

Две беременности – два разных исхода у пациентки с волчаночным нефритом: как предотвратить акушерские и нефрологические осложнения

Е.И. Прокопенко¹, И.Г. Никольская², В.М. Гурьева², И.В. Барина²,
Е.В. Кручинина², Д.В. Пензева¹

¹ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, Россия

² ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, 110000, Москва, ул. Покровка, д. 22А, Россия

Two pregnancies – two different outcomes in a patient with lupus nephritis: how to prevent obstetric and kidney complications

E.I. Prokopenko¹, I.G. Nikolskaya², V.M. Guryeva², E.V. Kruchinina², I.V. Barinova², D.V. Penzeva¹

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation

² Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 22A Pokrovka str., Moscow, 110000, Russian Federation

Ключевые слова: беременность, системная красная волчанка, люпус-нефрит, иммуносупрессивная терапия, исходы беременности, плацента

Резюме

Системная красная волчанка (СКВ) негативно воздействует на репродуктивное здоровье женщин. Лечение СКВ может вызывать развитие преждевременной овариальной недостаточности, а беременность у пациенток с волчанкой сопровождается повышенной частотой акушерских осложнений. Активный волчаночный нефрит оказывает самостоятельное негативное влияние на исходы гестации. Дифференциальная диагностика обострений люпус-нефрита во время беременности и преэклампсии может быть непростой из-за сходства симптомов. Описано клиническое наблюдение двух беременностей с разным исходом у пациентки с волчаночным нефритом. Во время первой беременности поздняя диагностика СКВ, гестационное обострение люпус-нефрита, отсутствие иммуносупрессивной терапии привели к развитию нефротического синдрома и артериальной гипертензии у матери, досрочному родоразрешению при сроке 32 недели беременности, рождению ребенка с неврологическими осложнениями и дыхательными расстройствами, приведшими к его внезапной смерти в возрасте 7 мес. Лечение пациентки кортикостероидами и пульсами циклофосфамида вызвало ремиссию волчаночного нефрита, но осложнилось развитием аменореи. Терапия эстроген-содержащими препаратами способствовала восстановлению фертильности и не вызвала обострения СКВ. Вторая беременность наступила после планирования и преемплантационной подготовки. В период гестации пациентка получала иммуносупрессивную терапию, низкомолекулярный гепарин, небольшую дозу ацетилсалициловой кислоты. В течение всей беременности сохранялась полная ремиссия люпус-нефрита. При сроке 38-39 недель выполнено плановое кесарево сечение,

Адрес для переписки: Прокопенко Елена Ивановна
e-mail: renalnephron@gmail.com

Corresponding author: Dr. Elena I. Prokopenko
e-mail: renalnephron@gmail.com

родился мальчик с массой 3330 г, ростом 51 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. У матери через 2 мес. после родов диагностировано нетяжелое обострение нефрита, потребовавшее усиления иммуносупрессивной терапии. Статья проиллюстрирована микрофотографиями и сравнительным описанием морфологического исследования ткани плацент. Особенности первой плаценты были дисхрония ворсинчатого дерева в виде участков преждевременного созревания ворсин и выраженные сосудистые изменения – облитерационная ангиопатия стволовых ворсин, малое количество капилляров в терминальных ворсинах. По-видимому, данные изменения были связаны с активностью СКВ. Вторая плацента имела хорошо васкуляризованные терминальные ворсины с широкими капиллярами, участки компенсаторного ангиоматоза. Таким образом, важнейшим условием благоприятного исхода беременности при волчаночном нефрите является стойкая ремиссия основного заболевания.

Abstract

The systemic lupus erythematosus (SLE) negatively affects women's reproductive health. Treatment of SLE can cause premature ovarian failure, and lupus pregnancy is associated with an increased incidence of obstetric complications. Active lupus nephritis has an independent negative effect on gestational outcomes. Differential diagnosis of lupus nephritis relapses during pregnancy and preeclampsia can be difficult due to the similarity of symptoms. We present a clinical case of two pregnancies with different outcomes in a patient with lupus nephritis. During the first pregnancy, late diagnosis of SLE, gestational exacerbation of lupus nephritis, absence of immunosuppressive therapy caused nephrotic syndrome and arterial hypertension in the mother, early delivery at 32 weeks of gestation, the birth of a child with neurological complications and respiratory disorders that led to his sudden death at 7 months. Treatment with corticosteroids and pulses of cyclophosphamide caused remission of lupus nephritis but was complicated by amenorrhea. Therapy with estrogen-containing drugs has led to the restoration of fertility and did not cause a relapse of SLE. The second pregnancy occurred after preconception planning. During gestation, the patient received immunosuppressive therapy, low molecular weight heparin, and a small dose of acetylsalicylic acid. Complete remission of lupus nephritis was maintained throughout the pregnancy. Throughout pregnancy, complete remission of lupus nephritis persisted. Planned cesarean section was performed at 38 weeks of gestation, a healthy boy with a weight of 3330 g, height 51 cm was born, Apgar scores 8/9. Two months after childbirth mother demonstrated a mild relapse of lupus nephritis, which required an increased immunosuppressive therapy. The article is illustrated with photomicrographs and a comparative description of the morphological study of placental tissue. The features of the first placenta were dyssynchrony of villous tree (areas of premature maturation of the villi) and pronounced vascular changes – obliterative angiopathy of stem villi, small number of capillaries in terminal villi. These changes were probably related to SLE activity. The second placenta had well-vascularized terminal villi with wide capillaries, areas of compensatory angiomatosis. Thus, an important condition for a favorable pregnancy outcome with lupus nephritis is persistent remission of the underlying disease.

Key words: pregnancy, systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, immunosuppressive therapy, pregnancy outcomes, placenta

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, поражающее преимущественно женщин детородного возраста. Хотя благоприятный исход беременности у пациенток с СКВ возможен, у этой группы женщин частота акушерских осложнений и неудачных беременностей выше, чем в общей популяции. В мета-анализе Smyth A. et al., включившем 37 исследований и 2751 беременность у 1842 пациенток с СКВ, было показано, что обострение волчанки в период гестации наблюдалось в 25,6% случаев, артериальная гипертензия (АГ) – в 16,3%, активный люпус-нефрит – в 16,1%, преэклампсия (ПЭ) – в 7,6% [1]. Частота индуцированных абортов в объединенной группе составила 5,9%, и после их исключения осложнения для плода были следующими: спонтанный аборт – 16,0%, мертворождение –

3,6%, неонатальная смерть – 2,5%, внутриутробная задержка роста плода – в 12,7%, преждевременные роды наблюдались у 39,4% пациенток, родивших живых детей [1]. Другой мета-анализ (11 публикаций 2001-2016 гг., общее число пациенток 526383) продемонстрировал, что ПЭ, АГ, спонтанные аборты, тромбоэмболические события, преждевременные роды, необходимость кесарева сечения и послеродовые инфекции значимо чаще наблюдались у пациенток с СКВ по сравнению со здоровыми женщинами [2]. У женщин, не страдавших волчанкой, отмечалась значимо более высокая частота рождения живых детей, чем у пациенток с СКВ (ОР 1,38, 95% ДИ: 1,14-1,67; $p=0,001$). Кроме того, в данном исследовании СКВ была ассоциирована с увеличением частоты пребывания новорожденных в отделениях реанимации и повышением числа детей с врожденными аномалиями. Серьезным, хотя и нечастым, осложнением у детей от матерей с СКВ является не-

онатальный люпус-синдром, вызываемый трансплантируемым переносом антител к антигенам SSA/Ro и SSB/La (обнаружение которых обычно характерно для синдрома Шегрена). Симптомами неонатального люпус-синдрома являются кожные высыпания, гепатобилиарные нарушения в виде повышения печеночных ферментов, цитопения, а также наиболее тяжелое проявление – необратимая полная атрио-вентрикулярная блокада, появляющаяся у плода уже во втором триместре беременности и приводящая к гибели новорожденного или необходимости имплантации ребенку кардиостимулятора [3].

Волчаночный нефрит оказывает самостоятельное негативное влияние на исходы беременности, при этом не столько наличие люпус-нефрита само по себе, сколько его активность в момент зачатия является предиктором неблагоприятного исхода [4-6]. Пациентки с активным волчаночным нефритом имеют крайне высокий риск развития ПЭ и преждевременных родов, значительную частоту потерь плода, достоверно более высокую в сравнении с беременными с СКВ, но без люпус-нефрита (35% против 9%) [1, 4]. Обострение СКВ, хроническая АГ, снижение почечной функции в момент наступления беременности и наличие антифосфолипидных антител также оказывают неблагоприятное воздействие на акушерские исходы [4,7-9]. На материнские исходы негативно влияет не только активность люпус-нефрита, но и его гистологический класс: в целом они хуже при пролиферативных формах (классы III/IV) [10].

Планирование беременности у женщин с СКВ является чрезвычайно важной мерой, поскольку способствует улучшению и материнских, и перинатальных исходов [11]. Российские авторы сообщили о частоте рождения живых детей в 93,2% с медианой сроков родоразрешения 37 нед. у пациенток с СКВ, которым проводилось планирование беременности и прегравидарная подготовка [12]. Согласно рекомендациям EULAR/ERA-EDTA, беременность при СКВ может планироваться у стабильных пациенток с отсутствием активности заболевания в предшествующие 6 мес., с отношением белок/креатинин мочи менее 50 мг/ммоль (что соответствует протеинурии ниже 0,5 г/сут) и СКФ выше 50 мл/мин/1,73 м² [13]. Значимую роль в достижении благоприятного исхода беременности и отсутствии быстрого прогрессирования ХБП после родов играет комплаентность пациенток, что подтверждается и наблюдениями отечественных авторов [14]. В российских клинических рекомендациях говорится о том, что следует отложить наступление беременности до достижения полной ремиссии волчаночного нефрита и сохранения ее по крайней мере в течение 1 года, а у пациенток с трудностями достижения ремиссии – отсрочить беременность на еще более длительный период (2 года). При наступлении беременности у пациенток, получавших поддерживающую терапию кор-

тикостероидами и азатиоприном, рекомендуется продолжить прием препаратов в подобранной дозе, не снижать дозы данных препаратов в период гестации и продолжать лечение не менее 3 мес. после родоразрешения [15].

При ведении беременности у женщин с СКВ нередко возникают трудности дифференциальной диагностики обострения волчаночного нефрита и развития ПЭ из-за значительного сходства симптомов данных осложнений. В этом случае существенную помощь может оказать определение биологического маркера ПЭ – ангиогенного коэффициента sFlt-1/PLGF, значения которого повышаются при ПЭ и остаются нормальными у пациенток с обострением или дебютом хронических гломерулярных заболеваний во время беременности, в том числе – волчаночного нефрита [16-18].

Во время беременности, как и после родов, нередко наблюдаются обострения СКВ, что обуславливает необходимость применения противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов. В период гестации допустимо применение невысоких доз кортикостероидов (при тяжелых обострениях возможна пульс-терапия метипреднизолоном), азатиоприна в дозе до 2,5 мг/кг/сут, циклоспорина и такролимуса, внутривенного иммуноглобулина, в то же время циклофосфамид (ЦФ), микофенолаты, лефлуномид, метотрексат как препараты с тератогенным эффектом должны быть отменены до наступления беременности [13, 19-21]. Настоятельно рекомендуется использование во время беременности у всех женщин с СКВ (за исключением имеющих прямые противопоказания) гидроксихлорохина, который не только снижает частоту обострений заболевания, но и уменьшает риск ПЭ, неонатального люпус-синдрома, а также тромбозов у пациенток с антифосфолипидными антителами [13, 15, 22-25]. Для профилактики ПЭ при СКВ показан прием небольших доз аспирина, а у пациенток с антифосфолипидным синдромом в зависимости от степени риска осложнений к аспирину может быть добавлен низкомолекулярный гепарин, используемый в течение всей беременности и не менее 6 недель после родов [20, 26].

Вопросы сохранения фертильности у молодых пациенток, особенно у не имеющих детей, важно обсудить до начала лечения, поскольку применение alkилирующих цитостатиков может вызвать преждевременную недостаточность яичников и бесплодие. Частота преждевременной недостаточности яичников в условиях современного лечения СКВ достигает в целом 5,4%, у получавших ЦФ женщин – 16,7%. В то же время у пациенток, не лечившихся ЦФ, данный показатель почти не отличается от такового в общей популяции, составляя 0,6% [27]. В качестве вариантов подхода к сохранению фертильности у женщин с СКВ следует рассматривать, при возможности, использование наименее гонадотоксич-

ных иммуносупрессантов – микофенолата мофетила (ММФ) вместо ЦФ, более низкой кумулятивной дозы ЦФ, применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона, вызывающих феномен «медикаментозной псевдоменопаузы», криоконсервацию ооцитов до назначения цитостатиков или криоконсервацию ткани яичника с последующей аутотрансплантацией [28, 29]. Представляем клинический случай двух последовательных беременностей у пациентки с люпус-нефритом, иллюстрирующий проблемы гестации у таких женщин.

Описание случая

У пациентки Л., 1988 г.р., с 16-летнего возраста наблюдалась фотосенсибилизация. В 2012 г., в возрасте 24 лет, после летнего туристического похода у нее впервые появились боли в мелких суставах кистей, эритематозные высыпания на лице. Девушка обратилась к ревматологу, который заподозрил СКВ или дебют ревматоидного артрита и назначил иммунологическое исследование крови. Получен положительный результат исследования на антинуклеарный фактор (АНФ), однако пациентка не представила анализ ревматологу и далее не обследовалась, поскольку почувствовала себя лучше. В 2013 г. возник повторный эпизод артралгий, купированный без лечения. За весь описанный период отеков не было, внешний вид мочи не менялся. АД в то время не измерялось.

В августе 2014 г. наступила первая желанная беременность, при сроке 7 недель пациентка взята на учет в женской консультации. Прегравидарного обследования и подготовки не было, поскольку женщина считала себя здоровой. В 8 недель беременности проведено первое лабораторное обследование: в анализе мочи изменений не было, однако в общем анализе крови обращала на себя внимание нормохормная анемия – уровень гемоглобина составил 105 г/л. Уровень АД был нормальным – не выше 110/70 мм рт.ст. При сроке 12 недель беременности появились высыпания эритематозного характера на щеках. Пациентка была направлена к дерматологу, который диагностировал многоформную экссудативную эритему. В это же время впервые выявлена небольшая протеинурия – 0,4 г/л в утренней порции мочи, данных об эритроцитурии не представлено. По информации, полученной из обменной карты, протеинурия не исчезала: белок мочи в 14 недель беременности составлял 0,4 г/л, в 15 недель – 0,36 г/л, в 16 недель – 0,33 г/л. Направлена в акушерское учреждение третьего уровня и на консультацию к нефрологу поликлиники.

При сроке беременности 18-19 недель консультирована нефрологом. Отеков не было. АД не повышено – 110/70-120/80 мм рт.ст. Гемоглобин 90,6 г/л, лейкоциты $5,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты 225×10^9 /л, СОЭ 29 мм/ч, в общем анализе мочи: белок 0,46 г/л, лей-

коциты 8-12-14 в п. зр., эритроциты 1-1-2 в п. зр. Суточная протеинурия составила 1,18 г. Посев мочи роста не дал. Мочевина сыворотки 3,5 ммоль/л, креатинин 59 мкмоль/л. УЗИ почек не выявило патологических изменений. Нефрологом высказано предположение о наличии СКВ с возможным вторичным антифосфолипидным синдромом (АФС), назначено иммунологическое обследование и исследование свертывающей системы в полном объеме, но по неизвестным причинам были получены только отдельные показатели: LE-клетки – не обнаружены, ревматоидный фактор отрицательный. Волчаночный антикоагулянт не обнаружен. Результаты исследования крови на АНФ и антитела к двуспиральной ДНК отсутствуют. В качестве предварительного диагноза нефрологом поликлиники высказано предположение о хроническом гломерулонефрите. Рекомендован прием дипиридамола 225 мг/сут и фитопрепаратов.

При сроке 22-23 недели отмечено повышение суточной протеинурии до 1,8 г. Акушер-гинеколог назначил дополнительно к дипиридамолу ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут с целью профилактики плацента-ассоциированных осложнений, а также препарат железа перорально. В 25 недель гестации пациентка начала п/к инъекции низкомолекулярного гепарина – надропарина 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха) 1 раз в день. При сроке 28 недель впервые появились и сразу начали быстро нарастать отеки нижних конечностей. Данные обследования в этот срок: АД 122/82 мм рт.ст. Гемоглобин 82 г/л, лейкопении и тромбоцитопении нет. Суточная протеинурия, как и в 23 недели, 1,8 г, креатинин сыворотки 68 мкмоль/л, показатели билирубина, альбумина, АЛТ, АСТ, электролитов – в пределах референсных значений. В 30 недель гестации женщина была госпитализирована в отделение патологии беременных по месту жительства из-за нарастания отеков. При сроке 31 неделя впервые отмечено повышение АД до 135-140/90 мм рт.ст., рост уровня сывороточного креатинина до 107 мкмоль/л, дальнейшее снижение гемоглобина – до 72 г/л. Заподозрено развитие ПЭ у беременной с хроническим гломерулонефритом, и пациентка срочно была переведена в Московский областной НИИ акушерства и гинекологии (МО-НИИАГ).

При поступлении состояние средней тяжести. Кожные высыпания на лице в виде множественных красноватых пятен. Выраженные отеки стоп, голеней, кистей рук и лица. ЧСС 80 в 1 мин, АД 135/80-140/90 мм рт.ст. Суточный диурез 1100 мл. Матка в нормальном тонусе, безболезненна. Предлежит головка – над входом в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 140-142 в 1 мин. Гемоглобин 73 г/л, эритроциты $2,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $4,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты 185×10^9 /л. В утренней порции мочи: белок 1,6 г/л, лейкоциты 14-16-18 в п. зр., эритроциты 10-12-14 в п. зр. Суточная протеинурия

5 г. Посев мочи – без роста. Мочевина сыворотки 3,6 ммоль/л, креатинин 92 мкмоль/л, общий белок 46 г/л, альбумин 24 г/л. При эхокардиографии обнаружен выпот в полости перикарда до 0,7 см, снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) до 43%. По данным акушерского УЗИ: размеры плода соответствуют 30 неделям беременности при гестационном сроке 32 недели. Предполагаемая масса 1500-1600 г. Обнаружены признаки гипотрофии. Заключение: беременность 32 недели. Синдром задержки роста плода (СЗРП) 1 степени 2 типа. Тонкая плацента. Обвитие пуповиной шеи плода. Проводилось лечение: сульфат магния в/в капельно, амлодипин перорально по 2,5 мг 2 раза, альбумин в/в капельно. Проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного дексаметазоном. Отеки продолжали увеличиваться, белок мочи вырос за 2 дня до 8,4 г/л. Вызван на консультацию нефролог стационара третьего уровня, сразу заподозривший активный волчаночный нефрит, не исключая при этом возможность присоединения тяжелой преэклампсии. Нефрологом экстренно проведена дистанционная консультация с главным специалистом Московской области по ревматологии, по мнению ревматолога диагноз СКВ не вызывал сомнений. Рекомендовано срочно начать терапию кортикостероидами, провести родоразрешение, после родоразрешения присоединить к терапии цитостатики. Состоявшийся сразу же после консультации ревматолога акушерский консилиум признал пролонгирование беременности опасным с учетом невозможности исключить тяжелую ПЭ и наличием признаков внутриутробного страдания плода. Было решено срочно взять пробы крови для иммунологического исследования (АНФ, антитела к двуспиральной ДНК, антифосфолипидные антитела), исследования ангиогенного коэффициента sFlt-1/PLGF; начать пульс-терапию метилпреднизолоном, на фоне которой выполнить кесарево сечение, после родоразрешения инициировать лечение преднизолоном перорально в дозе 1 мг/кг, а также возобновить лечение низкомолекулярным гепарином, решить вопрос о назначении цитостатиков в условиях терапевтического стационара.

В марте 2015 г. при сроке беременности 32 недели выполнено кесарево сечение. Извлечен живой недоношенный мальчик без видимых пороков развития массой 1630 г (34-й перцентиль), ростом 43 см (67-й перцентиль), оценка по шкале Апгар – 6-7 баллов. Кровопотеря составила 600 мл. В дальнейшем состояние новорожденного было тяжелым. Из родовспомогательного учреждения ребенок был переведен в одну из детских больниц г. Москвы, где находился на длительном лечении по поводу синдрома дыхательных расстройств (ИВЛ продолжалась 52 дня), внутриутробной пневмонии, перинатального поражения центральной нервной системы. В возрасте 2 мес. дважды был оперирован по поводу релаксации

правого купола диафрагмы, страдал дыхательной недостаточностью, обусловленной бронхолегочной дисплазией на фоне недоношенности. Перенес также неоднократные сеансы лазеркоагуляции сетчатки в связи с ретинопатией недоношенных. Мальчик был выписан из стационара через 3,5 мес. после родов на зондовом питании. В возрасте 7 мес. дома произошла внезапная смерть от остановки дыхания.

У матери после родов отмечалось некоторое улучшение состояния: снижение АД АД до 120-125/80 мм рт.ст., увеличение диуреза до 3 л/сут со значительным уменьшением отеков. Однако протеинурия оставалась высокой – 7,8 г/сут на 3-и сут после родов. Пациентке выполнено 3 введения метилпреднизолона по 500 мг ежедневно, затем начат прием преднизолона внутрь 1 мг/кг, продолжено п/к введение низкомолекулярного гепарина. Результаты исследования ангиогенных/антиангиогенных факторов и соответствующего коэффициента (кровь взята до родоразрешения) находились в пределах референсных значений для данного срока беременности – sFlt-1 – 2021 (950,8-6751,7) пг/мл, PlGF – 822 (240,5-1555,4) пг/мл, коэффициент sFlt-1/PlGF – 2,46 (1,1-8,3).

Через 7 суток после родов больная переведена в терапевтический стационар. Сохранялась пастозность лица, умеренные отеки стоп и голеней. Вновь было отмечено повышение АД до 130/85-160/90 мм рт.ст. На 8-е сут после родов в общем анализе мочи эритроциты 10-12 в п.зр., лейкоциты 8-10 в п.зр. Суточная протеинурия 7,6 г. Креатинин сыворотки 80 мкмоль/л, СКФ 82 мл/мин/1,73 м² (проба Реберга). Получены результаты иммунологического обследования: АНФ 1:320 (референсные значения <1:160), антитела к двуспиральной ДНК класса IgG – 46 (<20) МЕ/мл, АНЦА – отрицательный результат. Антикардиолипидные антитела и волчаночный антикоагулянт не обнаружены. При рентгенографии грудной клетки изменений не выявлено. По данным эхокардиографии: камеры сердца не расширены. Клапаны интактны. Восстановление фракции выброса ЛЖ – 68%. Перикардальный выпот сохраняется: за ЛЖ 5 мм, за ПЖ 6 мм, за ГПП – 4 мм. Неврологом диагностирована энцефалопатия смешанного генеза, атактический синдром. Диагноз: СКВ, активность 3 ст. с поражением почек (активный волчаночный нефрит с нефротическим синдромом), серозных оболочек (экссудативный перикардит), кожи (фотосенсибилизация, многоформная эритема), анамнестически – суставов (артриты и артралгии), АНФ (+). Рекомендовано продолжить прием преднизолона 60 мг/сут, начать пульс-терапию ЦФ по 1000 мг. Продолжить лечение низкомолекулярным гепарином, препаратами кальция, железа. Обсуждалась необходимость нефробиопсии, но по техническим причинам она не была выполнена. В апреле 2015 г. была начата терапия ЦФ в виде пульсов 15 мг/кг/введение 1 раз

в месяц, продолжавшаяся до сентября 2015 г. под наблюдением ревматолога. Суммарная доза ЦФ составила 7 г. С целью коррекции АД и нефропротекции пациентка получала лозартан 25 мг/сут. В сентябре 2015 г. самочувствие пациентки удовлетворительное, отеков нет. Все показатели клинического анализа крови в норме. Белок мочи 0,23 г/л, эритроцитурии и лейкоцитурии нет. Суточная протеинурия 0,86 г. Сывороточный креатинин 82 мкмоль/л, СКФ 126 мл/мин/1,73 м². При эхокардиографии перикардиальный выпот не выявлен.

В октябре 2015 г. через 7 мес. после родов пациентка по направлению ревматолога обратилась к нефрологу. Нефрологом было рекомендовано прекратить пульсы ЦФ, начать прием ММФ 2 г/сут с последующим увеличением дозы по возможности до 3 г/сут, продолжить прием кортикостероидов внутрь в поддерживающей дозе, лозартана, добавить к лечению гидроксихлорохин 200 мг/сут. В конце 2015-2016 г. самочувствие удовлетворительное, переносимость лечения хорошая. АД не выше 120/80 на фоне приема 25 мг лозартана. Протеинурия 0,17-0,2 г/сут (редко – до 0,4 г/сут), мочевого осадок спокойный. Креатинин сыворотки 78-86 мкмоль/л, СКФ в пробе Реберга – 111-120 мл/мин/1,73 м². АНФ – 1:160 (пограничное значение), антитела к двуспиральной ДНК, анти-SSA/Ro и анти-SSB/La – в пределах нормы. Констатирована ремиссия СКВ и волчаночного нефрита. Индекс активности СКВ SLEDAI-2K – 0 баллов.

В октябре 2017 г. вместо ММФ назначен азатиоприн, поскольку пациентка была настроена на повторную беременность. Однако у пациентки развилась овариальная недостаточность как проявление осложнений иммуносупрессивной терапии ЦФ и кортикостероидами, в связи с чем по назначению гинеколога-эндокринолога более года проводилось лечение эстроген-содержащими препаратами местно и внутрь, что привело к восстановлению функции яичников без обострения СКВ. В начале 2018 г. менструальный цикл восстановился, а гормональная терапия была продолжена. Осенью 2018 г. после 2 лет ремиссии СКВ начата прегравидарная подготовка: назначен эноксапарин, фолиевая кислота 3 мг/сут, витамин D 1500 МЕ/сут. Эстрадиол/дигидрогестерон 2 мг+10 мг был заменен на ту же комбинацию с меньшим содержанием эстрогенов – 1 мг+10 мг. В связи с высоким риском гестационных обострений решено не прекращать прием иммуносупрессивных препаратов, разрешенных беременным. Продолжена поддерживающая терапия: метилпреднизолон per os 4 мг/сут, азатиоприн 50 мг/сут, гидроксихлорохин 200 мг/сут.

В начале 2019 г. наступила спонтанная беременность. С ранних сроков к лечению НМГ добавлен дипиридамол, продолжены инъекции эноксапарина. С момента положительного теста на беременность эстроген-гестагенный препарат эстрадиол/дигро-

гестерон 1 мг+10 мг заменен на гестаген – дигрогестерон 10 мг. С 13 недели гестации вместо дипиридамола назначена ацетилсалициловая кислота 150 мг/сут с целью профилактики ПЭ (впоследствии отменен согласно текущим рекомендациям в 36 недель). При скрининге 1 и 2 триместра данных за хромосомные аномалии и врожденные пороки развития не выявлено. При сроке беременности 12 недель глюкоза венозной плазмы составляла 5,5 ммоль/л, 21 неделя – 5,1 ммоль/л. Установлен диагноз гестационного сахарного диабета, назначен самоконтроль глюкозы крови, диетотерапия. В 29-30 недель в связи с отсутствием достижения целевых значений гликемии инициирована инсулинотерапия: детемир 8 ЕД в 22.00 п/к, цели лечения: глюкоза плазмы натощак <5,1 ммоль/л, глюкоза плазмы через 1 час после еды <7,0 ммоль/л. Пациентка получала также препараты железа перорально и фолаты.

В течение данной беременности самочувствие хорошее. АД 110-115/70-75 мм рт.ст. без приема антигипертензивных препаратов. Суточная протеинурия до 0,3 г. Креатинин сыворотки 60-82 мкмоль/л. При контроле ангиогенного коэффициента получены нормальные его значения: в 26-27 недель – 2,7 (1,3-8,8), в 29 недель – 2,41 (1,1-8,3). В 36-37 недель гестации осуществлена плановая госпитализация в МОНИИАГ. При поступлении самочувствие удовлетворительное, отеков нет. АД 110/70 мм рт.ст. Гемоглобин 108 г/л, лейкоциты $6,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты 225×10^9 /л. Суточная протеинурия – 0 г. Эритроциты, лейкоциты в моче – 0-1 в п/зр. Посев мочи – без роста микроорганизмов. Альбумин сыворотки 31 г/л, ЛДГ 118 г/л, мочевины 2,8 ммоль/л, креатинин 67,8 мкмоль/л, мочевины 310 мкмоль/л, глюкоза 4,26 ммоль/л (на фоне инсулинотерапии). Данные УЗИ плода: Беременность 36-37 недель. Головное предлежание. Гемодинамических нарушений нет. Ультразвуковых признаков диабетической фетопатии не выявлено. Рубец на матке.

При сроке беременности 38-39 недель (октябрь 2019 г.) под спинальным обезболиванием выполнено плановое истмико-корпоральное кесарево сечение, удаление параовариальной кисты слева. Извлечен живой доношенный мальчик массой 3330 г (56-й перцентиль), рост 51 см (68-й перцентиль), оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Необходимости в пребывании в отделении реанимации новорожденных не было. Период ранней адаптации протекал без осложнений. Пациентке в день операции и в первые двое суток после родов проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 1000 мг: 500 мг, 250 мг и 250 мг. Поскольку риск послеродового обострения СКВ был оценен как высокий, после родоразрешения временно повышена доза метипреда внутрь до 12 мг/сут, продолжен прием гидроксихлорохина и азатиоприна. Возобновлено лечение эноксапарином (завершено через 6 недель после родов). Профилактика инфекционных ослож-

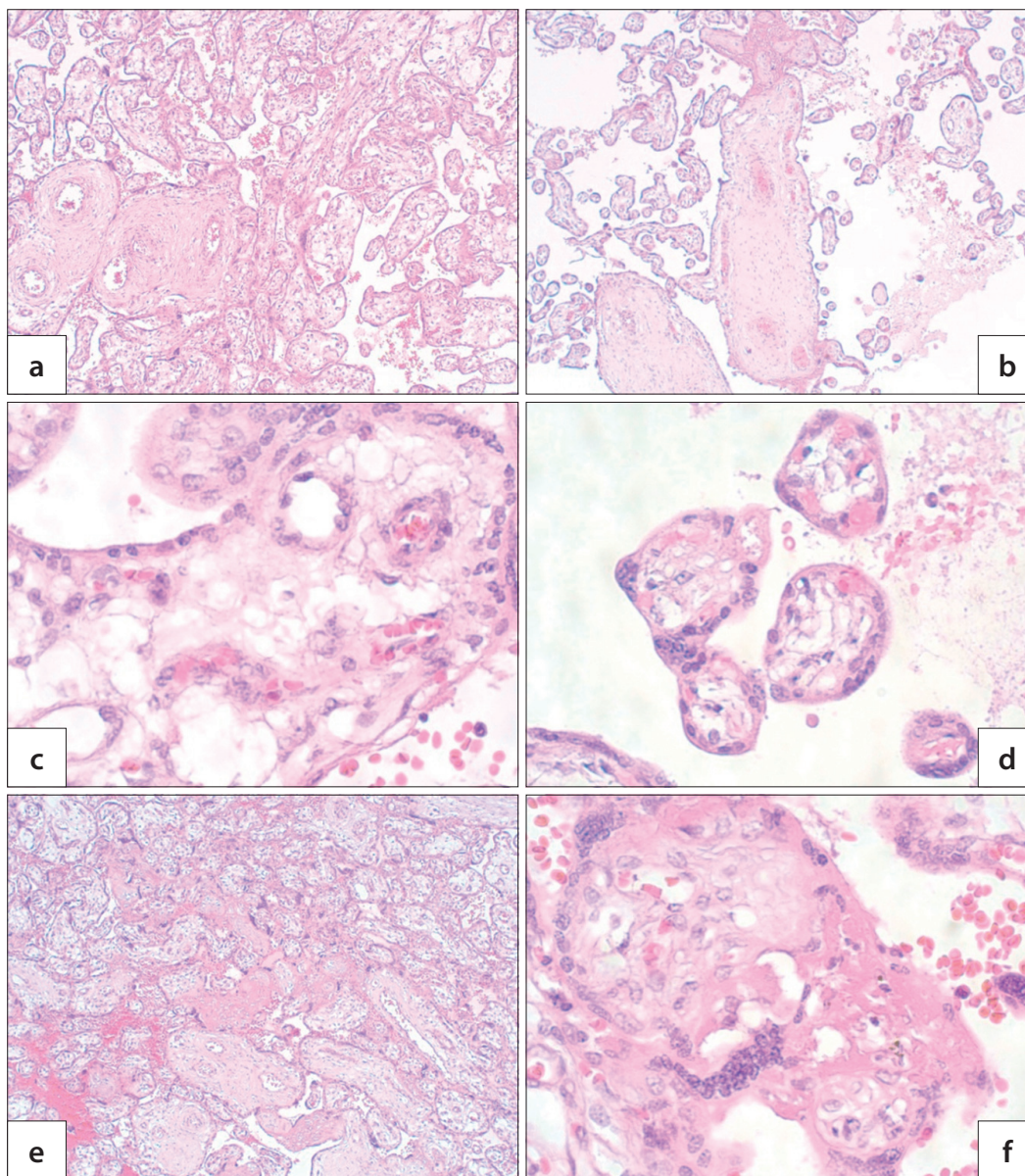


Рис. 1. Структурные особенности плаценты: 2015 год, 32 недели беременности, диссоциированное созревание ворсин. а – ворсины соответствуют 32 неделям, х50; б – участки преждевременного созревания и облитерационная ангиопатия ствольных ворсин, х50; с – ворсины промежуточного типа, х400; д – терминальные ворсины, мало капилляров, х400; е – облитерация фибрином межворсинчатого пространства, х50; ф – интравиллезный фибриноид и синцитиальные узлы, х400. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 1. Structural features of the placenta: 2015, 32 weeks of gestation, dissociated maturation of villi. a – mature villi for 32 weeks of gestation, х50; b – areas of premature maturation and obliterative angiopathy of stem villi, х50; c – intermediate villi, х400; d – terminal villi, few capillaries, х400; e – fibrin obliteration of intervillous space, х50; f – intravillous fibrinoid and syncytial nodes, х400. H&E stain

нений проводилась в течение 7 дней антибиотиком из группы цефалоспоринов. На 6-е сутки после родов: гемоглобин 110 г/л, лейкоциты $6,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты 298×10^9 /л. Креатинин сыворотки 61 мкмоль/л, мочевины 6,9 ммоль/л. Общий анализ мочи – без патологических изменений. Пациентка выписана из акушерского стационара домой вместе с ребенком на 6-е сутки после оперативного родоразрешения. Мальчик растет и развивается нормально.

Было проведено сравнительное исследование плацент после родов в 2015 г. и в 2019 г. В 2015 г. плацента имела нормальную массу – 305 г (47-й

перцентиль). Особенности ее строения явились диссоциированное созревание ворсинчатого дерева, облитерационная ангиопатия ствольных ворсин с гипертрофией мышечного слоя (Рис. 1, а-с), мелкие терминальные ворсины в участках преждевременного созревания с малым количеством узких капилляров и протяженностью синцитиокапиллярных мембран (Рис. 1, d), облитерация межворсинчатого пространства фибрином, крупные синцитиальные узлы в результате апоптоза трофобласта, деструкция ворсин с замещением фибрином (Рис. 1, е, ф) и блокадой обмена между матерью и плодом.

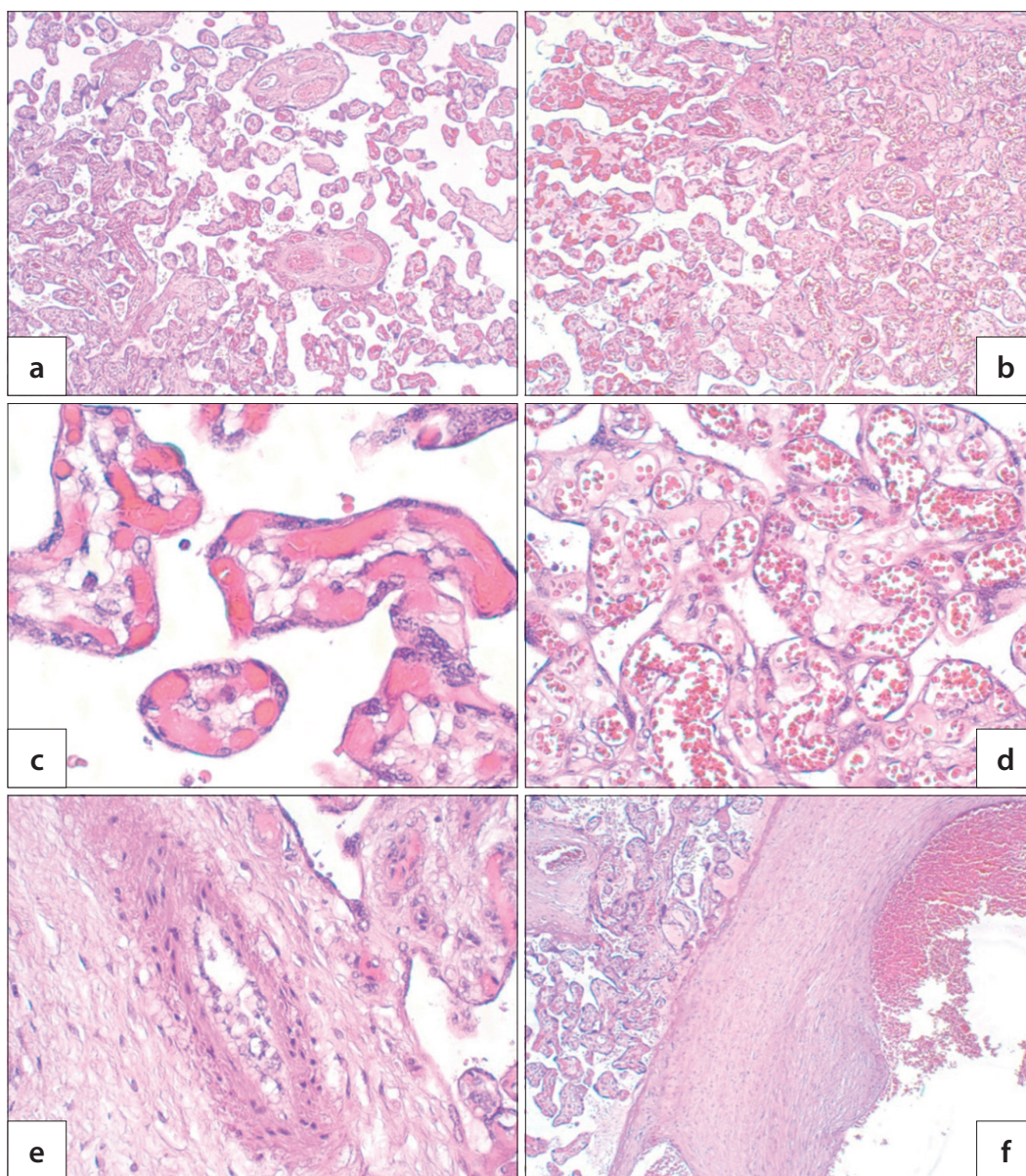


Рис. 2. Структурные особенности плаценты: 2019 год, 38-39 недель беременности. а – зрелые ворсины, x50; б – ангиоматоз x50; с – терминальные ворсины, много капилляров, x400; d – гипervasкуляризация – хорангиоз >10 капилляров, x400; е – облитерационная ангиопатия, x200; f – облитерационная ангиопатия, x50. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 2. Structural features of the placenta: 2019, 38-39 weeks of pregnancy. a – mature villi, x50; b – angiomatosis x50; c – terminal villi, many capillaries, x400; d – hypervascularization – chorangiosis > 10 capillaries, x400; e – obliterative angiopathy, x200; f – obliterative angiopathy, x50. H&E stain

Совсем по-другому выглядела плацента в 2019 г. Она была более крупной, имела массу 579 г (что соответствует 85-му перцентилю), хорошо васкуляризованные терминальные ворсины с широкими и полнокровными капиллярами, участки компенсаторного ангиоматоза с гипervasкуляризацией (Рис. 2, а-d), при этом была выражена и облитерационная ангиопатия створковых ворсин (Рис. 2, е, f).

На фоне постепенного медленного снижения дозы метилпреднизолона у пациентки через 2 мес. после родов (декабрь 2019 г.) появились кратковременные боли в суставах, повышенное выпадение

волос, протеинурия увеличилась до 0,96 г/сут. При иммунологическом исследовании крови выявлено повышение титра АНФ Her-2 до 1:640 (до 1:160), повышение титра антител к С1q-компоненту комплемента до 35,5 (0-10) ЕД/мл, снижение С3-компонента комплемента до 0,84 (0,9-1,8) г/л. Клиническая картина расценена как обострение люпус-нефрита. К сожалению, нефробиопсию снова выполнить не удалось по социальным причинам (у пациентки не было возможности находиться в стационаре даже в течение 1-2 дней). Вместо азатиоприна вновь назначен ММФ в дозе 2 г/сут, повышена доза метил-

преднизолона до 12 мг/сут, к лечению добавлена ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут и аторвастатин из-за гиперхолестеринемии более 6 ммоль/л. В апреле-мае 2020 г. самочувствие удовлетворительное, в общем анализе мочи белка нет, эритроцитурия не обнаружена. Суточная протеинурия снизилась до 0,3-0,4 г. Креатинин сыворотки остается в пределах 75-85 мкмоль/л. Иммуносупрессивная терапия продолжается с постепенным снижением дозы кортикостероидов. Через 3-4 мес. после родов у пациентки восстановился регулярный менструальный цикл без приема препаратов женских половых гормонов.

Обсуждение

В нашем клиническом наблюдении сконцентрировались почти все основные сложности диагностики и лечения люпус-нефрита у молодых женщин, а также проблемы, ассоциированные с беременностью на фоне СКВ с поражением почек. Особенности наблюдения можно считать позднюю диагностику СКВ, затруднения, возникшие при дифференциальной диагностике первичного хронического гломерулонефрита и люпус-нефрита, а также, уже в поздние сроки беременности, активности волчаночного нефрита и ПЭ. Казалось бы, возраст и пол, характерный анамнез пациентки (фотосенсибилизация, артралгии), появление протеинурии и анемии в ранние сроки беременности, рецидивирующие кожные высыпания на лице недвусмысленно указывали на СКВ. Однако терапевт не связал эти симптомы с возможным аутоиммунным заболеванием, а дерматолог диагностировал многоформную экссудативную эритему. Напомним, что помимо типичной «бабочки», при СКВ наблюдаются самые разнообразные кожные поражения, в том числе – напоминающие многоформную эритему [30]. Нефрологом амбулаторного звена заподозрен люпус-нефрит, но диагностический поиск не был доведен до конца. Акушер-гинеколог назначил антикоагулянты и антиагреганты с целью снижения риска плацента-ассоциированных осложнений у пациентки с ХБП, но исход беременности все равно оказался неблагоприятным по причине активности волчаночного нефрита. Диагноз СКВ был установлен слишком поздно, когда пролонгировать беременность было уже невозможно из-за резкого ухудшения состояния матери и страдания плода. В нашем наблюдении клиническая манифестация волчаночного нефрита произошла, по-видимому, во время беременности впервые. Люпус-нефрит, развивающийся *de novo* в период гестации, является несчастным событием и встречается значимо реже, чем обострения уже имеющегося волчаночного нефрита (2% в сравнении с 11%), однако течение его может быть очень тяжелым – с высокой протеинурией, почечной недостаточностью и неблагоприятным перинатальным исходом [31, 32].

Неблагоприятные исходы беременности при активной волчанке в значительной мере обусловлены морфофункциональными изменениями плаценты – уникального временного органа, формирующегося в первой половине беременности. Для СКВ характерно значительное снижение в сравнении с физиологической беременностью массы плаценты и плода, уменьшение диаметра пуповины. Интересно, что объем плаценты при этом обычно возрастает, причем за счет достоверного увеличения в единице объема вневорсинчатого трофобласта, его ядер и цитоплазмы [33]. При СКВ развиваются нарушения как материнского кровообращения в плаценте – в спиральных артериях базальной децидуальной пластинки и межворсинчатом пространстве, так и кровотока в сосудах ворсин хориона с тромботической васкулопатией. Патологию циркуляции крови в сосудах ворсин согласно последнему Амстердамскому соглашению (2016) именуют плодовой сосудистой мальперфузией. Структурными изменениями, соответствующими этому термину, могут быть тромбоз сосудов хориона на любых уровнях от сосудов пуповины до терминальных ворсин, участки бессосудистых ворсин, стромальный и внутрисосудистый кариорексис, интрамуральный фибрин в стенках сосудов и облитерация сосудов [34, 35]. Подобные изменения не являются специфичными только для СКВ, они наблюдаются при ПЭ, тромбофилических состояниях матери, сахарном диабете, задержке роста плода, антенатальной смерти.

Поиски ультраструктурных, биохимических механизмов повреждений кровотока в системе мать-плацента-плод при волчанке продолжают. Особый интерес представляет обнаружение в плацентах при СКВ, как и при ПЭ, скоплений материнских нейтрофилов и их внеклеточных фибриллярных структур – нейтрофильных внеклеточных ловушек – в межворсинчатом пространстве. Патогенез этих находок объясняют воспалением неинфекционной этиологии, которое сами нейтрофильные ловушки и вызывают, обладая токсическим воздействием на эндотелий сосудов, являясь иммуностимулирующими, провоспалительными, антиангиогенными медиаторами [36]. Выявлена тесная корреляция между уровнем миелопероксидазы в плаценте и исходом беременности [37]. При СКВ установлено достоверное повышение уровня экспрессии миелопероксидазы в определенных структурных компонентах плаценты – синцитиотрофобласте и межворсинчатом трофобласте в сравнении с физиологической беременностью, без достоверного повышения экспрессии этого маркера в лейкоцитах межворсинчатого пространства. Повышение экспрессии миелопероксидазы в этих двух популяциях трофобласта связывают с иммунной реакцией при СКВ, а возможно, и с развивающимися осложнениями течения беременности [38]. В нашем наблюдении очевидны морфологические различия плацент при

первой беременности (с неблагоприятным исходом) и второй, успешной, протекавшей без существенных осложнений. По всей видимости, неблагоприятные сосудистые изменения в первой плаценте связаны преимущественно с активностью СКВ во время беременности.

Отдельного обсуждения заслуживает дифференциальная диагностика обострения люпус-нефрита и присоединения ПЭ, которая бывает иногда невероятно сложной. Несколько проще исключить ПЭ, если протеинурия и АГ появляются в ранние сроки беременности, до 18-20 недель, когда ПЭ еще не развивается. Считается также, что обострение люпус-нефрита отличается от ПЭ снижением уровня комплемента, активным мочевым осадком, повышением титра антител к нативной ДНК, нередким вовлечением других органов и систем, ответом на лечение кортикостероидами [20]. Однако в поздние сроки беременности различить обострение волчаночного нефрита и ПЭ бывает трудно, особенно с учетом того, что при тяжелой ПЭ мультиорганное поражение не является редким событием, а ждать результатов иммунологического исследования нет времени. Более того, ПЭ может присоединяться к обострению люпус-нефрита, который сам по себе повышает риск развития этого осложнения [1, 4, 6]. В данной ситуации можно ориентироваться на значения ангиогенного коэффициента sFlt-1/PLGF, но мы получили его с опозданием, уже после родоразрешения. Нормальные значения данного показателя, а также сохранение высокого уровня протеинурии после родов свидетельствуют в пользу того, что именно активный люпус-нефрит внес большой вклад в ухудшение состояния пациентки. Впрочем, несмотря на низкое значение sFlt-1/PLGF, полностью исключить присоединение ПЭ тоже нельзя, поскольку использование вышеуказанного биомаркера при СКВ может иметь ограничения. Доказательствами ПЭ у нашей пациентки могут быть стремительное нарастание протеинурии (после длительно сохранявшегося в течение гестации ее стабильного уровня) и впервые появившаяся АГ при сроке беременности 31 неделя, внутриутробная задержка роста плода, снижение АД и уменьшение отеков после родов, структурные особенности плаценты. Досрочное родоразрешение и последующее начало активного лечения СКВ с использованием цитостатиков в данной ситуации было единственным возможным решением.

Активность люпус-нефрита оказывает неблагоприятное влияние на исход беременности для плода [6]. У нашей пациентки в 2015 г. ребенок родился недоношенным, при сроке беременности 32 недели, однако новорожденный не был маловесным для гестационного возраста, его масса соответствовала 34-му перцентилю. В настоящее время в связи с существенными успехами неонатологической службы недоношенные дети, рожденные в данный срок и с такой же перцентильной массой, в большинстве

случаев имеют благоприятный для жизни и здоровья прогноз. Но в нашем случае у ребенка имелись тяжелые неврологические осложнения, дыхательные расстройства, которые привели к его гибели в 7-месячном возрасте. Следует отметить, что серьезные проблемы раннего периода адаптации характерны для детей, рожденных матерями с активной СКВ во время беременности [4, 5, 7, 9].

После эффективного лечения ЦФ у нашей пациентки развилось серьезное нежелательное явление – стойкая аменорея, хотя суммарная доза препарата была не очень большой – всего 7 г, для сравнения: в одном из крупных исследований фертильности у пациенток с СКВ средняя кумулятивная доза ЦФ у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью составила 33,2 г [27]. Возможно, индукция ремиссии препаратом из группы микофенолатов, а не ЦФ, могла бы предотвратить данное осложнение, потребовавшее после купирования обострения волчаночного нефрита длительного лечения у гинеколога-эндокринолога с использованием эстроген-содержащих препаратов. Известно, что половые гормоны играют важную роль в адаптивном иммунном ответе, а волчанка является эстроген-зависимым заболеванием. Механизмы влияния эстрогенов на иммунитет многообразны: это воздействие на развитие и активацию Т- и В-клеток через геномные и негеномные механизмы, классические и неклассические рецепторы и пути активации, влияние на гомеостаз иммунокомпетентных клеток, продукцию цитокинов и хемокинов, функции Т-регуляторных клеток, отбор аутореактивных клонов и др. [39]. Поэтому на фоне терапии эстроген-содержащими препаратами, особенно в высоких дозах, возможно развитие рецидива СКВ. К счастью, проводимое лечение преждевременной овариальной недостаточности оказалось эффективным, и у пациентки произошло восстановление функции яичников без обострения основного заболевания.

Успешный исход второй беременности в 2019 г. был обусловлен ее планированием и наступлением на фоне стойкой и достаточно продолжительной ремиссии волчаночного нефрита, продолжением поддерживающей иммуносупрессивной терапии разрешенными во время беременности препаратами (небольшой дозой кортикостероидов и азатиоприном в сочетании с гидроксихлорохином), профилактикой плацента-ассоциированных осложнений с ранних сроков гестации антиагрегантами и низкомолекулярным гепарином, своевременной диагностикой и лечением гестационного сахарного диабета (по-видимому, отчасти связанного с приемом метилпреднизолона), интенсивным наблюдением мультидисциплинарной командой специалистов, высокой комплаентностью пациентки. Несмотря на продолжение иммуносупрессии в послеродовом периоде с повышением дозы кортикостероидов, через 2 месяца на фоне медленного снижения дозы перораль-

ного метил-преднизолона все же отмечено нетяжелое обострение СКВ и волчаночного нефрита, подтвержденное клинически и иммунологически. Однако оно было своевременно выявлено, так как пациентка продолжала наблюдение у нефролога. По-видимому, если бы иммуносупрессивная терапия после родов была быстро редуцирована, можно было бы ожидать значительного более тяжелого рецидива люпус-нефрита и экстраренальных проявлений СКВ. Вновь начатая терапия ММФ в сочетании с повышением дозы стероидов позволила купировать системные проявления заболевания и существенно снизить протеннурию. Послеродовые обострения волчаночного нефрита являются хорошо известным фактом (хотя отмечаются далеко не во всех случаях беременности на фоне СКВ) [40], поэтому крайне важно продолжать интенсивное наблюдение с тщательным контролем клинико-лабораторных показателей не менее 6-12 мес. после родоразрешения.

Заключение

Таким образом, благоприятные исходы беременности у пациенток с СКВ и люпус-нефритом возможны, несмотря на повышенный риск осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода. Для успешного результата беременности необходимо ее планирование на фоне стойкой и продолжительной ремиссии СКВ с участием акушера-гинеколога, репродуктолога, ревматолога и нефролога, тщательное наблюдение по индивидуальному плану, осуществляемое группой специалистов, профилактика плацента-ассоциированных осложнений, контроль возможных обострений волчаночного нефрита в период гестации и после родов. Вопросы репродуктивного здоровья должны обсуждаться сразу после установления диагноза СКВ до начала активного лечения. При высоком риске преждевременной недостаточности яичников у молодых женщин, которым предстоит иммуносупрессивная терапия гонадотоксичными препаратами, могут быть использованы современные технологии сохранения репродуктивной функции.

Никто из авторов не имеет конфликта интересов

Authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Smyth A., Oliveira G.H.M., Labr B. D. et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010; 5: 2060-2068. DOI: 10.2215/CJN.00240110
2. Bundhun P.K., Soogund M.Z., Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016. J. Autoimmun. 2017; 79: 17-27. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.02.009
3. Vanoni F., Lava S.A.G., Fossali E.F. et al. Neonatal systemic lupus erythematosus syndrome: a comprehensive review. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2017; 53(3):469-476. DOI: 10.1007/s12016-017-8653-0
4. Wagner S.J., Craici I., Reed D. et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. Lupus. 2009; 18: 342-347. DOI: 10.1177/0961203308097575.
5. Wu J., Ma J., Zhang W.H., Di W. Management and outcomes of pregnancy with or without lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. Ther. Clin. Risk. Manag. 2018; 14: 885-901. DOI: 10.2147/TCRM.S160760
6. Attia D.H., Mokebel A., Haggag H.M., Naem N. Pregnancy outcome in women with active and inactive lupus nephritis: A prospective cohort study. Lupus. 2019; 28: 806-817. DOI: 10.1177/0961203319846650
7. Bramham K., Hunt B.J., Bewley S. et al. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. J. Rheumatol. 2011; 38(9): 1906-1913. DOI: 10.3899/jrheum.100997
8. Buyon J.P., Kim M.Y., Guerra M.M. et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study. Ann. Intern. Med. 2015; 163(3):153-163. DOI: 10.7326/M14-2235
9. Palma Dos Reis C.R., Cardoso G., Carvalho C. et al. Prediction of adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. Clin Rev Allergy Immunol. 2019 Aug 23. DOI: 10.1007/s12016-019-08762-9
10. Rodrigues B.C., Lacerda M.I., Ramires de Jesús G.R. et al. The impact of different classes of lupus nephritis on maternal and fetal outcomes: a cohort study of 147 pregnancies. Lupus. 2019; 28(4): 492-500. DOI: 10.1177/0961203319829825
11. Chen D., Lao M., Zhang J. et al. Fetal and maternal outcomes of planned pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective multicenter study. J. Immunol. Res. 2018 Sep 3;2018:2413637. DOI: 10.1155/2018/2413637
12. Кошелева Н.М., Матянова Е.В., Федорова Е.В., Клименченко Н.И. Исходы беременности у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Часть I. Материнские исходы. Научно-практическая ревматология. 2019; 57 (2): 180-185. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-180-185.
13. Kosheleva N.M., Matyanova E.V., Fedorova E.V., Klimchenko N.I. Pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Part I. Maternal outcomes. Rheumatology Science and Practice. 2019; 57 (2): 180-185. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-180-185.
14. Bertias G.K., Tektonidou M., Amoura Z. et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann. Rheum. Dis. 2012; 71: 1771-1782. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-201940
15. Халфина Т.Н., Максудова А.Н., Фахрутдинова О.Ю., Исламова Г.М. Беременность у пациенток с системной красной волчанкой и люпус-нефритом. Практическая медицина. 2013; 1 (69): 127-129.
16. Khalphina T.N., Maksudova A.N., Phakbrutdinova O.Yu., Islamova G.M. Pregnancy of patients with systemic lupus ery-

thematosis and lupus nephritis. *Practical Medicine*. 2013; 1 (69): 127-129.

15. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2016. 816 с.

Nefrologija. Klinicheskie rekomendacii. Pod red. E.M. Shilova, A.V. Smirnova, N.L. Kozlovskoj. M.: GEOTAR-MEDIA, 2016. 816 s.

16. *Rolfo A., Attini R., Tavassoli E. et al.* Is it possible to differentiate chronic kidney disease and preeclampsia by means of new and old Biomarkers? A prospective study. *Dis. Markers*. 2015; 2015:127083. DOI: 10.1155/2015/127083

17. *Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Ватазин А.В., Будыкина Т.С.* Ангиогенные и антиангиогенные факторы у беременных с хронической болезнью почек: роль коэффициента sFlt-1/PLGF в прогнозировании и диагностике преэклампсии. *Нефрология и диализ*. 2016; 18(4): 440-451.

Nikolskaya I.G., Prokopenko E.I., Vatazin A.V., Budikina T.S. Angiogenic and antiangiogenic factors in pregnant women with chronic kidney disease: the role of sFlt-1/PLGF ratio in the prediction and diagnosis of preeclampsia. *Nephrology and Dialysis*. 2016; 18(4): 440-451.

18. *Hirashima C., Ogoyama M., Abe M. et al.* Clinical Usefulness of Serum Levels of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1/placental Growth Factor Ratio to Rule Out Preeclampsia in Women With New-Onset Lupus Nephritis During Pregnancy. *CEN Case Rep*. 2019; 8(2): 95-100. DOI: 10.1007/s13730-018-0373-7

19. *Ruiz-Irastorza G., Khamashta M. A.* Lupus and Pregnancy: Integrating clues from the bench and bedside. *Eur. J. Clin. Invest*. 2011; 41(6):672-678. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02443.x

20. *de Jesus G.R., Mendoza-Pinto C., de Jesus N.R. et al.* Understanding and managing pregnancy in patients with lupus. *Autoimmune Dis*. 2015; 2015: 943490. DOI: 10.1155/2015/943490

21. *Parikh S.V., Almaani S., Brodsky S., Rovin B.H.* Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am. J. Kidney Dis*. XX(XX):1-17. Published online. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017

22. *Levy R.A., Vilela V.S., Cataldo M.J. et al.* Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo controlled study. *Lupus*. 2001; 10(6): 401-404. DOI: 10.1191/096120301678646137

23. *Seo M.R., Chae J., Kim Y.M. et al.* Hydroxychloroquine treatment during pregnancy in lupus patients is associated with lower risk of preeclampsia. *Lupus*. 2019; 28(6):722-730. DOI: 10.1177/0961203319843343

24. *Izmirly P.M., Costedoat-Chalumeau N., Pisoni C.N. et al.* Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*. 2012; 126(1):76-82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089268

25. *Belizna C.* Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Rev*. 2015;14(4):358-62. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.12.006

26. *Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al.* EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann. Rheum. Dis*. 2019; 78(10):1296-1304. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215213

27. *Mayorga J., Alpizar-Rodriguez D., Prieto-Padilla J.*

et al. Prevalence of premature ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(7):675-683. DOI:10.1177/0961203315622824

28. *Henes M., Henes J. C., Neunboeffler E. et al.* Fertility preservation methods in young women with systemic lupus erythematosus prior to cytotoxic therapy: experiences from the FertiPROTEKT Network. *Lupus*. 2012; 21(9): 953-958. DOI:10.1177/0961203312442753

29. *Chehab G., Krüssel J., Fehm T. et al.* Successful conception in a 34-year-old lupus patient following spontaneous pregnancy after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lupus*. 2019;28(5):675-680. DOI: 10.1177/0961203319839482

30. *Ribero S., Sciascia S., Borradori L., Lipsker D.* The cutaneous spectrum of lupus erythematosus. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2017; 53(3): 291-305. DOI: 10.1007/s12016-017-8627-2

31. *Buyon J. P., Kim M. Y., Guerra M. M. et al.* Kidney outcomes and risk factors for nephritis (flare/ de novo) in a multi-ethnic cohort of pregnant patients with lupus. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2017;12(6): 940-946. DOI: 10.2215/CJN.11431116

32. *Patel T., Fenves A., Colbert G.* The de novo diagnosis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis during pregnancy. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*. 2012; 25(2):129-131. DOI: 10.1080/08998280.2012.11928808

33. *Heidari Z., Mahmoudzadeh-Sagheb H., Sheibak N., Nourzadei N.* Quantitative changes of extravillous trophoblast cells in placentas of systemic lupus erythematosus patients. *J. Obstet. Gynaecol*. 2017; 37 (6): 746-751. DOI: 10.1080/01443615.2017.1306695

34. *Heider A.* Fetal Vascular Malperfusion. *Arch. Pathol. Lab Med*. 2017;141:1484-1489. DOI: 10.5858/arpa.2017-0212-RA

35. *Khong T.Y., Mooney E.E., Ariel I. et al.* Sampling and definitions of placental lesions. Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2016;140: 698-713. DOI: 10.5858/arpa.2015-0225-CC

36. *Marder W., Knight J.S., Kaplan M. J. et al.* Placental histology and neutrophil extracellular traps in lupus and pre-eclampsia pregnancies. *Lupus Science & Medicine* 2016;3:e000134. DOI:10.1136/lupus-2015-000134

37. *Prokopenko V., Aleshina G.* Human placental myeloperoxidase in miscarriage. *Human Physiology*. 2006; 32: 486-488.

38. *Heidari Z., Mahmoudzadeh-Sagheb H., Sheibak N.* Immunohistochemical expression of myeloperoxidase in placental samples of systematic lupus erythematosus pregnancies. *J. Fam. Reprod. Health*. 2016; 10(2): 64-70. PMID: 27648095

39. *Moulton V.R.* Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease. *Front. Immunol*. 2018; 9: 2279. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02279

40. *Shaharir S.S., Mohamed Said M.S., Mohd R. et al.* Predictors of SLE relapse in pregnancy and post-partum among multi-ethnic patients in Malaysia. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222343. DOI: 10.1371/journal.pone.0222343

Дата получения статьи: 19.07.2020

Дата принятия к печати: 19.11.2020

Submitted: 19.07.2020

Accepted: 19.11.2020