

# БЕРЕМЕННОСТЬ У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

*Хабаровск*

*29 сентября 2018*

*Е.В. Захарова*



# Что мы знаем и чего не знаем о заболеваниях почек у женщин

## Размышления по поводу Всемирного Дня Почки и Международного Женского Дня

Гендерные различия в доступе к медицинской помощи и недостаток данных для оценки степени этих различий

Частота специфических аутоиммунных заболеваний (СКВ, РА, СС) у женщин выше. Беременность представляет особую проблему и сопровождается повышенным риском ОПП, ХБП и обострения АИ заболеваний

Меньше женщин, чем мужчин на диализе; меньше АВФ у женщин, чем у мужчин на диализе; причины недостаточно изучены

Женщины с меньшей вероятностью станут реципиентами почечного трансплантата (от живого или трупного донора); женщины с большей вероятностью станут живыми донорами почки



Доступ к медицинской помощи



Хроническая болезнь почек (ХБП)



Хронический диализ



Трансплантация почки

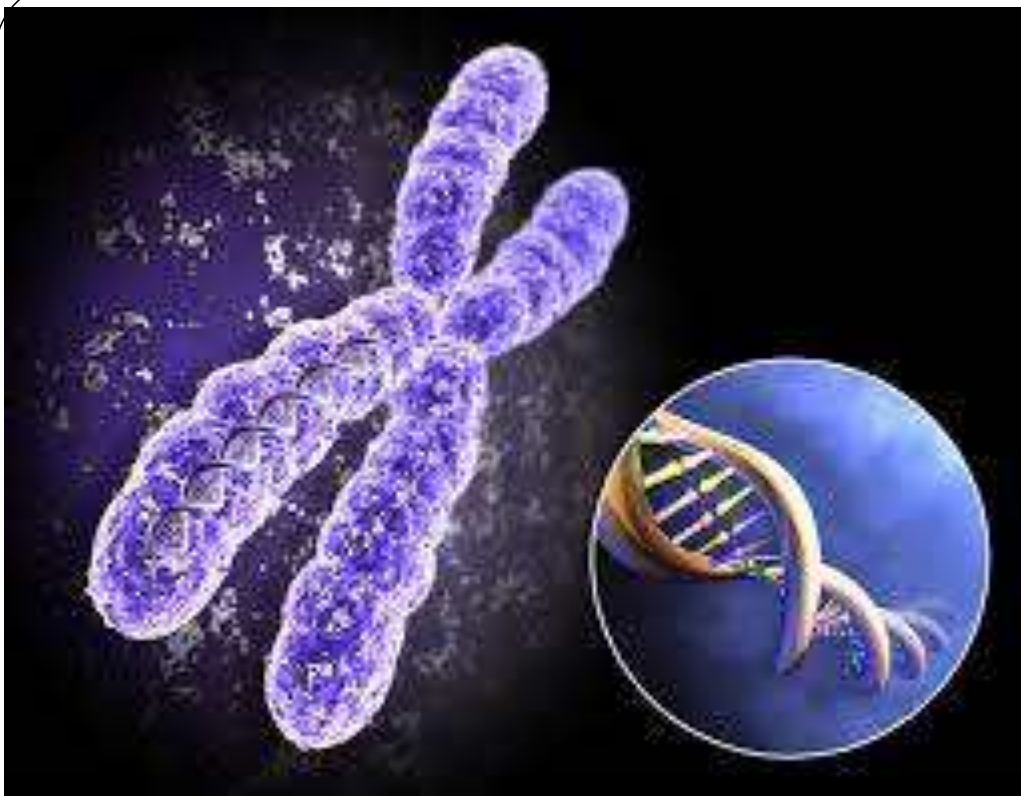


- ❑ Иммунная система у женщин более активна, чем у мужчин
- ❑ Многие факторы остаются не выясненными, экспрессия тех или иных генов – эпигенетика
- ❑ Новая область представлений – микрогендеромика, у мужчин и женщин различается микробиота, связь которой с аутоиммунными заболеваниями установлена
- ❑ Чаще встречаются у женщин:
  - Системная красная волчанка
  - Ревматоидный артрит
  - Аутоиммунный тиреоидит
  - Рассеянный склероз
  - Болезнь Грейвса
  - Сахарный диабет 1 типа
  - а также инфекционные и онкологические заболевания

Что мы знаем и чего не знаем о заболеваниях почек у женщин  
**Размышления по поводу Всемирного Дня Почки и Международного Женского Дня**

**Половые различия заболеваемости и тяжести течения некоторых аутоиммунных заболеваний**

		СКВ	РА	СС
<b>Пик заболеваемости</b>		Репродуктивный возраст	Перименопауза	После 50-60 лет
<b>Соотношение женщин/мужчин</b>		Пиковое 15:1	Пиковое 4:1	Пиковое 14:1
		Общее 9:1	После 60 лет 1:1	Общее 3:1
<b>Влияние эстрогенов</b>	Высокий уровень	Негативное	Положительное	Не установлено
	Низкий уровень	Не установлено	Негативное	Негативное



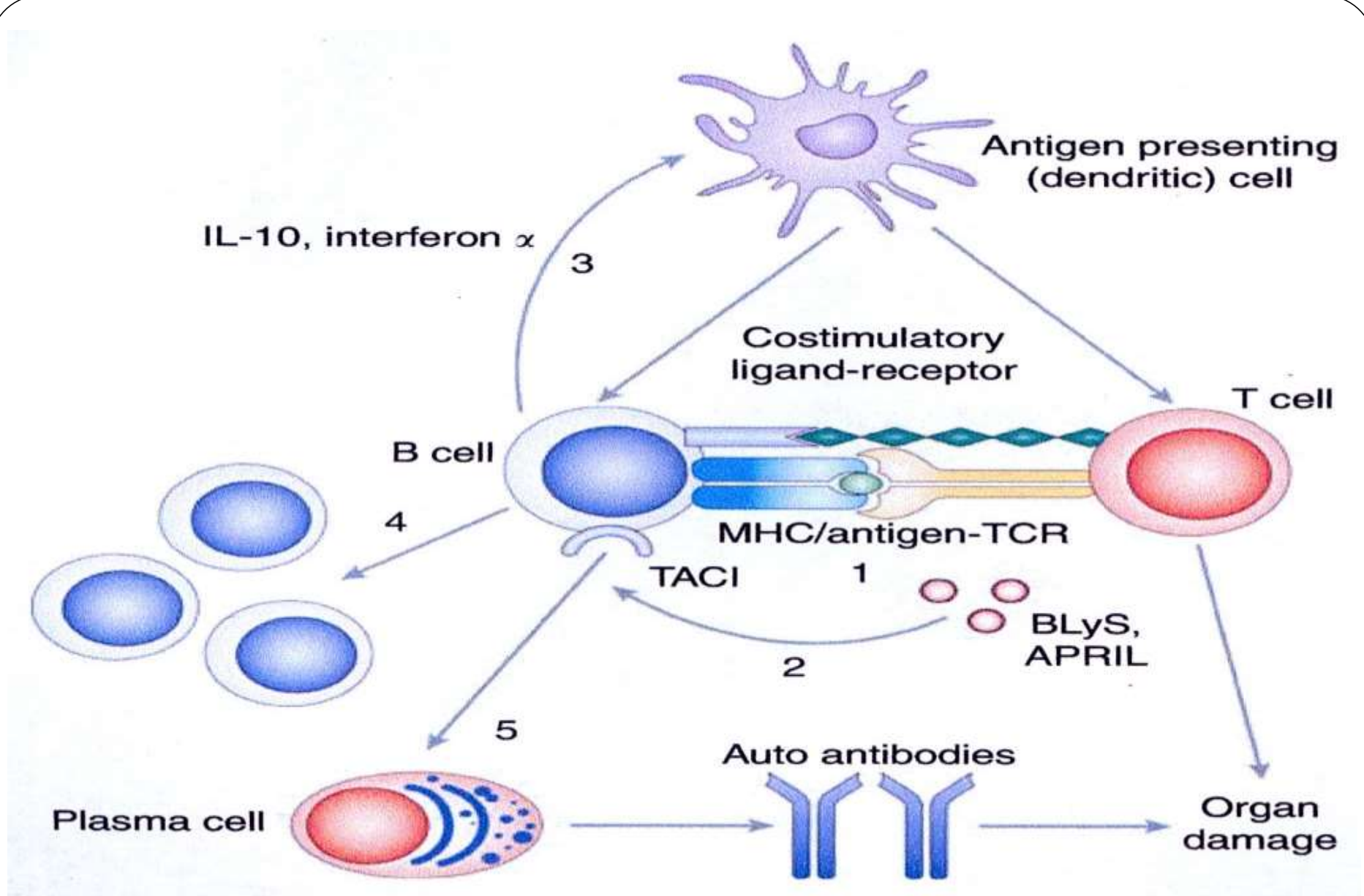
Трисомия по X-хромосоме (синдром Тернера) ассоциирована с аутоиммунными проявлениями  
X-моносомия ассоциирована с развитием склеродермии и аутоиммунного тиреоидита

- Одним из объяснений биологической предрасположенности женщин к СКВ является количество X-хромосом и генетические варианты X-хромосом. Известно множество «волчаночных» генов, участвующих в патогенезе СКВ, часть из них локализуется на X-хромосоме

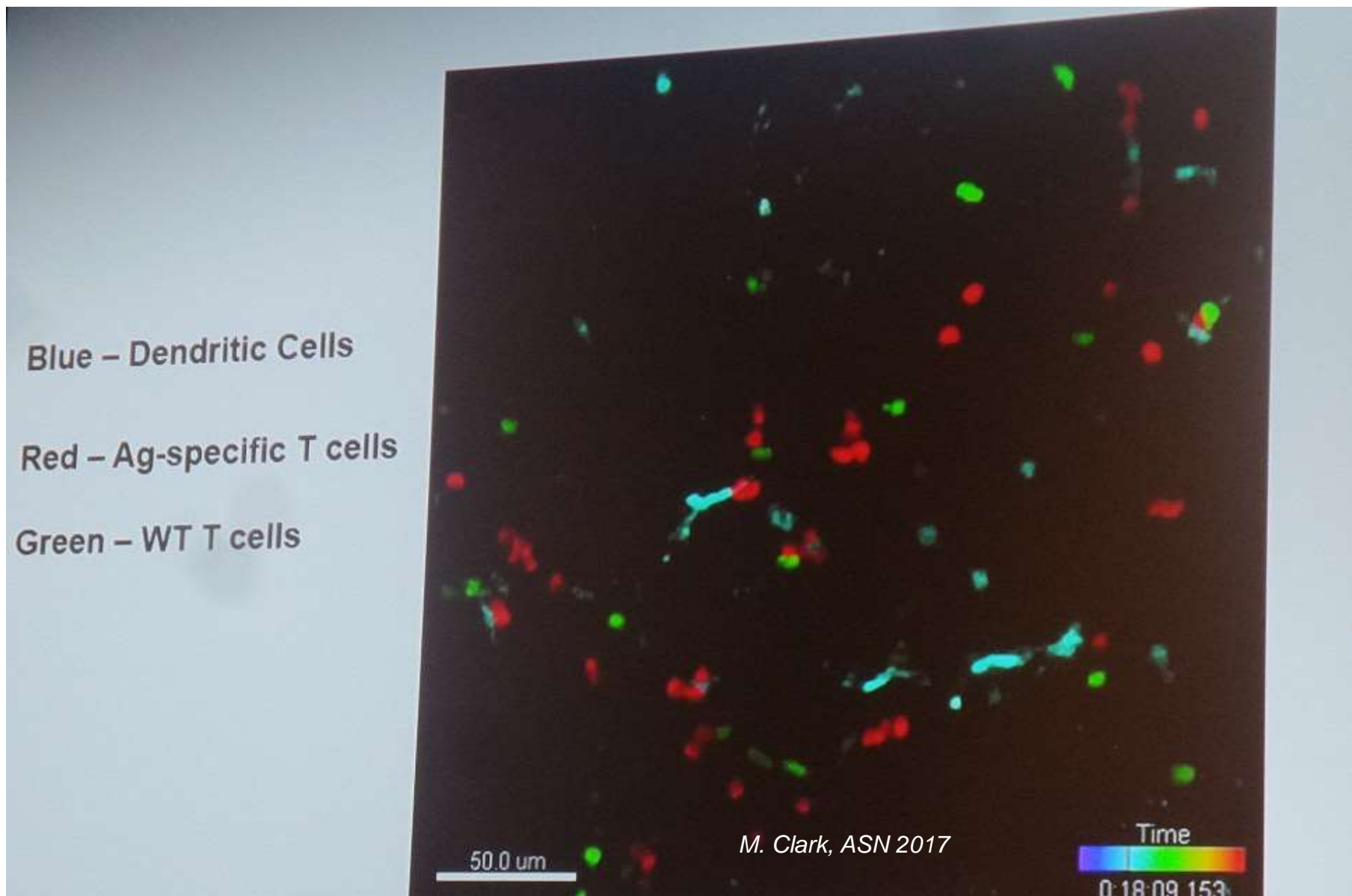
*Petri M. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002*

*Scofield RH et al. Arthritis Rheum 2008*

*Weckerle CE and Niewold TB. Clin Rev Allergy Immunol 2011*



# Взаимодействие между дендритными клетками и Т-лимфоцитами in vivo

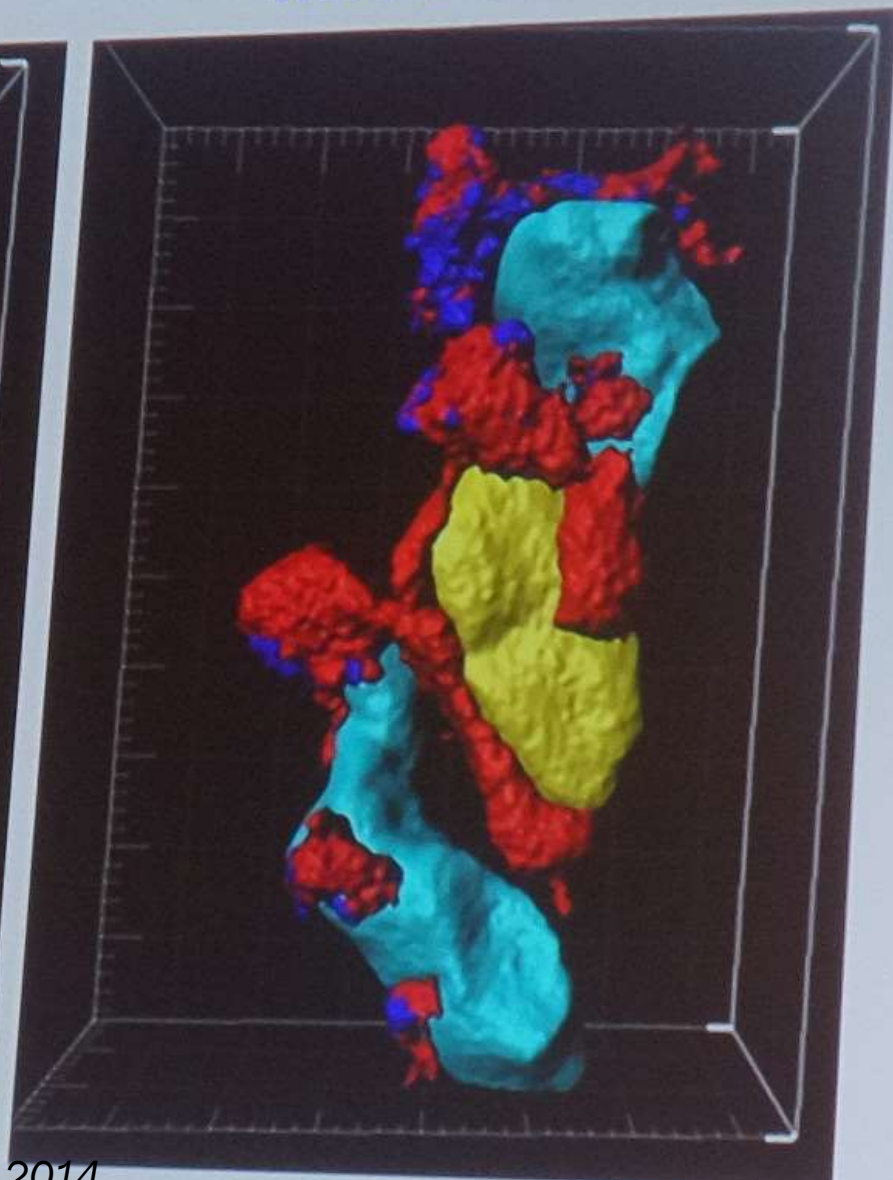
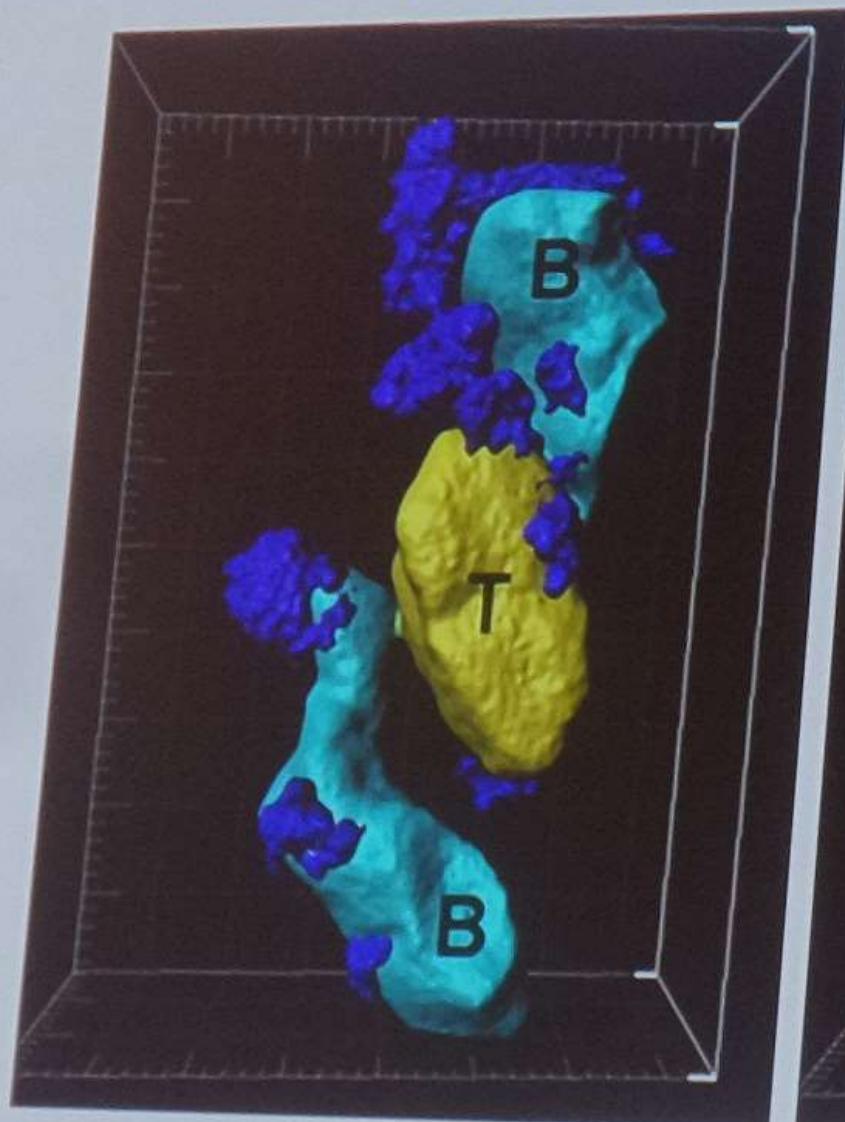




Взаимодействие между Т и В лимфоцитами in situ

МНС II

МНС II/CD3



- ❑ Эффект эстрогенов медируется транскрипционной активностью внутриклеточных рецепторов к эстрогену, у женщин с СКВ профиль этих рецепторов на Т-лимфоцитах нарушен

*Pierdominici M and Ortona E. Int Trends in Immun 2013; Maselli A et al. Biology of Sex Differences 2016*

### Влияние уровня 17 $\beta$ эстрадиола на иммунокомпетентные клетки при беременности

Макрофаги/ дендритные клетки	Стимуляция IL-10 Подавление TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$
Т-лимфоциты	Стимуляция IL-4, IFN $\gamma$ , TGF $\beta$ , IL-10 Подавление TNF $\alpha$
В-лимфоциты	Стимуляция синтеза антител

- ❑ Показана важная роль белка Катепсина S в развитии СКВ, этот белок является триггером, запускающим атаку иммунной системы на здоровые клетки, особенно у женщин

*Kim SJ et al. Nature Immunology 2017*

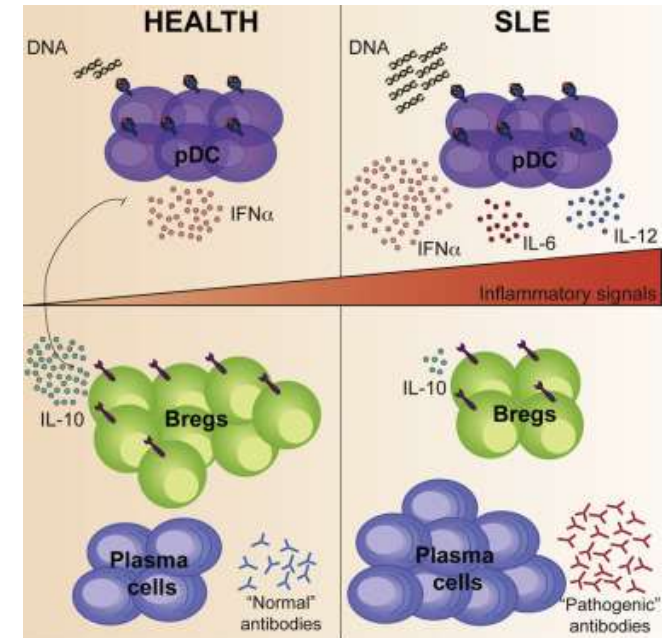
- ❑ Препредрасположенность к СКВ во время беременности носит многофакторный характер, одним из факторов является ир-регуляция интерферона-α. Повышенный уровень ИНФ-α, экспрессируемого плацентой, играет при СКВ патогенетическую роль – с одной стороны он обеспечивает успешную плацентацию, с другой – повышает предрасположенность к СКВ

*Niewold TB et al. Genes Immun 2007*

- ❑ Структурные и функциональные аномалии регуляторных Т-клеток (T-Reg), которые играют ведущую роль в модулировании иммунной толерантности организма матери к плоду вносят вклад в патологию беременности у женщин с СКВ. Количество TReg клеток при СКВ снижено, а количество провоспалительных Th17 клеток повышено

*Tower C et al. Am J Reprod Immunol 2013*

*Immunity 2016; 44 (3):p683–697*



- ❑ Поражение почек является важнейшим фактором при консультировании женщин с СКВ, планирующих беременность - предсуществующая почечная патология, особенно ВН 3 и 4 класса, снижение уровня С4, и наличие АФС представляют высокий риск развития активного нефрита в период беременности

*Buyon JP et al. CJASN 2017;12 (6):940–946*

## **12.11: Системная красная волчанка и беременность**

**12.11.1:** Мы предлагаем рекомендовать женщинам отложить наступление беременности до достижения полной ремиссии ВН

**12.11.2:** Мы рекомендуем не использовать ЦФ, ММФ, иАПФ и БРА во время беременности

**12.11.3:** Мы предлагаем продолжить терапию гидроксихлорохином во время беременности

**12.11.4:** При наступлении беременности мы рекомендуем переводить пациенток, получавших лечение ММФ, на азатиоприн

**12.11.5:** При развитии обострения ВН во время беременности мы рекомендуем проводить лечение ГКС и, в зависимости от тяжести обострения, азатиоприном

**12.11.6:** При наступлении беременности у пациенток, получающих ГКС или азатиоприн, мы предлагаем не снижать дозы этих препаратов в период беременности и как минимум в течение 3 месяцев после родоразрешения

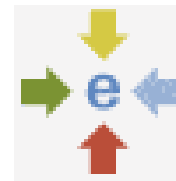
**12.11.7:** Мы предлагаем применять малые дозы аспирина во время беременности для уменьшения риска потери плода

## 9. Волчаночный нефрит и беременность

### 9.1.

- Беременность можно планировать у пациенток со стабильным течением ВН и соотношением белка/креатинина мочи  $<50\text{мг/ммоль}$  в течение предшествующих 6 месяцев, желательно с СКФ  $>50\text{мл/мин}$
- Допустимо применение таких препаратов как гидроксихлорохин, и, при необходимости, преднизолона в небольших дозах, азатиоприна и/или ингибиторов кальциневрина
- Если планируется беременность, объем терапии снижать не следует
- В период беременности следует рассмотреть применение ацетилсалициловой кислоты для снижения риска пре-эклампсии
- Пациенток следует наблюдать не реже 1 раза в 4 недели, желательно чтобы наблюдение осуществляли специалисты - терапевты и акушеры

**9.2.** Лечение обострений ВН, развившихся в период беременности, следует осуществлять вышеуказанными разрешенными препаратами в зависимости от тяжести обострения

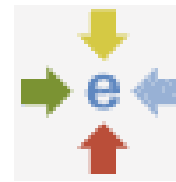


## **АФС-ассоциированная нефропатия (АФСН) при СКВ**

- Антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I, волчаночный антикоагулянт) могут быть ассоциированы с определенным типом сосудистой нефропатии (АФСН) с формированием таких неблагоприятных прогностических факторов как гипертензия, нарушение функции почек и интерстициальный фиброз
- Гистологические признаки, свойственные АФСН, присутствуют у 20-30% больных СКВ и включают в себя тромботическую микроангиопатию и хронические изменения, такие как гиперплазия интимы, организованные тромбы с реканализацией, очаговая атрофия коры и фиброзная окклюзия артерий/артериол, что требует дифференциальной диагностики с тромботической тромбоцитопенической пурпурой/гемолитико-уремическим синдромом и злокачественной гипертензией
- Несмотря на недостаточное количество доказательств, основанных на контролируемых исследованиях, у таких больных следует рассматривать возможность применения гидроксихлорохина и/или антиагрегантно/антикоагулянтной терапии, в сочетании с иммуносупрессивным лечением при наличии нефрита
- Пациенты с доказанным АФС должны получать антикоагулянтную терапию

## **8. АФС-ассоциированная нефропатия при СКВ**

У пациентов с волчанкой и АФС-ассоциированной нефропатией следует рассматривать дополнительное применение гидроксихлорохина и/или антиагрегантно/антикоагулянтной терапии.



## Мета-анализ 2751 беременностей из 37 исследований (CJASN 2010)

- ❑ 23.4% неудачных беременностей

### Осложнения у матерей

- Обострения 26% (в т.ч. нефрита - 16%)
- Гипертензия 16%
- Преэклампсия 8%
- ОНМК, тХПН, смерть – всего 1%

### Осложнения для плода

- Выкидыши 16%
- Преждевременные роды 37%
- ВУЗР 13%
- Мертворожденные 4%
- Смертность среди новорожденных 2.5%

- ❑ Активный ВН и наличие аФЛ ассоциировано с гипертензией у матери и преждевременными родами
- ❑ Рекомендуется наступление беременности не ранее 6 месяцев ремиссии (риск усиления активности составляет 7% при наличии ремиссии и 61% при ее отсутствии на момент зачатия)

## Исследование PROMISSE (Predictors of Pregnancy Outcome in Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome)

- ❑ Неблагоприятные исходы - всего 19%, из них внутриутробная гибель плода - 4%, смертность среди новорожденных - 1%, преждевременные роды - 9%.
- ❑ В этом исследовании критериями исключения были протеинурия более 1000 мг/г и креатинин >1.2 мг/дл (106 мкмоль/л)
- ❑ Вывод – успешное лечение ВН до зачатия улучшает исходы беременности

- ❑ Ревматоидный артрит также поражает преимущественно женщин с пиком заболеваемости в перименопаузальном периоде, что позволяет предположить наличие взаимосвязи между дефицитом эстрогенов и началом заболевания
- ❑ В патогенезе РА ведущую роль отводят Т- и В-лимфоцитам , а также сложным взаимодействиям между про-воспалительными цитокинами (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1 и ИЛ-17)

*Choy E. Rheumatology 2012; 51 (Issue suppl\_5); 3–11*

- ❑ Соотношение женщин и мужчин в возрасте старше 60 лет выравнивается, что подразумевает роль изменения уровня половых гормонов в развитии РА; об этом же свидетельствует и хорошо известное смягчение симптоматики и даже развитие ремиссии РА в период беременности

*Myasoedova E et al. Arthritis Rheum 2010; 62 (6):1576–1582; Goemaere S et al. J Rheumatol 1990;17 (12):1620–1622; de Man YA et al. Arthritis Rheum 2008; 59 (9):1241–1248*

- ❑ Вместе с тем, ежегодная заболеваемость РА составляет 8.7 на 100,000 в возрасте от 18 до 34 , и 36.2 на 100,000 в возрасте от 35 до 44 лет

*M L Krause, A Makol. Management of rheumatoid arthritis during pregnancy: challenges and solutions. [Open Access Rheumatol](#). 2016; 8: 23–36.*

- ❑ Риск преэклампсии, преждевременных родов и ВУЗР при РА повышен

*Rom AL, Wu CS, Olsen J, et al. Fetal growth and preterm birth in children exposed to maternal or paternal rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. Arthritis Rheumatol. 2014;66(12):3265–3273.*



- ❑ Преобладает у женщин и системная склеродермия с пиком заболеваемости на пятом и шестом десятилетиях жизни
- ❑ Возможная роль эстрогенов в патогенезе склеродермии опосредована через их стимулирующее воздействие на рецепторы трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  и тромбоцитарного фактора роста

*Vinet É et al. Arthritis Research & Therapy 2014;16: 130*

- ❑ Васкулопатия является одним из ведущих проявлений СС, предполагается, что гипоэстрогемия в постменопаузальном периоде усиливает сосудистые изменения у женщин с СС

*Sammaritano LR. Autoimmun Rev 2012; 11 (6-7):430-436*

- ❑ Беременность у женщин, страдающих системной склеродермией с поражением почек, как правило протекает катастрофично, главным образом вследствие АГ, приобретающей злокачественный характер

- ❑ Прогноз неблагоприятен для плода, материнская смертность также высока, даже при применении ингибиторов иАПФ

- ❑ Количество наблюдений по данным литературы крайне мало, в настоящее время считается показанным прерывание беременности у таких пациенток на максимально ранних сроках

*Vincent Sobanski, David Launay, Sandrine Depret, Anne-Sophie Ducloy-Bouthors & Eric Hachulla (2016) Special considerations in pregnant systemic sclerosis patients, Expert Review of Clinical Immunology, 12:11, 1161-1173,*

Что мы знаем и чего не знаем о заболеваниях почек у женщин

## Размышления по поводу Всемирного Дня Почки и Международного Женского Дня

### Настоящее и будущее – чего мы не знаем

- ❑ Несмотря на убедительные доказательства роли половых гормонов в отношении иммунорегуляции и сосудистой патологии, остается не до конца ясным столь значимое преобладание женщин среди больных СКВ, РА и СС по сравнению с другими системными заболеваниями, такими например, как АНЦА-ассоциированные васкулиты и гемолитико-уремический синдром
- ❑ Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура также чаще встречается у женщин, хотя это вероятно обусловлено связью этой патологии с другими заболеваниями, более распространенными у женщин
- ❑ Роль различных лекарственных препаратов, и ответ на терапию при аутоиммунных заболеваниях в зависимости от пола пациентов, также остаются не изученными
- ❑ Частота вовлечения почек у женщин с СКВ во время беременности и сходства/различия с теми, у кого развивается преэклампсия, еще недостаточно изучены

## Вместо заключения

Класс	Группа	Возможность использования у беременных
Иммуносупрессанты/ цитостатики	Кортикостероиды	да, в малых и средних дозах
	Циклоспорин/Такролимус	да
	Азатиоприн	да
	Гидроксихлорохин (плаквенил)	да
	Внутривенный иммуноглобулин	да
	Ритуксимаб	да, в исключительных случаях
	Белимумаб	да, в исключительных случаях
	Циклофосфамид	нет
	Препараты микофеноловой кислоты	нет
	Сиролимус	нет
	Эверолимус	нет
	Антитимоцитарный глобулин	нет
	Алетузумаб	нет
	Базеликсимаб	нет

Антикоагулянты/ дезагреганты	Гепарин/НМГ	да
	Аспирин	да
	Препараты кумаринового ряда	нет
Гипотензивные/ нефропротекторы	Бета-блокаторы	да
	Блокаторы кальциевых каналов	да
	Диуретики	
	Ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II	нет
Метаболические	Препараты железа, в т.ч. в/в	да
	Бикарбонат натрия	да
	Карбонат кальция	да
	Кальцимитетики	при плохом контроле гиперкальцемии
	Севеламер/Лантанум	нет
Антибиотики	Пенициллины, в т.ч. полусинтетические и защищенные, цефалоспорины, налидиксовая кислота, нитрофурантоины, азитромицин, флуклоксациллин, пиперациллин	да
	Ванкомицин, фторхинолоны, имипенем, триметоприм	в отдельных случаях с осторожностью
	Сульфаниламиды, фузидин, котримоксазол, тетрациклины, аминогликозиды, хлорамфеникол	нет

