

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА И БЕРЕМЕННОСТЬ

II. Влияние системной красной волчанки на исходы беременности

*Н.М. Кошелева, С.И. Хузмиева, З.С. Алекберова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

В предыдущем нашем сообщении [1] были рассмотрены вопросы влияния беременности на системную красную волчанку (СКВ), настоящая публикация посвящена другой стороне проблемы «СКВ и беременность», а именно: исходам беременности при СКВ, прежде всего у пациенток с волчаночным нефритом и вторичным антифосфолипидным синдромом (АФС), как наиболее прогностически неблагоприятных вариантах заболевания. Литературные данные, как и ранее, анализируются с учетом времени их публикации.

Практически однозначно признается, что СКВ часто оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности, ее материнские и плодные исходы [2,3,4,5,6,7].

Среди патогенетических механизмов, увеличивающих риск развития осложнений беременности, родов и послеродового периода при СКВ, важная роль отводится обусловленным СКВ иммунологическим нарушениям, изменениям эстраген-гестагенного метаболизма, коагулопатиям и тромбоцитопатиям, нарушающим нормальный симбиоз между матерью и плодом. Плацента и плод становятся мишенями атаки иммунной системы матери [8,9]. В литературе обсуждается значение трофобласт-реактивных лимфоцитотоксических антител [10], которые отсутствуют при нормальной беременности и обнаруживаются у 80% пациенток с СКВ, персистируя и после завершения беременности выкидышем. Кроме того, так называемый адсорбированный плацентарным трофобластом антиген может блокировать трофобластные мембраны, нарушая функцию плаценты и приводя к задержке развития плода и, в конечном счете, к потере беременности [11,12]. Патология беременности может быть связана и с появлением в циркуляции антифосфолипидных антител (аФЛ), а также антител к растворимым антигенам тканевых рибонуклеопротеинов (Ro/SSA и La/SSB), обуславливающих симптомы неонатальной волчанки.

Нельзя не учитывать и особенности гормонального статуса женщин, страдающих СКВ. В частности известно, что у пациенток с СКВ имеется недостаточность второй, лютеиновой, фазы менструаль-

ного цикла. Это приводит к нарушению процессов секреторной трансформации эндометрия, недоразвитию в нем желез, стромы и сосудов, недостаточному накоплению гликогена и других веществ, необходимых для развития плодного яйца. Эти изменения создают неблагоприятные условия для адекватного развития трофобласта, определяя нарушения имплантации плодного яйца и питания зародыша [13,14].

Следствием описанных патологических механизмов у беременных с СКВ являются повышенная частота угрозы прерывания беременности, самопроизвольных аборт и формирования первичной фетоплацентарной недостаточности, недоношенности и гипотрофии новорожденных, перинатальной смертности, а также аномалий родовой деятельности и послеродовых осложнений [4,15].

В сериях исследований, предшествующих 1980г, рецензированных G.Burkett [16], частота самопроизвольных абортов составила 50%, мертворождений — 35%, преждевременных родов — 25%. Приблизительно 5% младенцев страдали внутриутробной задержкой развития. P.A.Gatenby [17], обобщив данные более поздней литературы, отметил некоторое улучшение исходов люпус-беременности: частота абортов в среднем составила 18%, внутриутробной гибели плода — 13%, преждевременных родов — 20%. То есть, несмотря на имеющуюся тенденцию увеличения доли благоприятных исходов гестации у женщин с СКВ (по последним литературным данным, неблагоприятные исходы наблюдаются в 14-34% случаев), частота преждевременных родов (до 37 нед гестации) при люпус-беременностях остается повышенной.

При рассмотрении влияния СКВ на материнские исходы в литературе указывают высокий риск развития позднего токсикоза (гестоза): частота преэклампсии колеблется от 5% до 38% [15,16], и, по данным М.М.Шехтмана, гестоз у беременных с СКВ встречается в 2,8 раз чаще, чем у «здоровых» беременных [18]; а гипертензия развивается в 37-56% случаев [19].

При таких показателях акушерских осложнений неудивительно, что частота кесарева сечения у женщин с СКВ достигает 34% [20]. В общей популяции эта цифра равна 21-22,3% — в США, в Шотландии — до 16%, Испании — 21,2%, Мексике — 22,5% и 12% — в Российской Федерации [21].

В 2002г группой испанских исследователей была опубликована статья «Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium» («Исход беременности при системной красной волчанке: хорошие новости для нового тысячелетия») [22], в которой, основываясь на последних литературных данных и собственных исследованиях, авторы заключают, что беременность у пациенток с СКВ не является непереносимым высоким риском плохих исходов для матери и ее младенца.

Факторы, влияющие на развитие беременности при СКВ, и предикторы ее осложнений активно изучаются и обсуждаются в литературе.

Подобно течению СКВ на фоне гестации, при планировании люпус-беременности большую роль отводят наличию клинических и серологических признаков активности заболевания к моменту зачатия.

R.Cervera и соавт. [22], сравнив исходы беременности при СКВ у пациенток с активным (n=7) и неактивным (n=78) заболеванием при зачатии, установили достоверно более частое развитие преэклампсии (28,5% против 6,4%, $p<0,05$) и преждевременного вскрытия плодного пузыря в первой группе, чем во второй (соответственно 28,5% и 6,4%, $p<0,05$), не выявив подобной зависимости для таких осложнений, как внутриутробная задержка развития плода, низкий вес при рождении и перинатальная смертность.

Сообщая о 9-ти-летнем опыте Hopkins Lupus Pregnancy Center, M.Petri с соавт. [23] также отметили, что имеющаяся активность заболевания, измеренная индексами или лабораторными маркерами, является предиктором преждевременных родов. Подобная закономерность была отмечена и С.А.Clark и соавт. [24]: частота преждевременных родов у женщин с СКВ варьировала от 19 до 49% при беременностях, наступивших после диагностики СКВ, по сравнению с ожидаемой частотой 7%

для общей популяции. В большом ретроспективном обзоре более чем двухлетнего наблюдения S.Yasmeen и соавт. [25] обнаружили, что 21% беременных с СКВ имели преждевременные роды (116/555) по сравнению с 4,2% в контроле (2520/60000).

Лишь в отдельных публикациях не прослежено ассоциации активности СКВ [26,27] с преждевременным окончанием гестации.

Одно определенно: благоприятные течение и исход гестации наблюдаются у тех больных, у которых была достигнута длительная предшествующая ремиссия заболевания [28].

При обсуждении влияния СКВ на исходы гестации особое внимание уделяется присутствию люпус-нефрита и позитивности по аФЛ, поскольку было отмечено, что именно у этих групп пациенток имеется наиболее высокий риск осложнений и неблагоприятных исходов беременности.

Исследования об исходе беременности у женщин с предшествующим и текущим люпус-нефритом немногочисленны. Это отчасти объясняется а) уменьшением у этих пациенток фертильности, ассоциированным с длительным приемом циклофосфамида [29] или снижением функции почек [30], или тем и другим одновременно; и б) «классическим» предположением, что беременность должна быть прервана у женщины с люпус-нефритом в анамнезе. Однако несколькими исследованиями было показано, что развитие яичниковой недостаточности отмечается не всегда и определяется возрастом пациентки на момент начала приема циклофосфамида и кумулятивной дозой препарата [29,31].

Данные об исходах беременности у женщин с волчаночным нефритом, имевшем место до, в течение или после родоразрешения, были обобщены группой исследователей из Франции во главе с D.L.T. Huong [32] и приводятся в табл. 1, из которой

Таблица 1

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ВОЛЧАНОЧНОМ НЕФРИТЕ

Автор, год	Кол-во женщин/беремен-тей	Срочные роды, n (%)	Преждевременные роды, n (%)	Самопроизвольные аборты, n (%)	Терапевтические аборты, n (%)	Перинатальная смерть, n (%)
Hayslett, Lynn 1980 [33]	47/65	34 (61)	1 (2)	9 (16)	10 (18)	2 (4)
Jungers et al. 1982 [34]	36/104	20 (57)	4 (11)	5 (14)	5 (14)	1 (3)
Imbasciati et al. 1984 [35]	19/26	6 (23)	9 (35)	4 (15)	2 (8)	5 (19)
Oviasu et al. 1991 [36]	25/53	28 (53)	10 (19)	8 (15)	6 (11)	1 (2)
Pachkam et al. 1992 [37]	41/64	24 (37)	19 (29)	5 (8)	5 (8)	12 (18)
Julkunen et al. 1993 [38]	16/26	16 (62)	6 (23)	1 (4)	2 (8)	1 (4)
LeThi Huong et al. 2001 [32]	22/32	6 (19)	17 (53)	7 (22)	0	2 (6)

следует, что от 8 до 22% беременностей у пациенток с волчаночным нефритом заканчивается самопроизвольным абортom, а перинатальные потери (мертворождение и неонатальная смерть) составляют 2-19%. При этом было отмечено, что плодный прогноз при беременностях, наступивших после развития СКВ, в значительной степени зависит от активности заболевания: плодные потери колебались от 25-50% у больных с активной СКВ при зачатии против 8-12% — при неактивной СКВ на момент наступления беременности. Аналогичные результаты были отмечены G.Moroni и соавт. [39] при анализе 70 беременностей с люпус-нефритом: плодные потери имелись в 52% беременностей у женщин с активным волчаночным нефритом при 11% — у больных с его полной ремиссией при зачатии (частота, аналогичная отмечаемой при беременности у здоровых женщин) [40].

У больных СКВ, как и у беременных с другими заболеваниями почек, неонатальные исходы определяются наличием почечной недостаточности. J.P.Hayslett и R.I.Lynn [33] сообщили о 50% плодных потерь из 10 беременностей у женщин с СКВ и повышением креатинина плазмы более 1,5 мг/дл. L.G.Fine и соавт.[30] наблюдали плодные потери в 36% случаев при 14 беременностях у больных СКВ с почечной недостаточностью. В целом отмечено, что наличие до зачатия активного волчаночного гломерулонефрита с протеинурией более 3,0 г/сут с нарушением функции почек (сывороточный креатинин более 130 ммоль/л, креатининовый клиренс менее 50 мл/мин) и/или артериальной гипертензии (АГ) рассматривается как неблагоприятный фактор материнского и фетального прогноза.

Следует отметить, что, если значение недостаточности функции почек для плодных потерь хорошо установлено, то роль предшествующей материнской АГ в неонатальных исходах исследуется недостаточно. Большинство исследований не сообщает какой-либо информации о АГ при люпус-беременности. Тем не менее E.Oviasu и соавт.[36] наблюдали 29% плодных потерь у больных СКВ с гипертензией при 13% — у матерей с нормотензией. В исследовании G.Moroni и соавт. [39] при многовариантном анализе повышение диастолического артериального давления более 90 мм рт.ст. и/или систолического давления более 140 мм рт.ст. в трех последовательных измерениях было независимым предиктором плодных потерь. Плодные потери имелись у 27% «нормотензивных» матерей при 70% — у матерей с АГ.

При обсуждении материнских осложнений большинством авторов отмечается, что пациентки с предшествующим люпус-нефритом составляют группу наиболее высокого риска развития гестоза (пре- и эклампсии) [15, 16]. С другой стороны, при неактивном волчаночном гломерулонефрите случаи неосложненной беременности не являются

редкостью [36,41,42]. Подчеркивается, что клиника гестоза напоминает картину обострения волчаночного гломерулонефрита. Проведению дифференциальной диагностики может способствовать ряд симптомов. Особое значение придается исследованию динамики уровня общего комплемента (СН50), его третьей и четвертой фракций (С3 и С4) и продуктов распада (С3а, С4d, Ва) в течении гестации. Было установлено, что снижение С3, С4 или СН50, сопровождающееся повышением уровня продуктов распада, отличает обострение СКВ от осложнений люпус-беременности [43,44,45,46].

Основные лабораторные тесты и клинические симптомы, которые могут использоваться для проведения дифференциального диагноза между обострением волчаночного гломерулонефрита и проявлениями нефропатии у беременных с СКВ, приведены в табл.2.

Таблица 2

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОБОСТРЕНИЯ ЛЮПУС-НЕФРИТА И ПРЕЭКЛАМПСИИ

Основные показатели	Обострение люпус-нефрита	Преэклампсия
С3, С4	Часто снижены	Обычно нормальные
С1q Ab	Часто высокий	Нормальный
анти-дНК	Высокие/повышаются	Нормальные/стабильные
Тромбоциты	Низкие/нормальные	Часто низкие
Печеночные аминотрансферазы	Редко изменены	Могут быть повышенными
Урикемия	Редко изменена	Часто повышается
Снижение эритроцитов крови	Часто	Нечасто
Протеинурия	Персистирует после родов	Быстро исчезает после родов
Появление других симптомов СКВ	Часто	Нет

По мнению отдельных авторов, достоверным дифференциально-диагностическим критерием может быть прижизненное гистологическое исследование почек. Различная тактика ведения больных с активным волчаночным нефритом (назначение иммуносупрессивной терапии) и гестозом (симптоматическая терапия и прерывание беременности при тяжелых формах) определяет понятную практическую значимость правильной диагностики этих состояний.

В последние годы в рамках изучаемой проблемы из иммунологических предикторов неблагоприятного течения и исхода гестации при СКВ особое

внимание уделяется аФЛ, наличие которых у беременной часто приводит к привычному невынашиванию беременности и определяется как АФС.

Ассоциация между аФЛ и плодными потерями впервые была отмечена I.M.Nilsson и соавт.[47] и позже подтверждена рядом исследований. Частота обнаружения отдельных аФЛ при СКВ колеблется, по данным различных авторов, от 18 до 65% (в среднем 30-40%). Такую широкую вариабельность в обнаружении аФЛ при СКВ связывают с подбором групп исследованных, а также с чувствительностью и специфичностью применяемых методов определения на аФЛ.

По данным A.L.Brown [48], присутствие аФЛ у больных СКВ обуславливает до 90% случаев ранних и поздних плодных потерь, тогда как при СКВ без АФС плодные потери составляют около 27%. В нашем исследовании [49] частота АФС среди беременных с СКВ составила 31,4% (11 пациенток из 35 обследованных), а случаи ранних и поздних потерь беременности среди них — 82% против 24% у пациенток с СКВ без АФС.

Данные о частоте плодных потерь у аФЛ-позитивных и аФЛ-негативных женщин с СКВ приведены в табл. 3.

Таблица 3

ЧАСТОТА ПЛОДНЫХ ПОТЕРЬ У АФЛ-ПОЗИТИВНЫХ И АФЛ-НЕГАТИВНЫХ ЖЕНЩИН С СКВ

	Автор, год	Кол-во беременных	Плодные потери у больных, %	
			аФЛ-позитивных	аФЛ-негативных
Без нефрита	Lockshin et al.1987 [50]	50	77	5
	Loitzu et al. 1988 [51]	84	59	25
	Khamashta et al.1988 [52]	54	45	4
	Ramsey-Goldman et al.1992 [53]	81	51	43
	Petri et al.1993 [40]	203	40	26
	Julkunen et al.1993 [54]	112	30	12
Нефрит	Packham et al.1992 [4]	41	53	14
	Moroni et al.2002 [39]	48	83	13

Окончательные иммуно-патогенетические механизмы действия аФЛ к настоящему времени не изучены. Так как одним из основных проявлений их действия являются тромбозы, отдельные звенья развития последних широко изучаются. Обсуждается значение практически каждого из основных компонентов свертывающей системы, включая коагуляционный каскад, активацию и агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелиальных клеток.

В исследовании патогенеза невынашиваний беременности и других акушерских осложнений при АФС большое значение придается изучению патологии плаценты. Полученные к настоящему времени данные показали, что существуют различия в патогенезе ранних (эмбриональных) и поздних (плодных) потерь беременности при АФС [55,56].

В исследовании С.М. Salafia и соавт.[57] 11 ранних потерь беременности (до 14 нед гестации) у женщин с повторными выкидышами и аФЛ никто не имел плацентарного инфаркта и маточного плацентарного тромбоза, тогда как почти у трети больных имелась картина хронического межворсинчатого воспаления. Выявленные особенности определяют вероятность существования иных (нетромбогенных) аФЛ-эффектов, определяющих ранние потери беременностей. Например, аФЛ, действуя на плацентарную секрецию человеческого хорионического гонадотропина [58] и изменяя внутриматочную эндокринологию, угрожают развитию беременности. Перекрестная реакция аФЛ с фосфолипидами ворсин трофобласта может оставлять незащищенным ворсинчатый трофобласт для деструкции цитотоксическими материнскими иммунными эффекторными клетками [59]. Возможны и другие механизмы развития ранних плодных потерь, которые патогенетически связаны с аФЛ.

При поздних потерях беременности первичная патология, лежащая в основе плодной смерти в случаях с аФЛ, заключается обычно в маточно-плацентарном тромбозе и инфаркте плаценты. В свою очередь, тромбирование плаценты с уменьшением ее функционально активной ткани приводит к плацентарной недостаточности, недостаточной выработке простагличина I₂ (PGL₂), обуславливающих вторичные механизмы риска невынашивания беременности [60,61]. В частности, дефицит PGL₂ может приводить к гипертонусу матки, ее повышенной сократительной активности и выкидышу, а также predisпологать к децидуальной васкулопатии и тромбозам.

В целом, плацентарные повреждения, отражающие возможные механизмы действия аФЛ, могут быть сгруппированы в три категории [62]: 1) маточно-плацентарная сосудистая патология и вторичные ворсинчатые повреждения; 2) коагуляционные повреждения; 3) повреждения, вызванные хроническим воспалением.

За два десятилетия, прошедшие со времени первого описания АФС, понятие патологии беременности при данном синдроме получило более точное определение, и рамки акушерской патологии при АФС были значительно расширены. Если G.R.V. Huges и E.N.Harris (1986) в рамках акушерской патологии при диагностике АФС рассматривали только привычное невынашивание беременности, подразумевая под этим наличие 3-х и более случаев самопроизвольных выкидышей на ранних сроках гес-

тации, то используемые в настоящее время Саппоровские критерии АФС [63] в патологию беременности включают:

1. Один и более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10-й нед гестации (нормальные морфологические признаки плода документируются УЗИ или непосредственным осмотром);

2. Один и более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 нед гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии или выраженной плацентарной недостаточности;

3. Три и более последовательных случаев спонтанных аборт до 10-й нед гестации при исключении анатомических дефектов матки, гормональных нарушений у матери и хромосомных нарушений у обоих родителей.

То есть, было отмечено, что кроме невынашивания беременности у женщин с аФЛ чаще развиваются угроза прерывания беременности на ранних сроках; фетоплацентарная недостаточность, приводящая в ряде случаев к формированию синдрома задержки внутриутробного развития плода, его внутриутробной гибели на разных сроках и мертворождению; отслойки плаценты; преждевременные роды [26,64,65,66].

Наблюдение за позитивными по аФЛ беременными позволило отметить, что в 10-15% случаев гестация не заканчивается плодной потерей, но у таких женщин развивается ряд гестационных осложнений, в частности: хорея беременных, HELLP-синдром (включающий гемолиз, повышенный уровень печеночных ферментов и тромбоцитопению — hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets = HELLP), гестоз (пре- и эклампсия) и пр. [67,68,69].

В исследуемой нами группе пациенток с СКВ у беременных со вторичным АФС чаще, чем при люпус-беременности без АФС, встречалась нефропатия (55% против 33%), достоверно чаще имелись симптомы поражения ЦНС (в 77% случаев против 29%). Причем, если в группе беременных с СКВ без АФС поражение ЦНС было представлено только головными болями, то у больных с вторичным АФС наряду с мигренью наблюдались хорея, зрительные симптомы, и имелся случай острого нарушения мозгового кровообращения в послеродовом периоде. Таким образом, наличие АФС у больных СКВ обусловило более тяжелые проявления заболевания в период гестации и после родоразрешения.

Кроме того, беременность и возникающие при ней физиологические изменения в системе гемостаза у женщин с аФЛ создают в период гестации повышенный риск развития тромботических осложнений различных органов локализаций, приводя в отдельных случаях к материнской смерти. D.W.Branch [70], проанализировав осложнения бе-

ременности у больных с АФС, отметил, что до 28% женщин с повторными выкидышами имеют тромботические осложнения, чаще венозные (65-70% случаев). У 12 из 500 обследованных беременных с СКВ развилась хорея, причем у 9 из 12 были выявлены аФЛ.

Недостаточно изучен вопрос о значении аФЛ в послеродовом периоде. Однако в 1987г N.H.Kochenour и соавт. [71] сообщили о развитии у ранее здоровой женщины на 6-й день после родов лихорадки, полисерозита и поражения сердца с последующим высоким илеофemorальным венозным тромбозом и легочной эмболией с хорошим эффектом терапии глюкокортикоидами, назвав описанный аутоиммунный симптомокомплекс «послеродовым аФЛ-зависимым синдромом» или, по определению D.W.Branch, — «послеродовым кардиопульмонарным синдромом»

Как отмечалось выше, неонатальные осложнения определяются спонтанными абортами и плодной смертью, составляющими соответственно по 20% от всех случаев беременностей у пациенток с аФЛ [72]. При этом, согласно классификации, предложенной D.W.Branch и R.M.Silver [73], к спонтанным абортам могут быть отнесены потери беременности, возникающие в преэмбриональном (до 5-й постменструальной нед или 3-й нед после зачатия) и эмбриональном (с 5-й до 9-й нед гестации) периодах; а потери беременности, возникающие с 10-й нед до родов, относятся к плодным.

Кроме того, некомпенсированная фетоплацентарная недостаточность в 7,9-36,7% случаев приводит к развитию синдрома задержки развития плода [26,66,74,75]. Отсюда, среди новорожденных от матерей с аФЛ нередко дети с низкой и критической массой тела и сопутствующим риском легочных и неврологических осложнений, требующих проведения длительной интенсивной терапии.

Обследование новорожденных, рожденных женщинами с аФЛ, установило, что отдельные аФЛ могут проникать через плацентарный барьер и обнаруживаться в плодной циркуляции. По данным N.Zurgil и соавт. [76], титры этих аФЛ снижались в течение 3-х мес после рождения, а после 6-ти мес в сыворотках крови этих детей аФЛ не определялись. Со способностью аФЛ проникать через фетоплацентарный барьер в плодную циркуляцию связывают отдельные описываемые случаи различных тромботических осложнений у новорожденных, а также диссеминированного неонатального тромбоза [77,78,79].

Следовательно, литературные данные свидетельствуют о том, что наличие аФЛ у беременных с СКВ в большинстве случаев приводит к дополнительному повышенному риску осложнений гестации и послеродового периода и высокому проценту потерь беременности. Исход беременности у больных СКВ с АФС, как подчеркивается большин-

ством исследований, в значительной степени определяется своевременной диагностикой синдрома и назначением терапии, способствующей снижению риска тромботических осложнений, мультидисциплинарным контролем с привлечением ревматологов, акушеров и неонатологов.

Таким образом, обобщая данные литературы по рассмотренным вопросам проблемы «Системная

красная волчанка и беременность», отметим, что она содержит ряд спорных и нерешенных вопросов, представляющих теоретический и еще больше — практический интерес. Исследования последних лет позволяют говорить о возможности гестации и ее благоприятном исходе у больных СКВ и подчеркивают важность индивидуального подхода к планированию беременности и тактике ведения этих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кошелева Н.М., Хузмиева С.И., Алекберова З.С. Системная красная волчанка и беременность. I. Влияние беременности на активность системной красной волчанки. Научно-практич. ревматол., 2005, 5, 55-58
2. Насонова В.А. Беременность и системная красная волчанка. В кн. Насонова В.А. Системная красная волчанка. М., Медицина, 1972, 184-188
3. Gimovsky M.L., Montoro M. Systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in pregnancy. Clin. Obstet. Gynecol., 1991, 34, 35-50
4. Packham D.K., Lam S.S., Nicholls K. et al. Lupus nephritis and pregnancy. Q.J.Med., 1992, 83, 315-324
5. Druzin M.L., Lockshin M., Edersheim T.G. et al. Second-trimester fetal monitoring and preterm delivery in pregnancies with systemic lupus erythematosus and/or circulating anticoagulant. Am.J.Obstet.Gynecol., 1987, 157, 1503-1510
6. Baguley E., MacLachlan N., Hughes G.R.V. SLE and pregnancy. Clin.Exp.Rheumatol., 1988, 6, 183-185
7. Del Junco D.J. Association conditions with recurrent intrauterine death. Clin. Obstet. Gynecol., 1986, 29, 959-975
8. Shoenfeld Y., Blank M. Autoantibodies associated with reproductive failure. Lupus, 2004, 13, 643-648
9. Carp H. Cytokines in recurrent miscarriage. Lupus, 2004, 13, 630-634
10. Breshihan B., Grigor R., Oliver M. et al. Immunological mechanism for spontaneous abortion in systemic lupus erythematosus. Lancet, 1977, 2, 1205-1207
11. Grimmer D., Landas S., Kemp J.D. Ig M antitrophoblast antibodies in a patient with a pregnancy-associated lupus like disorder, vasculitis, and recurrent intrauterine fetal demise. Arch.Pathol.Lab.Med., 1988, 112, 191-193
12. Grennan D.M., McCormick J.N., Wojtacha D. et al. Immunological studies of the placenta in systemic lupus erythematosus. Ann.Rheum.Dis., 1978, 37, 129-134
13. Шардина Л.А., Иванова А.В., Бенедиктов И.И. Дисфункция репродуктивной системы у женщин как фактор риска возникновения системной красной волчанки и развития ее обострений. В кн. Екатеринбургский диагностический центр: итоги десятилетнего пути и перспектива развития. Сб.науч.трудов. Екатеринбург, 1999, 151-155
14. Сидельникова В.М., Ходжаева З.С., Агаджанова А.А. и соавт. Гормональные аспекты в клинике невынашивания. В кн. под ред. Сидельниковой В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности. М., НЦАГиП РАМН, 2001, 15-16
15. Lockshin M.D., Qamar T., Druzin M.L. Hazards of lupus pregnancy. J.Rheumatol., 1987, 14 (suppl.13), 214-217
16. Burkett G. Lupus nephropathy and pregnancy. Clin.Obstet.Gynaecol., 1985, 28, 310-323
17. Gatenby P.A. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. Aust.N.Z.J.Med., 1989, 19, 261-278
18. Шехтман М.М. Диффузные заболевания соединительной ткани и беременность. В кн. Рук. по экстрагенитальной патологии у беременных. М., Триада-Х, 1999, 636-653
19. Kitridou R.C. The mother in systemic lupus erythematosus. In: Wallece D.J., Hahn B.H. eds. Dubois' lupus erythematosus. 5th Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997, 967-1002
20. Derksen R.H., Bruinse H.W., de Groot P.G. et al. Pregnancy in systemic lupus erythematosus: a prospective study. Lupus, 1994, 3, 149-155
21. Кулаков В.И., Чернуха Е.А., Комиссарова Л.М. В кн. Кесарево сечение. М., Медицина, 1998 5-6
22. Cervera R., Front J., Carmona F. et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. Autoimmun. Rev., 2002, 1, 354-359
23. Petri M. Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987 to 1996. Rheum.Dis.Clin.North.Am., 1997, 23, 1-13
24. Clark C.A., Spitzer K.A., Nadler J.N. et al. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. J.Rheumatol., 2003, 30, 2127-2132
25. Yasmeeen S., Wilkins E.E., Field N.D. et al. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. J.Matern.Fetal.Med., 2001, 10, 91-96
26. Lima F., Buchanan N.M., Khamashta M.A. et al. Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus.

- Semin.Arthr.Rheum., 1995, 25, 184-192
27. Johnson M.J., Petri M., Witter F.R. et al. Evaluation of preterm delivery in a systemic lupus erythematosus pregnancy clinic. *Obstet.Gynecol.*, 1995, 86, 396-399
 28. Urowitz M.B., Gladman D.D., Farewell V.T. et al. Lupus and pregnancy studies. *Arthr.Rheum.*, 1993, 36, 1392-1397
 29. Boumpas D.T., Austin H.A., Vaughn E.M. et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann.Intern.Med.*, 1993, 119, 366-369
 30. Fine L.G., Barnett E.V., Danovitch G.M. et al. Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Ann.Intern.Med.*, 1981, 94, 667-677
 31. Mok C.C., Lau C.S., Woon Sing Wong R. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthr.Rheum.*, 1998, 41, 831-837
 32. Le Thi Huong D., Wechsler B., Vauthier-Brouzes D. et al. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann.Rheum.Dis.*, 2001, 60, 599-604
 33. Hayslett J.P., Lynn R.I. Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy. *Kidney Int.*, 1980, 18, 207-220
 34. Jungers P., Dougados M., Pelissier C. et al. Lupus nephropathy and pregnancy. Report of 104 cases in 36 patients. *Arch.Intern.Med.*, 1982, 142, 771-776
 35. Imbasciati E., Surian M., Bottino S. et al. Lupus nephropathy and pregnancy. *Nephron*, 1984, 36, 46-51
 36. Oviasu E., Hicks J., Cameron J.S. The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis. *Lupus*, 1991, 1, 19-25
 37. Pachkam D.K., Lamm S.S., Nicholls K. et al. Lupus nephritis and pregnancy. *Q.J.Med.*, 1992, 300, 315-324
 38. Julkunen H., Kaaja R., Palosuo T. et al. Pregnancy and lupus nephropathy. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.*, 1993, 72, 258-263
 39. Moroni G., Quaglini S., Banfi G. et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am.J.Kidney Dis.*, 2002, 40, 713-720
 40. Petri M., Allbritton J. Fetal outcome in lupus pregnancy: a retrospective case control study of Hopkins lupus cohort. *J.Rheumatol.*, 1993, 20, 650-656
 41. Moroni G., Ponticelli C. The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J.Nephrol.*, 2003, 16, 161-167
 42. Julkunen H. Pregnancy and lupus nephritis. *Scand.J.Urol.Nephrol.*, 2001, 35, 319-327
 43. Buyon J.P., Cronstein B.N., Morris M. et al. Serum complement values (C3 and C4) to differentiate between systemic lupus activity and pre-eclampsia. *Am.J.Med.*, 1986, 21, 194-200
 44. Shibata S., Sasaki T., Hirabayashi Y. et al. Risk factors in the pregnancy of patients with systemic lupus erythematosus: association of hypocomplementaemia with poor prognosis. *Ann.Rheum.Dis.*, 1992, 51, 619-623
 45. Hokinson N.D., Powell R.J. Classical complement activation induced by pregnancy: implication for management of connective tissue diseases. *J.Clin.Pathol.*, 1992, 45, 66-67
 46. Charlesworth J.A., Peake P.W., Golding J. et al. Hypercatabolism of C3 and C4 in active and inactive systemic lupus erythematosus. *Ann.Rheum.Dis.*, 1989, 48, 153-159
 47. Nilsson I.M., Astedt B., Hedner U. et al. Intrauterine death and circulating anticoagulant. («Anti-thromboplastin»). *Acta Med.Scand.*, 1975, 197, 153-159
 48. Browh H.L. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Clin.Obstet.Gynecol.*, 1991, 34, 17-27
 49. Кошелева Н.М. Системная красная волчанка и беременность: мониторинг активности заболевания и антифосфолипидного синдрома. Автореф.дисс.к.м.н., М., 1994, 26с.
 50. Lockshin M.D., Qamar T., Druzin M.L. et al. Antibody to cardiolipin, lupus anticoagulant, and fetal death. *J.Rheumatol.*, 1987, 14, 259-262
 51. Loitzu S., Byron M.A., Engler H.J. et al. Association of quantitative anticardiolipin antibody levels with fetal loss and time of loss in systemic lupus erythematosus. *Q.J.Med.*, 1988, 68, 525-531
 52. Khamashta M.A., Gil M., Pascual D. Antiphospholipid antibodies in SLE. Clinical association. *Clin.Exp.Rheumatol.*, 1988, 6, 205
 53. Ramsey-Goldman R., Kutzer J.E., Kuller L.H. et al. Previous pregnancy outcome is an important determinant of subsequent pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus. *Am.J.Reprod.Immunol.*, 1992, 28, 195-198
 54. Julkunen H., Jouhikainen T., Kaaja R. et al. Fetal outcome in lupus pregnancy: a retrospective case control study of 242 pregnancies in 112 patients. *Lupus*, 1993, 2, 125-131
 55. Goldstein S.R. Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. *Obstet.Gynecol.*, 1994, 84, 294-297
 56. Макацария А.Д., Саидова Р.А., Бицадзе В.О. и соавт. Антифосфолипидный синдром и акушерская патология. В кн. под ред. Макацария А.Д. и Саидовой Р.А. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния. М., Триада-Х, 2004, 143-144
 57. Salafia C.M., Maier D., Vogel C. et al. Placental and decidual histology in spontaneous abortion: detailed description and correlation with chromosome number. *Obstet.Gynecol.*, 1992, 166, 1318
 58. Shurtz-Swirski R., Inbar O., Blank J. et al. In vitro effect of anticardiolipin autoantibodies upon total and pulsatile placental HCG secretion during early

- pregnancy. *A.J.R.I.*, 1993, 29, 206-310
59. Hasegawa I., Takakuwa K., Adachi S. et al. Cytotoxic antibody against trophoblast and lymphocytes present in pregnancy with intrauterine fetal growth retardation and its relation to antiphospholipid antibody. *J.Reprod.Immunol.*, 1990, 17, 127-139.
60. Freeman W., Leshner J.L., Smith J.G. Connective tissue disease associated with sclerodermoid features, early abortion, and circulating anticoagulant. *J.Am.Acad.Dermatol.*, 1988, 19, 932-937
61. Peacem A.M., Rehnberg K.A. The effect of immunoglobulin G fraction from patients with lupus anticoagulant on placental prostacyclin and thromboxane production. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 1995, 199, 1403-1406
62. Lowell D.M., Kaplan C., Salafia C.M. College of American pathologists Conference XIX on the Examination of the Placenta: Report of the working group on the definition of structural changes associated with abnormal function in the maternal/fetal/placental unit in the second and third trimester. *Arch.Pathol.Lab.Med.*, 1991, 115, 647-731
63. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite for antiphospholipid syndrome. *Arthr.Rheum.*, 1999, 42, 1309-1311
64. Polzin W.J., Kopelman J.N., Robinson R.D. et al. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet.Gynecol.*, 1991, 78, 1108-1011
65. Out H.J., Bruinse H.W., Christiaens G.C. et al. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risk of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 1992, 167, 26-32
66. Cortes-Hernandez J., Ordi-Ros J., Paredes F. et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41, 643-650
67. Pattison N.S., Chamley L.W., McKay E.J. et al. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *Br.J.Obstet.Gynaecol.*, 1993, 100, 909-913
68. Alsulyman O.M., Castro M.A., Zuckerman E. et al. Preeclampsia and liver infarction in early pregnancy associated with the antiphospholipid syndrom. *Obstet.Gynecol.*, 1996, 88, 644-646
69. Branch D.W., Porter T.F., Rittenhous L. et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 2001, 184, 825-832
70. Branch D.W. Antiphospholipid antibodies and pregnancy: maternal implications. *Semin.Perinatol.*, 1990, 14, 139-149
71. Kochenour N.K., Branch D.W., Rote N.S. et al. A new postpartum syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Obstet.Gynecol.*, 1987, 69, 460-468
72. Triplett D.A. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Am.J.Reprod.Immunol.*, 1989, 20, 52-67
73. Branch D.W., Silver R.M. Criteria for antiphospholipid syndrom: early pregnancy loss, fetal loss, or recurrent pregnancy loss? *Lupus*, 1996, 5, 409-413
74. Rahman P., Gladman D.D., Urowitz M.B. Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *J.Rheumatol.*, 1998, 25, 1526-1530
75. Rahman F.Z., Rahman J., Al-Suleiman S.A. et al. Pregnancy outcome in lupus nephropathy. *Obstet.Gynecol.Surv.*, 2004, 59, 754-755
76. Zurgil N., Bakimer R., Tincani A. et al. Detection of anti-phospholipid and anti-DNA antibodies and their idiotypes in newborns of mothers with antiphospholipid syndrome and SLE. *Lupus*, 1993, 2, 233-237
77. Finazzi G., Cortelazzo S., Viero P. et al. Maternal lupus anticoagulant and fatal neonatal thrombosis. *Thromb.Haemostasis*, 1987, 57, 238
78. Sheridan-Pereira M., Porreco R.P., Hays T. et al. Neonatal aortic thrombosis associated with the lupus anticoagulant. *Obstet.Gynecol.*, 1988, 71, 1016-1018
79. Katayama I., Kondo S., Kawana S. et al. Neonatal lupus erythematosus with a high anticardiolipin antibody titer. *J.Amer.Acad.Dermatol.*, 1989, 21,

Поступила 15.05.05