

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 618.2:616-097:618.3-06

DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11354

БЕРЕМЕННОСТЬ И СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Р.Н. Степанова

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», г. Орел, Россия

e-mail: rimmans2006@gmail.com

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание, поражающее многие органы и системы человека. При СКВ образуется большое количество антител к антигенам собственных клеток, вследствие чего развивается иммунокомплексный воспалительный процесс, поражающий сердце, кожу, почки, легкие, суставы, нервную систему. При СКВ утрачивается фундаментальное свойство иммунной системы – толерантность к аутоантигенам, в результате продуцируются антитела, атакующие нормальные ткани собственного организма, что сопровождается развитием аутоиммунных заболеваний. У больных СКВ появляются такие клинические манифестации, как множественный тромбоз, в т.ч. ТЭЛА, заболевания ЦНС, livedo reticularis, лабильная гипертензия, привычный выкидыш. СКВ поражает людей всех рас, мужчин и женщин, однако у последних она доминирует и особенно часто развивается у женщин репродуктивного возраста. Распространенность СКВ среди женщин репродуктивного возраста – 1:500. Почти 90 % больных волчанкой – женщины. Причины развития СКВ неизвестны. В настоящее время общепризнано, что такие осложнения гестации, как привычный аборт, преэклампсия и эклампсия, преждевременная отслойка плаценты, ДВС- и HELLP-синдромы, тромбозы, задержка внутриутробного роста плода, мертворождаемость, ассоциируются с аутоиммунными заболеваниями у матери. Механизм, которым СКВотягощает течение беременности и ухудшает ее исходы для матери, плода, новорожденного, остается нерасшифрованным. Возможно, к этому причастны сосудистые поражения плаценты, имеющие природу, сходную с волчаночными поражениями сосудов при СКВ. Репродуктивные потери у пораженных СКВ матерей, особенно при клинически активной волчанке, могут достигать 45 %. В статье анализируется литература, касающаяся проблем взаимовлияния СКВ и беременности, клинического течения волчанки у беременной женщины, материнского и перинатального исхода гестации, частоты развития неонатального лопуса.

Ключевые слова: системная красная волчанка, осложнения беременности, исходы беременности, неонатальный лопус.

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание, поражающее в теле человека многие органы и системы. Если в здоровом организме иммунная система человека продуцирует антитела, которые должны атаковать чужеродные антигены, попавшие в организм, то при СКВ образуется большое количество антител к компонентам собственных клеток, как следствие, развивается иммунокомплексный воспалительный процесс, который ведет к поражению ряда систем и органов.

При СКВ поражаются сердце, кожа, почки, легкие, суставы, а также нервная система. Известно также, что основная «задача» им-

мунной системы – распознать «чужое», отличить его от «своего»; затем «свое» сохраняется, а «чужое» разрушается. Таким образом, толерантность к аутоантигенам, к «своему» – фундаментальное свойство иммунной системы, утрата толерантности ведет к развитию аутоиммунных заболеваний (АИЗ), т.е. для иммунной системы различие между «своим» и «чужим» неабсолютно, так как при АИЗ продуцируются антитела, атакующие нормальные ткани собственного организма [1].

Патогенез иммуномедицированных АИЗ по-прежнему остается не расшифрованным, однако доказано, что их развитие ассоцииру-

ется с образованием аутоантител против клеточного нуклеопротеида, антигенов клеточных мембран, к RoSS/A-антигену; антител против нативной и деспирализованной ДНК, антифосфолипидных аутоантител.

У больных СКВ появляются такие клинические манифестации, как множественный тромбоз, заболевания ЦНС, livedo reticularis, лабильная гипертензия, привычный выкидыш, преэклампсия. Подобные симптомы СКВ имеют многие больные, однако нередко их сыворотка не содержит антиядерные антитела, но в ней присутствуют в высоких титрах антифосфолипидные аутоантитела.

Причины СКВ неизвестны. Считается, риск развития заболевания возрастает под влиянием комплекса генетических факторов и факторов окружающей среды. D. Ном и соавт. генотипировали более 500 тыс. нуклеотидов ДНК от 1311 больных СКВ и от 1783 здоровых европеоидов и показали наличие двух новых генетических локусов при СКВ [2]. Установлено, что о генетической предрасположенности к СКВ свидетельствует значительная частота выявления HLA-B8, HLA-DR3 и HLA-DR2 у больных СКВ по сравнению с интактными лицами. У больных СКВ также обнаружен полиморфизм гена IL-10, что коррелирует с увеличением при СКВ продукции IL-10 [3, 4].

У генетически предрасположенных к СКВ индивидуумов такие факторы окружающей среды, как химические, вирусы, бактерии, способны изменить в норме не распознаваемые собственные детерминанты и индуцировать иммунный ответ. Экспозиция с чужеродными антигенами, имеющими структурное сходство с собственными белками по аминокислотной последовательности, также способна вызвать aberrантный иммунный ответ. Так, некоторые эпитопы β -гемолитического стрептококка реагируют с антигенами миокина миокарда и индуцируют аутоиммунную миокардиопатию. Поликлональную активацию В-лимфоцитов способна индуцировать интестинальная микрофлора. Обнаружена также тесная связь между реактивацией Herpes zoster и дебютом волчанки [5].

СКВ поражает людей всех рас, мужчин и женщин, однако у последних она доминирует

и особенно часто поражает женщин репродуктивного возраста. Почти 90 % больных волчанкой – женщины. Распространенность СКВ среди женщин репродуктивного возраста составляет 1:500 [6].

Женщины заболевают СКВ во вторую, третью и, реже, четвертую декаду жизни, что создает потенциальную угрозу для беременности. Оценка роли репродуктивного возраста в заболеваемости волчанкой показала, что риск заболеть СКВ до 34 лет в 3,6 раза выше, чем в старшем возрасте; женщины расовых меньшинств в 4,8 раза чаще поражаются волчанкой, чем белые женщины [7].

В настоящее время общепризнано, что такие осложнения гестации, как привычный несостоявшийся аборт/роды, преэклампсия и эклампсия, преждевременная отслойка плаценты, ДВС- и HELLP-синдромы, тромбозы, в т.ч. ТЭЛА, задержка внутриутробного роста (ЗВР), мертворождаемость, ассоциируются с аутоиммунными нарушениями у матери. Репродуктивные потери у пораженных СКВ матерей, особенно при клинически активной волчанке, могут достигать 45 % [8]. Вместе с тем в последние десятилетия исходы беременности у женщин с СКВ улучшились: потеря плода снизилась с 40 % в 1960–1965 гг. до 17 % в 2000–2003 гг. Тем не менее беременность у женщин с волчанкой может протекать со значительными осложнениями. В исследовании, проведенном в США, из 16,7 млн беременностей у пациенток с волчанкой материнская смертность была в 20 раз выше, чем в группе здоровых, относительный риск кесарева сечения составил 1,7; 2,4 – для преждевременных родов и 3,0 – для переноса эмбрионов (ПЭ) [9].

Механизм, которым СКВ отягощает течение беременности и ухудшает ее исходы для матери, плода, новорожденного, остается не расшифрованным. По-видимому, к этому причастны сосудистые поражения плаценты, имеющие природу, сходную с волчаночными поражениями сосудов при СКВ [10–12].

В литературе, посвященной данному вопросу, не уточняются виды поражения плаценты. Сообщают о преобладании децидуальной васкулопатии, обнаружены депозиты иммуноглобулинов и компонентов компле-

мента в базальной мембране трофобласта. Особый интерес представляет обнаружение уменьшенной в размерах плаценты. Это неспецифическое изменение плаценты может быть формой поражения трофобласта иммунологическим, васкулярным и другими, пока не идентифицированными, механизмами. Маленькая плацента может сыграть роль предиктора плохого фетального исхода, с одной стороны, и способствовать выявлению пациенток с клинически невыраженной СКВ – с другой.

Электронномикроскопическим исследованием плаценты при СКВ обнаружено истончение базальной мембраны трофобласта [13].

Между тем у страдающих от СКВ пациентов, как отмечалось выше, выявляется группа аутоантител, которые реагируют как с цельным ядром соматической клетки, так и с отдельными его компонентами. Эти аутоантитела обозначают терминами «антинуклеарный фактор», «антиядерные» или «антинуклеарные аутоантитела» (АНА). Патогенез СКВ обязательно включает появление в сыворотке крови АНА. После исследования 5 плацент от пациенток с СКВ обнаружены АНА-депозиты в межворсинковом пространстве, на трофобласте и амнионе; депозиты имели комплемент-3-фиксирующую активность. Все женщины оказались АНА-позитивными, у одной выявлены также анти-Ro(SS/A)-антитела. Один новорожденный с дефектом межпредсердной перегородки был АНА-негативен. Еще один новорожденный оказался АНА- и анти-Ro(SS/A)-позитивным, позже у него развился неонатальный люпус [14].

Отечественные исследователи, изучая 10 плацент больных СКВ, обнаружили крупноочаговые кровоизлияния по периферии плаценты, существенные изменения ворсин и их капилляров, ангиоматоз, инфламаторные изменения базальной и париетальной decidua и другие морфологические свидетельства хронической плацентарной недостаточности, которая сопровождается, как достоверно установлено, значительной перинеонатальной заболеваемостью и смертностью. Таким образом, исследования подтверждают роль АНА в

образовании депозитов иммуноглобулинов в плаценте женщин, больных СКВ [15].

Некоторые исследователи считают, что выкидыш у больных волчанкой обусловлен трофобластактивными лимфоцитотоксическими антителами. Возможно, внутриутробной гибели плода способствует трансплацентарный пассаж материнского IgG, депозиты которого определяются в тканях абортусов [16]. Однако у некоторых страдающих привычной потерей беременности женщин клинические проявления СКВ отсутствуют, а АНА тем не менее обнаруживаются. Более того, АНА выявляются и у практически здоровых женщин. Показано, что 5–6 % здоровых индивидуумов имеют АНА в титре 1:40 и выше [17].

После тестирования сыворотки крови 43 здоровых беременных и 50 небеременных женщин на IgG, M, A изотипы аутоантител к 6 фосфолипидам, гистону, 4 субфракциям полинуклеотидов и волчаночного антикоагулянта (ВА) установили, что частота обнаружения аутоантител у беременных и небеременных достоверно не различалась [18]. Некоторые исследователи подобные случаи считают субклинической формой СКВ, которая может манифестировать через много лет [19, 20].

В настоящее время тестом при скрининговых исследованиях служит идентификация АНА. Однако позитивный результат неспецифичен для волчанки, так как АНА в низком титре обнаруживают у интактных беременных женщин, а также при других АИЗ. В результате 9-летнего наблюдения в Норвегии за когортой (346 чел.) больных АИЗ было выявлено, что у пациентов с СКВ, имеющих 4 и более критериев из классификации Американской ассоциации ревматологов (версия 1997 г.), АНА-тест оказался позитивным у 99 % пациентов [21].

До настоящего времени отсутствует консенсус относительно эффекта беременности на продукцию аутоантител, так как АНА выявляются у здоровых беременных и у небеременных женщин. После серии исследований, касающихся детекции АНА у клинически здоровых беременных и небеременных, показано, что патологические аутоантитела обнаруживаются у женщин без клинических

критериев СКВ, но страдающих различными нарушениями репродуктивной функции: привычным невынашиванием, мертворождением, неонатальной заболеваемостью и смертностью, бесплодием, эндометриозом, неудачами при *in vitro* фертилизации. Так, обследуя 120 беременных с угрожающим привычным выкидышем, не имеющих симптомов СКВ, исследователи установили 7,5 % частоту обнаружения АНА [22]. Другие исследователи сообщают о частоте выявления АНА у подобных пациенток от 1 до 53 % [23–27]. Таким образом, аутоантитела могут быть представлены в сыворотке крови пациенток, страдающих СКВ, а также у женщин без волчанки.

СКВ поражает преимущественно молодых женщин, тем не менее взаимовлияние волчанки и беременности до настоящего времени остается малоизученным. Некоторые исследователи считают, что беременность при СКВ не противопоказана; дети, рожденные больными женщинами в общем здоровы; лишь некоторые новорожденные имеют необычную аномалию сердца – врожденный поперечный блок. Это состояние в основном имеет благоприятный прогноз и возникает только в первом поколении. Одна треть матерей, родивших детей с сердечной блокадой, страдала СКВ, у 2/3 из них были обнаружены анти-Ro-антитела [28].

Люпус чрезвычайно изменчив в клинических проявлениях, течении и исходах. С самого начала заболевание может протекать доброкачественно, почти незаметно. СКВ способна скрываться месяцы и даже годы, а затем внезапно «расцвести». Ранний диагноз СКВ труден, так как клиническая картина мимикрирует под другие болезни, причем их перечень включает более 30 различных заболеваний, которые были диагностированы ранее, до уточненного диагноза СКВ.

Волчанку следует заподозрить у пациентов с лихорадкой неясного генеза, необъяснимыми анемией и потерей веса, с артралгией, миалгией, с непонятным недомоганием, легочной гипертензией. Поражения почек разной степени выраженности почти всегда наблюдаются при острой СКВ и могут проявиться до появления других симптомов.

50 % больных СКВ имеют клинику поражения эндокарда, миокарда, перикарда; типичны также полисерозиты с плевритом; нередко поражаются легкие. У 30 % больных в процесс вовлекается ЦНС. В ранние стадии заболевания могут появляться необъяснимые психозы, эпилептиформные припадки, тогда как при утяжелении СКВ у пациентки формируется ментальная дезориентация, конвульсии, она может даже погибнуть. Например, при СКВ, манифестировавшей как хорея, отмечается 20 % смертность больных. На аутопсии обнаруживают поражения церебральной коры в виде фибриноидного некроза и микроинфарктов [29, 30].

Некоторые исследователи считают, что выкидыш у больных волчанкой обусловлен трофобластактивными лимфоциттоксическими антителами. Действием этих антител вместе с волчаночными васкулярными поражениями плаценты также объясняют рождение детей с ЗВР [16].

Для постановки диагноза СКВ достаточно обнаружить у пациента 4 и более критериев из классификации Американской ревматологической ассоциации (версия 1997 г.) [31, 32].

В связи с тем что наиболее неблагоприятны материнские и перинатальные исходы при люпусных поражениях почек, некоторые исследователи рекомендуют для подтверждения люпус-нефрита и для дифференциальной диагностики с преэклампсией беременных выполнять ренальную пункцию [32–36].

В акушерской литературе до 1962 г. ссылки на СКВ вообще отсутствовали, пока L.V. Donaldson не сообщил о случаях волчанки у беременных женщин, о влиянии гестации на течение заболевания и не описал эффекты СКВ на беременность. Он показал, что СКВ претерпевает во время беременности симптомную ремиссию, однако болезнь возвращается вскоре после родов [37].

Другие авторы сообщают о незначительном числе случаев рецидива или обострения СКВ после родов: из 153 беременностей, протекавших на фоне СКВ, 19,6 % осложнились преэклампсией и 15,3 % – почечной патологией [36]. В последующем появилось множество сообщений о СКВ у беременных женщин. В них присутствовал большой раз-

брос мнений относительно влияния гестации на клиническое течение СКВ: одни авторы считали, что беременность специфически влияет на болезненный процесс и возможны как активация, так и ремиссия болезни; другие сообщали о пациентках, у которых во время беременности волчанка прогрессирует, но протекает так же, как и до зачатия; третьи подсчитали, что состояние 1/3 пациенток с СКВ улучшается, у 1/3 – не изменяется, у оставшейся трети пациенток оно ухудшается.

L.V. Donaldson и R.R. Alvarez нашли у большинства беременных стабильное течение СКВ или даже его смягчение, и только у 16 % пациенток с острой СКВ течение болезни активировалось; почти у такого же числа (14 %) больных хронически протекавшая СКВ во время беременности обострялась [37]. Степень активности СКВ во время гестации варьирует, и это невозможно предвидеть. При оценке активности СКВ было установлено, что у 18 % беременных течение заболевания обостряется, у такого же числа больных его симптомы смягчаются и у 36,5 % СКВ реактивируется, при этом у 25 % произошли преждевременные роды (в контроле – у 5 %), показатель мертворождения оказался высоким – 19,5 %.

Эффекты СКВ на материнские и перинатальные исходы и в настоящее время являются предметом дискуссий и противоречивых мнений. M.T. Houser с коллегами в 1980 г. описали течение и исходы 18 беременностей у 11 женщин; СКВ у них дебютировала в первое 20-летие жизни и представляла собой многосистемную красную волчанку; у 10 из них беременности предшествовала волчаночная нефропатия. У пациенток с симптомами активной СКВ и почечными включениями до зачатия все беременности, кроме двух, протекали гладко, лишь у одной из них две беременности осложнились умеренной преэклампсией. Уровень фетальной заболеваемости был низким, однако недоношенность составила 16,8 %, что почти в 2 раза выше показателя в генеральной популяции. Авторы исследования делают следующие выводы: хотя беременность при люпус-нефропатии имеет высокий риск завершиться неблагоприятно, все же плохие исходы гестации при

состоятельной функции почек и неактивной СКВ минимальны. Вместе с тем у беременных с клинической картиной почечного заболевания и активной СКВ риски преэклампсии, спонтанного выкидыша, недонашивания возрастают. Чрезвычайно высок риск почечной недостаточности при люпус-нефропатии, поэтому необходима серьезнейшая оценка допустимости вынашивания беременности [35].

У пациенток с симптомами почечного поражения и активной СКВ существенно повышается степень риска антенатальной гибели плода, даже если накануне гестации наблюдали ремиссию СКВ при персистирующих симптомах люпус-нефрита. При вовлечении почек в процесс антенатально погибают 70 % плодов из всех случаев перинатальной смертности [36].

Значительными оказались потери плода у пациенток с СКВ, дебютировавшей в период гестации или сразу после родов, – 45 %. По контрасту, фетальные потери составили 13,1 % из беременностей, закончившихся до клинического начала заболевания. При дебюте СКВ в виде люпус-нефрита антенатальная гибель плода констатирована в 12,9 % случаев. Следовательно, если зачатие произошло после дебюта заболевания, фетальный прогноз зависит от активности волчанки, а также от других факторов: нефротического синдрома, гипертензии, почечной несостоятельности. Регулярным исследованием мочи можно определить начало протеинурии и увеличение ее количества, а значительная персистирующая протеинурия считается патогномичным признаком нефротического синдрома, особенно если сопровождается высокими значениями сывороточного креатинина [37].

Таким образом, вовлечение в процесс почек – наиболее серьезное осложнение СКВ, именно при люпус-нефрите имеет место негативное воздействие болезни на беременность, мать и плод. Как показали исследования, у 73 больных СКВ с люпус-нефритом было 213 беременностей. Большинство пациенток страдали тяжелой формой нефрита, подтвержденного ренальной пункцией, в связи с чем 58 женщин получали высокие дозы кортикостероидов и иммуносупрессивные

средства. У них общий уровень потерь плода, включая ранний и поздний спонтанный аборт, антенатальную и раннюю неонатальную смерть, составил 13,2 %. Общее число живорожденных оказалось невысоким – 86,8 % [32, 33].

Влияние активности СКВ на акушерские исходы беременности изучали исследователи из Johns Hopkins University, Baltimore, USA. Ретроспективно были прослежены течение и исходы 267 беременностей у больных СКВ. Рождением живых детей завершились 229 (85,8 %) беременностей. Высокая активность СКВ отмечена при 57 (21 %) беременностях, из них 77 % закончились живорождением, тогда как при минимальной активности живыми родились 88 % детей. Срочными родами при высокоактивной волчанке завершились всего 15 (26 %) беременностей по сравнению с 127 (61 %) при неактивной волчанке ($p < 0,001$). Высокая активность СКВ в I и II триместрах привела к трехкратному повышению потери плода, преимущественно в виде неразвивающейся беременности. Исследователи заключают, что обострение СКВ во время гестации приводит к повышению уровня недоношенности и снижению живорождения. Почти четверть беременностей у больных волчанкой закончились потерей плода. Авторы рекомендуют для оптимизации перинатальных исходов все беременности у больных волчанкой строго контролировать, беременная при этом должна получать адекватное лечение в любом триместре гестации [38].

В национальном отчете «Изучение осложнений беременности при СКВ» сравнили материнские осложнения при СКВ с таковыми у интактных беременных, рожениц и родильниц. Среди 16,7 млн женщин, обратившихся по поводу деторождения, 13 555 страдали СКВ. Среди последних материнская смертность оказалась чрезвычайно высокой – 325 на 100 тыс. живорождений и случалась она в 20 раз чаще, чем в СКВ-интактной популяции. У страдающих волчанкой пациенток оказались высокими риски тромбоза, пуперальных инфекционных заболеваний, тромбоцитопении; риск сепсиса и пневмонии был многократно выше, чем у СКВ-нега-

тивных женщин; в 8 раз чаще выявлялась тромбоцитопения, из-за которой в 3 раза возросла необходимость гемотрансфузий; уровень послеродового кровотечения при волчанке оказался на 20 % выше, чем в остальной популяции; риск тромбоэмболических осложнений был в 3–5 раз выше, инсульта – в 6,5 раза выше, чем у женщин, не пораженных волчанкой [39].

Каковы эффекты СКВ на плод и новорожденного? У страдающих от СКВ матерей рост и развитие плода замедляются, а уровни перинатальной заболеваемости и смертности существенно возрастают; прогноз ухудшается, если во время беременности течение волчанки обостряется, а также при значительной протеинурии, почечных поражениях, преэклампсии [40].

Причинами плохих фетальных исходов при волчанке у матери считают децидуальную васкулопатию с инфарктами плаценты и последующим снижением ее перфузии [13]. В свою очередь, формирующаяся плацентарная недостаточность влечет нарушения роста плода, повышает уровень перинатальной заболеваемости и смертности [31].

У плода может возникнуть также и другая патология. Если у матери идентифицированы антитела к RoSS/A- и LaSS/B-антигенам, необходимо оценить сердечную деятельность плода, при этом у 11 % плодов обнаруживаются доплеросонометрические доказательства нарушения скорости кровотока в сосудах пуповины [41]. Анти-RoSS/A и анти-LaSS/B-антитела могут повреждать проводящую систему сердца плода и способствовать его гибели. Вместе с тем частота аритмии у плода, даже при выявлении у матери указанных антител, невысока – около 3 %, а риск конгенитальной блокады сердца составляет 10–15 %. Врожденный сердечный блок является следствием диффузного миокардита и фиброза области атриовентрикулярного узла и пучка Гиса.

Блокада сердца может стать причиной некоторых случаев необъяснимой гибели плода и мертворождения. Неонатальная волчанка представляет собой модель приобретенной пассивной аутоиммунизации, при которой материнские аутоантитела диаплацен-

тарно проникли к плоду и повредили его ткани, что может проявиться в виде врожденной сердечной блокады, порока сердца, транспозиций сосудов, миокардита, пневмонита, гепатоспленомегалии, гематологических отклонений и кожных поражений. С симптомами люпус-синдрома на свет появляются 1–5 % детей от RoSS/A-позитивных матерей, однако риск рождения больного младенца возрастает на 20 %, если предыдущий ребенок родился с люпус-синдромом [42–44].

СКВ новорожденных проявляется двумя большими манифестациями: волчаночным дерматитом и врожденной сердечной блокадой. Фоточувствительная кожная сыпь встречается более чем у 50 % детей с неонатальным люпусом. Обычно высыпания появляются после 1-й нед. жизни и разрешаются через 6 мес. в соответствии с исчезновением из кровотока младенца материнских антител [39, 45].

Второе по частоте и наиболее серьезное проявление неонатального люпус-синдрома – врожденная сердечная блокада. Полная блокада сердца обычно необратима, тогда как некоторые случаи неполной блокады успешно излечиваются. Диагностика состоит в серийных фетальных эхокардиографических исследованиях. В случае обнаружения при этом неполного или нестабильного сердечного блока у плода, а также миокардита матери назначают кортикостероид дексаметазон, который, в отличие от преднизолона, свободно минует плацентарный барьер и, как принято считать, предотвращает перманентный фиброз в тканях плода. В тех случаях врожденного сердечного блока, когда внутриутробного пациента не лечили, у новорожденного возможны асцит, гидроперикард и гидроторакс, являющиеся следствием порока сердца. Этим больным новорожденным возможно назначение дексаметазона [46–49].

Исследователи из Швеции в течение 5 лет наблюдали 25 беременных женщин, у которых в крови циркулировали аутоантитела к рибонуклеопротеиду Ro-SS/A. Антенатально у 10 из 27 плодов доплерометрической эхокардиографией диагностирована сердечная блокада I ст., а у 5 плодов с брадикардией зарегистрирован изолированный

сердечный блок. Всем матерям больных плодов назначали фторированный кортикостероид. У двух плодов лечившихся матерей сердечная блокада разрешилась, остальные беременные отказались от лечения. После рождения у трех детей диагностированная антенатально патология сердца подтвердилась, им имплантирован пейсмекер. Частота встречаемости аритмии у плода, отмеченная исследователями, оказалась относительно невелика – около 3 %. Младенцы с врожденной блокадой сердца также имели массу тела меньше должной для гестационного возраста. Матери этих детей страдали СКВ [50].

Поскольку кардиальная форма неонатального люпус-синдрома представляет серьезную угрозу для жизни, то при выявлении у новорожденного атриовентрикулярной блокады II (Мобитц II) или III ст. необходимо срочное тестирование матери и младенца на присутствие в их крови a-RoSS/A-антител и назначение затем ребенку глюкокортикоида с целью приостановления иммунологического повреждения миокарда и проводящей системы сердца. Брадикардия 50 уд./мин и менее является показанием для имплантации пейсмекера [48, 49, 51, 52].

Таким образом, эффекты беременности на СКВ неоднозначны и трудно определяемы, так как волчанка сама по себе характеризуется обострением клинического течения у одних пациенток и ремиссией – у других. По-прежнему остается неясным, может ли беременность спровоцировать обострение СКВ. Все же большинство современных исследователей считают, что беременность способствует активации СКВ [53–56].

Доктор W.K. Lamb в комментариях к статье L.B. Donaldson и R.R. Alvarez [37] сформулировал отношение к беременности у больных СКВ в середине прошлого века: возможно, беременность смягчает течение волчанки, но это временный эффект, тогда как эффекты СКВ на мать, беременность, плод и новорожденного непреходящи и нередко трагичны. С учетом субоптимальных материнских и перинатальных исходов акушер должен у больных волчанкой не допустить зачатия всеми доступными путями и способами. Больные пациентки должны быть

предупреждены о риске для жизни, который появится вместе с беременностью. Таким образом, против беременности у больных СКВ выступает страх материнских, фетальных осложнений и даже гибели матери и плода.

Однако в последнее время все больше исполнителей научных исследований сообщают о более или менее благополучных исходах беременностей у больных СКВ. При возможности оказания интенсивной терапевтической и акушерской помощи риск для здоровья и жизни матери и плода становится минимальным. Так, G. Ruiz-Irastorza представили результаты исследований за 10 лет работы в клинике «Волчанка и беременность» госпиталя Святого Фомы в Лондоне [54]. За это время в отделении лечились более 300 женщин, страдающих системными аутоиммунными заболева-

ниями. Авторы разработали практическое руководство по ведению подобных пациенток. Результаты показали, что успешное вынашивание беременности в значительной степени зависит от тщательного наблюдения и адекватного лечения больных, что подтвердили и другие исследователи [57].

М. Petri с сотрудниками в 2015 г. анализом обширной базы данных установили, что беременность у женщин, пораженных СКВ, связана с высоким риском серьезных осложнений, нередко фатальных для матери, плода, новорожденного; с более высокими расходами на здравоохранение по сравнению с женщинами без волчанки. Авторы считают, что при ведении беременности необходимо координировать взаимодействие акушера и ревматолога [58].

Литература

1. Коэн А.Р. Свое, чужое и аутоиммунитет. В мире науки. 1988; 6: 14–23.
2. Hom D., Graham R., Modrek B. Association of systemic lupus erythematosus with C8 orf 13-BLK and ITGAM-ITGAX. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 900–909.
3. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые направления в исследовании воспаления при ревматических заболеваниях. В кн.: Насонов В.А., ред. Избранные лекции по клинической ревматологии. М.: Медицина; 2001: 29–45.
4. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М.: Изд-во РАМН; 2003. 331.
5. Zhonghua Nei Ke. Close association of herpes zoster reactivation and systemic lupus erythematosus diagnosis. Open Rheumatol. J. 2008; 2: 89–98.
6. Lockshin M.D., Sammaritano L.R. Rheumatic disease. In: Barron W.M., eds. Medical Disorders during pregnancy. 3-d ed. St. Louis: Mosby; 2000: 355.
7. Степанова Р.Н. Беременность и аутоиммунные заболевания. Российский вестник акушера-гинеколога. 1997; 1: 50–52.
8. Zwahr C., Räte K., Brietzke W. Letaler Ausgang bei lupus erythematosus viscerale und Gravidität. Zbl Gynäkol. 1983; 105: 300–307.
9. Day C.J., Lipkin G.W. Lupus nephritis and pregnancy in the 21st century. Oxford J. Nephrol Dialys Transplantat. 2009; 24 (2): 344–347.
10. Dudley D.J., Branch D.W. New approaches to recurrent pregnancy loss. Clinical Obstet Gynecol. 1989; 32 (3): 520–532.
11. Scott J.R., Rote N.S., Branch D.W. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. Obstet. Gynecol. 1987; 70: 645–656.
12. Степанова Р.Н. Беременность и aberrации иммунитета. М.: Спутник-плюс; 2013. 136.
13. Hanly J.G., Gladman D.D., Rose T.H. Lupus Pregnancy. A prospective study of placental changes. Arthritis Rheumatol. 1988; 31: 358–366.
14. Guzman L., Avalos E., Orliz R. Placental abnormalities in systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 1987; 14: 924–929.
15. Рыбина А.Н., Белинская А.М., Черепкова Н.В. Морфологические изменения в плацентах рожениц с системной красной волчанкой. Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. М.; 2008: 221–222.
16. Baguley E., Maclachlan N., Hughes G. SLE and pregnancy. Clin Exp Rheum. 1988; 6: 183–185.
17. Varner M.W., Meehan R.T., Syrop G. Pregnancy in patients with lupus erythematosus. Am. J. Obstet Gynecol. 1983; 145: 1025–1040.

18. *El-Roeiy A., Myers S.A., Gleicher N.* The prevalence of autoantibodies and lupus anticoagulant in healthy pregnant women. *Obstet Gynecol.* 1990; 75: 390–396.
19. *Cowchock S., Smith J., Gocial B.* Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in patients with repeated abortion. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1986; 155: 1002–1010.
20. *Farnam J., Lavastida M., Grant J.* Antinuclear antibodies in the serum normal pregnant women. *J. Allergy Clin Immunol.* 1984; 73: 596–599.
21. *Сперанский А.И., Кунавцева О.А.* АНФ-ассоциированные болезни. *Медицинский вестник.* 2008; 12–13: 16.
22. *Степанова Р.Н., Макарова О.М.* Антиядерные аутоантитела (АНА) при привычной потере плода. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2010; 1: 97–99.
23. *Harger J.H., Rabin B.S., Marchere S.G.* The prognostic value of antinuclear antibodies in women with recurrent pregnancy losses. *Obstet Gynecol.* 1989; 73 (3): 419–424.
24. *Rosenberg A.M., Bingham M.C., Fong K.C.* Antinuclear antibodies during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1986; 68: 560–562.
25. *El-Roeiy A., Gleicher N.* Definition of normal autoantibody levels in an apparently healthy population. *Obstet Gynecol.* 1988; 72: 596–602.
26. *Petri M., Golbus M., Anderson R.* Antinuclear antibody lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody in women with habitual abortion. *Arthritis Rheumatol.* 1987; 30: 601–606.
27. *Patton P.E., Coulam E.B., Bergstralh E.* The prevalence of antibodies in pregnant and nonpregnant women. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1987; 157: 345–350.
28. *Hughes G.R.V.* Autoantibodies in lupus and its variants: experience of 1000 patients. *Brit. Med. J.* 1984; 289: 339–342.
29. *Степанова Р.Н.* Беременность и аутоиммунные нарушения. *Акушер-гинеколог.* 1996; 1: 6–9.
30. *Donaldson J.M., Espiner E.A.* Disseminated lupus erythematosus presenting as chorea. *Arch Neurol.* 1971; 25: 240–244.
31. *Asherson R.A.* Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Brit. Med. J.* 1983; 287: 1024–1025.
32. *Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L., eds.* *Williams Obstetrics.* 11 – Toronto: Mc Graw-Hill; 2005. 1441.
33. *Bobrie G., Liote F., Houiller B.* Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am. J. Kidney Dis.* 1987; IX: 339–343.
34. *Devoe L.D., Taylor R.L.* Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1979; 135: 473–479.
35. *Houser M.T., Fish A.J., Tagatl G.E.* Pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1980; 138: 409–413.
36. *Gladman D.D., Tandon A., Ibañez D., Urowitz M.B.* The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J. Rheumatol.* 2010; 37 (4): 754–758.
37. *Donaldson L.B., Alvarez de R.R.* Further observations on lupus erythematosus associated with pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1962; 83: 1461–1473.
38. *Buyon J.P., Kim M.Y., Guerra M.M., Laskin C.A., Petri M.* Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2015; 163 (3): 153–163.
39. *So-Young Kim, Jung-Hyun Lee.* Prognosis of Neonates in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Yonsei Med. J.* 2008; 49 (4): 515–520.
40. *Gimovsky M.L., Montoro M., Paul R.H.* Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1984; 63: 686–692.
41. *Yan Yuens, Krizova A., Ouimet J., Pope J.* Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus (SLE) in improving. *Open Rheumatol. J.* 2008; 2: 89–98.
42. *Clowse M.E., Magder L.S., Wittur F., Petri M.* The impact of increased lupus activity on obstetric outcome. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (20): 514–521.
43. *Götestam Skorpen C., Hoeltzenbein M., Tincani A., Fischer-Betz R.* The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (5): 795–810.
44. *Clowse M.E., Jamison M., Mgers E., James A.* A navigational study of the complications of lupus in pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2008; 199 (126): e1–127e6.
45. *Scott J.R.* Risks to the children born to mothers with autoimmune diseases. *Lupus.* 2002; 11: 655–659.

46. *So-Young Kim, Jung-Hyun Lee.* Prognosis of Neonates in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Yonsei Med. J.* 2008; 49 (4): 515–520.
47. *Tseng C.E., Buyon J.P.* Neonatal lupus syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1997; 23: 31–35.
48. *Котлукова Н.* Синдром неонатальной волчанки. *Медгазета.* 2002; 60: 60–61.
49. *Le Thi Huong D., Wechsler B., Vauthier-Brouzes D.* The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology.* 2006; 45 (3): 332–338.
50. *Scog A.* Outcome and growth of infants fetaly exposed to heart block-associated maternal anti Ro52/SSA autoantibodies. *Pediatrics.* 2008; 121: e803–e809.
51. *Sangle S., D'Cruz D.P., Hughes G.R.* Livedo reticularis and pregnancy morbidity in patients negative for antiphospholipid antibodies. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64: 147–153.
52. *Julkunen H., Jouhikeinen T., Kaaaja R.* Fetal outcomes in lupus pregnancy. *Lupus.* 1993; 2: 125–131.
53. *Reichlin M.* Systemic lupus erythematosus. *J. Reprod. Med.* 1998; 43: 355–360.
54. *Ruiz-Irastorza G., Khamasutra M.A., Hughes G.R.* Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Int. Med. Ass. J.* 2000; 2: 462–469.
55. *Richards D.S., Wagman A.J., Cabaniss M.L.* Ascites not due to congestive heart failure in a fetus with lupus-induced heart block. *Obstet Gynecol.* 1990; 76: 957–959.
56. *Lateef A., Petri M.* Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012; 8 (12): 710–718.
57. *Jara L.J., Medina G., Cruz-Dominguez P., Navarro C.* Risk factors of systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Immunol. Res.* 2014; 60 (2–3): 184–189.
58. *Petri M., Daly R.P., Pushparajah D.S.* Healthcare costs of pregnancy in systemic lupus erythematosus: retrospective observational analysis from a US health claims database. *J. Med. Econ.* 2015; 18 (11): 967–973.

PREGNANCY AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

R.N. Stepanova

Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel, Russia

e-mail: rimmans2006@gmail.com

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that affects many human organs and systems. In patients with SLE a large number of antibodies to the antigens of their own cells is formed. It leads to an immunocomplex inflammatory process, which affects heart, skin, kidneys, lungs, joints, and the nervous system. SLE contributes to the failure of a fundamental characteristic of the immune system, namely tolerance to autoantigens. As a result, antibodies that attack normal tissues in many parts of the body are produced. This process is accompanied by autoimmune disease development. Patients with SLE demonstrate such clinical manifestations as multiple thrombosis, including pulmonary embolism (PE), CNS diseases, livedo reticularis, labile hypertension, habitual miscarriage. SLE affects people of all races, men and women, but it dominates in women and often develops in females of reproductive age. SLE prevalence among women of reproductive age is 1:500. Nearly 90 % of patients diagnosed with lupus are women. The reasons for SLE development are unknown. Now it is generally accepted, that gestational complications such as habitual abortion, preeclampsia and eclampsia, premature placental abruption, disseminated intravascular coagulation (DIC) and HELLP syndromes, thromboses, intrauterine growth retardation, and stillbirth are associated with maternal autoimmune diseases. However, the mechanism how SLE interferes with pregnancy and worsens its outcomes for the mother, fetus, and newborn remains unidentified. Probably, vascular lesions of the placenta contribute to the process, as their nature is similar to the lupus vascular disease in patients with SLE. Reproductive loss in SLE mothers, especially in clinically active lupus, can reach 45 %. The article analyzes the literature on the problems of interaction between SLE and pregnancy, the lupus clinical course in pregnant women, the maternal and perinatal gestational outcome, and neonatal lupus frequency.

Keywords: *systemic lupus erythematosus, pregnancy complications, pregnancy outcomes, neonatal lupus.*

References

1. Koen A.R. Svoe, chuzhoe i autoimmunitet [Your own, someone else's and autoimmunity]. *V mire nauki*. 1988; 6: 14–23 (in Russian).
2. Hom D., Graham R., Modrek B. Association of systemic lupus erythematosus with C8 orf 13-BLK and ITGAM-ITGAX. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 900–909.
3. Nasonov E.L., Samsonov M.Yu. Novye napravleniya v issledovanii vospaleniya pri revmaticheskikh zabolevaniyakh [New trends in the study of inflammation in rheumatic diseases]. V kn.: Nasonov V.A. *Izbrannye lektsii po klinicheskoy revmatologii* [Some lectures on clinical rheumatology]. Moscow: Meditsina; 2001: 29–45 (in Russian).
4. Sukhikh G.T., Van'ko L.V. *Immunologiya beremennosti* [Immunology of pregnancy]. Moscow: Izdvo RAMN; 2003. 331 (in Russian).
5. Zhonghua Nei Ke. Close association of herpes zoster reactivation and systemic lupus erythematosus diagnosis. *Open Rheumatol. J.* 2008; 2: 89–98.
6. Lockshin M.D., Sammaritano L.R. Rheumatic disease. In: Barron W.M., eds. *Medical Disorders during pregnancy*. 3-d ed. St. Louis: Mosby; 2000: 355.
7. Stepanova R.N. Beremennost' i autoimmunnye zabolevaniya [Pregnancy and autoimmune diseases]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 1997; 1: 50–52 (in Russian).
8. Zwahr C., Räte K., Brietzke W. Letaler Ausgang bei lupus erythematosus viscerale und Gravidität. *Zbl Gynäkol.* 1983; 105: 300–307.
9. Day C.J., Lipkin G.W. Lupus nephritis and pregnancy in the 21st century. *Oxford J. Nephrol Dialys Transplantat.* 2009; 24 (2): 344–347.
10. Dudley D.J., Branch D.W. New approaches to recurrent pregnancy loss. *Clinical Obstet Gynecol.* 1989; 32 (3): 520–532.
11. Scott J.R., Rote N.S., Branch D.W. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet. Gynecol.* 1987; 70: 645–656.
12. Stepanova R.N. *Beremennost' i aberratsii immuniteta* [Pregnancy and immune aberrations]. Moscow: Sputnik-plyus; 2013. 136 (in Russian).
13. Hanly J.G., Gladman D.D., Rose T.H. Lupus Pregnancy. A prospective study of placental changes. *Arthritis Rheumatol.* 1988; 31: 358–366.
14. Guzman L., Avalos E., Orliz R. Placental abnormalities in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1987; 14: 924–929.
15. Rybina A.N., Belinskaya A.M., Cherepkova N.V. Morfologicheskie izmeneniya v platsentakh rozhenits s sistemnoy krasnoy volchankoy [Morphological changes in the placenta of parturient women with systemic lupus erythematosus]. *Materialy IV s'ezda akusherov-ginekologov Rossii* [Proceedings of the 4th congress of obstetricians and gynecologists of Russia]. Moscow; 2008: 221–222 (in Russian).
16. Baguley E., Maclachlan N., Hughes G. SLE and pregnancy. *Clin Exp Rheum.* 1988; 6: 183–185.
17. Varner M.W., Meehan R.T., Syrop G. Pregnancy in patients with lupus erythematosus. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1983; 145: 1025–1040.
18. El-Roeiy A., Myers S.A., Gleicher N. The prevalence of autoantibodies and lupus anticoagulant in healthy pregnant women. *Obstet Gynecol.* 1990; 75: 390–396.
19. Cowchock S., Smith J., Gocial B. Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in patients with repeated abortion. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1986; 155: 1002–1010.
20. Farnam J., Lavastida M., Grant J. Antinuclear antibodies in the serum normal pregnant women. *J. Allergy Clin Immunol.* 1984; 73: 596–599.
21. Speranskiy A.I., Kupavtseva O.A. ANF-assotsiirovannnye bolezni [ANA-associated diseases]. *Meditsinskiy vestnik*. 2008; 12–13: 16 (in Russian).
22. Stepanova R.N., Makarova O.M. Antinuklearnye autoantitela (ANA) pri privychnoy potere ploda [Antinuclear autoantibodies (ANA) in women with habitual loss of fetus]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"*. 2010; 1: 97–99 (in Russian).
23. Harger J.H., Rabin B.S., Marchere S.G. The prognostic value of antinuclear antibodies in women with recurrent pregnancy losses. *Obstet Gynecol.* 1989; 73 (3): 419–424.
24. Rosenberg A.M., Bingham M.C., Fong K.C. Antinuclear antibodies during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1986; 68: 560–562.

25. El-Roeiy A., Gleicher N. Definition of normal autoantibody levels in an apparently healthy population. *Obstet Gynecol.* 1988; 72: 596–602.
26. Petri M., Golbus M., Anderson R. Antinuclear antibody lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody in women with habitual abortion. *Arthritis Rheumatol.* 1987; 30: 601–606.
27. Patton P.E., Coulam E.B., Bergstralh E. The prevalence of antibodies in pregnant and nonpregnant women. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1987; 157: 345–350.
28. Hughes G.R.V. Autoantibodies in lupus and its variants: experience of 1000 patients. *Brit. Med. J.* 1984; 289: 339–342.
29. Stepanova R.N. Beremennost' i autoimmunnye narusheniya [Pregnancy and autoimmune disorders]. *Akusher-ginekolog.* 1996; 1: 6–9 (in Russian).
30. Donaldson J.M., Espiner E.A. Disseminated lupus erythematosus presenting as chorea. *Arch Neurol.* 1971; 25: 240–244.
31. Asherson R.A. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Brit. Med. J.* 1983; 287: 1024–1025.
32. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L., eds. *Williams Obstetrics*. 9th ed. – Toronto: Mc Graw-Hill; 2005. 1441.
33. Bobrie G., Liote F., Houiller B. Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am. J. Kidney Dis.* 1987; IX: 339–343.
34. Devoe L.D., Taylor R.L. Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1979; 135: 473–479.
35. Houser M.T., Fish A.J., Tagatl G.E. Pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1980; 138: 409–413.
36. Gladman D.D., Tandon A., Ibañez D., Urowitz M.B. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J. Rheumatol.* 2010; 37 (4): 754–758.
37. Donaldson L.B., Alvarez de R.R. Further observations on lupus erythematosus associated with pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1962; 83: 1461–1473.
38. Buyon J.P., Kim M.Y., Guerra M.M., Laskin C.A., Petri M. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients with Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2015; 163 (3): 153–163.
39. So-Young Kim, Jung-Hyun Lee. Prognosis of Neonates in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Yonsei Med. J.* 2008; 49 (4): 515–520.
40. Gimovsky M.L., Montoro M., Paul R.H. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1984; 63: 686–692.
41. Yan Yuens, Krizova A., Ouimet J., Pope J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus (SLE) in improving. *Open Rheumatol. J.* 2008; 2: 89–98.
42. Clowse M.E., Magder L.S., Wittur F., Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcome. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (20): 514–521.
43. Götestam Skorpen C., Hoeltzenbein M., Tincani A., Fischer-Betz R. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (5): 795–810.
44. Clowse M.E., Jamison M., Mgers E., James A. A navigational study of the complications of lupus in pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2008; 199 (126): e1–127e6.
45. Scott J.R. Risks to the children born to mothers with autoimmune diseases. *Lupus.* 2002; 11: 655–659.
46. So-Young Kim, Jung-Hyun Lee. Prognosis of Neonates in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Yonsei Med. J.* 2008; 49 (4): 515–520.
47. Tseng C.E., Buyon J.P. Neonatal lupus syndrome. *Rheum Dis. Clin. North. Am.* 1997; 23: 31–35.
48. Kotlukova N. Sindrom neonatal'noy volchanki [Neonatal lupus syndrome]. *Medgazeta.* 2002; 60: 60–61 (in Russian).
49. Le Thi Huong D., Wechsler B., Vauthier-Brouzes D. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology.* 2006; 45 (3): 332–338.
50. Scog A. Outcome and growth of infants fetaly exposed to heart block-associated maternal anti Ro52/SSA autoantibodies. *Pediatrics.* 2008; 121: e803–e809.
51. Sangle S., D'Cruz D.P., Hughes G.R. Livedo reticularis and pregnancy morbidity in patients negative for antiphospholipid antibodies. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64: 147–153.

52. Julkunen H., Jouhikeinen T., Kaaja R. Fetal outcomes in lupus pregnancy. *Lupus*. 1993; 2: 125–131.
53. Reichlin M. Systemic lupus erythematosus. *J. Reprod. Med.* 1998; 43: 355–360.
54. Ruiz-Irastorza G., Khamasutra M.A., Hughes G.R. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Int. Med. Ass. J.* 2000; 2: 462–469.
55. Richards D.S., Wagman A.J., Cabaniss M.L. Ascites not due to congestive heart failure in a fetus with lupus-induced heart block. *Obstet Gynecol.* 1990; 76: 957–959.
56. Lateef A., Petri M. Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012; 8 (12): 710–718.
57. Jara L.J., Medina G., Cruz-Dominguez P., Navarro C. Risk factors of systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Immunol. Res.* 2014; 60 (2–3): 184–189.
58. Petri M., Daly R.P., Pushparajah D.S. Healthcare costs of pregnancy in systemic lupus erythematosus: retrospective observational analysis from a US health claims database. *J. Med. Econ.* 2015; 18 (11): 967–973.