ОБЗОРЫ

Системная красная волчанка: особенности течения у беременных и варианты терапии

Лила А.М., Трофимов Е.А., Лила В.А.
ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Распространенность системной красной волчанки (СКВ) существенно различается в разных регионах мира. Заболевание встречается в разных возрастных группах, однако наиболее часто развивается у молодых женщин и девочек-подростков (пик заболеваемости приходится на 15–25 лет). Известны семейные случаи СКВ. Отмечено, что течение СКВ у беременных характеризуется повышенным риском осложнений, а также особенностями фармакотерапии. Выделены факторы риска неблагоприятного прогноза вынашивания беременности у больных СКВ: высокая активность заболевания на момент зачатия, активный люпус-нефрит, наличие антифосфолипидных антител (АФЛ). Представлены предикторы антенатальной гибели плода: протеинурия, тромбоцитопения, наличие АФЛ и артериальная гипертензия. При сочетании СКВ и вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС) вероятность неблагоприятного исхода беременности составляет 30%. Указано, что тактика ведения беременных с АФС, режим дозирования препаратов во многом зависят от данных анамнеза – наличия (отсутствия) неплацентарных тромбозов, количества спонтанных абортов, предшествующей терапии и др. Выделено четыре группы больных: 1) только с наличием антикардиолипиновых антител без предшествующей беременности или с одним эпизодом необъяснимого спонтанного аборта до 10 нед гестации, без тромбозов в анамнезе; 2) с АФС без неплацентарных тромбозов в анамнезе и с наличием антикардиолипиновых антител и ⩾2 необъяснимыми спонтанными абортами (до 10 нед гестации) в анамнезе; 3) с АФС и неплацентарными тромбозами в анамнезе (получавшие варфарин до беременности); 4) с неэффективностью стандартной терапии в период следующей беременности. Представлены варианты терапии для каждой группы пациенток.
Сделан вывод, что эффективная терапевтическая стратегия при СКВ, в том числе у беременных, подразумевает проведение мониторинга пациенток с целью длительного поддержания ремиссии (низкой активности) заболевания.

Ключевые слова: *системная красная волчанка; беременность; терапия.*
Контакты*: Александр Михайлович Лила;* ***amlila@mail.ru***
Для ссылки: *Лила АМ, Трофимов ЕА, Лила ВА. Системная красная волчанка: особенности течения у беременных и варианты терапии. Современная ревматология. 2015;9(3):43–47.*

Systemic lupus erythematosus: Specific features of its course and therapy options

Lila A.M., Trofimov E.A., Lila V.A.
I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

The prevalence of systemic lupus erythematosus (SLE) varies greatly in different regions of the world. The disease is encountered in different age groups; however it is most common in young and adolescent women (its peak incidence is in the range of 15–25 years). Familial SLE cases are known. The course of SLE in pregnant women is noted to have features due to an increased risk for complications and to pharmacotherapeutic peculiarities. Risk factors for poor pregnancy outcomes, such as high disease activity at the time of conception, active lupus nephritis, and the presence of antiphospholipid antibodies (APA), are identified in patients with SLE. The paper presents antenatal fetal death predictors: proteinuria, thrombocytopenia, APA, and hypertension. When SLE is concurrent with secondary antiphospholipid syndrome (APS), the risk of poor pregnancy outcome is 30%. Management tactics for pregnant women with APS and a dosage regimen are shown to largely depend on history data (the presence (absence) of nonplacental thromboses, the number of spontaneous abortions, prior therapy, etc.). There are four patient groups: 1) patients who have only anticardiolipin antibodies without previous pregnancy or one episode of unexplained abortion at less than 10 weeks' gestation with no history of thrombosis; 2) those who have APS with no history of nonplacental thrombosis and have anticardiolipin antibodies and a history of two or more unexplained spontaneous abortions at less than 10 weeks' gestation; 3) those who have APS and a history of nonplacental thromboses (who have taken warfarin prior to pregnancy); 4) those in whom standard therapy is ineffective during their next pregnancy. The paper presents therapy options for each patient group.
It is concluded that effective therapeutic strategy for SLE, including that in pregnant women, implies patient monitoring to long maintain remission (low disease activity).

Keywords*: systemic lupus erythematosus; pregnancy; therapy.*
Contact*: Aleksandr Mikhailovich Lila;* ***amlila@mail.ru***
For reference*: Lila AM, Trofimov EA, Lila VA. Systemic lupus erythematosus: Specific features of its course and therapy options. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2015;9(3):43–47.*
DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-43-47

Эпидемиология. Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1]. Симптомы заболевания крайне разнообразны, клиническая картина характеризуется чередованием периодов стабильного течения и рецидивов активности [2]. Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции, однако за последние десятилетия прогноз при этом заболевании существенно улучшился, в основном благодаря использованию новых лекарственных препаратов [1, 2].

Заболевание встречается в разных возрастных группах, однако наиболее часто оно развивается у молодых женщин и девочек-подростков (пик заболеваемости приходится на 15–25 лет). Известны семейные случаи СКВ [3]. Соотношение между женщинами и мужчинами, по данным разных авторов, составляет примерно от 9:1 до 15:1 и зависит от возраста пациентов. Так, в детском возрасте и постменопаузальном периоде это соотношение уменьшается до 2:1, при этом течение СКВ у мужчин, несмотря на меньшую частоту, протекает так же тяжело, как и у женщин [3].

Распространенность СКВ значительно различается в разных регионах земного шара, составляя от 4 до 250 на 100 тыс. населения [4]. Известно, что СКВ наблюдается в 3 раза чаще у представителей негроидной расы, а в ряде стран (например, азиатского региона) заболевание встречается даже чаще, чем ревматоидный артрит [3, 5, 6]. Точных данных о количестве больных СКВ в России нет, хотя такие исследования в последние годы предпринимаются.

Особенности течения у беременных и неонатальная волчанка. СКВ наиболее часто встречается у женщин детородного возраста, поэтому особый интерес представляет изучение риска течения беременности у этой категории больных. В последние годы представление о том, что даже хронические варианты течения заболевания с минимальной активностью являются противопоказанием для беременности, претерпело существенные изменения [7, 8]. Вместе с тем не вызывает сомнения, что люпус-беременность (lupus pregnancy) таит в себе определенный риск как для матери, так и для ребенка.

S. Yasmeen и соавт. [9] представили анализ исходов 555 случаев беременности на фоне СКВ (по данным более чем 1,5 млн выборки): при люпус-беременности неблагоприятные исходы встречались достоверно чаще, при этом материнская смертность была в 20 раз выше по сравнению с таковой в популяции.

C.A. Clark и соавт. [10] проанализировали исходы беременности у женщин, больных СКВ, за последние 40 лет. Были изучены 83 случая беременности, при этом оценивали такие параметры, как гибель плода, вероятность преждевременных родов, исходы беременности, обострение СКВ после родоразрешения и др. Согласно представленным данным, частота потери плода у женщин в 2000–2003 гг. составляла 17% и была сопоставима с общепопуляционной (включалась гибель плода в I триместре), в то время как в 60-е годы показатель антенатальной смертности был значительно выше – 43%. Вероятность преждевременных родов при люпус-беременности 40 лет назад составляла 32–37%, а в настоящее время – 9–12%, что сопоставимо с исходами беременности, не ассоциированной с СКВ (в среднем 10%).

По данным литературы [11, 12], можно выделить несколько факторов риска неблагоприятного прогноза вынашивания беременности у больных СКВ: высокая активность заболевания на момент зачатия, активный люпус-нефрит, наличие антифосфолипидных антител (АФЛ). Высокие титры антинуклеарного фактора и антител к нативной ДНК, гипокомплементемия ассоциировались с высоким риском преждевременных родов, гипотрофии плода, преэклампсии [11]. Установлены также предикторы антенатальной гибели плода: протеинурия, тромбоцитопения, наличие АФЛ и артериальная гипертензия (АГ) [12]. При сочетании СКВ и вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС) вероятность неблагоприятного исхода беременности составляет 30%, в то время как у беременных с СКВ без АФЛ – 12–13% [13].

Данные о частоте обострения СКВ на фоне беременности весьма противоречивы. Так, наименьший риск обострений ассоциируется со стабильным течением и минимальной активностью заболевания в течение 6 мес, предшествующих беременности. Активный люпус-нефрит и развитие острой почечной недостаточности являются самой частой причиной материнской смертности. J.P. Buyon и соавт. [13] указывают, что различные коморбидные состояния (инфекция мочевыводящих путей, дерматит, ускорение СОЭ, периферические отеки, артралгии и др.) могут имитировать активность СКВ, что требует обязательного тщательного обследования таких пациенток.

Беременность является фактором риска обострения люпус-нефрита, при этом тяжелое поражение почек – основная причина прерывания беременности в поздние сроки. Прогрессирующее поражение почек наблюдается у 40% больных с предшествующим анамнезом нефрита [14, 15]. Доказано, что морфологический тип люпус-нефрита не имеет первостепенного прогностического значения в отличие от таких показателей, как снижение скорости клубочковой фильтрации (<60 мл/мин), гиперкалиемия (>5 ммоль/л), повышение концентрации сывороточного креатинина (>1,6 мг/дл), АГ и протеинурия.

Определенные трудности представляет дифференциальная диагностика таких состояний, как обострение люпус-нефрита, развитие гестоза в поздние сроки беременности с поражением почек и преэклампсия. Клинические симптомы поражения почек при активной СКВ, как правило, ассоциируются с повышением уровня антител к двуспиральной ДНК (дсДНК) и стойкой эритроцитурией, в то время как снижение уровня комплемента в сыворотке крови не всегда является диагностически значимым. Это связано с тем, что и при нормальном течении беременности может наблюдаться гипокомплементемия, а повышение содержания C_3-компонента комплемента характерно для эклампсии.

Неонатальная СКВ у новорожденного, как правило, сопровождается наличием Ro/La- или SS-A/SS-B-антител и может быть не связана с предшествующим анамнезом СКВ или синдрома Шёгрена у матери [16]. Риск индукции аутоиммунных нарушений у плода, по-видимому, в большей степени определяется уровнем таких антител, а не просто их наличием.

Риск врожденной полной атриовентрикулярной блокады у ребенка составляет 5% при наличии умеренных или высоких титров Ro/La- или SS-A/SS-B-антител, в то время как нарушения ритма и проводимости практически никогда не встречаются, если у матери отсутствуют эти антитела [16]. Вероятность клинической манифестации таких нарушений при наличии серопозитивности – около 20%. Частота развития полной атриовентрикулярной блокады в популяции составляет в среднем 2–3%, в то время как у данной категории больных она может увеличиваться до 17% [17].

Вероятность манифестации неонатальной СКВ уменьшается к 3–6-му месяцу жизни и коррелирует со снижением концентрации «материнских» антител в сыворотке крови. Уровень летальности достигает в среднем 20% и, как правило, является следствием неконтролируемого течения атриовентрикулярной блокады, развития отечного синдрома, мио- или эндокардита. Большинство выживших детей с неонатальной СКВ нуждаются в установлении постоянного кардиостимулятора.

Согласно современным рекомендациям, женщинам с высоким риском развития неонатальной волчанки у плода рекомендуется выполнять фетальную эхокардиографию еженедельно с 16-й до 26-й недели, а затем каждые 2 нед до 34-й недели беременности.

Стратегия терапии. Цель лечения СКВ – достижение клинико-лабораторной ремиссии или минимальной активности заболевания, а также снижение риска развития коморбидных состояний [1].

Основными группами препаратов, которые используются в терапии СКВ, являются глюкокортикоиды (ГК), аминохинолиновые и цитостатические препараты [5]. Хлорохин (гидроксихлорохин) должен назначаться всем больным СКВ, так как доказана роль аминохинолиновых препаратов в поддержании ремиссии (низкой активности) СКВ, а также снижении риска возможных кардиоваскулярных осложнений. По показаниям используются также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), микофенолата мофетил (ММФ), а в последние годы – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [5].

Выбор лекарственных средств зависит от варианта течения заболевания. Так, при минимальной степени активности назначают низкие (средние) дозы ГК и/или аминохинолиновых препаратов, при этом доза ГК не должна превышать 20–25 мг/сут, плаквенил используют в дозе 200–400 мг/сут. При недостаточной эффективности ГК или с целью уменьшения их дозы рекомендуются цитостатики – метотрексат (МТ), азатиоприн (АЗА), циклофосфамид (ЦФ). В адекватных дозах их назначают больным с высокой активностью заболевания, быстропрогрессирующим течением, поражением жизненно важных органов, в том числе при волчаночном нефрите. Препараты этой группы являются обязательным компонентом комбинированной терапии СКВ, особенно при активном васкулите, поражении почек, легких, ЦНС-люпусе.

Для быстрого купирования высокой активности СКВ, а также при развитии органных поражений, в частности при люпус-нефрите, применяют 3-дневную пульс-терапию 6-метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут в сочетании с однократным внутривенным введением 1000 мг ЦФ, которая может проводиться ежемесячно на протяжении 3–6 мес (программная пульс-терапия).

С учетом того, что длительная терапия ЦФ потенциально может приводить к нарушению фертильности, женщинам детородного возраста, планирующим беременность в будущем, назначают ММФ в дозе 3 г/сут на срок до 6 мес с последующей ее редукцией, при этом общая длительность терапии может составлять до 3 лет. По данным G.B. Appel и соавт. [18], при активном люпус-нефрите назначение ММФ более обосновано, поскольку при практически одинаковой эффективности с ЦФ он продемонстрировал лучший профиль безопасности.

В случае слабо контролируемой активности заболевания на фоне комбинированной терапии ГК и цитостатическими препаратами в последние годы в лечении СКВ применяют ГИБП – ритуксимаб (РТМ) и белимумаб.

Механизм действия РТМ связан с подавлением выработки антител, индукцией клеточного апоптоза, подавлением активности В-лимфоцитов [19]. Согласно данным M. Ramos-Casals и соавт. [20], у 91% пациентов с резистентной к стандартной терапии СКВ, получавших РТМ, отмечалась положительная динамика, в том числе гематологических показателей, что может быть связано с подавлением синтеза антиэритроцитарных и антитромбоцитарных аутоантител. Однако, несмотря на убедительный эффект РТМ при тяжелых вариантах СКВ, применение препарата до настоящего времени не подтверждено регулирующими органами и у этих пациентов он используется по не зарегистрированным показаниям (off-label) [6].

Первым из ГИБП, который был специально создан и зарегистрирован для лечения СКВ, стал белимумаб – полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела, способные предотвращать взаимодействие растворимой формы В-лимфоцитарного стимулятора (pBLyS) с клеточными рецепторами аутореактивных и наивных В-лимфоцитов, что сопровождается подавлением синтеза антител [21, 22]. Кроме того, блокада BLyS может приводить к снижению выживаемости В-клеток в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировки В-лимфоцитов в аутоантителопродуцирующие клетки и синтеза провоспалительных цитокинов – интерлейкина 21, 17 и др., которые играют важную роль в патогенезе СКВ [4].

Результаты рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований III фазы BLISS-52 и BLISS-76 свидетельствуют о том, что на фоне применения белимумаба отмечались положительная динамика мышечно-скелетных, кожно-слизистых и серологических нарушений у больных СКВ, а также снижение общей частоты обострений и тяжелых обострений на фоне положительной динамики иммунологических показателей (снижение титров аутоантител, количества наивных и активированных В-лимфоцитов и плазматических клеток, повышение концентрации C_3- и C_4-компонентов комплемента) [23, 24]. Кроме того, у значительного количества пациентов при использовании белимумаба в дозе 10 мг/кг стало возможным снижение на 25% суточной дозы ГК. По данным клинических исследований [23, 24], белимумаб хорошо переносится, при этом в целом частота нежелательных реакций не отличалась от таковой в группе плацебо.

Показаниями для назначения белимумаба при СКВ являются умеренная/высокая активность заболевания, наличие выраженных серологических нарушений (положитель-

ные титры антинуклеарного фактора и/или анти-дсДНК) и недостаточная эффективность стандартной терапии. Белимумаб назначают в дозе 10 мг/кг, вводят путем внутривенных капельных инфузий по следующей схеме: 0-й, 14-й, 28-й день, а затем ежемесячно (каждые 28 дней) длительно (курс терапии – не менее 6 мес). Терапия белимумабом показана также больным СКВ, у которых наблюдается торпидное течение с частыми обострениями, необходимостью назначения высоких доз ГК, высоким риском органных поражений, частыми инфекциями [4].

Особенности терапии при беременности. Ведение больных СКВ во время беременности имеет особенности. Используются низкие дозы ГК и гидроксихлорохин, так как они существенно снижают риск обострения СКВ, а также формирования неонатальной волчанки. Для купирования суставного синдрома возможно применение низких доз НПВП. Многие цитостатические препараты (ЦФ, МТ, ММФ) противопоказаны при беременности, однако в ряде случаев возможно назначение АЗА и циклоспорина А. Наиболее безопасной считается ситуация, когда цитостатические препараты отменяют за 6 мес до наступления беременности, а при необходимости проведения иммуносупрессивной терапии ММФ или МТ заменяют на АЗА [13, 15].

ГК не рекомендуется использовать для профилактики люпус-нефрита, поскольку их высокие дозы повышают вероятность развития АГ, стероидного диабета, инфекционных осложнений и преждевременного излития околоплодных вод. Вместе с тем некоторые эксперты полагают, что назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) пациенткам с люпус-нефритом и беременностью, даже при отсутствия маркеров АФС, является обязательным [12].

Препаратами выбора у женщин с высоким риском развития неонатальной волчанки у плода являются фторированные ГК (в первую очередь дексаметазон), которые проникают через плаценту практически без биотрансформации и существенно уменьшают возможность развития атриовентрикулярной блокады и перикардита у плода. Применение внутривенного человеческого иммуноглобулина для предотвращения нарушений ритма и проводимости сердца при неонатальной волчанке не продемонстрировало положительных результатов [25], назначение гидроксихлорохина для профилактики осложнений у плода может быть рекомендовано [26].

Разработаны рекомендации по ведению беременных с АФС, который занимает одно из первых мест среди причин невынашивания беременности [27]. Это связано с тем, что спектр препаратов, которые можно применять у беременных, ограничен. В частности, использование варфарина и других непрямых антикоагулянтов, особенно в ранние сроки беременности, противопоказано из-за опасности варфариновой эмбриопатии, характеризующейся нарушением роста эпифизов костей, гипоплазией носовой перегородки и неврологическими нарушениями [28].

Применение средних и высоких доз ГК в настоящее время также не рекомендуется из-за отсутствия доказательной базы их эффективности, а также возможного негативного действия на организм матери и плода. Назначение ГК возможно при вторичном АФС для купирования высокой активности СКВ, синдрома Шёгрена и ряда других аутоиммунных заболеваний.

Для профилактики рецидивирующих потерь плода, а также венозных и артериальных тромбозов в послеродовом периоде показано сочетанное применение низких доз АСК и низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Препараты этой группы обладают существенными преимуществами перед нефракционированными гепаринами в лечении венозных тромбозов и акушерской патологии, так как практически не вызывают геморрагических осложнений.

Тактика ведения беременных с АФС, режим дозирования препаратов во многом зависят от данных анамнеза – наличия (отсутствия) неплацентарных тромбозов, количества спонтанных абортов, предшествующей терапии и др. Выделяют четыре группы больных.

1. Пациентки только с наличием антикардиолипиновых антител без предшествующей беременности или с одним эпизодом необъяснимого спонтанного аборта до 10 нед гестации, без тромбозов в анамнезе.

Тактика ведения этой категории женщин заключается в применении малых доз АСК, которую назначают на весь период беременности и в течение 6 мес после родоразрешения. При наличии у беременных антител к кардиолипину в высоких титрах целесообразно использование НМГ – эноксапарина 1 мг/кг, дальтепарина 50 Ед/кг 1 раз в сутки, надропарина и др. Риск развития тромботических осложнений у пациенток этой группы высок не только во время беременности, но и в послеродовом периоде (в течение 6 мес после родов). В послеродовом периоде, после родоразрешения естественным путем, целесообразно возобновление лечения НМГ. В случае проведения кесарева сечения НМГ отменяют перед операцией и возобновляют лечение в послеродовом периоде с последующим переходом на прием непрямых антикоагулянтов.

2. Пациентки с АФС без неплацентарных тромбозов в анамнезе и женщины с наличием антикардиолипиновых антител и ⩾2 необъяснимыми спонтанными абортами (до 10 нед гестации) в анамнезе.

Тактика ведения данной категории беременных заключается в сочетанном применении малых доз АСК (100 мг/сут) с момента зачатия до родоразрешения и НМГ с момента документированной беременности и до родов. Через 12 ч после родов необходимо возобновить лечение НМГ или варфарином. Длительная гепаринотерапия у беременных может приводить к развитию остеопороза, поэтому они обязательно должны принимать препараты кальция (1500 мг/сут) и витамина D_3 (800 МЕ/сут).

3. Пациентки с АФС и неплацентарными тромбозами в анамнезе (получавшие варфарин до беременности).

Варфарин необходимо отменить до 6-й недели беременности (при планировании беременности – желательно до ее наступления) с последующим назначением АСК в низких дозах в сочетании с НМГ.

4. Пациентки с неэффективностью стандартной терапии в период следующей беременности.

В этих случаях назначают внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 0,4 г/кг в течение 5 сут каждый месяц беременности.

В заключение необходимо отметить, что эффективная терапевтическая стратегия при СКВ, в том числе у беременных, подразумевает проведение мониторинга пациенток с целью длительного поддержания ремиссии (низкой активности) заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Системная красная волчанка. В кн.: Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 429–81. [Nasonov EL, editor. Systemic lupus erythematosus. In: *Klinicheskie rekomendatsii* [Clinical Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Madia; 2010. P. 429–81].
2. Клюквина НГ, Асеева ЕА, Ломанова ГВ, Ведерникова ЕА. Индекс тяжести у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):410–6. [Klyukvina NG, Aseeva EA, Lomanova GV, Vedernikova EA. Severity index in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):410–6. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-410-416
3. Вест СДж. Системная красная волчанка. Секреты ревматологии. Москва–Санкт-Петербург: БИНОМ – Невский диалект; 1999. С. 164–83. [West SJ. *Sistemnaya krasnaya volchanka. Sekrety revmatologii* [Systemic lupus erythematosus. Secrets of rheumatology]. Moscow - Saint Petersburg: BINOM – Nevskii dialect; 1999. P. 164–83.]
4. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):13–9. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, et al. Belimumab: advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):13–9. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1174
5. Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):311–21. [Nasonov EL, Solov'ev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):311–21. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-311-321
6. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, Lila A, et al. The prevalence and incidence of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in selected cities from three Commonwealth of Independent States countries (the Russian Federation, Ukraine and Kazakhstan). *Lupus*. 2014 Feb;23(2):213–9. doi: 10.1177/0961203313512881. Epub 2013 Nov 19.
7. Vinet E, Clarke AE, Gordon C, et al. Decreased live births in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jul;63(7):1068–72. doi: 10.1002/acr.20466.
8. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Aug;199(2):127.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2008.03.012. Epub 2008 May 5.
9. Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, et al. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med*. 2001 Apr;10(2):91–6.
10. Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol*. 2005 Sep;32(9):1709–12.
11. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M.. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):514–21.
12. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol*. 2006 Feb;107 (2 Pt 1):293–9.
13. Buyon JP, Garabet L, Kim M, et al. Favorable prognosis in a large, prospective multicenter study of lupus pregnancies [abstract]. *ArthritisRheum*. 2011;63(suppl 10):1707.
14. Moroni G, Quaglini S, Banfi G, et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2002 Oct;40(4):713–20.
15. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov;5(11):2060–8. doi: 10.2215/CJN.00240110. Epub 2010 Aug 5.
16. Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, et al. The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus: a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 15;55(24):2778–84. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.042.
17. Buyon JP, Clancy RM. Neonatal lupus: basic research and clinical perspectives. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005 May;31(2):299–313, vii.
18. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009 May;20(5):1103–12. doi:10.1681/ASN.2008101028. Epub 2009 Apr 15.
19. Van Vallenhoven RF. Rituximab – Shadow, illusion or light? *Autoimmun Rev*. 2012 Jun;11(8):563–7. doi:10.1016/j.autrev.2011.10.013. Epub 2011 Oct 22.
20. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuardrado MJ, Khamashta MA. Rituxamab in systemic lupus erythematosus: A systemic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*. 2009 Aug;18(9):767–76. doi: 10.1177/0961203309106174.
21. Stohl W. The discovery and development of belimumab: the anti-BlyS-lupus connection. *Nat Biotechnol*. 2012 Jan 9;30(1):69–77. doi: 10.1038/nbt.2076.
22. Halpern WG, Lappin P, Zanardi T, et al. Chronic administration of belimumab, a BLyS antagonist, decreases tissue and peripheral blood B-lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: Pharmacokinetic, pharmacodynamics, and toxicologic effects. *Toxicol Sci*. 2006 Jun;91(2):586–99. Epub 2006 Mar 3.
23. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb 26;377(9767):721–31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2. Epub 2011 Feb 4.
24. Furie R, Petri M, Zamani E, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3918–30. doi: 10.1002/art.30613.
25. Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A, et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum*. 2010 Apr;62(4):1147–52. doi: 10.1002/art.27350.
26. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, et al. Evaluation of the risk of antiPSSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1827–30. doi: 10.1136/ard.2009.119263. Epub 2010 May 6.
27. Сидельникова ВМ. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 224 с. [Sidel'nikova VM. *Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshchin s privychnym nevynashivaniem: metodicheskie posobiya i klinicheskie protokoly* [Preparation and maintenance of pregnancy in women with recurrent miscarriage: manuals and clinical protocols]. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 224 p.]
28. Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтера; 2004. 424 с. [Nasonov EL. *Antifosfolipidnyi sindrom* [Antiphospholipid syndrome]. Moscow: Littera; 2004. 424 p.]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.