

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Саркоидоз и беременность

Моногарова Н.Е. – д.м.н., заведующая кафедрой факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО «ДонГМУ им. М. Горького» МЗ РФ

Глухов А.В. – заведующий пульмонологическим отделением ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина»

Закомолдина Т.В. – врач пульмонологического отделения ГБУ ДНР «РКБ им. М.И. Калинина»

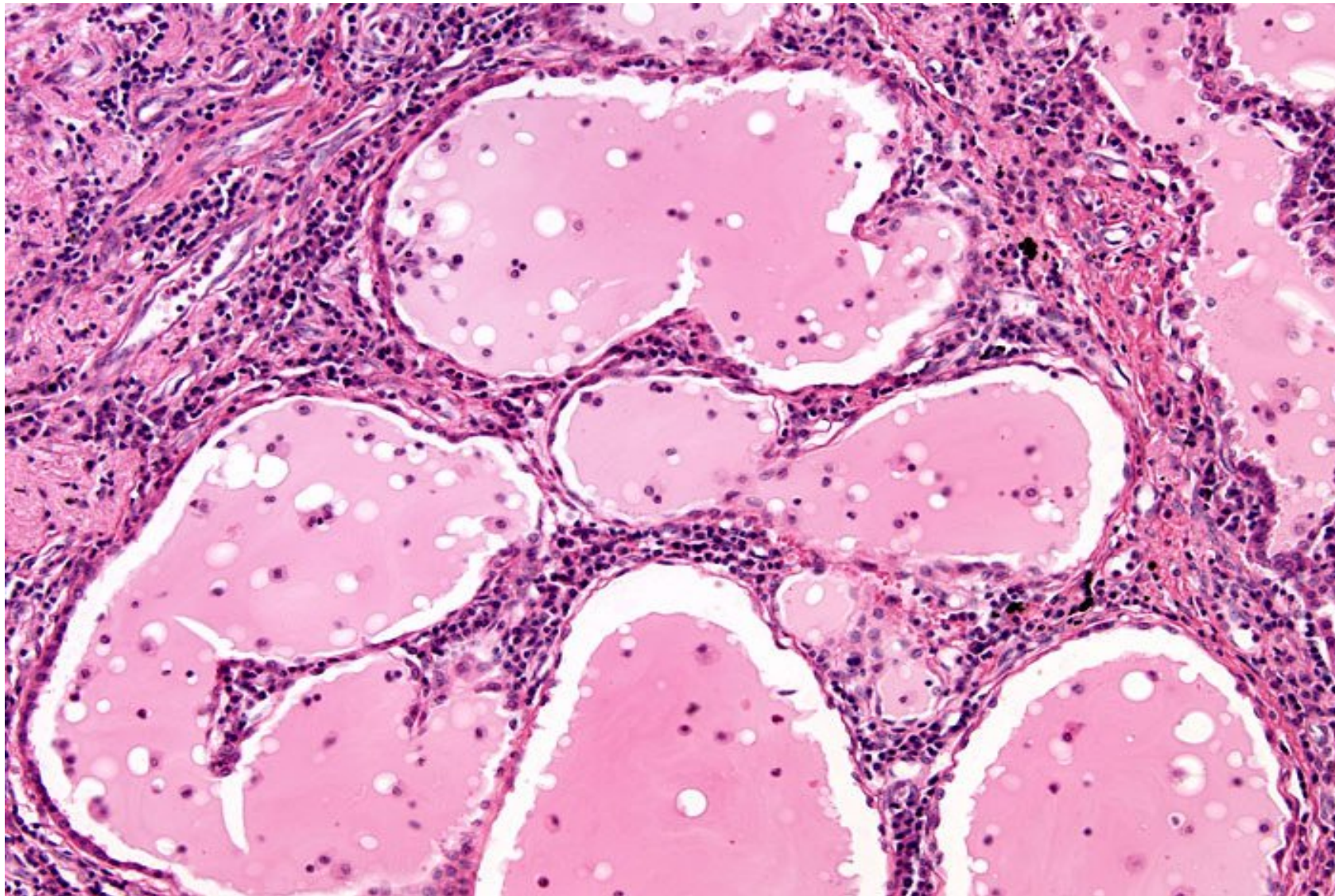
Бедак А.С. – ординатор кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО «ДонГМУ им. М. Горького» МЗ РФ

Зейналова А.А. – аспирант кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО «ДонГМУ им. М. Горького» МЗ РФ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием неизвестной природы, характеризующимся образованием неказеифицирующихся гранул, мультисистемным поражением с определенной частотой вовлечения различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF-альфа).

Саркоидная гранулема



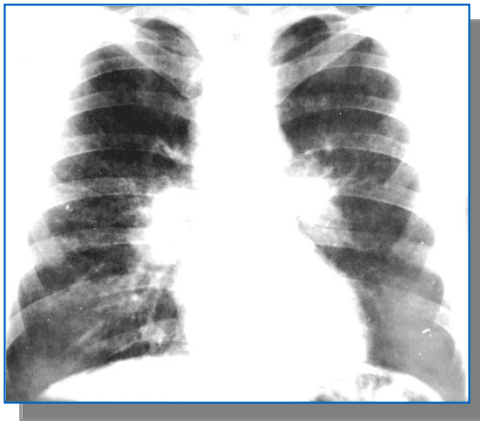
МКБ-10:

D50-D89 КЛАСС III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм

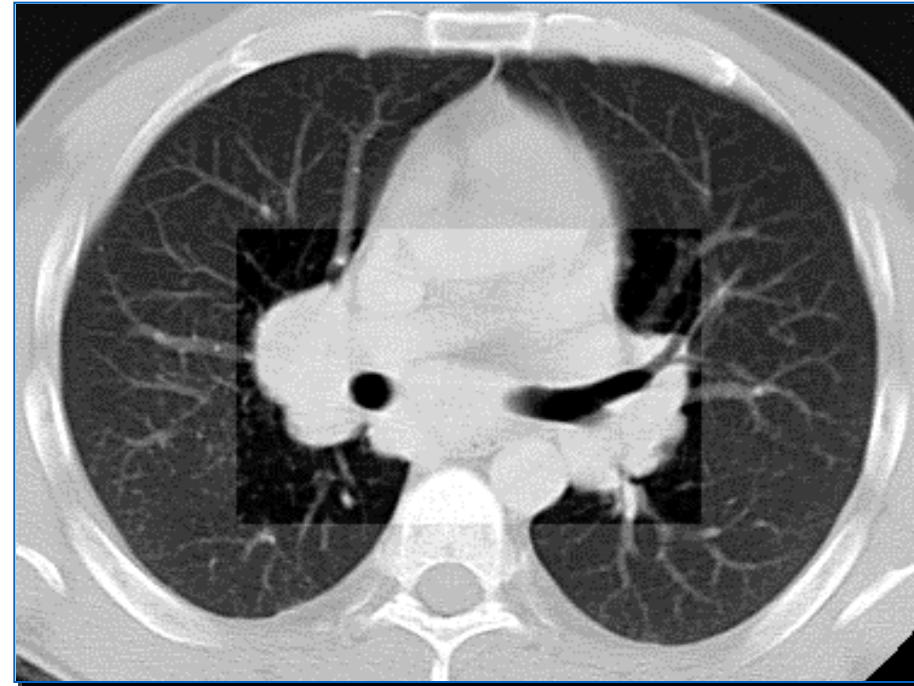
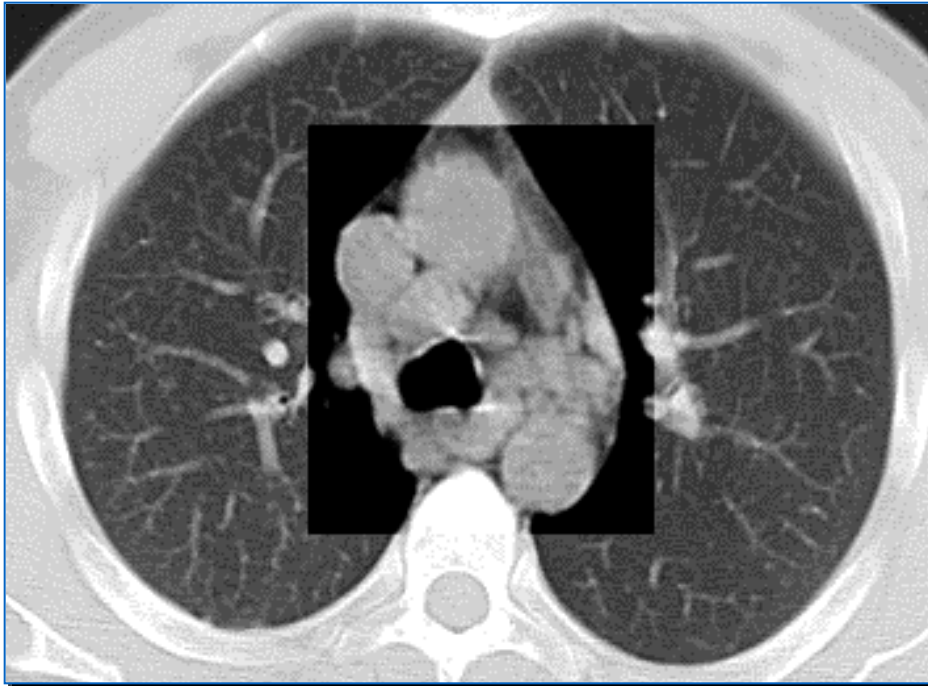
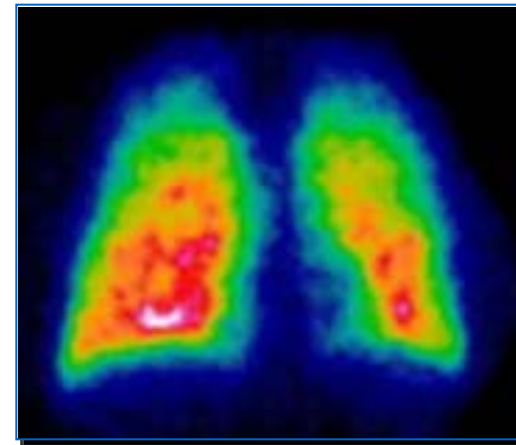
- D86 Саркоидоз
 - D86.0 Саркоидоз легких
 - D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов.
 - D86.2 Саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов
 - D86.3 Саркоидоз кожи
 - D86.8 Саркоидоз других уточненных и комбинированных локализаций
 - Иридоциклит при саркоидозе +(H22.1*)
 - Множественные параличи черепных нервов при саркоидозе +(G53.2*)
 - Саркоидозная (ый):
 - артропатия +(M14.8*)
 - миокардит +(I41.8*)
 - миозит +(M63.3*)
- D86.9 Саркоидоз неуточненный.

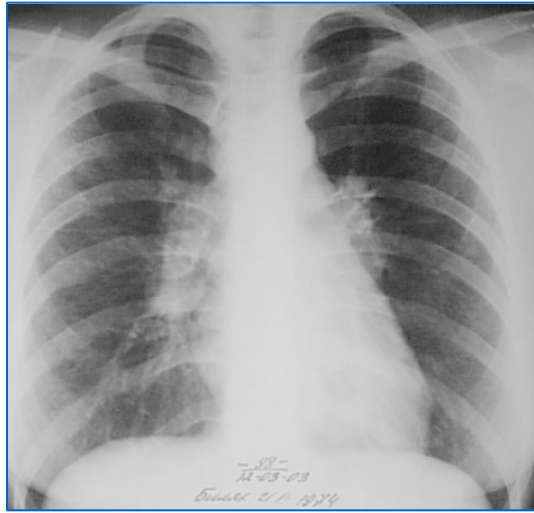
КЛАССИФИКАЦИЯ САРКОИДОЗА, ОСНОВАННАЯ НА ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Стадия	Рентгенологическая картина	Частота
0	Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.	5%
I	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; паренхима легких не изменена.	45%
II	Увеличение внутригрудных лимфатических узлов; патологические изменения паренхимы легких.	30%
III	Патология легочной паренхимы без лимфаденопатии внутригрудных лимфатических узлов.	15%
IV	Выраженный фиброз легких как ведущий рентгенологический синдром.	20%

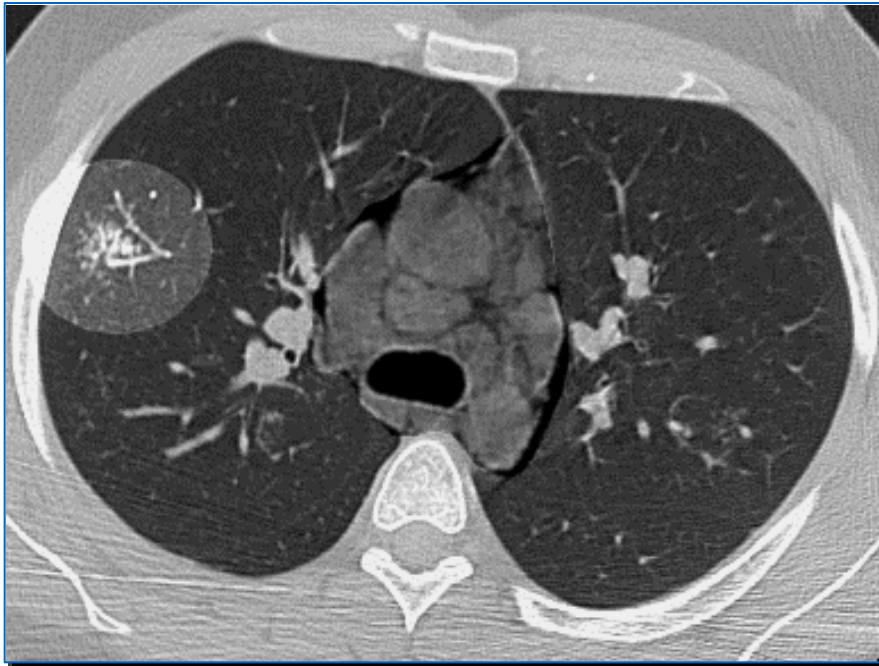
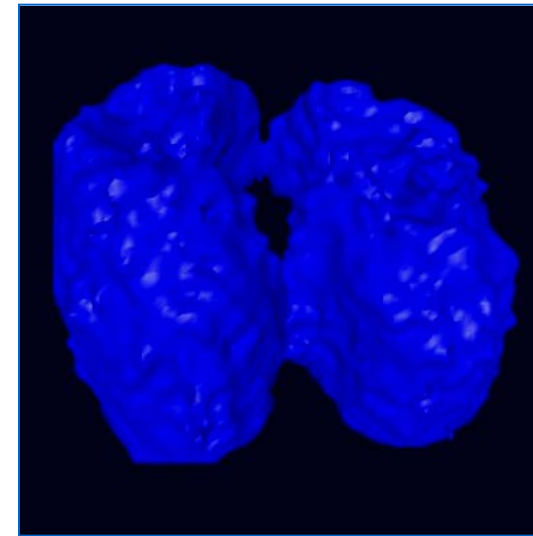


Саркоидоз I стадия

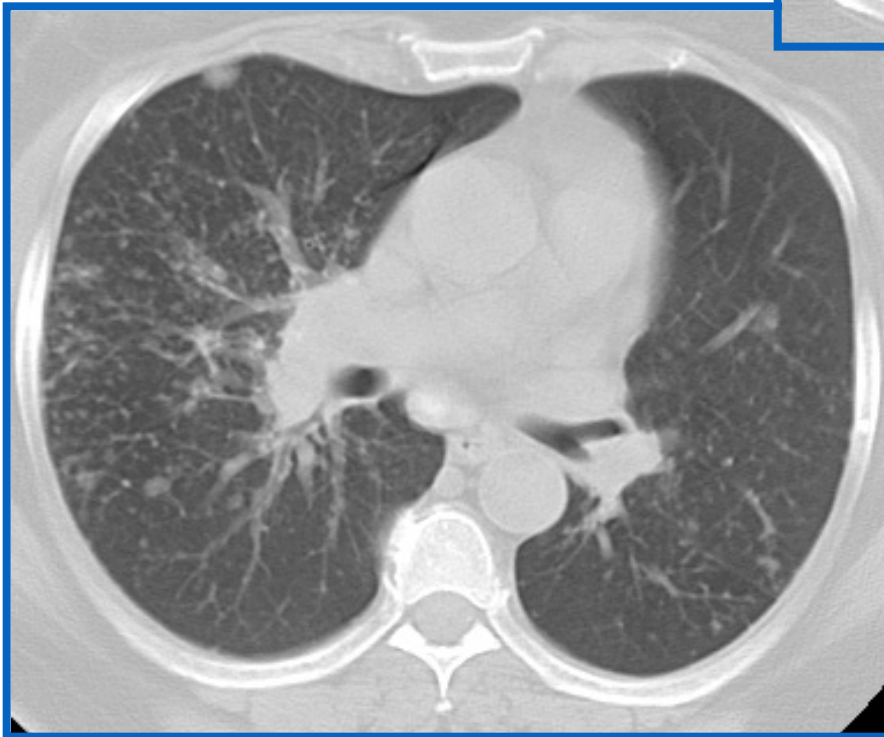




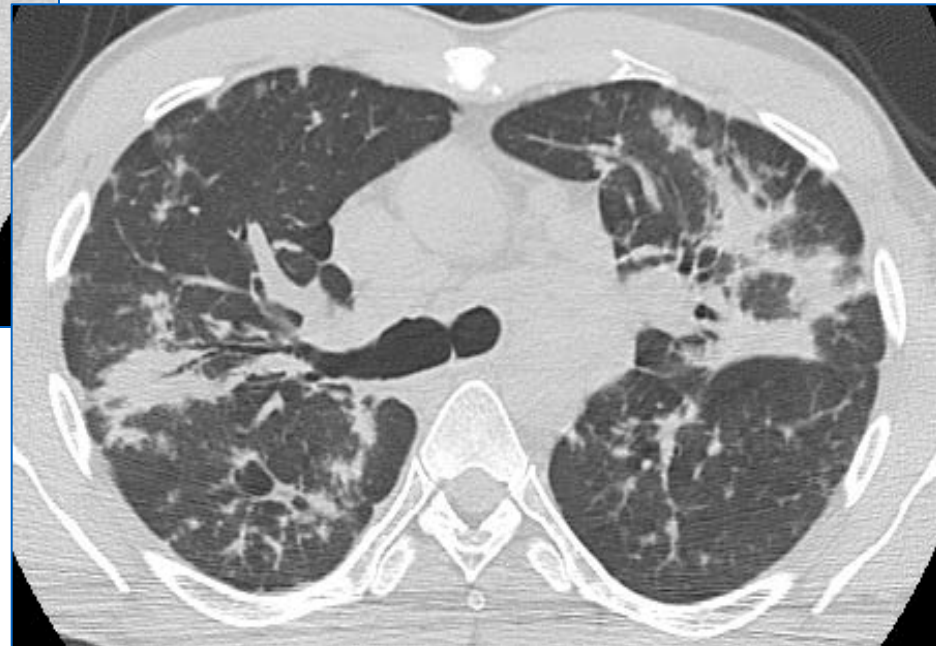
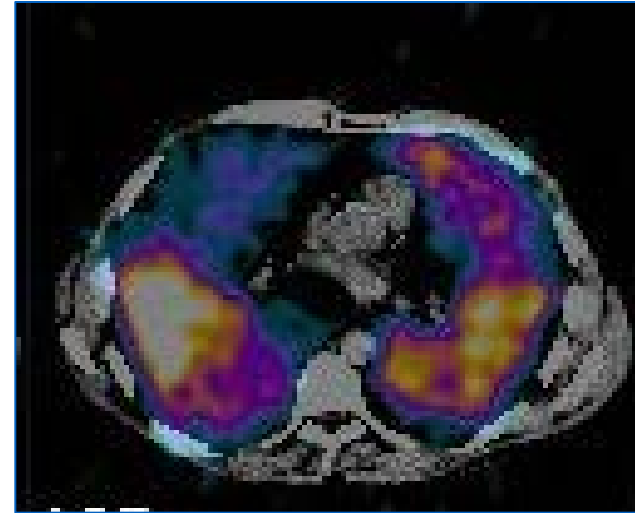
Саркоидоз
переход во II
стадию,
медиастиально-
легочную



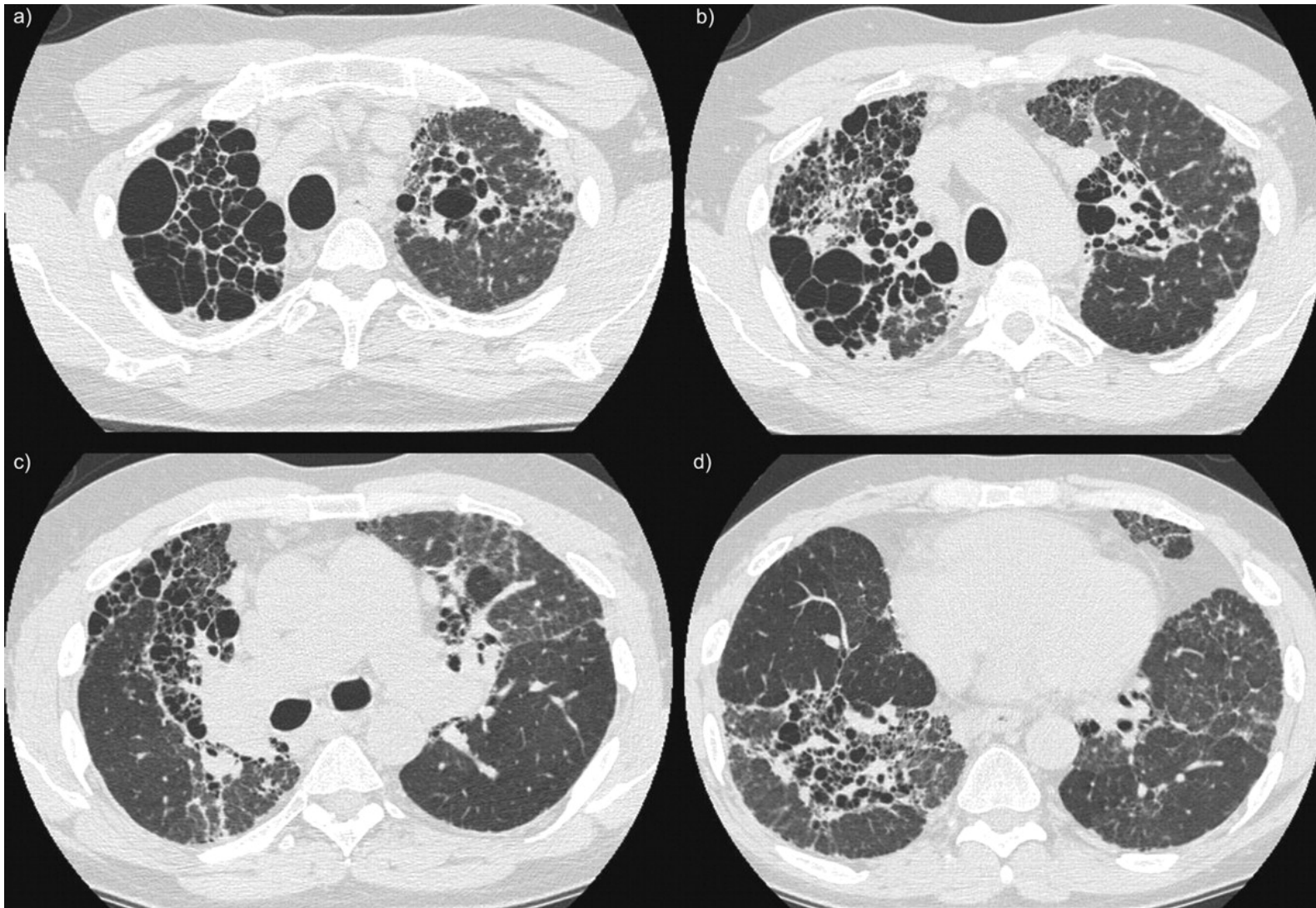
Саркоидоз II



Саркоидоз III стадия (легочная)



Саркоидоз IV



Фенотипы (особенные варианты течения) саркоидоза

По локализации

- Классический, с преобладанием внутригрудных (легочных) поражений
- С преобладанием внелегочных поражений
- Генерализованный

По особенностям течения

- С острым началом заболевания (синдромы Лефгрена, Хеерфордта-Вальденстрема и др.)
- С изначально хроническим течением.
- С фиброзированием
- Рецидив.
- Саркоидоз детей в возрасте моложе 5 лет.
- Саркоидоз, рефрактерный к лечению кортикостероидами системного действия.

ЛЕЧЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ

- ▶ Поскольку частота спонтанных ремиссий высока, бессимптомным больным с первой стадией саркоидоза лечение не показано [уровень доказательности В].
- ▶ Поскольку частота ремиссий высока, лечение не показано бессимптомным больным с саркоидозом II и III стадии при легких нарушениях функции легких и стабильном состоянии [D].
- ▶ Оральные кортикостероиды являются препаратами первой линии у больных с прогрессирующим течением болезни по данным рентгенологического и функционального исследования дыхания, при выраженных симптомах или внелегочных проявлениях, требующих лечения [B].

ЛЕЧЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ

- ▶ Лечение преднизолоном (или эквивалентной дозой другого ГКС) назначают в дозе 0,5 мг/кг/сутки на 4 недели, затем дозу снижают до поддерживающей для контроля над симптомами и прогрессированием болезни в течение 6-24 месяцев [D].
- ▶ Для уменьшения индуцированного стероидами остеопороза следует применять бифосфонаты [D].
- ▶ Ингаляционные ГКС не имеют значения ни в начальной, ни в поддерживающей терапии [B]. Их можно применять в отдельных подгруппах пациентов с выраженным кашлем и бронхиальной гиперреактивностью [D].

WASOG создал рекомендации по применению Метотрексата при саркоидозе



Показания при саркоидозе

- Лечение второй линии при рефрактерности к стероидам
- Лечение второй линии при побочных реакциях, вызванных стероидами
- Лечение второй линии как средство снижения дозы стероида
- Лечение первой линии как монотерапия или комбинированная со стероидами терапия. Особенно этот препарат рекомендован экспертами при нейросаркоидозе.

WASOG создал рекомендации по применению Метотрексата при саркоидозе



Прием внутрь или подкожно

При саркоидозе рекомендуется доза МТТ 2,5-15,0 мг 1 раз в неделю.

Эксперты сообщали о применении более высоких поддерживающих доз МТТ в специфических ситуациях, таких как нейросаркоидоз, саркоидоз сердца и глаз (15-25 мг в неделю). Низкие начальные дозы следует применять при подозрении на поражение костного мозга, основанном на анемии или лейкопении.

Нет доказательств того, что более высокие дозы МТТ или повышение доз более эффективны при саркоидозе.

Рекомендуются новые исследования.

WASOG создал рекомендации по применению Метотрексата при саркоидозе



Дополнительный прием фолиевой кислоты
Частоту нежелательных реакций на прием МТТ со стороны ЖКТ и печени можно уменьшить посредством назначения фолиевой кислоты, что было доказано в исследованиях применения МТТ при ревматоидном артрите.

При ревматоидном артрите во время лечения МТТ рекомендуют применение фолиевой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в неделю или 1 мг ежедневно (как минимум через 24 часа после приема МТТ).

Азатиоприн. Рекомендован для пациентов 3х лет и старше в качестве препарата второй линии в дозе 100-200 мг в сутки в течение не менее 6 месяцев. Нежелательные явления проявляются гепатотоксичностью, лейкопенией, развитием инфекций, повышением риска развития лимфомы и лейкемии.

Лефлуномид. Рекомендован лицам 18 лет и старше, как препарат второй линии в дозе 10-20 мг в сутки, эффект наступает не ранее 3 месяцев от начала приёма. **Обладает тератогенностью.** Общий (клинический) анализ крови развернутый, оценка функции печени и почек должны быть проведены до начала лечения и каждые 1-3 месяца лечения.

Антифибротическая терапия. Ограниченные легочные фиброзные изменения, не нарастающие с течением времени, не являются показанием для антифибротической терапии.

Препараты для лечения саркоидоза (действие на ФНО-α)

Препарат	Дозировка	Основные нежелательные реакции	Мониториро-вание
Пентоксифиллин	0,6-1,2 г в сутки на 3 приема, 6-12 мес.	Тошнота, слабость, нарушения сна	Нет специфических показаний
Альфа-токоферол	200-400 мг сутки, по времени не ограничен	Аллергические реакции	Нет специфических показаний
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС)	Согласно конкретным НПВС. По потребности.	Реакции со стороны ЖКТ, со стороны крови, при «аспириновой» астме	Общий клинический анализ крови ежемесячно.

НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ

- ▶ *Применение иммуномодуляторов и стимуляторов не изучено, последствия не прогнозируемые*
- ▶ *Сочетание иммуномодуляторов и сГКС, последствия не прогнозируемые*
- ▶ *Короткие (до 4 мес.) курсы сГКС увеличивают риск рецидивов*
- ▶ *Раннее назначение и длительное применение противомаларийных хинолинов (окулотоксичность)*
- ▶ *Госпитализация в противотуберкулезные диспансеры (риск триггера и получающие сГКС)*

Саркоидоз наиболее часто встречается у женщин фертильного возраста, и потому случаи саркоидоза у беременных женщин нередки. Среди больных саркоидозом беременность описывают в 0,02-0,05% случаев. Саркоидоз обычно имеет доброкачественное течение. При наблюдательном исследовании в течение 14 лет, включавшем 205 женщин, больных саркоидозом, смертность составила 1,4%.

Влияние саркоидоза на детородную функцию женщины складывается из нескольких факторов:

- Снижение респираторной функции с развитием гипоксемии;
- Поражение детородных органов и молочных желез;
- Поражение эндокринной системы с нарушением детородной функции;
- Поражение саркоидозом других органов и систем, создающее угрозу здоровью женщины и плода;
- Влияние беременности на течение саркоидоза посредством изменения уровня кортизола и состояния иммунной системы;
- Влияние саркоидоза на течение беременности;
- Влияние факторов, обусловленных лечением саркоидоза, на женщину и пол;
- Влияние генетических факторов.

Влияние беременности на течение саркоидоза

Публикация	Количество	Ухудшение	Без динамики	Улучшение
Gallagher J.P. et al., 1953	2	0	2 (100%)	0
Aikens R.L. et al., 1955	Во время беременности спонтанная регрессия. Обострение в послеродовом периоде			
Mayock R.L. et al., 1957	20 женщин: улучшение – у 7, прогрессирование – у 1, у 2 без динамики. У 4 в течение нескольких месяцев после беременности появление новых симптомов саркоидоза			
Reisfield D.R., 1958	17	0	100%	0
Given F.R. et al., 1963	5	3 (60%)	2 (40%)	0
Freid K.H., 1964	12	0	12 (100%)	0
Agha F.P. et al., 1982	18	3 (16,7%)	9 (50%)	6 (33,3%)
Chapelon A.C. et al., 1998	3	0	3 (100%)	0
Euliano T.Y., et al., 1997	Не влияет на течение саркоидоза.			
Kishimoto S. et al., 1995	Не влияет на течение саркоидоза.			

Влияние беременности на течение саркоидоза

Публикация	Количество	Ухудшение	Без динамики	Улучшение
Bogges K.A. et al., 1995	9 (8 с ДН)	0	9 (100%)	0
Hayness de Regt R., 1987	15	4 (26,7%)	11 (73,3%)	0
Fortin F. et al., 1988	Не влияет на течение саркоидоза.			
Eggelmeijer F. et al., 1989	4	4 (100%) через 6 мес после родов	0	0
Abarquez C. et al., 1990	3	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Cipriani A. et al., 1991	20	8 (40%)	12 (60%)	0
Cardonick E.H. et al., 2000	Не влияет на течение саркоидоза.			
Djrolo F. et al., 2003	1	1 (100%)	0	0
Cohen R. et al., 2004	Не влияет на течение саркоидоза.			
Miloskovic V., 2005	1	0	1 (100%)	0

Влияние беременности на течение саркоидоза

Публикация	Число пациенток	Прерывание, n (%)	С осложнениями, n (%)	Нормальное, %
Gallaher J.P. et al., 1953	2	0	0	100
Aikens R.L. et al., 1955	Не влияет на течение беременности			
Mayok R.L. et al., 1957	20	0	6 (30%)	70
Given F.R. et al., 1963	5	1 (20%)*	0	80
Chapelon A.C. et al., 1998	33	5 (15,15%)	5 (15,15%)	69,7
Bogges K.A. et al., 1995	9**	0	3 (33,3%)	66,7
Grossman J.H., 1977	1***	0	0	100
Cipriani A. et al., 1991	20	0	0	100
Eggelmeijer F. et al., 1989	4	0	0	100
King T.E., 1992	Не нарушает течения беременности при ЖЕЛ > 1 л			
Cohen R. et al., 2004	Не влияет на течение беременности			
Miloskovic V., 2005	Не влияет на течение беременности			

* Смерть от саркоидоза сердца

** 8 с ДН

*** с ДН II степени

Применение препаратов во время беременности и в послеродовом периоде

Препарат	Во время беременности	Во время кормления грудью
Преднизолон	<p>Большой опыт применения во время беременности. Повышение риска рождения ребенка с малой массой тела. При приеме за 1 мес до и через 3 мес после зачатия – увеличения риска «заячьей губы» и «волчьей пасти». В дозе 40 мг/сут и выше: увеличение частоты спонтанных абортов, внутриутробной гибели и перинатальной смертности, неонатальной недостаточности надпочечников, панцитопении и низкого уровня IgA и IgG2. Назначение при беременности и женщинам детородного возраста допустимо только в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Категория C согласно классификации FDA лекарственных средств для использования в период беременности.</p>	<p>Проникает в грудное молоко в малой концентрации при дозе не более 20 мг/сут. Кормление грудью через 3-4 ч после последней дозы преднизолона снижает количество ГКС, попадающего младенцу. Может вызвать у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, нежелательные эффекты (задержка роста или угнетение выработки эндогенных гормонов коры надпочечников). При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.</p>


Применение препаратов во время беременности и в послеродовом периоде

Препарат	Во время беременности	Во время кормления грудью
Азатиоприн	Применялся во время беременности у реципиенток после пересадки органов. Влияние на плод: атрофия тимуса, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, хромосомные aberrации, низкий уровень иммуноглобулинов, рождение ребенка с малой массой тела, преждевременные роды, желтуха новорожденных, респираторный дистресс-синдром и инфекции. На животных показано, что азатиоприн индуцирует тератогенные эффекты (конечности, глаза, пальцы, скелет, ЦНС). FDA-категория D.	В молоке обнаружены низкие концентрации азатиоприна и его метаболитов. При лечении азатиоприном грудное вскармливание не рекомендуется.
Метотрексат	Противопоказан. FDA-категория D.	Противопоказан.
Циклофосфамид	Противопоказан. FDA-категория D.	Противопоказан.

Применение препаратов во время беременности и в послеродовом периоде

Препарат	Во время беременности	Во время кормления грудью
Гидроксихлорохин	<p>Проникает через плаценту, в крови пуповины его концентрация близка к концентрации крови матери.</p> <p>Имеется опыт применения при беременности у больных системной красной волчанкой.</p> <p>Не установлено повышение вероятности врожденных мальформаций и увеличения QT.</p> <p>FDA-категория C.</p>	<p>Допустимо его использование.</p> <p>Проникает в грудное молоко.</p>
Циклоспорин А	<p>Применялся во время беременности у реципиенток после пересадок органов.</p> <p>Нет данных о том, что он обладает выраженной тератогенностью.</p> <p>Возможно увеличение частоты преждевременных родов.</p> <p>FDA-категория C.</p>	<p>При лечении циклоспорином А грудное вскармливание не рекомендуется.</p>

Гипоталамус-гипофиз-надпочечники при беременности




Повышение уровня циркулирующего кортизола и АКТГ может быть причиной ремиссии саркоидоза во время беременности. В этот период происходят драматические изменения гипоталамо-гипофизарной оси, которые приводят к увеличению уровня циркулирующего кортизола и АКТГ до значений, встречающихся при синдроме Иценко-Кушинга.


После родоразрешения уровень кортизола возвращается к исходному, что может вести к реактивации воспаления и возможному рецидиву саркоидоза. Во Франции был отмечен случай, когда саркоидоз возник у женщины после первых родов, а рецидив развился после следующих родов.

В тоже время каких-то данных об отрицательном влиянии саркоидоза на плод не было.


Функция легких при беременности и саркоидозе



Увеличение минутной вентиляции легких в покое во время беременности ведет к увеличению альвеолярной вентиляции. Это приводит к снижению P_aCO_2 с 40 мм рт.ст. в обычном состоянии до 32-34 мм рт.ст. при беременности.



Обычно женщинам с тяжелыми рестриктивными заболеваниями легких (ЖЕЛ менее 1 л) рекомендуют избегать беременности и делать аборт по медицинским показаниям.



Если женщина решает сохранить беременность, то она должна находиться под постоянным медицинским наблюдением и быть готовой к кесареву сечению.

Нарушение детородной функции центрального гонеза

Саркоидоз входит в перечень причин гипогонадотропного гипогонадизма. Снижение секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов приводит к нарушению развития фолликулов и, следовательно, недостаточной выработке эстрадиолов яичниками. Если это происходит до полового созревания, то отмечается первичная аменорея и подавление развития вторичных половых признаков.

Выводы

Саркоидоз нельзя рассматривать, как состояние, которое часто и серьёзно нарушает детородную функцию женщины. В большинстве случаев беременность можно сохранить, но в каждом случае вопрос должен решаться индивидуально, а патронаж беременной должны вести как врачи женской консультации, так и специалисты по саркоидозу. Основными проблемами являются тератогенность проводимой терапии и степень недостаточности органов и систем женщины.

**Спасибо за
внимание!**