

Неонатальная волчанка

Кошелева Н.М., Алекберова З.С.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Неонатальная волчанка (НВ) — симптомокомплекс, диагностируемый у новорожденных, матери которых часто страдают аутоиммунными ревматическими заболеваниями, и проявляющийся двумя основными признаками: поражением кожи и сердца. В статье приводятся данные из истории описания синдрома, современные представления о его патогенезе, рассмотрены клинические проявления заболевания, как типичные, так и более редкие; представлены подходы к терапии и профилактике НВ.

Ключевые слова: неонатальная волчанка; Ro/SSA- и La/SSB-антитела; поражение кожи; врожденная блокада сердца.

Контакты: Надежда Михайловна Кошелева; nadkosheleva@yandex.ru

Для ссылки: Кошелева НМ, Алекберова ЗС. Неонатальная волчанка. Современная ревматология. 2015;9(4):92-97.

Neonatal lupus

Kosheleva N.M., Alekberova Z.S.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Neonatal lupus (NL) is a syndrome diagnosed in neonatal infants, whose mothers frequently suffer from autoimmune rheumatic diseases, manifested by two major signs: skin lesion and cardiac lesion. The paper gives data from the history of a description of the syndrome, as well as current ideas on its pathogenesis, considers both typical and rarer clinical manifestations of the disease, and presents approaches to NL therapy and prevention.

Keywords: neonatal lupus; anti-Ro/SSA and anti-La/SSB-antibodies; skin lesion; congenital heart block.

Contact: Nadezhda Mikhailovna Kosheleva; nadkosheleva@yandex.ru

For reference: Kosheleva NM, Alekberova ZS. Neonatal lupus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):92-97.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-92-97>

Неонатальная волчанка (НВ) — симптомокомплекс, диагностируемый у новорожденных, матери которых часто страдают аутоиммунными ревматическими заболеваниями (РЗ), и проявляющийся двумя основными признаками: поражением кожи и сердца.

В последнее десятилетие интерес к НВ существенно возрос в связи с улучшением прогноза ряда РЗ [1] и расширением возможности планирования беременности у пациенток с этими болезнями, что определяет необходимость рассмотрения двух аспектов проблемы: степени влияния болезни матери на развитие плода и риска передачи заболевания ребенку.

Из истории вопроса. НВ как самостоятельная нозологическая единица впервые была описана в 1954 г. С.Н. Mc Cuiston и Е.Р. Schock [2], наблюдавшими своеобразный кожный синдром у новорожденных, у матерей которых была системная красная волчанка (СКВ).

Последующее изучение НВ установило и другой характерный ее симптом — поражение сердца, преимущественно проявляющееся его врожденной блокадой (ВБС). ВБС описывалась и ранее: так, в 1901 г. L. Morquio представил одно из первых сообщений о ВБС, проявлявшейся слабым пульсом, пароксизмами синкопальных состояний и внезапной смертью детей. Он же первым описал семью, в которой 5 из 8 детей имели данную патологию. Но лишь в 1966 г. D. Hull и соавт. [3] обратили внимание на связь ВБС плода с СКВ матери. Позднее было отмечено, что ВБС может быть у младенцев, рожденных пациентками не только с СКВ, но и с другими явными и субклиническими формами РЗ.

В 1960 г. G. Wallgren и E. Agorio [4] впервые установили роль материнских иммунологических нарушений в развитии врожденной полной поперечной блокады (ВППБ) сердца, которую они наблюдали у трех младенцев от трех беременностей одной матери.

Дальнейшее изучение пошло по пути определения серологических маркеров НВ и уточнения их патогенетической значимости. В 1981 г. одновременно несколько групп ученых обнаружили у пораженных младенцев и их матерей антитела к растворимым антигенам тканевых рибонуклеопротеинов, названных Ro/SSA- и La/SSB-антителами, реже — к U1 RNP-антигену, причем у детей титры антител были эквивалентными или несколько меньшими, чем у их матерей [5, 6]. Повторное исследование сывороток детей через 6 мес показало отсутствие или значительное снижение титров антител к Ro/SSA- и La/SSB-антигенам, подтверждая тем самым их пассивный трансплацентарный перенос.

Дальнейшие исследования продемонстрировали почти универсальную ассоциацию НВ с одним или обоими из этих аутоантител [5, 7, 8]. Приблизительно в 50% случаев НВ Ro/SSA- и La/SSB-антитела присутствуют одновременно. Антитела к Ro-антигенам неоднородны и представлены полипептидами с молекулярной массой 60 и 52 кДа, при этом патогенетический потенциал в основном связан с последним антигеном [9].

Таким образом, НВ является человеческой моделью пассивно приобретенного аутоиммунного заболевания. В его основе лежит трансплацентарный перенос в плодную циркуляцию материнских антител, которые обуславливают

тканевые повреждения у плода и новорожденного. Многие вопросы патогенеза НВ остаются до конца не изученными.

Матери детей с НВ. Как указывалось выше, матери младенцев с НВ в 20–30% случаев имеют какое-либо РЗ, наиболее часто это СКВ и болезнь Шёгрена, реже — ревматоидный артрит, смешанное или другое заболевание соединительной ткани [10].

Примерно у половины матерей во время беременности основное заболевание протекает клинически асимптомно. По данным А.В. McCune и соавт. [8], НВ может предшествовать развитию соединительнотканного заболевания у матери, которое может развернуться через несколько месяцев или лет после рождения младенца с НВ. В ряде случаев болезнь у матерей в период беременности проявляется только нарушением сердечного ритма или признаками ранее перенесенного миокардита [11, 12].

Данные об исходах других беременностей у матерей детей с НВ противоречивы. J.S. Scott и соавт. [5] обсуждают повышенный риск спонтанных аборт и мертворождений у них, тогда как А.В. McCune и соавт. [8], исследовав 53 беременности у 21 матери детей с ВБС, показали, что частота плодных потерь у этих матерей не отличается от таковой в популяции.

Почти все матери детей с НВ позитивны по Ro/SSA- и/или La/SSB-антителам (из них 40% имеют клинические признаки СКВ или болезни Шёгрена), тогда как позитивность по этим антителам среди здоровых беременных женщин — менее 1% [13].

Присутствие Ro/SSA- и La/SSB-антител у больных СКВ нередко обуславливает определенные особенности органных поражений. Например, хорошо известна их ассоциация с вариантом СКВ, протекающим по типу подострой кожной красной волчанки, и с синдромом Шёгрена [14]. D.W. Boulware и M.T. Hedgpeth [15] отметили большую встречаемость поражения легких у больных СКВ, позитивных по антителам к Ro/SSA.

Патогенез НВ. Патогенетические механизмы действия Ro/SSA- и La/SSB-антител при НВ до конца не изучены. J.B. Harley и соавт. [16] описали близнецов, из которых только у одного отмечалось развитие ВППБ сердца, а титры Ro/SSA-антител у него были в 3 раза ниже, чем у здорового близнеца. Вероятно, указанные антитела — только один из факторов, необходимых для формирования НВ, их абсолютные титры не связывают с риском развития НВ. В исследовании E. Jaeggi и соавт. [17], наблюдавших 186 позитивных по антителам к Ro/SSA и La/SSB матерей, включая 59 клинически асимптомных, было показано, что кардиальные проявления НВ ассоциируются с умеренными (≥ 50 ед/мл, 15% случаев) или высокими (≥ 100 ед/мл, 85% случаев) титрами Ro/SSA-антител у матерей.

Среди прочих причин развития НВ обсуждается роль внешнесредовых и наследственных факторов. Установлено, что риск появления НВ у Ro-позитивных новорожденных возрастает при наличии HLA-DR3- и -DR2-гаплотипа [14], а также гомозиготного C4A-дефицита [18] у матерей.

Исследования на кожном трансплантате человека и мышинных моделях волчанки позволили представить следующую схему развития НВ [19, 20]. Материнские антитела, взаимодействуя с Fc-рецептором трофобластной клеточной поверхности плаценты, с помощью специфических механизмов поглощаются в вакуолях эндочитов, активно и направленно транспортируются в эндосомы через клетку, ос-

вобождаются посредством экзоцитоза и передаются плоду через пупочный кровоток. Подобный механизм описан только для IgG, при этом IgG₁- и IgG₃-субклассы связываются на рецепторе более avidно, чем IgG₂, а IgG₄ связываются лишь в минимальной степени.

Имеются разночтения в точном времени начала транспорта антител. Обычно считают, что плодная концентрация IgG-антител минимальна (<100 мг/дл) в течение I триместра беременности, остается такой до 17-й недели, затем постепенно нарастает до 400 мг/дл к 24-й неделе и до 800 мг/дл к 32-й неделе, когда плацентарная передача антител становится более выраженной.

Материнские антитела, попадая в плодную циркуляцию и взаимодействуя с Ro/La-антигенами тканей плода, вызывают в них воспалительную реакцию. Это подтверждено данными иммуногистологических исследований (наличия воспаления, отложения IgG и комплемента в пораженных органах плода) [7, 21].

Причину избирательной тропности Ro/SSA- и La/SSB-антител к кардиальной ткани объясняют совпадением сердечного онтогенеза плода с увеличением трансплацентарного пассажа материнских аутоантител в плодную циркуляцию, что и определяет развитие ВППБ сердца.

В поражении кожи большое значение, как свидетельствуют экспериментальные данные, может иметь экспрессия на поверхности кератоцитов Ro-антигенов, которая наблюдается, в частности, при ультрафиолетовом облучении. Такие кератоциты являются высоко восприимчивыми к лимфоцит-опосредованной антитело-зависимой клеточной цитотоксичности.

Клинические проявления НВ. Выше отмечалось, что к основным синдромам НВ относят поражение кожи и сердца. Приблизительно в половине всех описанных случаев НВ представлена в виде изолированного кожного заболевания, а в другой половине наблюдений — как изолированная ВБС. В 10% случаев имелось сочетание этих синдромов. Редко НВ сопровождается другими проявлениями, чаще преходящего характера [22].

Спектр возможных клинических проявлений НВ следующий:

- преходящие кожные высыпания;
- поражение сердца:
 - миокардит с нарушением сердечного ритма, полная поперечная блокада сердца, перикардит;
- другие системные проявления:
 - гепатомегалия,
 - транзиторная печеночная дисфункция,
 - спленомегалия,
 - лимфаденопатия,
 - пневмонит,
 - тромбоцитопения,
 - гемолитическая анемия,
 - лейкопения;
- редкие проявления:
 - поражение ЦНС,
 - пятнистая хондродисплазия.

С увеличением числа наблюдений отмечено, что дети обоего пола одинаково подвержены развитию НВ. В более ранних сообщениях отмечалось, что НВ возникает преимущественно у девочек, а в поздних — что у мальчиков [10, 23].

Кожные высыпания присутствуют у 15–25% детей с НВ [24], появляются обычно в течение первых 2 мес жизни (но могут присутствовать и при рождении), нередко после инсоляции или ультрафиолетового облучения по поводу неонатальной желтухи. Сыпь локализуется на лице и верхних конечностях, представлена ограниченными округлыми пятнами или бляшками, нередко имеет сходство с подострой кожной волчанкой. Многие дети имеют сливную эритему вокруг глаз, получившую название «глаза совы» или «глазная маска» [25].

Гистологически определяются типичные для СКВ дегенеративные изменения в эпидермальном, базальном слое с лимфоцитарной инфильтрацией. Характерные иммунопатологические изменения в виде отложений IgG в эпидермисе продемонстрированы в экспериментальном исследовании L.A. Lee и соавт. [26]. Модель, воспроизводимая на кожном трансплантате человека, была аналогична той, что получена в экспериментах у голых мышей, которым систематически вводились очищенные Ro-антитела.

Поражение кожи обычно регрессирует в течение нескольких недель – полугодия жизни ребенка без какой-либо терапии, иногда сохраняется более длительно, оставляя в отдельных случаях гипопигментацию. Персистирующие телеангиэктазии отмечались в редких случаях [27].

У 1/3 детей с кожной НВ изменения кожи сопровождаются одним или несколькими внекожными проявлениями. У них встречаются поражение сердца, гепатобилиарной системы и гематологические нарушения.

Поражение сердца при НВ характеризуется фиброзирующим миокардитом и перикардальным выпотом [28], а также патологией проводящей системы в виде синусовой брадикардии, предсердной и желудочковой аритмии, блокады правой ножки пучка Гиса, преходящей блокады сердца или блокады 2-й степени [29–32]. R.L. Geggel и соавт. [33] описали больного НВ, у которого сердечная блокада 2-й степени, выявленная при рождении, прогрессировала до полной блокады сердца к 9-недельному возрасту.

Спектр зарегистрированных при НВ изменений сердца, проявляющихся в пре- и постнатальном периоде, очень широк [34]:

- электрофизиологические:
 - атриовентрикулярная блокада 1-й степени,
 - атриовентрикулярная блокада 2-й степени,
 - полная атриовентрикулярная блокада,
 - предсердная и желудочковая экстрасистолия (эктопический ритм),
 - трепетание предсердий,
 - узловая эктопическая тахикардия,
 - вентрикулярная тахикардия,
 - дисфункция синусового узла,
 - удлинение интервала Q–T;
- миокардиальные/функциональные:
 - миокардит,
 - миокардиопатия,
 - эндокардиофиброэластоз (диффузный или очаговый),
 - перикардит/перикардальный выпот;
- структурные (не все перечисленные дефекты, обнаруживаемые у плодов и новорожденных, связаны с материнскими аутоантителами):
 - предсердно-желудочковая клапанная дисплазия,

стеноз, регургитация, дисплазия, стеноз, регургитация полулунных клапанов, открытый артериальный проток, предсердные септальные дефекты, желудочковые септальные дефекты.

Приблизительно у 1–3% плодов и новорожденных от матерей, позитивных по Ro/SSA- и La/SSB-антителам, развивается ВППБ. При последующих беременностях риск этой патологии возрастает до 17–18% [35–37].

ВППБ – наиболее тяжелый вариант поражения сердца при НВ. ВППБ встречается редко (1:20 000 родов), при этом 3 из 4 пораженных младенцев не имеют никаких анатомических изменений сердца. В 25% случаев ВППБ сочетается с врожденным пороком сердца (незаращением аортального протока, септальными дефектами, открытым овальным отверстием, коарктацией аорты, гипоплазией правого желудочка, клапанными пороками и др.) [38].

ВППБ – потенциально фатальное осложнение, диагностируемое обычно в последние недели беременности, хотя первые признаки поражения сердца могут быть выявлены начиная с 17–22-й недели гестации. Так, редкий пульс определяется при выслушивании сердцебиения плода или кардиотокографии во время рутинного антенатального наблюдения за беременной во II триместре. Более определенный диагноз блокады сердца устанавливают после УЗИ плода, позволяющего обнаружить пороки развития сердца.

ВППБ формируется уже с 17-й недели гестации, возможно и более позднее возникновение ее симптомов. J.P. Vuon и соавт. [39] при мониторинге беременности появление признаков ВППБ отметили только на 24-й неделе гестации.

Приблизительно в 15–22% случаев ВППБ приводит к гибели плода [40], в 20–45% случаев возникает потребность в имплантации искусственного водителя ритма [41]. Смерть наступает обычно в неонатальном периоде и ассоциируется с тяжелым поражением сердца, в том числе с его пороками. В ряде случаев ВППБ остается относительно доброкачественной. Так, в обзоре J.M. Reid и соавт. [41] 2 из 35 пациентов с ВППБ достигли возраста 50 лет без необходимости имплантации водителя ритма.

Гистологическое исследование выявляет преимущественно эндомикардиальный фиброз с облитерацией атриовентрикулярного узла.

Признаки системного заболевания, такие как НВ с симптомами поражения печени, селезенки, легких, гематологическими нарушениями, редки.

По данным R.J. Maddison [13], гепатомегалия при НВ встречается в 15% случаев, повышение уровней трансаминаз – в 5%. L.A. Lee и соавт. [42] по результатам анализа данных национального регистра США выделили три основных фенотипа поражения гепатобилиарной системы при НВ: 1) повреждение печени, возникающее до или вскоре после родов с гистологическими признаками накопления железа, так называемый «неонатальный гемохроматоз»; 2) холестаза с конъюгированной гипербилирубинемией и минимальным повышением уровня трансаминаз, преходящий, но иногда драматический, возникающий через несколько недель после родов, и 3) преходящее, от слабого до умеренного, повышение содержания трансаминаз в течение нескольких недель или месяцев после родов.

В 2003 г. J.S. Prendiville и соавт. [43] исследовали возможное поражение ЦНС, выполняя компьютерную томографию (КТ) и УЗИ мозга в 10 из 11 последовательных случаев НВ. Изменения на КТ были выявлены в 9 случаях, а при УЗИ — в 6. Наиболее частыми находками при проведении КТ были неспецифические изменения белого вещества головного мозга, кальцификация базального ядра, а также макроцефалия и «васкулопатия». Никаких клинических симптомов поражения ЦНС не было, и только у одного ребенка диагностирована макроцефалия. С.А. Vogos и соавт. [44] обследовали 87 младенцев, рожденных от позитивных по антителам к Ro/SSA матерей, 47 из новорожденных имели НВ. Если окружность головы младенца превышала 95-й перцентиль, выполняли КТ и УЗИ головного мозга. Пять из 47 детей с НВ и 2 из 40 здоровых младенцев имели гидроцефалию, одному из них потребовалось хирургическое вмешательство с наложением шунта. Самая высокая частота макроцефалии определялась у детей в возрасте 12–24 мес. С течением времени окружность головы становилась нормальной. Высокая частота гидроцефалии требует проведения дальнейших исследований для понимания генеза этой патологии.

Пятнистая хондродисплазия — редкое состояние, характеризующееся рентгенологически доказанной «зернистостью» эпифизов и/или позвоночника. Она обычно подвергается обратному развитию без терапии в течение первого года жизни. Этиологию данного состояния связывают с генетическими нарушениями, внутриутробной вирусной инфекцией, приемом матерью лекарств, включая дилантин, варфарин, и дефицитом витамина К у беременной [45]. Первые сообщения об ассоциации пятнистой хондродисплазии с НВ были представлены в 1993 г. D. Chitayat и соавт. [46]. В одном случае произошла внутриутробная смерть, и гистологическое исследование кости показало наличие маленьких фокусов, отражающих нарушение кальцификации при нормальной оссификации [45]. В настоящее время описано более 15 случаев пятнистой хондродисплазии, ассоциированной с материнскими аутоантителами, и ее связывают со скелетными проявлениями НВ [47].

Наиболее частым гематологическим признаком НВ является тромбоцитопения, встречающаяся в 10% случаев. I. Katayama и соавт. [48], изучавшие гематологические нарушения при НВ (тромбоцитопению и анемию), обсуждают возможную связь их с антикардиолипидными антителами, так как последние были выявлены в крови новорожденного с НВ. Описывались также нейтропения и панцитопения, но в большинстве случаев они были преходящими [49]. Лимфопения, частое проявление волчанки у взрослых, при НВ не наблюдается.

Системные нарушения представлены обычно небольшим набором органных изменений и, подобно кожным проявлениям, носят преходящий характер. Они, как правило, исчезают к 3-му месяцу жизни ребенка.

Подходы к терапии и профилактика НВ. Терапии НВ в большинстве случаев не требуется, симптоматика стихает по мере элиминации материнских антител из крови новорожденного, исключение составляет ВППБ. Профилактическое назначение детям медикаментозных средств также не рекомендуется.

Необходимость в дополнительной терапии беременных возникает при наличии у них ранее рожденных детей с НВ. J. Vuonon и соавт. [50] сообщили о применении высоких доз дексаметазона (как неинактивирующегося в плаценте и способного действовать на плод в активной форме). C.S. Barclay и соавт. [51] проводили во время беременности плазмаферез, на фоне которого отмечалось уменьшение признаков тяжелого плодного миокардита. R. Kaaja и соавт. [52] успешно использовали внутривенный гамма-глобулин и преднизолон в терапии беременной для профилактики НВ. Н.В. Tran и соавт. [53] на экспериментальных моделях продемонстрировали уменьшение трансплацентарной передачи Ro/La-антител у мышей, получавших внутривенный иммуноглобулин. Данная терапия обеспечивала уменьшение количества IgG-апоптотных клеточных комплексов в сердце мышей по сравнению с контролем.

В недавнем контролируемом исследовании P.M. Izmirly и соавт. [54] показали, что назначение гидроксихлорохина беременным с СКВ, позитивным по Ro/SSA-антителам, снижает риск возникновения кардиальных нарушений у плодов и новорожденных.

Предупреждение тяжелых случаев НВ сводится к тщательному сбору анамнеза у беременной с целью выявления симптомов,стораживающих в отношении возможного развития соединительнотканного заболевания у нее и НВ у плода и новорожденного.

Беременные с СКВ и болезнью Шёгрена требуют особого обследования на предмет выявления у них Ro/La-антител, которые обнаруживаются соответственно у 30 и 60% больных, определяя более частую встречаемость НВ среди их плодов и новорожденных.

Беременность у Ro- и/или La-позитивных больных нуждается в строгом мониторинге с использованием повторного УЗИ (в том числе доплерометрии пупочных сосудов) после 17–18-й недели гестации для своевременной диагностики нарушений сердечной деятельности плода, определения дальнейшей тактики ведения беременных, своевременного их родоразрешения и при необходимости решения вопроса о терапевтическом и хирургическом лечении новорожденного (имплантации искусственного водителя ритма). В более тяжелых случаях возникает необходимость проведения плодного парацентеза и внутриматочной желудочковой стимуляции плода [55, 56].

Дети с ВППБ нуждаются в пожизненном кардиологическом наблюдении.

В заключение отметим, что, несмотря на определенные успехи в изучении НВ, многие вопросы, касающиеся расщепления процесса развития этого синдрома и его лечения, требуют дальнейших исследований.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Bresnihan B. Outcome and survival in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1989 Jun;48(6):443-5. doi: 10.1136/ard.48.6.443.

2. McCuiston CH, Schoch EP. Jr. Possible discoid lupus erythematosus in newborn infant; report of a case with subsequent development of acute systemic lupus

erythematosus in mother. *AMA Arch Derm Syphilol.* 1954 Dec;70(6):782-5. doi: 10.1001/arch-derm.1954.01540240088009.

О Б З О Р Ы

3. Hull D, Binns BA, Joyce D. Congenital heart block and widespread fibrosis due to maternal lupus erythematosus. *Arch Dis Child*. 1966 Dec;41(220):688-90. doi: 10.1136/adc.41.220.688.
4. Wallgren G, Agorio E. Congenital complete A-V block in three siblings. *Acta Paediatr*. 1960 Jan;49:49-56. doi: 10.1111/j.1651-2227.1960.tb07703.x.
5. Scott JS, Maddison PJ, Taylor PV, et al. Connective-tissue disease, antibodies to ribonucleoprotein, and congenital heart block. *N Engl J Med*. 1983 Jul 28;309(4):209-12. doi: 10.1056/NEJM198307283090403.
6. Taylor PV, Scott JS, Gerlis LM, et al. Maternal antibodies against fetal cardiac antigens in congenital complete heart block. *N Engl J Med*. 1986 Sep 11;315(11):667-72. doi: 10.1056/NEJM198609113151103.
7. Litsey SE, Noonan JA, O'Connor WN, et al. Maternal connective tissue disease and congenital heart block. Demonstration of immunoglobulin in cardiac tissue. *N Engl J Med*. 1985 Jan 10;312(2):98-100. doi: 10.1056/NEJM198501103120206.
8. McCune AB, Weston WL, Lee LA. Maternal and fetal outcome in neonatal lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1987 Apr;106(4):518-23. doi: 10.7326/0003-4819-106-4-518.
9. Silverman E, Mamula M, Hardin JA, Laxer R. Importance of the immune response to the Ro/La particle in the development of congenital heart block and neonatal lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1991 Jan;18(1):120-4.
10. Esscher E, Scott JS. Congenital heart block and maternal systemic lupus erythematosus. *Br Med J*. 1979 May 12;1(6173):1235-8. doi: 10.1136/bmj.1.6173.1235.
11. Bilazarian SD, Taylor AJ, Brezinski D, et al. High-grade atrioventricular heart block in an adult with systemic lupus erythematosus: the association of nuclear RNP (U1 RNP) antibodies, a case report, and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 1989 Sep;32(9):1170-4. doi: 10.1002/anr.1780320918.
12. Logar D, Kveder T, Rozman B, Dobovisek J. Possible association between anti-Ro antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1990 Aug;49(8):627-9. doi: 10.1136/ard.49.8.627.
13. Maddison PJ. The neonatal lupus syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1988 Apr-Jun;6(2):169-72.
14. Provost TT, Watson R, Gaither KK, Harley JB. The neonatal lupus erythematosus syndrome. *J Rheumatol*. Suppl. 1987 Jun;14 Suppl 13:199-205.
15. Boulware DW, Hedgpeth MT. Lupus pneumonitis and anti-SSA(Ro) antibodies. *J Rheumatol*. 1989 Apr;16(4):479-81.
16. Harley JB, Kaine JL, Fox OF, et al. Ro (SS-A) antibody and antigen in a patient with congenital complete heart block. *Arthritis Rheum*. 1985 Dec;28(12):1321-5. doi: 10.1002/art.1780281202.
17. 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.
18. Jones JV, Jones E, Forsyth SJ, et al. Familial systemic lupus erythematosus: evidence for separate loci controlling C4 deficiency and formation of antibodies to DNA, nRNP, Ro and La. *J Rheumatol*. 1987 Apr;14(2):263-7.
19. Alexander E, Buyon JP, Provost TT, Guarnieri T. Anti-Ro/SS-A antibodies in the pathophysiology of congenital heart block in neonatal lupus syndrome, an experimental model. In vitro electrophysiologic and immunocytochemical studies. *Arthritis Rheum*. 1992Feb;35(2):176-89. doi: 10.1002/art.1780350209.
20. Buyon J, Szer I. Passively acquired autoimmunity and the maternal fetal dyad in systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol*. 1986;9(2-3):283-304. doi: 10.1007/BF02099027.
21. 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 Oct;83(4):793-6. doi: 10.1016/0002-9343(87)90918-1.
22. Lee LA. The clinical spectrum of neonatal lupus. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:107-10. doi: 10.1007/s00403-008-0896-4.
23. Lehman TJ, Reichlin M, Santner TJ, et al. Maternal antibodies to Ro (SS-A) are associated with both early onset of disease and male sex among children with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1989 Nov;32(11):1414-20. doi: 10.1002/anr.1780321110.
24. Lee LA, Weston WL. Cutaneous lupus erythematosus during the neonatal and childhood periods. *Lupus*. 1997;6(2):132-8. doi: 10.1177/096120339700600208.
25. Weston WL, Morrelli JG, Lee LA. The clinical spectrum of anti-Ro-positive cutaneous neonatal lupus erythematosus. *Am J Acad Dermatol*. 1999;40:675-81. doi: 10.1016/S0190-9622(99)70146-5.
26. Lee LA, Gaither KK, Coulter SN, et al. Pattern of cutaneous immunoglobulin G deposition in subacute cutaneous lupus erythematosus is reproduced by infusing purified anti-Ro (SSA) autoantibodies into human skin-grafted mice. *J Clin Invest*. 1989;83:1556-62. doi: 10.1172/JCI114052.
27. Thornton CM, Eichenfield LF, Shinall EA, et al. Cutaneous telangiectases in neonatal lupus erythematosus. *Am J Acad Dermatol*. 1995;33:19-25. doi: 10.1016/0190-9622(95)90004-7.
28. Fox R, Hawkins DF. Fetal-pericardial effusion in association with congenital heart block and maternal systemic lupus erythematosus. Case report. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Jul;97(7):638-40. doi: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb02555.x.
29. Fox R, Lumb MR, Hawkins DF. Persistent fetal sinus bradycardia associated with maternal anti-Ro antibodies. Case report. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Dec;97(12):1151-3. doi: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb02506.x.
30. Franco HL, Weston WL, Peebles C, et al. Autoantibodies directed against sicca syndrome antigens in the neonatal lupus syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1981 Jan;4(1):67-72. doi: 10.1016/S0190-9622(81)70011-2.
31. McCue CM, Mantakas ME, Tingelstad JB, Ruddy S. Congenital heart block in newborns of mothers with connective tissue disease. *Circulation*. 1977 Jul;56(1):82-90. doi: 10.1161/01.CIR.56.1.82.
32. Stephensen O, Cleland WP, Hallidie-Smith K. Congenital complete heart block and persistent ductus arteriosus associated with maternal systemic lupus erythematosus. *Br Heart J*. 1981 Jul;46(1):104-6. doi: 10.1136/hrt.46.1.104.
33. Geggel RL, Tucker L, Szer I. Postnatal progression from second- to third-degree heart block in neonatal lupus syndrome. *J Pediatr*. 1988 Dec;113(6):1049-52. doi: 10.1016/S0022-3476(88)80581-X.
34. Hornberger LK, Al Rajaa N. Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus. *Scand J Immunol*. 2010 Sep;72(3):189-97. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02437.x.
35. Llanos C, Izmirly PM, Katholi M, et al. Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct;60(10):3091-7. doi: 10.1002/art.24768.
36. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, et al. Evaluation of fetuses in a study of intra-venous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Apr;62(4):1138-46. doi: 10.1002/art.27308.
37. 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.
38. Petri M, Watson R, Hochberg MC. Anti-Ro antibodies and neonatal lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1989 May;15(2):335-60.
39. Buyon JP, Swersky SH, Fox HE, et al. Intrauterine therapy for presumptive fetal myocarditis with acquired heart block due to systemic lupus erythematosus. Experience in a mother with a predominance of SS-B (La) antibodies. *Arthritis Rheum*. 1987

О Б З О Р Ы

- Jan;30(1):44-9. doi: 10.1002/art.1780300106.
40. Derksen RH. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheumatol Int*. 1991;11(3):121-5. doi: 10.1007/BF00304500.
41. Reid JM, Coleman EN, Doig W. Complete congenital heart block. Report of 35 cases. *Br Heart J*. 1982 Sep;48(3):236-9. doi: 10.1136/hrt.48.3.236.
42. Lee LA, Sokol RJ, Buyon JP. Hepatobiliary disease in neonatal lupus: prevalence and clinical characteristics in cases enrolled in a national registry. *Pediatrics*. 2002;109:E11. doi: 10.1542/peds.109.1.e11.
43. Prendiville JS, Cabral DA, Poskitt KJ, et al. Central nervous system involvement in neonatal lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol*. 2003;20:60-7. doi: 10/1046/j.1525-1470.2003.03014.x.
44. Boros CA, Spence D, Blaser S, Silverman ED. Hydrocephalus and macrocephaly: new manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;57:261-6. doi: 10.1002/art.22543.
45. Elcioglu N, Hall MC. Maternal systemic lupus erythematosus and chondrodysplasia punctata in two sibs: phenocopy or coincidence? *J Med Genet*. 1998;35:690-4. doi: 10.1136/jmg.35.8.690.
46. Chitayat D, Keating S, Zand DJ, et al. Chondrodysplasia punctata associated with maternal autoimmune diseases: expanding the spectrum from systemic lupus erythematosus (SLE) to mixed connective tissue disease (MCTD) and scleroderma report of eight cases. *Am J Med Genet A*. 2008 Dec 1;146A(23):3038-53. doi: 10.1002/ajmg.a.32554.
47. Shansker AL, Bernstein L, Herzog R. Chondrodysplasia punctata and maternal autoimmune disease: a new case and review of the literature. *Pediatrics*. 2007;120:e436-41. doi: 10.1542/peds.2006-2997.
48. Katayama I, Kondo S, Kawana S, et al. Neonatal lupus erythematosus with a high anticardiolipin antibody titer. Unusual variant of neonatal lupus erythematosus or early-onset systemic lupus erythematosus? *J Am Acad Dermatol*. 1989 Sep;21(3 Pt 1):490-2. doi: 10.1016/S0190-9622(89)70213-9.
49. Silverman E, Jaeggi E. Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Scand J Immunol*. 2010;72:223-5. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02443.x.
50. Buyon J, Roubey R, Swersky S, et al. Complete congenital heart block: risk of occurrence and therapeutic approach to prevention. *J Rheumatol*. 1988 Jul;15(7):1104-8.
51. Barclay CS, French MA, Ross LD, Sokol RJ. Successful pregnancy following steroid therapy and plasma exchange in a woman with anti-Ro (SS-A) antibodies. Case report. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987 Apr;94(4):369-71. doi: 10.1111/j.1471-0528.1987.tb03107.x.
52. Kaaja R, Julkunen H, Ammälä P, et al. Congenital heart block: successful prophylactic treatment with intravenous gamma globulin and corticosteroid therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Nov;165(5 Pt 1):1333-4. doi: 10.1016/S0002-9378(12)90755-3.
53. Tran HB, Ohlsson M, Beroukas D, et al. Subcellular redistribution of Ia/SSB autoantigen during physiologic apoptosis in the fetal mouse heart and conduction system: a clue to the pathogenesis of congenital heart block. *Arthritis Rheum*. 2002 Jan;46(1):202-8. doi: 10.1002/1529-0131(200201)46:1<202::AID-ART10062>3.0.CO;2-Y.
54. 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 Jul 3;126(1):76-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089268. Epub 2012 May 24.
55. Carpenter RJ Jr, Strasburger JF, Garson A Jr, et al. Fetal ventricular pacing for hydrops secondary to complete atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Dec;8(6):1434-6. doi: 10.1016/S0735-1097(86)80319-9.
56. Martin TC, Arias F, Olander DS, et al. Successful management of congenital atrioventricular block associated with hydrops fetalis. *J Pediatr*. 1988 Jun;112(6):984-6. doi: 10.1016/S0022-3476(88)80231-2.

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.