверженных составили пациентки, которые самостоятельно отменили терапию при наступлении беременности. Оценивали такие параметры, как частота обострения ЯК в обеих группах и исходы беременности, а именно: прерывание беременности, преждевременные роды (роды до 37 полных недель беременности), маловесность при рождении (менее 10-го перцентиль для гестационного возраста), низкая оценка по шкале Апгар (6/7 баллов и менее) и наличие серьезных пороков развития младенцев (соответствие коду МКБ-10 из главы Q: врожденные пороки развития, деформации и хромосомные аномалии).

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ проводили с помощью программы OpenEpi v 3.01 (Rollins School of Public Health, США). Категориальные данные представлены в следующем формате: номинальный показатель – в виде абсолютного числа наблюдений, в подгруппах приведена доля признака в процентах. Для оценки статистической значимости разницы результатов между

группами использовали точный тест Фишера. Для пропорции вычисляли 95% ДИ методом Вилсона. Различие результатов между группами считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования

Выборку составили 73 пациентки с ЯК, которые как минимум за 3 месяца перед зачатием принимали препараты 5-АСК и у которых удалось собрать данные о течении и исходе беременности. В таблице 1 представлено распределение

Таблица 1. Клинико-демографические и анамнестические характеристики пациенток с язвенным колитом (n = 73)

Параметр	Число наблюдений, абс. (%)
Возраст:	
до 30 лет	48 (65,8)
30–40 лет	25 (34,2)
41 год и более	0
Курение:	
да	5 (6,9)
нет	62 (84,9)
нет данных	6 (8,2)
Индекс массы тела, кг/м²:	
менее 18,5	5 (6,8)
18,5–24,9	44 (60,3)
25 и более	6 (8,2)
нет данных	18 (24,7)
Число родов:	
первородящая	54 (74,0)
повторнородящая	15 (20,5)
нет данных	4 (5,5)
Терапия 5-АСК:	
сульфасалазин перорально	2 (2,7)
месалазин перорально	41 (56,2)
комбинированный прием 5-АСК перорально + ректально	30 (41,1)
разные препараты в разные периоды беременности	6 (8,2)
Приверженность предписанной терапии 5-АСК:	
продолжение терапии на протяжении всей беременности	60 (82,2)
прекращение терапии в связи с наступившей беременностью	13 (17,8)

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота



включенных в исследование пациенток по возрасту, статусу курения, индексу массы тела, основной терапии. Большинство пациенток с ЯК были молодого возраста (до 40 лет), некурящие (84,9%), имели нормальную массу тела (60,3%). В 74,0% случаев пациентки были беременны первым ребенком. На основании известных данных (информация имеется для 64,3% новорожденных) преобладания по полу ребенка не отмечено.

По приему препаратов 5-АСК пациентки разделились примерно поровну: 56,2% принимали месалазин перорально, 41,1% получали пероральные препараты в комбинации с ректальными формами 5-АСК. Лишь 2,7% пациенток принимали пероральный сульфасалазин, а 8,2% женщин во время беременности перешли с перорального приема на комбинированную терапию.

Течение язвенного колита

Необходимо отметить высокую комплаентность беременных пациенток с ЯК, наблюдаемых в специализированных центрах ВЗК России: 82,2% (n = 60) продолжали предписанную терапию 5-АСК во время всей беременности и лишь 17,8% (n = 13) прервали ее в связи с наступившей беременностью по собственному решению.

Согласно данным, представленным в табл. 2, за время наблюдения в целом зарегистрировано ухудшение течения ЯК в 39,7% случаев (29 из 73 пациенток). При этом отмечена статистически значимая разница частоты обострений ЯК в группе пациенток, прервавших лечение, – 92,3% обострений в сравнении с 28,3% в группе приверженных

лечению пациенток ($p < 0,001$). Большинство пациенток в группе прервавших лечение начали ректальный прием препаратов 5-АСК в связи с обострением ЯК – 76,9% (10 пациенток). В части случаев при обострении ЯК пациенткам потребовалось использование пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) (8,2% от общей когорты; все 6 (10%) пациенток оказались в группе приверженных терапии 5-АСК и ректальных ГКС (5,4% от общей когорты; 3 (5,0%) пациентки были в группе приверженных терапии 5-АСК и 1 (7,7%) – в группе прекративших прием 5-АСК). Статистически значимой разницы между группами по параметру необходимости приема ГКС не установлено.

Течение и исходы беременности

У большинства пациенток (68,5%, n = 50) беременность закончилась родоразрешением в срок. В группе прервавших терапию 5-АСК по сравнению с приверженными терапии 5-АСК статистически значимо чаще отмечены угроза прерывания беременности (38,5% против 13,3%) и прерывание беременности на раннем сроке (15,4% против 0%) (табл. 3). В группе пациенток, прервавших терапию, также наблюдалась тенденция к увеличению частоты преждевременных родов (23,1% по сравнению с 8,3% у пациенток, принимавших 5-АСК на протяжении всей беременности).

Следует также отметить, что суммарно осложненная беременность (угроза прерывания, преждевременные роды и прерывание на раннем сроке) зарегистрирована у 76,9% (95% ДИ 49,7–91,8) пациенток в группе не приверженных

Таблица 2. Течение язвенного колита в период беременности в зависимости от приверженности терапии 5-аминосалициловой кислотой

Характеристика	Пациентки, приверженные терапии 5-АСК (n = 60)		Пациентки, прекратившие прием 5-АСК во время беременности (n = 13)		Значение p^*
	абс.	% [95% ДИ]	абс.	% [95% ДИ]	
Обострение ЯК во время беременности	17	28,3 [18,5–40,8]	12	92,3 [66,7–98,6]	< 0,001
Потребность в дополнительном использовании препаратов 5-АСК ректально	12	20,0 [11,8–31,8]	10	76,9 [49,7–91,8]	< 0,001
Потребность в использовании ГКС во время беременности перорально	6	10,0 [4,3–20,5]	0	0 [0,0–26,6]	0,583
Потребность в использовании ГКС во время беременности ректально	3	5,0 [1,2–14,3]	1	7,7 [0,0–35,2]	0,552
Ремиссия ЯК во время беременности (клиническая, лабораторная)	32	53,3 [40,9–65,4]	1	7,7 [1,4–33,3]	0,004

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота, ДИ – доверительный интервал, ГКС – глюкокортикостероид, ЯК – язвенный колит

* Точный тест Фишера

**Таблица 3.** Характеристика течения и исходов беременности у больных язвенным колитом в зависимости от приверженности терапии 5-аминосалициловой кислотой

Характеристика	Пациентки, приверженные терапии 5-АСК (n = 60)		Пациентки, прекратившие прием 5-АСК во время беременности (n = 13)		Значение p*
	абс.	% [95% ДИ]	абс.	% [95% ДИ]	
Нормальное течение беременности и родов	47	78,3 [66,4–86,9]	3	23,1 [8,2–50,3]	< 0,001
Осложненное течение беременности и родов	13	21,7 [13,1–33,6]	10	76,9 [49,7–91,8]	< 0,001
Преждевременные роды	5	8,3 [3,6–18,1]	3	23,1 [8,2–50,3]	0,146
Угроза прерывания беременности	8	13,3 [6,9–24,2]	5	38,5 [17,7–64,5]	0,047
Прерывание на раннем сроке	0	0 [0,0–7,2]	2	15,4 [3,1–43,5]	0,030

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота, ДИ – доверительный интервал

* Точный тест Фишера

терапии 5-АСК, тогда как в группе комплаентных пациенток – у 21,7% (95% ДИ 13,1–33,6, $p < 0,001$) (см. табл. 3).

Что касается характеристик новорожденных (табл. 4), в группе приверженных терапии 5-АСК у большинства детей были нормальные параметры (90,5%, 95% ДИ 79,7–95,9), что статистически значительно отличалось от группы прекративших терапию 5-АСК. Там нормальные характеристики новорожденных наблюдались в 3 из 7 случаев (42,8%, 95% ДИ 15,8–75,0), а с учетом одного мертворожденного следует сделать поправку на 3 из 6 живорожденных случаев (50%, 95% ДИ 18,8–81,2). Из-за малого количества наблюдений в группе прекративших лечение мы не обнаружили статистически значимых различий между группами, однако наблюдали тенденцию увеличения количества

рожденных маловесных детей с низким баллом по шкале Апгар в группе прервавших лечение. Серьезных пороков развития новорожденных за период наблюдения не выявлено.

Нежелательные явления

Ни в одном случае применения препаратов 5-АСК до зачатия и на протяжении беременности не было зарегистрировано нежелательных явлений у женщин и врожденных пороков развития у новорожденных.

Обсуждение

В нашем исследовании, основанном на данных регистров 7 центров ВЗК России, отмечен относительно высокий уровень увеличения активности ЯК в течение беременности (39,7%), что

Таблица 4. Характеристика новорожденных детей у пациенток с язвенным колитом в зависимости от приверженности терапии 5-аминосалициловой кислотой

Характеристика	Дети в группе приверженных терапии 5-АСК (n = 53)		Дети в группе прекративших прием 5-АСК во время беременности (n = 7)		Значение p*
	абс.	% [95% ДИ]	абс.	% [95% ДИ]	
Нормальные параметры новорожденного	48	90,5 [79,7–95,9]	3	42,8 [15,8–75,0]	0,007
Малый вес при рождении относительно срока гестации	4	7,5 [2,5–18,4]	2	28,6 [7,6–64,8]	0,140
Низкий балл по шкале Апгар	1	1,9 [0,0–10,9]	1	14,3 [0,5–53,4]	0,222
Врожденные пороки / аномалии развития	0	0 [0,0–8,1]	0	0 [0,0–40,4]	1,000
Мертворожденный	0	0 [0,0–8,1]	1	14,3 [0,5–53,4]	0,116

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота, ДИ – доверительный интервал

* Точный тест Фишера



подтверждается данными других исследователей. Так, в ходе наблюдательного исследования ЕССО-EpiCom, в котором приняли участие 209 беременных и 209 небеременных пациенток с ВЗК, показано, что беременные с ЯК подвержены более высокому риску рецидива во время беременности и в послеродовом периоде, чем небеременные с ЯК [6]. В другом наблюдательном исследовании, включавшем беременных с ВЗК, обострения чаще встречались именно при ЯК по сравнению с болезнью Крона (57,1% против 45,8%) [7]. В обзоре J. Giessen и соавт. рассмотрены физиологические изменения, вызванные беременностью, и их потенциальное воздействие на течение ЯК с акцентом на влияние гормонов беременности на барьерную функцию эпителия и иммунный профиль, а также роль микробных изменений и микрохимизма [8]. Известно, что эпителий кишечника экспрессирует рецепторы как к эстрогену, так и к прогестерону, а данные, полученные на животных моделях, свидетельствуют о том, что межклеточная проницаемость снижается во время фазы цикла с преобладанием эстрогена по сравнению с фазой цикла с преобладанием прогестерона [9]. Таким образом, в условиях изменения гормонального профиля женщины во время беременности имеются предпосылки к увеличению проницаемости кишечного барьера. Это в сочетании с фоновым воспалением требует повышенного внимания к проведению поддерживающей терапии ЯК.

В целом можно отметить высокую комплаентность беременных женщин, наблюдаемых в специализированных центрах ВЗК России: предписанную терапию 5-АСК на протяжении всей беременности продолжали 82,2% пациенток. Мы не встретили публикаций, в которых проводился анализ течения беременности и ее исходов у больных ВЗК в группах, стратифицированных по приверженности как лечению препаратами 5-АСК, так и другой терапии. Однако ассоциации между отказом от поддерживающего лечения во время беременности и обострениями ВЗК хорошо известны. В исследовании A. Rottenstreich и соавт. у пациенток с обострением ВЗК по сравнению с пациентками, у которых сохранялась ремиссия в течение всего периода беременности, была выше частота госпитализаций (во время беременности по причине активности ВЗК или угрозы прерывания беременности) (14,7% против 0%; $p = 0,02$) и преждевременных родов (32,4% против 5,7%; $p = 0,006$), а масса тела новорожденных при рождении была ниже (медиана 3039 г против 3300 г, $p = 0,03$) [7].

Сходный анализ исходов беременности у женщин с ЯК, получавших и не получавших 5-АСК, и оценка безопасности применения 5-АСК в лечении пациенток с ЯК на этапах планирования беременности и во время беременности проведены в общенациональном когортном исследовании, основанном на датских реестрах здоровья с 1995 по 2015 г. [10]. В этой работе сравнили частоту неблагоприятных исходов беременности (преждевременные роды, малый вес для гестационного возраста, низкая (менее 7) оценка по шкале Апгар, врожденные пороки, деформации и хромосомные аномалии плода) у пациенток с ЯК, находившихся на терапии 5-АСК, и у пациенток с ЯК, не получавших какой-либо терапии. Были определены 2 исследуемые когорты: экспонированная (2914 детей, подвергшихся внутриутробно воздействию 5-АСК; около 92% женщин принимали месалазин, остальные 8% использовали разные препараты 5-АСК: сульфасалазин, олсалазин, балсалазин) и неэкспонированная (3518 детей, не подвергавшихся воздействию 5-АСК внутриутробно). При оценке исходов в экспонированной группе частота преждевременных родов (7,3%) была такая же, как и в группе детей, не подвергавшихся внутриутробно воздействию 5-АСК (скорректированное отношение шансов 0,83, 95% ДИ 0,63–1,1). При сравнении других исходов оказалось, что врожденные аномалии зафиксированы в 117 случаях в экспонированной группе (2914 детей) и в 153 случаях – в неэкспонированной группе (3518 детей), различия не были значимыми. У матерей, принимавших месалазин, не было установлено повышенного риска рождения детей с врожденными пороками. При применении сульфасалазина скорректированное отношение риска врожденных пороков составило 1,81 (95% ДИ 0,99–3,31). Таким образом, это масштабное исследование не выявило разницы в исходах беременности между группами женщин, принимавших и не принимавших 5-АСК, что доказывает безопасность препарата для плода.

Наши результаты отличаются в этом отношении, так как значимое повышение частоты неблагоприятных исходов беременности зарегистрировано в группе пациенток, отказавшихся от применения 5-АСК. Следует, однако, отметить, что на исходы могли повлиять другие факторы, которые мы не анализировали в настоящем исследовании (например, возраст матери, количество предыдущих родов и течение предыдущих беременностей). Это является ограничением



нашей работы, но исследование продолжается и при наборе большего числа наблюдений эти параметры могут быть оценены.

В нашем исследовании 58,9% пациенток принимали препараты 5-АСК перорально и 41,1% – в комбинации с ректальными формами, при этом 8,2% женщин во время беременности перешли с перорального приема на комбинированную терапию. Препараты 5-АСК в течение многих десятилетий доказали свою эффективность и безопасность в индукции и поддержании ремиссии ЯК. При беременности, с учетом возрастающего влияния половых гормонов на изменение проницаемости кишечного барьера, особенно актуально рассматривать изученные протективные свойства месалазина. V. Khare и соавт. детально исследовали влияние 5-АСК и азатиоприна на молекулярные пути, участвующие в барьерной функции эпителия [11]. Оба соединения снижали межклеточную проницаемость, вызванную медиаторами воспаления, за счет восстановления клеточных якорных комплексов. 5-АСК и азатиоприн индуцировали перестройку и мембранную локализацию соединительных белков и модулированных генов, участвующих в плотных контактах. В отличие от азатиоприна, который проявлял антипролиферативный эффект, 5-АСК способствовала заживлению дефектов эпителия толстой кишки [11].

Используемые в практике препараты 5-АСК имеют разный компонентный состав, особенности метаболизма и форму доставки. Сульфасалазин, который применялся пациентами в нашем исследовании лишь в 2,7% случаев, – пролекарство, состоящее из двух компонентов: 5-АСК и сульфамиридина, связанных между собой через азосвязь. Эффективность сульфасалазина обеспечена 5-АСК, а входящий в состав препарата сульфамиридин обуславливает как доставку 5-АСК в толстую кишку, так и потенциальные побочные эффекты [12]. Сульфасалазин ингибирует транспорт фолиевой кислоты через клеточные мембраны, что может приводить к снижению уровня внутриклеточного фолата и, как следствие, фолиеводефицитной анемии, а во время беременности – к нарушению формирования нервной системы плода. Именно поэтому пациентам, получающим терапию сульфасалазином, рекомендован прием фолиевой кислоты 1 мг в сутки, а для беременных эта доза составляет 2 мг в сутки.

Месалазин, который в нашем исследовании применялся в подавляющем большинстве случаев, представляет собой неконъюгированную (несвязанную) форму 5-АСК. Он не вызывает

побочных эффектов, характерных для сульфамиридина, но быстро всасывается в тощей кишке (20% месалазина достигает подвздошной кишки и толстой кишки). Разработаны специальные формы доставки месалазина в толстую кишку: гранулы месалазина в микрокристаллической целлюлозе с пролонгированным высвобождением, пролонгированная мультиматриксная форма, рН-зависимое эудрагитное покрытие [13]. Все препараты в нашем исследовании хорошо переносились пациентками, а в сочетании с ректальными формами лекарственных средств 5-АСК обеспечивали хороший контроль активности заболевания. Некоторым пациенткам, принимавшим только пероральные формы месалазина в дебюте беременности, со временем потребовалось добавление ректальных суппозиториях. С точки зрения приверженности лечению высокодозные суппозитории (1000 мг в суппозитории) имели хороший профиль приверженности с учетом применения 1 раз в сутки.

Следует отметить, что препараты 5-АСК, содержащие дибутилфталат в компонентном составе, не рекомендованы к использованию во время беременности из-за рисков развития урогенитальных пороков у плода, пороков развития скелета [1]. В нашем исследовании не было случаев назначения препаратов с дибутилфталатом в компонентном составе.

К ограничениям исследования следует отнести непродолжительный период наблюдения за младенцами, что не вполне может отражать наличие аномалий или скрытых пороков развития. Для более достоверных данных необходимо проводить наблюдение в течение как минимум года после рождения.


Заключение

У большинства приверженных предписанному режиму приема препаратов 5-АСК женщин на протяжении беременности сохранялась ремиссия ЯК (у 53,3% по сравнению с 7,7% пациенток, прекративших терапию 5-АСК в связи с наступлением беременности). В нашем исследовании показана ассоциация частоты обострений ЯК с остановкой поддерживающего лечения препаратами 5-АСК во время наступления беременности, что в свою очередь было напрямую связано с менее благоприятным течением и исходами беременности, прежде всего с угрозой ее прерывания и снижением частоты рождения детей с нормальными параметрами.

Препараты 5-АСК – наиболее часто назначаемые, изученные и безопасные лекарственные



средства для достижения и поддержания ремиссии при ЯК. Их применение в прегравидарный период и во время беременности не связано с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности (самопроизвольные аборты, преждевременные роды и низкий вес

новорожденных) и пороков развития у ребенка. Непрерывное лечение, поддерживающее ремиссию ЯК, с большей вероятностью обеспечивает нормальное течение беременности и родов в сравнении с прекращением терапии в период гестации. 

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

И.В. Губонина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; О.Ю. Барышева, Б.А. Выкова, А.И. Долгушина, М.И. Скалинская, О.В. Хлынова – сбор и обработка материалов, анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.С. Алексеенко – анализ и интерпретация

результатов исследования; А.А. Гамзаева, С.Р. Рамазанова, В.К. Сидорова – сбор и обработка материалов, написание текста; Н.Л. Лозовская – сбор и обработка материалов, анализ и интерпретация результатов исследования. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Выражаем благодарность д-ру мед. наук, профессору Елене Александровне Белоусовой за помощь при создании концепции исследования и консультации при работе над рукописью, врачу-исследователю Надежде Сергеевне Фоминых за помощь в статистической обработке данных.

Список литературы / References

- Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, Ardizzone S, Campmans-Kuijpers M, Dragoni G, Ferrante M, Fiorino G, Flanagan E, Gomes CF, Hart A, Hedin CR, Juillerat P, Mulders A, Myreliid P, O'Toole A, Rivière P, Scharl M, Selinger CP, Sonnenberg E, Toruner M, Wieringa J, Van der Woude CJ. European Crohn's and Colitis Guidelines on sexuality, fertility, pregnancy, and lactation. *J Crohns Colitis*. 2023;17(1):1–27. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac115.
- Mahadevan U, Seow CH, Barnes EL, Chaparro M, Flanagan E, Friedman S, Julsgaard M, Kane S, Ng S, Torres J, Watermeyer G, Yamamoto-Furusho J, Robinson C, Fisher S, Anderson P, Geary R, Ďuricová D, Dubinsky M, Long M; Global Consensus Group for Pregnancy and IBD. Global Consensus Statement on the management of pregnancy in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2026;121(1):31–79. doi: 10.14309/ajg.0000000000003651.
- Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2008;25(2):271–275. doi: 10.1016/j.reprotox.2007.11.010.
- Wine RN, Li LH, Barnes LH, Gulati DK, Chapin RE. Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect*. 1997;105(1):102–107. doi: 10.1289/ehp.97105102.
- Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, Card T. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. *Gastroenterology*. 2014;146(1):76–84. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.061.
- Pedersen N, Bortoli A, Ďuricová D, D Inca R, Panelli MR, Gisbert JP, Zoli G, López-Sanromán A, Castiglione F, Riegler G, Annesse V, Gionchetti P, Prada A, Pont ED, Timmer A, Felley C, Shuhaibar M, Tsianos EV, Dejaco C, Baert FJ, Jess T, Lebech M, Hommes DW, Munkholm P; European Crohn-Colitis Organisation-ECCO-Study Group of Epidemiology Committee-EpiCom. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: A prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(5):501–512. doi: 10.1111/apt.12412.
- Rottenstreich A, Fridman Lev S, Rotem R, Mishael T, Grisaru Granovsky S, Koslowsky B, Goldin E, Bar-Gil Shitrit A. Disease flare at prior pregnancy and disease activity at conception are important determinants of disease relapse at subsequent pregnancy in women with inflammatory bowel diseases. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(6):1449–1454. doi: 10.1007/s00404-020-05557-8.
- Van der Giessen J, Huang VW, van der Woude CJ, Fuhler GM. Modulatory effects of pregnancy on inflammatory bowel disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(3):e00009. doi: 10.14309/ctg.0000000000000009.
- Braniste V, Leveque M, Buisson-Brenac C, Bueno L, Fioramonti J, Houdeau E. Oestradiol decreases colonic permeability through oestrogen receptor beta-mediated up-regulation of occludin and junctional adhesion molecule-A in epithelial cells. *J Physiol*. 2009;587(Pt 13):3317–3328. doi: 10.1113/jphysiol.2009.169300.
- Nørgård BM, Friedman S, Kjeldsen J, Nielsen J. The safety of paternal and maternal use of 5-aminosalicylic acid during conception and pregnancy: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(9):1349–1360. doi: 10.1111/apt.17189
- Khare V, Krnjic A, Frick A, Gmainer C, Asboth M, Jimenez K, Lang M, Baumgartner M, Evstatiev R, Gasche C. Mesalamine and azathioprine modulate junctional complexes and restore epithelial barrier function in intestinal inflammation. *Sci Rep*. 2019;9(1):2842. doi: 10.1038/s41598-019-39401-0.
- Allgayer H. Sulfasalazine and 5-ASA compounds. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992;21(3):643–658.
- Park B, Han G, Jin DY, Gil KC, Shin D, Lee J, Park JY, Jang H, Park D, Lee S, Kim K, Yang Y, Kim Y, Kim JS, Kim SH, Shim MK. Mucoadhesive mesalamine prodrug nanoassemblies to target intestinal macrophages for the treatment of inflammatory bowel disease. *ACS Nano*. 2024;18(25):16297–16311. doi: 10.1021/acsnano.4c05544.



Safety of 5-aminosalicylic acid therapy in the preconception period and during pregnancy in patients with ulcerative colitis: A multi-center, retrospective, registry-based observational study

I.V. Gubonina¹ • O.Yu. Barysheva² • B.A. Vykova³ • A.I. Dolgushina⁴ • M.I. Skalinskaya⁵ • O.V. Khlynova⁶ • E.S. Alekseenko¹ • A.A. Gamzaeva¹ • N.L. Lozovskaya¹ • S.R. Ramazanova¹ • V.K. Sidorova¹

Background: 5-Aminosalicylates (5-ASA) are first-line therapy for patients with ulcerative colitis (UC). Although the 2022 ECCO Consensus considers 5-ASA to be low-risk, data on their use during pregnancy remain conflicting.

Aim: To investigate the course and outcomes of pregnancy in women with UC, as well as the disease activity during gestation, according to adherence to prescribed 5-ASA therapy.

Methods: Data from the registries of seven inflammatory bowel disease centers in Russia were analyzed. The analysis included women with UC (International Classification of Diseases, 10th edition code K51) who received 5-ASA therapy alone and for whom medical records contained information on pregnancy course and outcome. Disease and pregnancy courses were compared between two groups: those adherent and those non adherent to prescribed 5-ASA therapy. Adherence was defined as starting 5-ASA at least 3 months before conception and continuing a stable dose admission throughout pregnancy; non adherence was defined as self-discontinuation of therapy upon becoming pregnant.

Results: The study included 73 women with UC (48 aged < 30 years, 25 aged 30–40 years). Of these, 58.9% received oral 5-ASA only (41 women mesalazine, 2 sulfasalazine), and 41.1% (n = 30) received combination therapy with rectal 5-ASA. In 8.2% (n = 6) of cases, patients switched from oral to combination therapy during pregnancy. The majority (82.2%, n = 60) continued prescribed 5-ASA therapy throughout pregnancy, while 17.8% (n = 13) discontinued it on their own upon becoming pregnant. The overall rate of UC relapse during pregnancy was 39.7% (29/73). UC recurrence was more frequent in the discontinuation group than in the fully adherent group: 92.3% (12/13) and 28.3%

(17/60) respectively (p < 0.001). Threatened miscarriage was also higher in the discontinuation group: 38.5% (5/13) and 13.3% (8/60) (p = 0.047) respectively. The composite rate of pregnancy complications (threatened miscarriage, preterm birth, early pregnancy termination) was 76.9% (10/13; 95% confidence interval [CI] 49.7–91.8) in non adherent patients vs. 21.7% (13/60; 95% CI 13.1–33.6) in adherent patients (p < 0.001). Newborns in the maintenance 5-ASA therapy group more frequently had normal birth weight and Apgar scores (90.5%, n = 48) compared to those born to mothers who discontinued 5-ASA (42.8%, n = 3) (p = 0.007). No adverse events in women or congenital malformations in newborns were registered during 5-ASA treatment before conception and throughout pregnancy.

Conclusion: Adherence to maintenance 5-ASA therapy in women with UC is associated with a more favorable pregnancy course and outcomes compared to discontinuation of therapy upon conception.

Key words: ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, 5-aminosalicylic acid, pregnancy outcome, premature birth, threatened miscarriage

For citation: Gubonina IV, Barysheva OYu, Vykova BA, Dolgushina AI, Skalinskaya MI, Khlynova OV, Alekseenko ES, Gamzaeva AA, Lozovskaya NL, Ramazanova SR, Sidorova VK. Safety of 5-aminosalicylic acid therapy in the preconception period and during pregnancy in patients with ulcerative colitis: A multi-center, retrospective, registry-based observational study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2025;53(6):306–314. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-026.

Received October 27, 2025; revised December 12, 2025; accepted for publication December 29, 2025.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

I.V. Gubonina, the study concept and design, data collection and management, data analysis, statistical analysis, text writing, approval of the final version of the manuscript; O.Yu. Barysheva, B.A. Vykova, A.I. Dolgushina, M.I. Skalinskaya, O.V. Khlynova, data collection and management, analysis and interpretation of the results, text editing, approval of the final version of the manuscript; E.S. Alekseenko, analysis and interpretation of the results; A.A. Gamzaeva, S.R. Ramazanova, V.K. Sidorova, data collection and management, text writing; N.L. Lozovskaya, data collection and management, analysis and interpretation of the results. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge Professor Elena A. Belousova, MD, PhD, for her assistance in developing the study concept and consulting on the manuscript, and Nadezhda S. Fominykh, Clinical Research Coordinator, for her help with the statistical analysis.

Irina V. Gubonina – MD, PhD, Associate Professor, Gastroenterologist, Chief Specialist, Head of the Center of Inflammatory Bowel Diseases¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767> ✉ 55a Liteyny prospect, St. Petersburg, 191014, Russian Federation. E-mail: giv70@bk.ru

Olga Yu. Barysheva – MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Chair of Hospital Therapy, A.P. Zilber Medical Institute²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2133-4849>. E-mail: hospstherapy@mail.ru

Bella A. Vykova – MD, PhD, Head of the Gastroenterology Department³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1697-4670>. E-mail: nanaeva1987@mail.ru

Anastasia I. Dolgushina – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Hospital Therapy⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>. E-mail: dolgushinaai@yandex.ru

Maria I. Skalinskaya – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Diabetics named after S.M. Ryss⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0769-8176>. E-mail: mskalinskaya@yahoo.com

Olga V. Khlynova – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Head of the Chair of Hospital Therapy and Cardiology⁶; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>. E-mail: olgakhlynova@mail.ru

Ekaterina S. Alekseenko – MD, Gastroenterologist, Center of Inflammatory Bowel Diseases¹. E-mail: alekseenko444@icloud.com

Aynura A. Gamzaeva – MD, Gastroenterologist, Center of Inflammatory Bowel Diseases¹. E-mail: gamzaeva.ainura@yandex.ru

Natalia L. Lozovskaya – MD, Gastroenterologist, Center of Inflammatory Bowel Diseases¹. E-mail: lozovskaya-nl@avaclinic.ru

Silviya R. Ramazanova – MD, Gastroenterologist, Center of Inflammatory Bowel Diseases¹. E-mail: ramazanova.silvia@yandex.ru

Valeriya K. Sidorova – MD, Gastroenterologist, Center of Inflammatory Bowel Diseases¹. E-mail: cvk2015kv@gmail.com

¹ Multidisciplinary Clinic “Scandinavia”, LLC “AVA-PETER”; 55a Liteyny prospect, St. Petersburg, 191014, Russian Federation

² Petrozavodsk State University; 33 Lenina prospect, Petrozavodsk, 185910, Russian Federation

³ National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh; 2 Salyama Adilya ul., Moscow, 123423, Russian Federation

⁴ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner; 26 Petropavlovskaya ul., Perm, 614000, Russian Federation

⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya ul., St. Petersburg, 191015, Russian Federation

⁶ South Ural State Medical University; 64 Vorovskogo ul., Chelyabinsk, 454141, Russian Federation