

© Т.В. Кирсанова, Н.Ф. Кравченко, А.И. Балакирева, 2020
УДК 618.252-06 : 616.5-002.525.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-88-95

Т.В. Кирсанова^{1}, Н.Ф. Кравченко¹, А.И. Балакирева²*

РАЗВИТИЕ НЕОНАТАЛЬНОЙ ВОЛЧАНКИ У ОДНОГО ИЗ ДВУХ ДЕТЕЙ ПРИ ДИХОРИАЛЬНОЙ ДИАМНИОТИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИНЫ С НЕРАСПОЗНАННОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

¹ Отделение гравитационной хирургии крови, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия; ² кафедра внутренних болезней, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

Возможность реализовать репродуктивную функцию как больным с системной красной волчанкой, так и больным с иной причиной хронической болезни почек, по праву рассматривается как одно из важнейших достижений современной медицины. В статье представлено описание течения беременности пациентки с системной красной волчанкой и вторичным антифосфолипидным синдромом. На первый план в клинической картине выходило поражение почек с развитием почечной тромботической микроангиопатии, что расценивалось как нефрит и затрудняло диагностику системной красной волчанки. Достигнут положительный исход беременности с развитием неонатальной волчанки у одного ребенка из двойни. Обсуждаются варианты профилактики и лечения тромботических осложнений и способы минимизации гестационных осложнений с назначением низкомолекулярных гепаринов и препаратов ацетилсалициловой кислоты. Также описаны варианты терапии для улучшения исходов подобных беременностей и снижения выраженности симптомов неонатальной волчанки с использованием гидроксихлорохина. В статье обобщаются современные подходы к ведению таких пациенток, особое внимание уделяется междисциплинарному подходу.

Ключевые слова: системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФС), неонатальная волчанка (НВ), гломерулонефрит, беременность, нефропатия

T.V. Kirsanova^{1}, N.F. Kravchenko¹, A.I. Balakireva²*

CASE OF NEONATAL LUPUS IN ONE OF TWO CHILDREN OF DICHORIAL DIAMNIOTIC PREGNANCY IN A WOMAN WITH UNRECOGNIZED SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND LUPUS NEPHRITIS

¹ Unit of Gravity Blood Surgery, Academician V.I. National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Kulakova, Moscow, Russia; ² Department of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine, Moscow State University named after M.V. Lomonosov Moscow, Russia

ABSTRACT

The ability to realize the reproductive function for both patients with systemic lupus erythematosus and patients with a different cause of chronic kidney disease is rightfully considered as one of the most important achievements of modern medicine. The work describes the pregnancy case of the patient with systemic lupus erythematosus and secondary antiphospholipid syndrome. Renal damage with the development of renal thrombotic microangiopathy came to the fore in the clinical picture, which was regarded as nephritis and complicated the diagnosis of systemic lupus erythematosus. A positive pregnancy outcome was achieved with the development of neonatal lupus erythematosus in one twin child. The options for the prevention and treatment of thrombotic complications as well as methods for minimizing gestational complications (including preeclampsia, which the patient had in history) are discussed, inter alia, with the purposed of low-molecular-weight heparins and acetylsalicylic acid preparations. Treatment options are also described to improve the outcome of such pregnancies and to decrease the symptoms of neonatal lupus erythematosus using hydroxychloroquine. The article summarizes current management approaches for these patients with special attention to the interdisciplinary approach.

Keywords: systemic lupus erythematosus (SLE), antiphospholipid syndrome, neonatal lupus erythematosus, glomerulonephritis, pregnancy, nephropathy

Для цитирования: Кирсанова Т.В., Кравченко Н.Ф., Балакирева А.И. Развитие неонатальной волчанки у одного из двух детей при дихориальной диамниотической беременности у женщины с нераспознанной системной красной волчанкой с поражением почек. *Нефрология* 2020;24(2):88-95. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-88-95

For citation: Kirsanova T.V., Kravchenko N.F., Balakireva A.I. Case of neonatal lupus in one of two children of dichorial diamniotic pregnancy in a woman with unrecognized systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(2):88-95. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-88-95

*Кирсанова Т.В. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Тел.: (826)2484560; E-mail: a_tatya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1470-4311

* Kirsanova T.V. 117997, 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation Phone: (826)2484560; E-mail: a_tatya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1470-4311

Проблема диагностики системной красной волчанки (СКВ) с поражением почек все еще остается реальной клинической проблемой, несмотря на улучшение общего уровня диагностических возможностей и разработку новых критериев диагностики. До сих пор часть случаев даже яркой клинической манифестации СКВ с волчаночным нефритом (ВН) теряются под диагнозом хронический гломерулонефрит (ХГН).

Верификация диагноза важна как для определения подходов к терапии, так и для прогнозирования дальнейшего течения болезни СКВ и ВН [1]. Возможность реализовать репродуктивную функцию как больным с СКВ с поражением почек, так и больным с иной причиной хронической болезни почек (ХБП), по праву рассматривается как одно из важнейших достижений медицины. При верификации диагноза СКВ и планировании беременности расширяется круг медицинских задач, стоящих перед ревматологами, нефрологами и акушерами: оценка степени влияния болезни матери на развитие плода, а также риска передачи заболевания ребенку. Неонатальная волчанка (НВ) – симптомокомплекс поражения кожи и/или сердца, диагностируемый у новорожденных и развивающийся вследствие трансплацентарного прохождения Ro/SSA- и/или La/SSB-антител. Антитела к Ro- и La-антигенам регистрируются при СКВ и некоторых других ревматических заболеваниях (болезни Шегрена, ревматоидном артрите), но не при «изолированном» гломерулонефрите.

Приводим описание течения беременности пациентки с СКВ и вторичным антифосфолипидным синдромом (АФС). Притом, что на первый план в развитии ее болезни выходили признаки нефрита и обсуждалась вероятность СКВ, диагноз длительное время так и не был установлен. В беременность она вступила с полной клинико-лабораторной ремиссией заболевания, до беременности однократно исследованы Ro/SSA- и/или La/SSB-антитела, которые были отрицательными, однако один ребенок из двойни имел признаки НВ с атриовентрикулярной (АВ) блокадой II степени.

Пациентка К.Р., 1980 г.р.

Предоставлены выписные эпикризы 1996, 1998, 2000 г. Запрошенные микропрепараты утеряны.

В 1995 г. при обследовании по поводу слабости и прочих явлений астении выявлена протеинурия (ПУ) 1,65 г/сут в сочетании с минимальной эритроцитурией. Для уточнения диагноза выполнена нефробиопсия, по заключению которой установ-

лен мембранопролиферативный гломерулонефрит (микропрепарат в эпикризе не описан, однако известно, что иммуногистохимическое исследование не проводилось, данных об электронной микроскопии нет). ПУ во время госпитализации достигала нефротического уровня (6–8 г/сут), мочевого осадок был скудный, функция почек была сохранной. После проведения биопсии появились множественные изъязвления на внутренней поверхности губ и слизистой оболочки полости рта, предположена герпетическая инфекция, проведена терапия ацикловиром с быстрым эффектом. В это же время была выявлена тромбоцитопения предположительно в рамках вирусной инфекции, однако число тромбоцитов, лейкоцитов и уровень гемоглобина в выписках не указаны. После разрешения вирусной инфекции назначена активная иммуносупрессивная терапия преднизолоном и циклофосфаном (ЦФА), в том числе и в сверхвысоких дозах, которая проводилась в течение года непоследовательно, нефротический синдром сохранялся в течение 2 лет. За время наблюдения присоединилась артериальная гипертензия (АГ) II–III степени, подобрана антигипертензивная терапия (эналаприл и дигидропиридиновые кальциевые блокаторы). Иммунологические тесты не выполнялись. В это же время у пациентки отмечались боли в суставах нижних конечностей с периодическим «припуханием», утренней скованностью и ограничением объема движения одного из них, данные симптомы регрессировали самостоятельно.

В 1998 г. в связи с недостаточным эффектом от проводимой терапии проведена повторная нефробиопсия: «получено 10 клубочков, 3 клубочка с признаками рубцевания, 3 клубочка в состоянии сморщивания с множественными синехиями и организованными тромбами, очагово-сегментарным склерозом, с утолщением и фиброзом наружной капсулы. Клубочки без гиперклеточности, с утолщенными базальными мембранами, с шипиками, субэпителиальными депозитами. Юкстагломерулярный аппарат гиперплазирован. В строме очаги фиброза с лимфогистиоцитарной инфильтрацией, сосудистые стенки склерозированы с фиброзной гиперплазией интимы, деформированы, в некоторых сосудах – организованные тромбы, артериолосклероз. Эпителий извитых канальцев с зернистой, гиалиново-капельной и вакуольной дистрофией. В просвете собирательных трубочек-белковые цилиндры». Заключение: мембранозная нефропатия, признаки хронической тромботической микроангиопатии, умеренный тубулоинтер-

стициальный фиброз. Консультирована ревматологом, исследованы LE-клетки, антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к двуспиральной ДНК, которые не превышали допустимые значения. Несмотря на результаты морфологического исследования и клинические проявления, в выписном эпикризе по-прежнему фигурирует диагноз хронического гломерулонефрита (ХГН) нефротического типа. Продолжена активная иммуносупрессивная терапия в виде сочетанных пульсов стероидов и ЦФА. Через 6 мес нефротический синдром купирован, ПУ не превышала 2,0 г.

В 2006 году I беременность. На сроке 25–26 нед развилась ранняя тяжелая преэклампсия (ПЭ): артериальное давление (АД) достигало 200/100 мм рт. ст., ПУ до родоразрешения 3,3 г/сут. В 27–28 нед проведено оперативное родоразрешение, ребенок имел массу тела 1000 г, оценка по шкале Апгар – 3/4, умер на первые сутки (причина смерти не указана). Со слов больной, гемоглобин (Hb), тромбоциты, АЛТ, АСТ до и сразу после родоразрешения оставались в пределах нормы, в выписках указаны нормальные значения через 10 дней после родоразрешения, ПУ при этом – 4,95 г/сут.

После родоразрешения около месяца сохранялась рефрактерная к терапии тремя препаратами АГ, ПУ через месяц уменьшилась до 0,8–1 г/л. В последующем принимала моноприл, амлодипин. При дополнительном обследовании была выявлена гетерозиготная мутация гена протромбина GA, антифосфолипидные антитела (АФА) не исследованы. Уровень сывороточного креатинина (СКр) после выписки из стационара 110 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 50 мл/мин.

В январе 2015 г. при планировании следующей беременности впервые исследованы АФА: выявлено повышение антител к B2-гликопротеину 1 (анти-B2-ГП1) IgG до 12,4 ЕД/мл (норма менее 5 ЕД/мл), эпизод удлинения АЧТВ до 42, положительный волчаночный антикоагулянт (ВА) 1,5.

В 2015 г. – 2-я беременность, с ранних сроков получала допегит, нифедипин. В 9 нед – беременность замерла, выполнено генетическое исследование – выявлен кариотип 69 XXX (несовместимая с жизнью генетическая аномалия). Несмотря на установленную причину несостоявшейся беременности, после прерывания вновь исследованы АФА: АКЛ IgM/IgG=25,0/14,2 ЕД/мл (норма менее 7 ЕД/мл), анти-B2-ГП1 IgM/IgG=4,1/16,4 ЕД/мл (норма менее 5 ЕД/мл), ВА (качественный) – положительный.

В сентябре 2016 г. обратилась в научный центр акушерства и гинекологии (НЦАГиП) в связи с

планированием беременности. С этого времени проводилась коррекция АГ: 5 мг конкора, 2,5 мг амлодипина, по дневникам самоконтроля и суточному монитору достигнуты целевые значения. При осмотре обращали на себя внимание очаговая алопеция с истончением волос, выраженная хрупкость волос при перегибе – с видимыми обломанными участками (пациентка наблюдалась у трихолога), минимальные явления лекарственного гиперкортицизма (единичные стрии, перераспределение жировой клетчатки, ИМТ 24 кг/м²). Повторно исследованы АФА: выявлено двукратное повышение АКЛ IgG (40,7 GPL) при нормальном уровне IgM, а также двукратное повышение анти-B2-ГП1 IgG до 13,2 (при IgM 5, норма менее 5), ВА 1,32 (положительный). Однократно сданы Ro/SSA- и/или La/SSB-антитела – значения в пределах нормы (2,6 и 4,2 МЕ/мл при норме 0–15 МЕ/мл), антитела к двуспиральной ДНК 14,3 (норма менее 20), АНФ 1/320 h+sp. Выявлено незначительное снижение С3-компонента комплемента до 0,78 (норма 0,9–1,8), С4–0,11 (норма 0,1–0,4).

Учитывая наличие гломерулонефрита, персистенцию АФА, значимый титр АНФ, указание на «тяжелую» тромбоцитопению в анамнезе, диагноз пересмотрен на СКВ. Кроме того, в пользу диагноза СКВ свидетельствовал неуточненный суставной синдром (артралгии/артриты с поражением более 2 суставов, утренней скованностью) и очаги нерубцовой алопеции, признаками которой являлось диффузное истончение волос с повышенной их хрупкостью. Вполне возможно, высыпания слизистых в дебюте болезни трактовались как герпетические некорректно, под их видом протекали изъязвления полости рта, относящиеся к критериям диагностики СКВ, однако подтвердить или опровергнуть этот факт не представлялось возможным, но он также был учтен при пересмотре диагноза. Принимая во внимание анамнез, результаты исследования нефробиоптата и наличие у пациентки достоверного АФС, генез нефропатии оценен как сочетанный: комбинация волчаночного нефрита и АФС-ассоциированной нефропатии (тромбы в капиллярах клубочков, артериолосклероз и организованные тромбы в сосудах). Определенный вклад в течение почечной тромботической микроангиопатии, по-видимому, вносила гетерозиготная мутация гена протромбина.

Таким образом, сформулирован диагноз: СКВ хронического течения с поражением почек (волчаночный нефрит V класса, нефротический синдром, ХБП 2–3а стадии), анамнестически – системы крови (тромбоцитопения), суставов (артрал-

гии, артриты), волосистой части головы (алопеция), с иммунологической активностью, леченная преднизолоном и ЦФА, в том числе в сверхвысоких дозах. SLEDAI2K 4. Комбинированная тромбофилия: гетерозиготная мутация протромбина, вторичный антифосфолипидный синдром (серопозитивность по трем видам антифосфолипидных антител, синдром потери плода) с поражением почек (АФС-ассоциированная нефропатия). Артериальная гипертензия III степени высокого риска.

Индекс активности SLEDAI2K составил 4 балла (низкий), рекомендовано назначение 4 мг метипреда. В связи с наличием достоверного АФС и планированием беременности решено добавить гидроксихлорохин (ГХ) (плаквенил) 400 мг/сут.

Даны рекомендации вести беременность с использованием терапевтических доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (анти-Ха 0,5–1,0) с добавлением ацетилсалициловой кислоты (АСК) со II триместра, также рекомендовано до наступления беременности сохранить антигипертензивную терапию конкором/амлодипином.

В декабре 2016 г. наступила 3-я беременность. С момента подтверждения беременности назначен эноксапарин 0,6 мл дважды в сутки, допегит 750 мг, амлодипин 5 мг, однако на сроке 6–7 нед открылось маточное кровотечение, произошел самопроизвольный аборт. Обследована: АКЛ незначительно превышали норму (27 GPL), анти-B2-ГП1 – 1,5 нормы, ВА положительный. Через 3 мес повторно консультирована: СЗ-, С4-компоненты в пределах нормы, СКр 107 мкмоль/л, СКФ (в пробе Реберга) 72 мл/мин, АНФ 1:320, антитела к двуспиральной ДНК 8, 93. Учитывая низкий индекс активности, было решено отменить терапию преднизолоном.

В мае наступила 4-я беременность, самопроизвольная дихориальная диамниотическая двойня. С начала этой беременности производился подбор дозы НМГ по уровню анти-Ха-активности, инъекции эноксапарина 0,8 мл (1,5 мг/кг в сутки) позволили достигнуть целевого уровня анти-Ха-активности (в течение всей беременности уровень анти-Ха находился в диапазоне 0,6–0,9). При проведении первого скрининга выявлено снижение плацентарного фактора роста (PLGF) до 0,56 МоМ, рассчитан высокий риск преэклампсии, руководствуясь исследованием ASPRE мы добавили не 100 мг, а 150 мг АСК. Во время данной беременности пациентка не сдавала Ro/SSA- и La/SSB-антитела. Продолжено динамическое наблюдение на фоне комбинированной терапии НМГ и АСК. Ежедневно мониторировался об-

щий анализ мочи, ПУ не превышала 0,5 г/л, мочевого осадок оставался неактивным, ежемесячно мониторировалась проба Реберга, СПУ, АЛТ, АСТ, ЛДГ и показатели общего анализа крови, уровень СКр варьировал от 88 до 106 мкмоль/л. В 26–27 нед исследованы маркеры ПЭ: результат был отрицательным. В 29–30 нед впервые диагностированы признаки задержки роста и развития одного плода, гипотрофия достигала I степени при нормальных показателях доплерометрии. В течение последующих 2 нед усугубилась степень задержки одного плода, большая госпитализирована, продолжена терапия НМГ. Все клинико-лабораторные показатели оставались в прежних пределах, ПУ 0,7 г/сут. Выполнено суточное мониторирование АД – без отклонений. Далее прогрессировало нарушение фетоплацентарного кровотока одного из близнецов, фетометрические показатели были снижены на 4,5 неделе. В 33 нед выявлено выраженное нарушение состояния одного из плодов, в связи с чем родоразрешена путем кесарева сечения. Родились живой недоношенный мальчик, массой 1840 г, ростом 44 см, оценка по шкале Апгар 5–7 баллов, и живая недоношенная девочка 1905 г, 43 см, оценка по шкале Апгар 5–7 баллов. На 1–2-е сутки состояние детей было стабильным, однако у девочки была выявлена транзиторная атриовентрикулярная (АВ) блокада I степени с удлинением интервала PQ до 140 мс (норма до 130 мс), зарегистрирован эпизод АВ-блокады II степени тип Мобитц II (2:1), неполная блокада правой ножки пучка Гиса. У мальчика также была выявлена тенденция к удлинению АВ-проводимости с неспецифическим нарушением процессов реполяризации в миокарде желудочков (II, III, aVF отв), неполной блокадой правой ножки пучка Гиса. Девочку консультировал кардиолог, назначен преднизолон в дозе 0,5 мг/кг/сут в 2 введения (внутривенно), после чего эпизодов АВ-блокады при рутинном проведении ЭКГ не регистрировалось. Уже после инициации терапии преднизолоном выявлены повышенные титры Ro/SSA- и La/SSB- 18,1 и 15,6 МЕ/мл (норме 0–15) у девочки. Титр антител у мальчика составил 12,6 и 5,1 МЕ/мл, при этом у матери 5,2 и 4,6 МЕ/мл соответственно. Дети выписаны через месяц с рекомендацией продолжить наблюдение у кардиолога. Мать в течение 6 нед получала профилактическую терапию НМГ, продолжена терапия ГХ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный нами случай уникален. С одной стороны, нам удалось добиться положительного

акушерского исхода, завершив беременность на сроке 33 нед рождением живых детей, несмотря на наличие практически всех неблагоприятных прогностических факторов: комбинированной тромбофилии, позитивности по всем трем классам АФА, СКВ с поражением почек, обусловленным сочетанием ВН и АФС-ассоциированной нефропатии, а также тяжелой ранней ПЭ в анамнезе. С другой стороны – наш случай указывает на важность верификации диагноза СКВ у женщин детородного возраста и подтверждает возможность развития НВ даже при ремиссии СКВ. Было показано, что бессимптомное течение регистрируется у каждой второй матери ребенка с НВ, кроме того, НВ может предшествовать развитию ревматического заболевания, являясь, таким образом, его дебютом [2, 3]. НВ является пассивно приобретенным аутоиммунным заболеванием, развивающимся при трансплацентарном переходе материнских Ro/SSA- и La/SSB-антител. Установлено, что более 85 % матерей детей с НВ имеют анти-SSA/Ro-антитела, тогда как само заболевание развивается только у 1–5 % детей [4]. В описанном нами случае проявлением НВ стало изолированное поражение проводящей системы сердца (АВ-блокада), причем оно было выявлено только у одного ребенка из двойни. Причину избирательной тропности Ro/SSA- и La/SSB-антител к сердцу объясняют совпадением развития сердца с пиком трансплацентарного пассажа антител. Известно, что антитела связываются с Ro/La-антигенами тканей плода, запуская воспалительную реакцию, что подтверждено выявлением отложения депозитов IgG и комплемента в пораженных участках [5].

Однако остается открытым вопрос, почему заболевание развивается не у всех детей даже от одной матери, а также, почему возможна различная экспрессия признаков болезни. По-видимому, для развития НВ необходим не только плацентарный перенос анти-SSA и/или анти-SSB, для реализации болезни нужны дополнительные факторы [6]. В нашем наблюдении признаки АВ-блокады были выявлены только у одного из близнецов. Такая гетерогенность проявлений неоднократно описана в мировой литературе [7, 8].

Даже у монозиготных близнецов могут быть не только различные фенотипы НВ, но и отсутствие болезни у одного ребенка, несмотря на идентичный генетический материал и одинаковую концентрацию антител [9]. Также имеются описания изолированного фиброэластоза эндокарда в отсутствие нарушений проводимости, что

сложно диагностировать в раннем неонатальном периоде, в связи с чем всем детям требуется динамическое наблюдение и тщательное проведение ЭХО-кардиографии в будущем.

Ограничены и подходы к профилактике этого состояния. Учитывая относительную редкость реализации НВ даже при позитивности по Ro- и La-антителам, профилактическое применение глюкокортикостероидов при беременности не рекомендовано. Тогда как в случае антенатально установленной АВ-блокады, как показало исследование PRIDE, терапия дексаметазоном, неинaktivизирующимся в плаценте и способным достигать плод *per se* в активной форме, может уменьшать выраженность болезни и степень блокады, приводить к полному выздоровлению при I или II степени АВ-блокады [11, 12]. В исследовании Izmirly и соавт. (2012 г.) было показано, что назначение ГХ беременным с СКВ, позитивным по Ro/SSA-антителам, снижает риск возникновения фетальных кардиальных нарушений или уменьшает их выраженность при последующих беременностях [13]. Возможно, назначение ГХ в нашем случае как раз способствовало менее тяжелому поражению сердца у одного ребенка, притом, что инициация терапии преднизолоном привела к купированию транзиторных эпизодов АВ-блокады, регистрируемых при ЭКГ.

У представленной пациентки диагноз СКВ не вызывает сомнений, появление симптомов НВ у ребенка его подтверждает, особенно с учетом разработки в 2019 г. новых критериев диагностики СКВ [14]. Назначение минимальных доз преднизолона при пересмотре диагноза можно объяснить наличием признаков минимальной степени активности, с которыми быстро удалось справиться. Подходы к терапии «чистого» V класса ВН с персистирующей нефротической протеинурией за 20 лет претерпели целый ряд изменений, столь длительная терапия ЦФА, проводимая пациентке более 6 мес, считается неоправданно агрессивной, особенно сейчас, когда появились препараты микофеноловой кислоты и ингибиторы кальцинейрина, которые также можно принимать в сочетании с преднизолоном внутрь.

Потенциальная роль АФА в развитии морфологически подтвержденной почечной ТМА у больных с ВН была предложена еще в 1980-х годах, в отечественной клинической практике возможность сочетания ВН с АФС-нефропатией продемонстрирована Н.Л. Козловской, при этом подтвержден значимый вклад АФС в выраженность почечного повреждения у больных с ВН [15, 16].

Описанная нами пациентка имела достоверный АФС с преимущественным поражением почек и развитием почечной ТМА, а также с синдромом потери плода. Учитывая предшествующие тромботические события, хотя и в микроциркуляторном русле (морфологически верифицированная почечная ТМА), в сочетании с верифицированным АФС, мы использовали НМГ в лечебных дозировках согласно рекомендациям американского колледжа торакальных врачей (АССР), а также действовали, руководствуясь данными современных исследований и рекомендаций [17–20]. Стратегия назначения терапевтических доз НМГ (например, эноксапарин, 1,5 мг/кг массы тела ежедневно или 1 мг/кг два раза в день) во время беременности при крайне высоком риске тромботических осложнений вошла в новое руководство по лечению и диагностике АФС [21]. Сложность в данном случае состояла в том, что все клинические исследования по изучению эффективного плана ведения беременности у пациентов с АФС не включали женщин с предшествующими признаками только почечной ТМА. Мы оценивали не только вероятность тромботических событий, но и возможность минимизировать гестационные осложнения. Предикторы течения беременности у пациентов с АФС изучены в исследовании The Nimes Obstetricians and Hematologists Antiphospholipid Syndrome (NOH-APS).

Позитивность сразу по нескольким АФА (АКЛ, анти-B2-ГП1 и ВА), как в нашем клиническом случае, связана с наиболее высоким риском и тромботических, и акушерских осложнений во время беременности. Только комбинация НМГ и АСК способствовала снижению частоты тромботических событий и гестационных осложнений в период беременности [22]. Такая тройная позитивность отмечена в новом руководстве как самый прогностически неблагоприятный фактор, требующий более внимательного динамического наблюдения [21]. В том числе и поэтому женщинам с АФС, позитивным по всем основным классам АФА и с предшествующими тромботическими событиями, уже с момента подтверждения беременности рекомендуется переход на полные дозы НМГ. В другом исследовании, посвященном факторам риска неблагоприятных исходов беременности, PROMISSE: Predictors of Pregnancy Outcome: Biomarkers in Antiphospholipid Antibody Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus, доказана роль только ВА, при этом наличие АКЛ и анти-B2-ГП1 при отрицательном ВА существенно не меняло итоги беременностей [23].

Добавление ГХ в нашем случае также имело целый ряд предпосылок. Так, ретроспективное исследование S. Sciascia и соавт. выявило, что добавление ГХ к рутинной терапии АФС увеличивает процент живорожденных и достоверно снижает частоту ПЭ/HELLP-синдрома [24–26]. Базируясь на значимом улучшении акушерских исходов у пациенток с СКВ, Европейское общество по ревматологии в 2017 г. полагает, что ГХ может быть рекомендован и при первичном АФС, однако необходимы дальнейшие исследования [27]. В 2017 г. опубликован протокол многоцентрового исследования HYPATIA: Hydroxychloroquine to Improve Pregnancy Outcome in Women with Antiphospholipid Antibodies, идет набор пациентов [28]. Учитывая тот факт, что гидроксихлорохин практически не проникает в грудное молоко, мы рекомендовали продолжить его прием при грудном вскармливании [29].

При назначении более высоких доз аспирина мы ориентировались на революционное исследование ASPRE. В данном исследовании было показано, что профилактический приём женщинами из высокой группы риска развития ПЭ 150 мг аспирина, начиная строго до 16-й недели беременности, снизило возникновение ПЭ до 34-й недели беременности на 82 % и до 37-й недели на 62 % [30, 31]. При этом мета-анализ предшествующих исследований показал, что приём аспирина в дозах 75–100 мг во время беременностей с высоким риском ПЭ привёл к снижению ее манифестации только на 10 % [32, 33].

Таким образом, данный случай демонстрирует не только возможность развития НВ в период ремиссии СКВ, он показывает возможность благоприятного исхода многоплодной беременности у женщины с СКВ и ВН, позитивностью по всем трем группам основных АФА, что исходно увеличивало риск возникновения акушерских осложнений, несмотря на адекватность лечения. Необходимость диагностики АФС до беременности, в том числе у женщин с ВН, подтверждается опасностью реализации гестационных осложнений у этой группы пациентов, тогда как исследование анти-SSA и/или анти-SSB даже при полной клинико-лабораторной ремиссии должно входить в спектр обследования пациенток с любыми ревматологическими заболеваниями. Только использование НМГ в сочетании с АСК может считаться золотым стандартом ведения пациенток с АФС, при этом для профилактики ПЭ должна использоваться доза 150 мг. Добавление ГХ возможно улучшает исходы таких беременностей и уменьшает выраженность симптомов НВ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК
REFERENCES

1. Тареева ИЕ. Варианты течения волчаночного нефрита. *Клин нефр* 2011;2:5–8
1. Tareeva IE. Variants of the lupous nephritis cours. *Klin nephrol* 2011;2:5–8. (In Russ.)
2. Abdwani R, Shaqsi L, Al-Zakwani I. Neonatal and Obstetrical Outcomes of Pregnancies in Systemic Lupus Erythematosus. *Oman Med J* 2018;33(1):15–21. doi: 10.5001/omj.2018.04
3. Teixeira AR, Rodrigues M, Guimarães H et al. *Acta Reumatol Port* 2017;42(4):318–323
4. Buyon JP, Hiebert R, Copel J et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(7):1658–1666. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00161-2
5. Lee LA, Coulter S, Erner S, Chu H. Cardiac immunoglobulin deposition in congenital heart block associated with maternal anti-Ro autoantibodies. *Am J Med* 1987;83(4):793–796. doi: 10.1016/0002-9343(87)90918-1
6. Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM. Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5(3): 139–148. doi: 10.1038/ncprheum1018
7. Killen SA, Buyon JP, Friedman DM. Discordant spectrum of cardiac manifestations of neonatal lupus in twins. *Lupus* 2012; 21(5):559–562. doi: 10.1177/0961203311430512
8. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M et al. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(5):301–312. doi: 10.1038/nrrheum.2015.29
9. Stevens AM, Hermes HM, Lambert NC et al. Maternal and sibling microchimerism in twins and triplets discordant for neonatal lupus syndrome-congenital heart block. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(2):187–191. doi: 10.1093/rheumatology/keh453
10. Guettrot-Imbert G, Cohen L, Fermont L et al. A new presentation of neonatal lupus: 5 cases of isolated mild endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies. *J Rheumatol* 2011; 38(2):378–386. doi: 10.3899/jrheum.100317
11. Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM. Autoimmune associated congenital heart block: integration of clinical and research clues in the management of the maternal/foetal dyad at risk. *J Intern Med* 2009;265(6):653–662. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02100.x
12. Friedman DM, Kim MY, Copel JA et al. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation* 2008;117(4):485–493. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.707661
13. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN 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
14. Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(9):1400–1412. doi: 10.1002/art.40930
15. Козловская НЛ, Шилов ЕМ, Метелева НА и др. Клинико-морфологические особенности нефропатии при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме. *Тер арх* 2007;79(6):16–25
15. Kozlovskaya NL, Shilov EM, Melelera NA et al. Clinicomorphological features of nephropathy in primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Ter arh* 2007;79(6):16–25. (In Russ.)
16. Козловская НЛ, Захарова ЕВ, Зверев ДВ и др. Особенности поражения почек, обусловленного сочетанием гломерулонефрита и АФС-ассоциированной нефропатии при системной красной волчанке. *Нефрология и диализ* 2007; 9(4):439–446
16. Kozlovskaya NL, Zakharova EV, Zverev DV et al. Combination of glomerulonephritis and antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *Nephrology and Dialysis* 2007;9(4):439–446. (In Russ.)
17. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2):e691S–e736S. doi: 10.1378/chest.11-2300
18. Chighizola C, Ubiali T, Meron P. Treatment of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: The Rationale of Current Management – An Insight into Future Approaches. *J Immunol Res* 2015; 2015:951424. doi: 10.1155/2015/951424
19. Chighizola CB, Gerosa M, Trespidi L et al. Update on the current recommendations and outcomes in pregnant women with antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10(11):1505–2517. doi: 10.1586/1744666X.2014.968129
20. Suryanarayan D, Garcia D. Anti-Phospholipid Antibodies and Pregnancy. *Ask the Hematologist Compendium* 2014;11(4)
21. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378(21):2010–2021. doi: 10.1056/NEJMc1705454
22. Gris JC, Bouvier S, Molinari N et al. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-APS observational study. *Blood* 2012;119(11):2624–2632. doi: 10.1182/blood-2011-09-381913
23. Kim MY, Buyon JP, Guerra MM et al. Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: results of the PROMISSE study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(1):108.e1–108.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.066
24. Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-Garcia E, et al. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(2):273.e1–273.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.078
25. Sciascia S, Branch DW, Levy RA et al. The efficacy of hydroxychloroquine in altering pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. Evidence and clinical judgment. *Thromb Haemost* 2016;115(2):285–290. doi: 10.1160/TH15-06-0491
26. Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev* 2015;14(6):498–502. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.012
27. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017;76(3):476–485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770
28. Schreiber K, Breen K, Cohen H et al. Hydroxychloroquine to Improve Pregnancy Outcome in Women with Antiphospholipid Antibodies (HYPATIA) Protocol: A Multinational Randomized Controlled Trial of Hydroxychloroquine versus Placebo in Addition to Standard Treatment in Pregnant Women with Antiphospholipid Syndrome or Antibodies. *Semin Thromb Hemost* 2017;43(6):562–571. doi: 10.1055/s-0037-1603359
29. Noviani M, Wasserman S, Clowse ME. Breastfeeding in mothers with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016; 25(9):973–979. doi: 10.1177/0961203316629555
30. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(4):492–495. doi: 10.1002/uog.18816
31. Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377(24):2400. doi: 10.1056/NEJMc1713798
32. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y et al. Prevention of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started

in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(2 Pt 1):402–414. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a

33. Xu TT, Zhou F, Deng CY et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17(7):567–573. doi: 10.1111/jch.12541

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Старший научный сотрудник Кирсанова Татьяна Валерьевна
канд. мед. наук

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава Здравоохранения РФ, отделение гравитационной хирургии крови. Тел.: (826)2484560; E-mail: a_tatya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6125-590X

Старший научный сотрудник Кравченко Наталья Федоровна
канд. мед. наук

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава Здравоохранения РФ, 1-е акушерское отделение патологии беременности, старший научный сотрудник. E-mail: natakravchenko11@gmail.com ORCID: 0000-0001-7190-9199

Аспирант Балакирева Алина Игоревна

117192, Россия, Москва, ул. Ломоносовский пр., д. 27-1. МГУ имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра внутренних болезней. Тел.: (985)9759016; E-mail: koluvaova@gmail.com ORCID: 0000-0003-0362-580X

About the authors:

Senior Researcher Tatiana V. Kirsanova MD, PhD

117997, 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov». Phone: (826)2484560; E-mail: a_tatya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6125-590X

Senior Researcher Natalia F. Kravchenko, MD, PhD

117997, 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov».

Postgraduate student Alina I. Balakireva, MD

117192, 31-5 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, Russian Federation MSU, Faculty of Fundamental Medicine. Phone: (985)9759016; E-mail: koluvaova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0362-580X

Поступила в редакцию: 20.12.2019

Принята в печать: 31.01.2020

Article received: 20.12.2019

Accepted for publication: 31.01.2020