



*ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет Министерства
здравоохранения Российской Федерации*

Отдаленные эффекты терапии ревматических заболеваний.

Костик М.М.

г. Нижний Новгород

28.05.2020

План

1. Проблемы полового созревания пациентов с РЗ.
2. Репродуктивный потенциал
3. «Половое здоровье»
4. Исходы беременностей у пациентов с ЮИА
5. Перинатальные особенности

Факторы риска задержки роста и пубертата у пациентов с ЮИА

- ИМТ и Zscore (рост) ниже у пациентов с ЮИА по сравнению с контролем
- Наиболее выражены изменения у детей с Tanner II
- Доля детей с задержкой пубертата выше среди пациентов с ЮИА
- 6 месячный курс ГКС терапии уже приводит к задержке линейного роста и пубертата

Рост и половое созревание у пациентов с ЮДМ.

- Выявлено существенное снижение роста
- Максимальный ИМТ был через 6 мес и сохранялся выше нормы еще не менее 2ух лет
- Девочки с продолжительностью заболевания более 12 месяцев имели самые низкие значения роста и не восстанавливались до нормы в течение 2 лет
- Задержка роста у 21% девочек и 15% мальчиков
- Задержка пубертата у 36,4% девочек и 35,5% мальчиков с ЮДМ
- Наиболее выраженная задержка линейного роста была у детей с начавшимся пубертатом
- Группа высокого риска по задержке линейного роста и пубертата, те, кто заболел в период полового созревания.

Рост и половое созревание пациентов с СКВ.

- Дети с СКВ имели выраженную задержку линейного роста: мальчики > девочки (!!!)
- Динамика ИМТ полностью соответствовала ЮДМ
- Девочки с дебютом до 12 лет практически не имели ростового скачка
- Задержка линейного роста 14,7% девочек и 24,5% мальчики, снижение ежегодной скорости линейного роста у 20,7% девочек и 45,5% мальчиков
- Задержка пубертата у 15,3% девочек и 24% мальчиков задержка/отсутствие месячных у 21,9%. Умеренная задержка пубертата у 36,1% девочек и 44% мальчиков. Основными факторами риска задержки роста были: предыдущая задержка роста, возраст начала СКВ $\leq 13,4$ лет и кумулятивная доза ГКС > 426 мг/кг.
- Группа высокого риска дети, заболевшие в начавшемся пубертате или во время пубертата, получавшие > 400 mg/kg ГКС.

НПВС – возможная причина синдром персистенции доминантного фолликула (СПДФ) у девушек с ЮИА

- СПДФ – одна из частых причин бесплодия
- 23 девушки с ЮИА (8 НПВС и 15 без НПВС) и 11 здоровых
- УЗИ малого таза в течение 1 менструального цикла
- 25% девочек получавших НПВС имели СПДФ
- Различий в активности артрита, гормональном фоне между всеми тремя группами не выявлено

ЦОГ2 ингибиторы – возможная причина синдром персистенции доминантного фолликула (СПДФ) у женщин с воспалительными артропатиями

- 14 женщин с РЗ, 29 с невоспалительным болевым синдромом, 449 здоровых.
- СПДФ у 35% получавших ЦОГ2 ингибиторы и 3,4 у здоровых ($p < 0,001$)
- 75% случаев связано с эториоксибом и 15% с диклофенаком, ибупрофен не вызывал случаев СПДФ
- СПДФ у 46.2% с неактивным заболеванием и 15% с активной формой болезни ($p = 0.023$)
- Эториоксиб вызывал 94% случаев СПДФ у пациенток с НЗ и 28,6% с активным заболеванием ($p = 0,003$)
- Циклооксигеназа-2 ответственна за созревание фолликула

У молодых женщин с ЮИА снижен овариальный резерв

- 28 молодых женщин с ЮИА и 28 здоровых
- Пациентки с ЮИА имели более старший возраст менархе [13(8-16) vs. 12(8-14) г., $p=0.029$, снижение уровня АМГ, повышение ЛГ, Эстрадиола.
- Число антральных фолликулов и уровни антител ХГЧ были одинаковы
- Корреляции с активностью артрита, кумулятивными дозами МТТ и ГКС не было выявлено
- Исследование указывает на наличие сниженного функционального резерва яичников, не связанного с системой гипоталамус-гипофиз-гонады

Метотрексат может снижать овариальный резерв у выросших пациенток с ювенильной СКВ.

57 пациенток с СКВ с дебютом в детском возрасте и 21 здоровая женщина
У пациенток с СКВ снижены уровни АМГ ($p=0,037$) и числа антральных фолликулов ($p<0,001$)

Антитела к ХГЧ выявлены у 16% пациенток с СКВ и 0% в норме
Уровень антител к ХГЧ не коррелировал с активностью СКВ и репродуктивным статусом пациенток

Пациентки с СКВ, получавшие циклофосфамид имели:

- Более высокий уровень ФСГ (8.8 vs. 5.7 vs. 5.6 IU/L, $p = 0.032$)
- Низкий уровень АМГ (0.4 vs. 1.5 vs. 1.5 ng/mL, $p = 0.004$)
- Меньшее число антральных фолликулов (4.0 vs. 6.5 vs. 16 IU/L, $p = 0.001$)

У пациенток с СКВ, получавших терапию МТТ выявлена негативная корреляция между куммулятивной дозой МТТ и уровнями АМГ ($p = 0.027$, $r = -0.507$).

Регулярная менструальная функция не исключает снижение овариального резерва у пациенток с СКВ.

- 27 пациенток с СКВ и 27 здоровых женщин сопоставимого возраста (18-40)
- Нормальная менструальная функция
- Число антральных фолликулов у пациенток с СКВ снижено: 7 (5-11) vs 11 (7-12), $p = 0.029$
- Число антральных фолликулов коррелировало с индексом повреждения (organ damage index), $p = 0.046$, кумулятивной дозой циклофосфамида ($p = 0.028$), тогда как АМГ отрицательно коррелировал с максимальной дозой ГКС ($p = 0.003$).

Режимы терапии ЦФ и риски снижения овариального резерва у пациенток с СКВ

EuroLupus-протокол был разработан для уменьшения гонадотоксического эффекта ЦФ. Используется у пациентов 15 лет и старше, 6 введения по 500 мг каждые 2 недели (итого 3000мг), затем азатиоприн.

Стандартный протокол 1000 мг каждый месяц в течение 6 месяцев (6000 мг).

155 женщин с СКВ: 30 получали терапию EuroLupus-протокол, 24 получали высокие дозы циклофосфана, 101 не получала ЦФ.

Уровень АМГ был одинаков у пациенток, получавших ЦФ в режиме EuroLupus и не получавших ЦФ вообще.

Пациентки, получавшие высокие дозы ЦФ (> 6000 мг) имели значительно более низкие уровни АМГ, по сравнению с двумя предыдущими группами ($p = 0.047$).

Не выявлено снижение уровня АМГ до и после курса ЦФ в режиме EuroLupus.

Алкилирующие соединения и овариальный резерв

- 105 молодых женщин, получавших алкилирующие вещества (АВ) по поводу рака и 20 контрольная группа
- Пациентки, получавшие АВ имели сниженные размеры яичника ($p=0,0004$) и низкий уровень АМГ ($p=0,003$)
- Пациентки, получавшие высокие дозы АВ, имели меньший размер яичника ($p=0,01$), уровень АМГ ($p=0,002$) и число антральных фолликулов ($p<0,0001$), по сравнению с теми, кто получал стандартные дозы АВ.
- Пациентки, пережившие лимфому Ходжкина имели меньший овариальный резерв по сравнению с пережившими лейкемию, саркому и другие опухоли.

Влияние противоревматических препаратов на фертильность и исходы беременности

Препарат	Фертильность	Мутагенез	Тератогенез	Течение беременности	Рекомендации
МТТ	у М-обратимо (3 м); у Ж-снижение ОР	+	+	23% выкидыши	Отмена до зачатия > 3 мес у М и Ж
МФ	- (животные)	+	+	Проникает чз плаценту, гематологические нарушения у НВ	Отмена/смена на другой препарат до зачатия
ЛФ	-	-	+	Нет данных	Отмывка, отмена > 3,5 мес до зачатия, банкирование спермы до начала терапии ЛФ
ЦФ	+	+	+	Запрещен во время беременности и ГВ	Отмена не менее чем за 1 цикл до зачатия
ИФН Оа	-	-	-	-	Можно не отменять (нельзя живые вакцины)

Препарат	Фертильность	Мутагенез	Тератогенез	Течение беременности	Рекомендации
ССЗ	Нарушения сперматогенеза (обратимые), 60% муж. бесплодия	+	+	Нарушение внутриутробного развития	Фолаты во время беременности
АЗА	+/-	+	+	Преждевременные роды	Разрешено ГВ. Банкирование спермы. Отмена за 3 мес до зачатия (М+Ж)
ГХР	-	-	-	-	-
ЦсА	-	-	-	Инфекции, недоношенные	Возможно при беременности и ГВ
ТЦЗ	-	-	+	- (мало данных)	Отменить за 3 мес до время беременности,
РТХ	-	-	-	Недоношенные, гематологич.наруш., инфекц.	Отмена за 12 мес до зачатия
АБА	-	-	-	-	Отмена во время беременности
аИЛ1	-	-	-	Инфекции, живые вакцины у НВ (3 трим)	Возможно применение

Особенности молодых взрослых с ревматическими заболеваниями детского возраста

1. Подростки и молодые взрослые с детскими формами РЗ имеют аналогичные параметры сексуального здоровья своим сверстникам.
2. Большинство подростков начинают активную половую жизнь до передачи во взрослую сеть.
3. Беременности у женщин с РЗ сопряжены с рисками для матери и плода.
4. Высокий процент выкидышей, маточных кровотечений, инфекций тазовых органов
5. Опасны незапланированные беременности, поскольку могут приводить к обострению РЗ и тератогенным эффектам ЛП.
6. Необходимость надежной двойной контрацепции, не только для планирования беременности, но и предотвращения ИППП.
7. Женщины с РЗ высоко восприимчивы к папилломавирусу человека и имеют более высокие риски развития рака шейки матки
8. Показано, что у пациенток с РЗ вакцинация против ВПЧ высокоэффективна и безопасна, в т.ч. с точки зрения возможного обострения РЗ

Контрацепция у подростков с ЮИА

- Высокий процент начала половой жизни до перехода во взрослую клинику
- Необходимость в т.ч. использования презерватива для профилактики ИППП, особенно ВПЧ
- Необходима вакцинация против ВПЧ
- Обычно назначают ОК 1ого или 2ого поколения, содержащие левоноргестрел или 30 мкг этинилэстрадиола

ВПЧ у пациентов с РЗ

- У женщин с СКВ (n=20282) применение иммуноподавляющих препаратов повышало риск ДШМ высокой степени/РШМ в 1,4 раза по сравнению с получавшими терапию HCQ.¹
- Среди пациенток с СКВ или РА (США) риск ДШМ/РШМ в 1,5 раза выше чем среди здоровых.²
- Среди женщин, не получавших терапию ГИБП риск ДШМ низкой или высокой степени составил 40-50% по сравнению с популяционной.³
- Женщин с РА (n=9629), получающие терапию иФНОа имели 1,4 X риск ДШМ и 2X риск РШМ.⁴

1. Klumb EM, et al. *J Clin Rheumatol*. 2010 Jun; 16(4):153-7; 2. Wadström H, et al. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul; 75(7):1272-8; 3. Feldman CH, et al. *Lupus*. 2017 Jun; 26(7):682-689. 4. Wadström H, et al. *Ann Rheum Dis* 2015;74(Suppl 2):441.

Статус взрослых пациентов с ЮИА

- 246 взрослых пациентов с ЮИА (ср.возраст 28,3 г.)
- Устойчивые семейные отношения 42,8% пациентов (их сиблинги 55,3%)
- 27,5% имели своих детей
- 23% беременностей заканчивались выкидышами
- Среди пациенток с родоразрешением при помощи КС 78,9% имели патологию ТБС или задержку роста
- 50,7% пациентов считают, что ЮИА существенно повлиял на их облик/внешний вид, но на устойчивые семейные связи это повлияло у 28% пациентов
- Большинство пациентов имело начало половой жизни до передачи во взрослую сеть
- 58% сообщили о сексуальных проблемах, связанных с ЮИА, в том числе психологических (!!!) у подростков.

Исходы беременности у взрослых с ЮИА

- 152 беременности у 98 женщин с ЮИА и 39 беременностей от мужчин с ЮИА.
- 61% имели ПА вариант ЮИА
- Средний возраст наступления беременности составил $24,1 \pm 4,5$ г.
- Продолжительность ЮИА к моменту зачатия $13,8 \pm 5,9$ лет.
- Длительность приема БМПП составила $9,5 \pm 5,6$ лет, 90% имели опыт ГИБП, 50% этанерцепт
- Не выявлено различий в исходах беременностей у пациентов, получавших и не получавших БМПП
- Доля спонтанных выкидышей (13,1%) и пороков развития (3,6%) соответствовала популяционным данным
- Среди пациентов с ЮИА были выше: частота преждевременных родов (12,3%) и родоразрешение при помощи КС (37,7%), что выше среднепопуляционных.
- Активность ЮИА оставалась примерно одинаковой (сJADAS10) и составила 5,3, 7,1 и 5,6 в каждом триместре беременности

Факторы риска рождения недоношенных детей у женщин с РА и ЮИА.

- Включено 657 женщин с РА, 170 женщин с ЮИА и 564 женщин (контроль) со сроком беременности менее 19 недель.
- Риск рождения недоношенных детей составили для РА RR 2,09 [95% ДИ 1,50-2,91] и для ЮИА RR 1,81 [95% ДИ 1,14-2,89], по сравнению со здоровыми.
- Активный РА до зачатия (ARR 1,58 [95% ДИ 1,10-2,27]) и во время беременности (ARR 1,52 [95% ДИ 1,06-2,18]) были ассоциированы с преждевременными родами.
- Применение ГКС на любом сроке повышало риски преждевременных родов в 2-5 раз по сравнению с группой контроля, не зависимо от активности ЮИА.

Исходы беременностей у пациентов с РА и СКВ

- Повышенные риски выкидышей
- Повышенные риски рождения недоношенных детей
- Повышенные риски рождения маловесных к сроку гестации детей
- Повышенные риски КС
- Повышенные риски эклампсии
- Основные факторы риска: активность заболевания

Питание беременной и кормящей матери и риски ЮИА

- 15,740 детей из Швеции, за которыми наблюдали в течение 16 лет
- Исследовали пуповинную кровь на тяжелые металлы, изучался характер питания беременной и кормящей матери
- В течение 16 лет 42 ребенка развили ЮИА
- Сравнивали с 40 здоровыми сопоставимого пола и возраста
- Употребление матерью рыбы более одного раза в неделю (aOR 4,5 (1,95-10,4); $p < 0,001$ и во время 1го года жизни ребенка повышало риски ЮИА (aOR 5,1 (2,1-12,4) $p < 0,001$) и риски позитивности по АНФ (aOR 2,2 (1,4-3,6); $p = 0,002$ и $p < 0,001$).
- Концентрации Al, Cd, Hg и Li в пуповинной крови были выше, чем в контроле.
- У АНФ-позитивных пациентов были более высокие концентрации Al ($p < 0,001$), Cd ($p = 0,003$), и Li ($p < 0,001$) в пуповинной крови и в контроле. Частота употребления рыбы матерью коррелировала с уровнями Cd ($p = 0,003$), Li ($p = 0,015$) и Hg ($p = 0,011$).

Лечение бесплодия повышает риск развития ЮИА у детей.

- 1084184 новорожденных с 01.01.1996 по 31.12.2012 гг. в Дании, из них 174702 ребенок от женщин с бесплодием, 89931 ребенок от матерей получавших лечение по поводу бесплодия
- ЮИА был диагностирован у 2237 детей
- Риск ЮИА у детей от женщин с бесплодием HR 1.18, 95% CI 1.05-1.32)
- BPT (HR 1.05; 95% CI 0.83-1.33)
- IVF (HR 1.01; 95% CI 0.73-1.38)
- ICSI (HR 0.98; 95% CI 0.64-1.50)
- прием любой терапии по поводу бесплодия (HR 1.10; 95% CI 0.94-1.28)

Спасибо за внимание!!!