

Сложные вопросы диагностики синдрома неонатальной волчанки

Н.А. Пекарева¹✉, Е.Л. Бокерия^{1, 2}, В.С. Павлова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, г. Москва

² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель статьи. Описать клинический случай неонатальной волчанки с кожным синдромом, ретроспективно оценить значимость и генез эпизодов синусовой брадикардии, зафиксированной внутриутробно и сохранявшейся постнатально, и нейтропении в период новорожденности.

Основные положения. Неонатальная волчанка — редкий синдром, характеризующийся транзиторным дерматитом, разнообразными системными нарушениями, гематологическими изменениями и/или врожденной блокадой сердца плода. По своей сути это модель пассивно приобретенного транзиторного иммунного заболевания новорожденных, в основе которого лежит трансплацентарный перенос через Fc-рецепторы трофобласта специфических материнских антител, представленных исключительно иммуноглобулином G. Сложность для диагностики представляет неонатальная волчанка с минимальными клиническими проявлениями у новорожденного от матери без установленного диагноза ревматического заболевания.

Заключение. При изолированной кожной форме синдрома неонатальной волчанки специфическое лечение не требуется, показано наблюдение педиатра с контролем анализа крови, подтверждающим элиминацию материнских антител. Однако с учетом возможности повреждения проводящей системы сердца нужны регистрация поверхностной электрокардиограммы и регулярный контроль (не менее 1 раза в 6 месяцев) данных суточного мониторинга электрокардиограммы.

Ключевые слова: неонатальная волчанка, новорожденный, специфические антитела, дифференциальный диагноз.

Для цитирования: Пекарева Н.А., Бокерия Е.Л., Павлова В.С. Сложные вопросы диагностики синдрома неонатальной волчанки. Доктор.Ру. 2024;23(6):81–87. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-81-87

Difficult Issues in the Diagnosis of Neonatal Lupus Syndrome

N.A. Pekareva¹✉, E.L. Bokerija^{1, 2}, V.S. Pavlova¹

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Oparina Str., Moscow, Russian Federation 117997

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 119435

ABSTRACT

Aim. To describe a clinical case of neonatal lupus with skin syndrome, a retrospective assessment of the significance and genesis of episodes of sinus bradycardia, recorded in utero and persisted postnatally, and neutropenia in the neonatal period.

Key points. Neonatal lupus is a rare syndrome characterized by transient dermatitis, various systemic disorders, hematological changes and/or congenital fetal heart block. At its core, this is a model of a passively acquired transient immune disease of newborns, which is based on the transplacental transfer of specific maternal antibodies represented exclusively by immunoglobulin G through the Fc receptors of the trophoblast. Difficulties for diagnosis represent neonatal lupus cases with minimal clinical manifestations in a newborn from a mother without an established diagnosis of rheumatic disease.

Conclusion. In the isolated cutaneous form of neonatal lupus syndrome, specific treatment is not required; observation by a pediatrician with monitoring of a blood test confirming the elimination of maternal antibodies is indicated. However, taking into account the possibility of damage to the conduction system of the heart, registration of a surface electrocardiogram and regular monitoring (at least once every 6 months) of 24-hour electrocardiogram monitoring data are necessary.

Keywords: neonatal lupus, newborn, specific antibodies, differential diagnosis.

For citation: Pekareva N.A., Bokerija E.L., Pavlova V.S. Difficult issues in the diagnosis of neonatal lupus syndrome. Doctor.Ru. 2024;23(6):81–87. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-81-87

ВВЕДЕНИЕ

Неонатальная волчанка (НВ) — редкий синдром, характеризующийся поражением внутренних органов и тканей плода. В англоязычной литературе используются как синонимы следующие термины: congenital lupus, congenital lupus erythematosus, neonatal lupus syndrome, из которых вариант neonatal lupus syndrome наиболее точно отражает сущность

этого патологического состояния, поскольку циркуляция материнских аутоантител в организме плода и ребенка с течением времени заканчивается вне зависимости от наличия или характера клинических проявлений [1].

Точная распространенность НВ неизвестна. Предполагается, что частота развития синдрома составляет 1 : 12 500 новорожденных в популяции женщин с антителами anti-SSA/Ro

✉ Пекарева Наталья Аркадьевна / Pekareva, N.A. — E-mail: n_pekareva@oparina4.ru

без ревматического заболевания и увеличивается до 1 : 86 (1,2%) в популяции детей от матерей с системной красной волчанкой [2].

Патогенез неонатальной волчанки

Патогенез волчанки новорожденных ассоциируется с трансплацентарной передачей материнских антинуклеарных Ro/SAA и анти-La/SSB-антител [3, 4]. Данные антитела изучались разными группами исследователей и не сразу обрели свое двойное обозначение. SSA- и SSB-антигены были описаны независимо от Ro- и La-антигенов, но последующее их изучение выявило, что они являются иммунологически идентичными. SSA и SSB-антигены представляют собой РНК-белковые комплексы, не связанные с ядерной, транспортной РНК, содержат в себе несколько рибонуклеопротеиновых кислот и белок с молекулярной массой 60 000 D.

Система анти-Ro (SSA) и анти-La (SSB) аутоантител, относящихся к классу иммуноглобулинов (Ig) G, впервые описана в 1969 г., она высокоспецифична для двух заболеваний: системной красной волчанки и синдрома Шегрена — и направлена против Ro и La тканевых антигенов.

В 50% случаев антитела обеих групп присутствуют одновременно, вне зависимости от выраженности и характера клинических проявлений болезни. В 95% случаев выявляются анти-Ro/SSA, в 5% — анти-La/SSB или анти-ULRNP [5, 6].

Следует подчеркнуть, что не у всех матерей, имеющих антитела к Ro (SS-A) и La (SS-B), рождаются дети с синдромом неонатальной волчанки (СНВ): всего лишь у 2–5% новорожденных диагностируют этот синдром, еще реже, у 1–3% всех детей с СНВ развивается врожденная блокада сердца (ВБС) с вероятностью неблагоприятного исхода для жизни, в том числе летального [7].

Хотя учеными накоплены данные по патогенезу поражения сердца плода и системных вариантов течения СНВ, до настоящего времени остается вопрос, почему у некоторых детей развивается сердечная форма СНВ, у других — кожные либо только системные проявления, а некоторые Ro-позитивные дети вообще не имеют симптомов СНВ.

Подробное изучение профиля аутоантител свидетельствует, что у матерей детей с сердечной формой СНВ титр Ro-аутоантител выше, чем у женщин, дети которых страдают кожной формой СНВ. Это указывает на более тонкую специфичность данного подкласса антител, и можно предположить, что именно их высокие титры приобретают органную специфичность.

Параллельно ведутся исследования генетической природы особенностей клинических и лабораторных симптомов, динамики развития СНВ. Серологическое тестирование по системе HLA, управляющей продукцией аутоантител, определяющих развитие СНВ пре- и постнатально, показало, что существуют различные HLA-фенотипы, как способствующие, так и защищающие организм новорожденного от развития клинических симптомов (органоспецифических и системных). Так, новорожденные от Ro-позитивных матерей, несущих HLA A1-, B8-, DR3-, MB2-, MT2-фенотипы, имеют повышенный риск СНВ в отличие от младенцев от Ro-позитивных матерей, но с фенотипами DR2 и/или MB1/MT1 [8].

Патогенез поражения кожи определяется экспрессией на поверхности кератоцитов Ro-антигенов, которая наблюдается и в норме при ультрафиолетовом облучении. Такие кератоциты высоко восприимчивы к опосредованной лимфоцитами антителозависимой реакции клеточной цитотоксичности [9].

Поражения сердца плода характеризуются развитием фиброзирующего миокардита, перикардальным выпо-

том, поражением проводящей системы с развитием аритмий (вплоть до фатальных вариантов врожденной полной поперечной блокады сердца в 1–3% случаев с частотой 1 : 20 000 родов). Некоторые исследователи утверждают, что риск развития врожденной полной поперечной блокады сердца в 3 раза выше у тех детей, чьи матери являются носительницами двух вариантов циркулирующих аутоантител: анти-Ro (SSA) и анти-La (SSB) [10]. Сторонники другой версии связывают развитие ВБС с обязательным наличием аутоантител к Ro (SSA), при этом авторы выявили корреляцию между титрами материнских аутоантител и частотой врожденной полной поперечной блокады сердца: при титре аутоантител 1 : 16 эти изменения наблюдаются у 52% новорожденных, при более низком титре — у 31% [11].

В большинстве случаев вариант ВБС формируется начиная с 17–22 недель беременности, что совпадает со временем поступления через трансплацентарный барьер материнских IgG и уязвимости сердечной ткани (атриовентрикулярного узла, в частности) к повреждению [12].

Помимо ВБС, поражение сердца может проявляться кардиомиопатией, а также другими нарушениями в виде транзиторного удлинения интервала Q-T, синусовой брадикардии, предсердной и желудочковой экстрасистолии.

С учетом вышеизложенного поражение сердца при НВ можно рассматривать в рамках врожденного трансиммунного кардита иммунологической природы с поражением проводящей системы сердца [13].

Транзиторное присутствие материнских антител в кровотоке плода в той или иной степени приводит к их взаимодействию с Ro/La-антигенами тканей плода, что вызывает развитие в них воспалительной реакции. Это подтверждено данными иммуногистологических исследований (наличием воспаления, отложения IgG и комплемента в пораженных органах плода) [13]. Авторы, изучавшие гематологические нарушения при НВ (тромбоцитопению и анемию), обсуждают возможную связь их с антикардиолипиновыми антителами, так как последние были выявлены в крови новорожденных с СНВ [14].

Системные проявления (поражения селезенки, легких, печени в виде гепатомегалии, неонатального гемохроматоза, холестаза, синдрома цитолиза), гематологические нарушения редки, но обусловлены тем же цитотоксическим эффектом в результате взаимодействия специфических материнских антител и антигенов тканей и органов ребенка.

Клинические варианты некардиальных проявлений неонатальной волчанки

Наиболее распространенные клинические проявления НВ — это поражения кожи и сердца. Следующие по частоте — гематологический синдром, поражение печени. Есть и более редкие, такие как пятнистая хондродисплазия [15]. Все варианты клинических проявлений в большинстве случаев являются транзиторными. ВБС выходит за рамки транзиторного синдрома, поскольку характеризуется необратимым поражением атриовентрикулярного узла плода специфическими аутоантителами матери, что чревато фатальными осложнениями и неблагоприятным прогнозом для исхода беременности и жизни новорожденного [16].

Самым частым клиническим проявлением СНВ, в большинстве случаев единственным, является поражение кожи (кольцевидная или полициклическая эритема с шелушением, бляшками с центральной атрофией, телеангиэктазиями, закупоркой фолликулов с преимущественной локализацией на лице, волосистой части головы, реже на других участках

кожи). Кожная форма встречается чаще у детей, матери которых не имели диагностированного системного ревматического заболевания.

Интерес клиницистов вызывают сроки появления кожного синдрома (первые 2–3 месяца жизни ребенка либо в первые дни после рождения), поскольку не удалось установить корреляцию между титрами антител и временем его появления и выраженностью.

Синдром присутствует у 15–25% детей с НВ [15], нередко появляется после ультрафиолетового облучения по поводу неонатальной желтухи. Характерной для данного синдрома считается сливная эритема вокруг глаз, также называемая «глазная маска» или «глаза совы» [17].

Гистологически у ребенка с кожными проявлениями СНВ определяются типичные для системной красной волчанки дегенеративные изменения в эпидермальном и базальном слое с лимфоцитарной инфильтрацией. Подобные высыпания не требуют терапии и самопроизвольно исчезают через 6–8 месяцев, максимум к 26 месяцам жизни, при регрессе элементов в некоторых случаях непродолжительное время сохраняются гипопигментация либо персистирующие телеангиэктазии. Кожные высыпания у новорожденных дифференцируют с шелушащимися эритематозными бляшками, которые возникают, например, при себорее, экземе, псориазе или микозе [5, 18].

Кожные высыпания при волчанке новорожденных носят доброкачественный характер и существуют недолго, сохраняясь обычно в течение нескольких недель или месяцев и регрессируя к шестому–десятому месяцу жизни при разрушении материнских аутоантител в организме ребенка, иногда с остаточной поствоспалительной гиперпигментацией или атрофией, которые постепенно разрешаются [10, 18].

У детей с СНВ встречаются гепатомегалия и холестаз, описаны синдром цитолиза и неонатальный гемохроматоз, гемангиомы печени и пятнистая хондродисплазия. Авторы, изучавшие гематологические нарушения при НВ, указывают на преобладание тромбоцитопении (10% случаев). Анемии и нейтропении, в целом цитопенический синдром описаны, но выявляются значительно реже [14]. Лимфопения, основной гематологический синдром при системной красной волчанке у взрослых пациентов, не характерен для СНВ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Матери пациентки 28 лет. Первая беременность протекала у нее без особенностей, родоразрешение самопроизвольное в доношенном сроке, ребенок здоров. У матери в анамнезе имеются данные о проявлениях синдрома Рейно в подростковом возрасте, однако диагноз ревматического заболевания не был установлен. Настоящая беременность — вторая, самопроизвольная. Течение данной беременности: в I триместре — курс амоксициллина по поводу обострения гайморита; во II триместре диагностирована железодефицитная анемия, в связи с чем мать получала препараты железа. В III триместре (на сроке 30 недель), по данным 3-го скринингового ультразвукового исследования (УЗИ), выставлен диагноз врожденного порока сердца плода: зафиксированы перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки, тенденция к брадикардии и единичные наджелудочковые экстрасистолы.

На базе дневного стационара в течение 5 суток у матери проведен рекомендованный курс терапии (Актовегин, карнитин), прерванный в связи с развитием прогрессирующей гипоксии плода, которая послужила показанием к экстренному родоразрешению на 31 неделе гестации.

Родилась живая недоношенная девочка массой 1640 г, ростом 41 см, с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов. В родильном зале проведено сцеживание пуповины, начата неинвазивная вентиляция легких методом постоянного положительного давления через носовые канюли (CPAP). В связи с нарастанием дыхательных нарушений эндотрахеально введен порактант α . Девочка переведена в отделение интенсивной терапии с диагностированной врожденной пневмонией.

Сопутствующие заболевания: внутрижелудочковые кровоизлияния 1-й степени с обеих сторон, гипербилирубинемия, анемия недоношенных. Длительность респираторной поддержки составила 12 суток, из них искусственная вентиляция легких — 192 часа, CPAP — 79 часов. До 30-х суток жизни сохранялись эпизоды десатурации и апноэ, требующие введения кофеина и оксигенотерпии. По основному заболеванию с 1-х суток жизни новорожденная получала стартовую антибактериальную терапию.

На 9-е сутки жизни ребенок консультирован кардиологом по поводу эпизодов синусовой брадикардии: на основании результатов УЗИ сердца и фетального УЗИ (на 30–31 неделях беременности четырежды зафиксирована брадикардия плода — 100 — 98 — 109), мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) с эпизодами снижения частоты сердечных сокращений до 95 в мин постнатально до 9-х суток жизни выставлен диагноз: *Межпредсердное сообщение, узловой ритм сердца, недостаточность кровообращения 0*.

При суточном мониторинге ЭКГ (исследование проведено на 41-е сутки жизни) обнаружена дисфункция синусового узла (миграция водителя ритма внутри синусового узла). Генез синусовой брадикардии расценивался в рамках течения инфекционно-воспалительного процесса у недоношенного ребенка.

В течение всего периода пребывания в отделении интенсивной терапии синдрома цитолиза не было, непрямая гипербилирубинемия купирована на фоне фототерапии. Проведенное УЗИ сердца позволило исключить наличие врожденного порока сердца, выявлено функционирующее, гемодинамически незначимое открытое овальное окно.

Девочка выписана в удовлетворительном состоянии на 43-и сутки жизни с показателями гемограммы в пределах референсных значений, отсутствием жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и проводимости, стабильно нормальным уровнем сатурации, достаточной прибавкой массы тела.

Дальнейшее наблюдение ребенка проводилось на амбулаторном этапе, поводом для дообследования явилось появление клинически значимого кожного синдрома, характер которого позволил предположить, а затем подтвердить СНВ.

На 3-и сутки после выписки (37 неделя постконцептуального возраста) отмечено появление распространенной кожной сыпи с локализацией на груди, туловище, конечностях, лице, волосистой части головы (*рис. 1, 2*). Педиатр по месту жительства выставил диагноз кандидоза кожи и слизистых с учетом длительной комбинированной антибиотикотерапии в анамнезе. Однако посева кала, мочи, специфическое исследование кожи на кандидоз дали отрицательный результат. Местное лечение клотримазолом — без эффекта.

Девочка впервые осмотрена педиатром в возрасте 2 месяцев по поводу специфического кожного синдрома. Ввиду прогрессирования кожных высыпаний, особенность которых заключалась в появлении в центре элементов телеангиэктазий, атрофии, а также отсутствия эффекта от назначенного лечения по клиническим данным заподозрены панникулит

или НВ, и для проведения дифференциальной диагностики ребенок направлен на консультацию к дерматологу.

Диагноз: Клинически неонатальная волчанка с поражением кожи (появление на 6 неделе после рождения дискоидных

Рис. 1. Кольцевидная эритема, телеангиэктазии на волосистой части головы пациентки М., 2 месяца жизни. Иллюстрация авторов

Fig. 1. Scalp erythema annulare, telangiectasis in patient M., 2 months old. Image courtesy of the authors



Рис. 2. Кольцевидная эритема на коже лица, волосистой части головы пациентки М., 2 месяца жизни. Иллюстрация авторов

Fig. 2. Face and scalp skin erythema annulare, telangiectasis in patient M., 2 months old. Image courtesy of the authors



очагов с гиперемизированными краями, инфильтрацией, рубцовой атрофией и депигментацией в центре, с телеангиэктазиями). Рекомендовано дополнительное специфическое обследование матери и ребенка (табл. 1, 2).

Иммунологическое обследование матери и ребенка осуществлялось в НИИ ревматологии РАН и включало проведение первичного скринингового и подтверждающего тестов.

Таблица 1. Результаты иммунологического обследования ребенка в возрасте 2 месяцев

Table 1. Immunoassay results of a 2-month-old child

Исследование	Результат	Референсные значения
Антитела класса М к кардиолипину, МЕ/мл	1,64	0–7
Антитела класса G к кардиолипину, Ме/мл	4,57	0–10
ENA-профиль SSA (Ro), ЕД/мл	240	0–25
ENA-профиль SSB (La), ЕД/мл	280	0–25
ENA-профиль Sm, ЕД/мл	0,75	0–25
ENA-профиль RNP Sm, ЕД/мл	1,22	0–25
ENA-профиль Jo-1, ЕД/мл	0	0–25
ENA-профиль Sci-70, ЕД/мл	0	0–25
Антиядерные антитела — антинуклеарный фактор, титр	1 : 160	1 : 40; 1 : 80
Антитела к двуспиральной ДНК, МЕ/мл	4,74	0–20

Таблица 2. Результат иммунологического обследования матери

Table 2. Immunoassay results of the mother

Исследование	Результат	Референсные значения
Антитела класса М к кардиолипину, МЕ/мл	1,64	0–7
Антитела класса G к кардиолипину, Ме/мл	4,57	0–10
ENA-профиль SSA (Ro), ЕД/мл	Свыше 200	0–25
ENA-профиль SSB (La), ЕД/мл	Свыше 200	0–25
ENA-профиль Sm, ЕД/мл	0	0–25
ENA-профиль RNP Sm, ЕД/мл	0	0–25
ENA-профиль Jo-1, ЕД/мл	0	0–25
ENA-профиль Sci-70, ЕД/мл	0	0–25
Антиядерные антитела — антинуклеарный фактор (иммуноферментный анализ), титр антител	1 : 640	1 : 40; 1 : 80
Антитела к двуспиральной ДНК, МЕ/мл	0	0–20
С3-компонент, МЕ/мл	0	0
С4-компонент, МЕ/мл	0	0
Реакция Кумбса	Отрицательный	Отрицательный
С-реактивный белок, мг/л	2	0–5

При скрининговом тесте оценивали титр антинуклеарного фактора (АНФ) (суммарное определение группы антител, реагирующих с различными компонентами ядра методом непрямой иммунофлуоресценции с характеристикой типа свечения) на монослое культуры клеток Her-2. Диагностически значимым считается титр АНФ, равный и выше 1 : 160 .

Подтверждающим тестом (серологическим маркером с высокой специфичностью) служит выявление анти-Ro/SSA или анти-La/SSB-аутоантител методом иммуноферментного анализа.

Результат иммунологического обследования подтвердил диагноз СНВ у ребенка и вероятность появления клинической картины ревматического заболевания у матери в ближайшее время после родов. Несмотря на то что у матери в равной степени повышены титры SSA(Ro) и SSB (La) антител, в крови ребенка через 2 месяца после рождения определялись только SSA(Ro) (антитела, которые позиционируются многими авторами как ответственные за формирование врожденной полной атриовентрикулярной блокады), при этом клинические проявления включали только кожный синдром.

При наблюдении ребенка в анамнезе отмечено, что кожные проявления купировались без лечения к возрасту 10 месяцев с сохранением телеангиэктазий на волосистой части головы. На 1-м году жизни проведено повторное иммунологическое обследование, подтвердившее элиминацию материнских антител, контроль был осуществлен в возрасте 7 лет жизни (табл. 3).

Девочка вакцинирована по индивидуальному плану, посещает детское дошкольное учреждение с возраста 2,5 года. Показатели физического и психомоторного развития соответствуют возрасту.

В течение 6 лет наблюдалась у кардиолога по месту жительства из-за нарушений сердечного ритма. Согласно данным суточного мониторирования ЭКГ, у нее постоянно регистрировалась брадикардия в течение суток. Однако если в течение первых 4 лет жизни отмечались синусовая брадикардия и миграция водителя ритма по предсердиям, периоды предсердного ритма, то в дальнейшем начали регистрироваться эпизоды атриовентрикулярной блокады II степени типа Мобитц I во время сна. Медикаментозную терапию не получает. При эхокардиографическом исследовании патология не выявлена.

Таким образом, с учетом анамнеза по характеру и динамике нарушений сердечного ритма в течение 6 лет можно

высказать предположение о поражении проводящей системы сердца плода материнскими антителами. Брадиаритмия, зафиксированная внутриутробно и после рождения, в динамике присоединение атриовентрикулярной блокады II степени типа Мобитц I, миграция водителя ритма внутри синусового узла, вероятнее всего, связаны с формированием фиброза.

На основании результатов иммунологического обследования (титров антител), указания в анамнезе на синдром Рейно и артралгии, данных объективного осмотра матери рекомендован прием гидроксихлорохина в дозе 400 мг в сутки. В анамнезе у матери в течение 3 лет сохраняется повышенный уровень антител при отсутствии клинических проявлений системного заболевания. Приверженность к профилактической терапии, назначенной ревматологами, сохраняется. Пациентка информирована о высоком риске развития атриовентрикулярной блокады сердца у плода при последующих беременностях.

При отсутствии ранее установленного ревматического заболевания у беременной женщины клинический диагноз СНВ, изолированной кожной формы, поставлен ребенку при появлении специфических кожных высыпаний с учетом результатов скрининговых и подтверждающих иммунологических тестов, проведенных у матери и ребенка. Ретроспективный анализ динамики и характера лабораторных и клинических изменений, отмеченных внутриутробно и в неонатальном периоде (синусовая брадикардия), данные анамнеза (возникновение эпизодов атриовентрикулярной блокады на фоне синусовой брадиаритмии и миграции водителя ритма по предсердиям), описанные характерные кожные изменения на 1-м году жизни ребенка позволяют с большей вероятностью подтвердить наличие смешанной формы СНВ.

С учетом данных суточного мониторирования ЭКГ рекомендуется длительное наблюдение девочки у кардиолога с контролем ритма сердца не реже 1 раза в 6 месяцев. В настоящее время не представляется возможным исключить дальнейшее прогрессирование степени атриовентрикулярной блокады.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение представляет интерес для клиницистов (акушеров, специалистов ультразвуковой диагностики, реаниматологов, неонатологов и педиатров), поскольку отсутствие ревматического анамнеза у матери создает диагностические сложности при появлении клинических симптомов у ребенка. Частота скрытого, латентного течения у женщин иммуновоспалительного заболевания достигает 60%. В то же время отсутствует осторожность врачей акушеров-гинекологов, специалистов ультразвуковой диагностики в отношении возможной связи между нарушениями ритма сердца плода и ревматическими заболеваниями у матери. В таких случаях переходящие варианты нарушения сердечного ритма (исключая врожденную полную атриовентрикулярную блокаду), анамнестически зафиксированные внутриутробно и постнатально, рассматриваются реаниматологами и неонатологами в рамках хронической либо острой внутриутробной, интранатальной гипоксии, как вариант — в рамках инфекционного процесса.

Нарушение проводимости в виде замедления скорости проведения импульсов у плода происходит приблизительно при сроке 22–25 недель беременности, то есть после 2-го ультразвукового скрининга. На практике это означает, что у пациентки без установленного ревматического заболевания не проводится дополнительный ультразвуковой

Таблица 3. Результат иммунологического обследования ребенка в возрасте 7 лет жизни
Table 3. Immunoassay results of a 7-year-old child

Исследование	Результат	Референсные значения
ENA-профиль SSA(Ro), ЕД/мл	4,1	< 25
ENA-профиль SSB (La), ЕД/мл	1,0	< 25
Антитела к Sm-антигену, ЕД/мл	1,7	< 25
Антитела к RNP-70, Ед/мл	3,7	< 25
Антиядерные антитела — антинуклеарный фактор (иммуноферментный анализ), титр антител	1 : 40	1 : 40; 1 : 80
Антитела к двуспиральной ДНК, МЕ/мл	6,7	0–20

контроль состояния сердечно-сосудистой системы плода до срока 3-го скрининга в 30–32 недели беременности. В связи с этим можно предположить, что некоторые случаи полной атриовентрикулярной блокады у плода, приводящей к внутриутробной гибели, остаются недиагностированными, и женщина, потерявшая ребенка, остается без обследования на предмет дебюта у нее аутоиммунного заболевания.

При последующих беременностях вероятность формирования полной атриовентрикулярной блокады у плода возрастает до 17–18%. По разным данным, у 70–90% матерей, которые не имели системного ревматического заболевания на момент рождения ребенка с НВ, клинические симптомы заболевания развиваются в течение 10 лет [9, 18].

Причин транзиторных нарушений ритма сердца у плода и новорожденного достаточно много, и практикующему врачу — неонатологу, реаниматологу, врачу ультразвуковой диагностики и акушеру-гинекологу, ведущему беременность, — в каждом конкретном случае необходимо проводить анализ всех возможных причин и их комбинаций. При выявлении у плода и/или новорожденного атриовентрикулярной блокады любой степени, а также фетальной брадикардии следует назначить иммунологическое тестирование ребенка и матери (АНФ, анти-Ro/SSA- и анти-La/SSB-аутоантитела) с целью исключения иммунологической причины врожденного повреждения проводящей системы сердца. При положительных результатах показана консультация ревматолога для беременной.

Возникновение характерного кожного синдрома в первые дни после рождения облегчает дифференциально-диаг-

ностический поиск. Появление же изолированного кожного синдрома на амбулаторном этапе в возрасте 2–3 месяцев снижает вероятность иммунологического обследования матери и ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достигнутые успехи в изучении НВ, многие аспекты развития этого синдрома и его лечения требуют дальнейших исследований. НВ является мультидисциплинарной проблемой, и таким детям может потребоваться наблюдение не только педиатра, но и кардиолога, гематолога, иммунолога, дерматолога. Помимо недостаточной информированности врачей о существовании данной патологии в силу ее редкости, отсутствует и соответствующая лабораторная база в учреждениях родовспоможения и педиатрических отделениях стационаров для определения необходимых иммунологических параметров.

При изолированной кожной форме СНВ специфическое лечение не требуется, показано наблюдение педиатра с контролем анализа крови, подтверждающим элиминацию материнских антител. Однако с учетом возможности повреждения проводящей системы сердца нужны регистрация ЭКГ и регулярный контроль (не менее 1 раза в 6 месяцев) данных суточного мониторирования ЭКГ. При выявлении нарушений ритма сердца и проводимости ребенок должен наблюдаться у кардиолога либо аритмолога, при необходимости показана консультация кардиохирурга для решения вопроса об имплантации искусственного водителя ритма.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Пекарева Н.А. — разработка концепции, планирование научной работы, получение, анализ и интерпретация данных; Бокерия Е.Л. — подготовка текста рукописи и редактирование, утверждение публикуемой версии рукописи; Павлова В.С. — подготовка текста рукописи и редактирование, обзор публикаций по теме статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Pekareva, N.A. — concept development, planning of scientific work, obtaining, analyzing and interpreting data; Bockerija, E.L. — preparation of the manuscript text and editing, approval of the published version of the manuscript; Pavlova, V.S. — preparation of the manuscript text and editing, review of publications on the topic of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Статья не имела спонсорской поддержки.
The article had no sponsorship.

Информированное согласие / Consent for publication

Родители пациентки предоставили письменное информированное согласие на публикацию данных.
The parents of the patient provided written informed consent for publication of data.

Об авторах / About the authors

Пекарева Наталья Аркадьевна / Pekareva, N.A. — д. м. н., врач-педиатр, заведующая научно-консультативным педиатрическим отделением Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5304-2544. <http://orcid.org/0000-0002-2710-864X>. E-mail: n_pekareva@oparina4.ru

Бокерия Екатерина Леонидовна / Bokerija, E.L. — д. м. н., советник директора, руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных детей № 2 Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7367-6290. <http://orcid.org/0000-0002-8898-9612>. E-mail: e_bokeriya@oparina4.ru

Павлова Варвара Сергеевна / Pavlova, V.S. — к. м. н., врач-педиатр ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4477-2801. <http://orcid.org/0000-0002-6361-5534>. E-mail: vbulanova@inbox.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Diaz-Frias J., Badri T. Neonatal lupus erythematosus. 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. de Carvalho J.F., Viana V.S.T., Cruz de Britto Pereira R., Bonfa E. Neonatal lupus syndrome. *Rev. Bras. Reumatol.* 2005;45(3): 153–60.
3. Gryka-Marton M., Szukiewicz D., Teliga-Czajkowska J., Olesinska M. An overview of neonatal lupus with anti-Ro characteristics. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9281. DOI: 10.3390/ijms22179281
4. Менжинская И.В., Ходжаева З.С., Бокерия Е.Л., Клименченко Н.И. и др. Клинико-диагностическое значение аутоантител к экстрагируемым ядерным антигенам у беременных с брадиаритмией плода. *Акушерство и гинекология.* 2020;7: 53–60. Menzhinskaya I.V., Khodzhaeva Z.S., Bockeria E.L., Klimenchenko N.I. et al. The clinical diagnostic value of maternal autoantibodies against extractable nuclear antigens in fetal bradyarrhythmia. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;7:53–60. DOI: 10.18565/aig.2020.7.53-60
5. Levy R., Briggs L., Silverman E., Pope E. et al. Cutaneous sequelae in neonatal lupus: a retrospective cohort study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(2):440–6. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.09.083
6. Diaz-Frias J., Badri T. Neonatal lupus erythematosus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
7. Taylor P.V., Scott J.S., Gerlis L.M., Esscher E. et al. Maternal antibodies against fetal cardiac antigens in congenital complete heart block. *N. Engl. J. Med.* 1986;315(11):667–72. DOI: 10.1056/NEJM198609113151103
8. Claus R., Hickstein H., Külz T., Lenschow U. et al. Identification and management of fetuses at risk for, or affected by, congenital heart block associated with autoantibodies to SSA (Ro), SSB (La), or an HsEg5-like autoantigen. *Rheumatol. Int.* 2006;26(10):886–95. DOI: 10.1007/s00296-005-0101-4
9. Agnihotri G., Tsoukas M.M. Annular skin lesions in infancy. *Clin. Dermatol.* 2022;40(5):505–12. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2021.12.011
10. Vinet É., Bernatsky S. Outcomes in children born to women with rheumatic diseases. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2017;43(2): 263–73. DOI: 10.1016/j.rdc.2016.12.006
11. Zuppa A.A., Riccardi R., Frezza S., Gallini F. et al. Neonatal lupus: follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. *Autoimmun. Rev.* 2017;16(4):427–32. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.02.010
12. Melim C., Pimenta J., Areias J.C. Congenital atrioventricular heart block: from diagnosis to treatment. *Rev. Port. Cardiol.* 2022;41(3):231–40. DOI: 10.1016/j.repc.2019.09.021
13. Lee L.A., 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):793–6. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90918-1
14. Costa Cascais F., Fraga S., Sousa S., Pinto M. Neonatal lupus: a clinical challenge. *BMJ Case Rep.* 2021;14(11):e246590. DOI: 10.1136/bcr-2021-246590
15. Derdulska J.M., Rudnicka L., Szykut-Badaczewska A., Mehrholz D. et al. Neonatal lupus erythematosus — practical guidelines. *J. Perinat. Med.* 2021;49(5):529–38. DOI: 10.1515/jpm-2020-0543
16. Jain S., Spadafora R., Maxwell S., Botas C. et al. A case of neonatal lupus presenting with myocardial dysfunction in the absence of congenital heart block (CHB): clinical management and brief literature review of neonatal cardiac lupus. *Pediatr. Cardiol.* 2023;44(3):736–9. DOI: 10.1007/s00246-022-03056-y
17. Tadros J.S., Yu Y., Lucky A.W. Visual diagnosis: annular lesions in a 3-month-old girl. *Pediatr. Rev.* 2019;40(4):e14–17. DOI: 10.1542/pir.2017-0208
18. Yang X. Clinical features, autoantibodies, and outcome of neonatal lupus erythematosus. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2022;41(3):436–42. DOI: 10.1080/15513815.2020.1836097 

Поступила / Received: 04.06.2024

Принята к публикации / Accepted: 13.07.2024