

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ ВОЛЧАНКИ С ХРЯЩЕВОЙ МЕТАПЛАЗИЕЙ,
ФИБРОЗОМ И КАЛЬЦИНОЗОМ ЗОНЫ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО УЗЛА

Д.А.Давыдов¹, И.А.Макаров², А.А.Морозов², Т.А.Макарова², Л.Б.Митрофанова²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова»
МЗ РФ, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени
В.А.Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

Неонатальная волчанка - редкое заболевание, связанное с циркуляцией в крови матери одного или нескольких аутоантител к растворимым внутриклеточным рибонуклеопротеинам Ro/SS-A и La/SS-B. Это заболевание крайне часто проявляется врожденной блокадой сердца, которая может прогрессировать и после рождения ребёнка. Нами описан случай фиброза, кальциноза и хрящевой метаплазии зоны атриовентрикулярного узла, послуживших причиной полной атриовентрикулярной блокады у ребенка, умершего от неонатальной волчанки.

Ключевые слова: неонатальная волчанка; атриовентрикулярная блокада; хрящевая метаплазия; фиброз и кальциноз атриовентрикулярного узла; аутоиммунное поражение

Конфликт интересов: не заявляется.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 17.10.2022 **Исправленная версия получена:** 19.12.2022 **Принята к публикации:** 21.12.2022

Ответственный за переписку: Макаров Игорь Александрович, E-mail: doctormakarovia@gmail.com

Д.А.Давыдов - ORCID ID 0000-0002-5524-1616, И.А.Макаров - ORCID ID 0000-0001-6175-8403, А.А.Морозов - ORCID ID 0000-0001-9350-8804, Т.А.Макарова - ORCID ID 0000-0001-6989-0556, Л.Б.Митрофанова - ORCID ID 0000-0003-0735-7822

Для цитирования: Давыдов ДА, Макаров ИА, Морозов АА, Макарова ТА, Митрофанова ЛБ. Клинический случай неонатальной волчанки с хрящевой метаплазией, фиброзом и кальцинозом зоны атриовентрикулярного узла. *Вестник аритмологии*. 2023;30(2): e1-e5. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-10>.

CLINICAL CASE OF NEONATAL LUPUS WITH CARTILAGINOUS METAPLASIA,
FIBROSIS AND CALCIFICATION OF THE ATRIOVENTRICULAR NODE ZONE

D.A.Davydov¹, I.A.Makarov², A.A.Morozov², T.A.Makarova², L.B.Mitrofanova²

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 6-8 Lev Tolstoy str; ²Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.

Neonatal lupus is a rare disease associated with the circulation in the mother's blood of one or more autoantibodies to soluble intracellular ribonucleoproteins Ro/SS-A and La/SS-B. This disease is extremely often manifested by congenital heart block, which can progress even after the birth of a child. We have described a case of fibrosis, calcification and cartilaginous metaplasia of the atrioventricular node zone, which caused complete atrioventricular block in a child who died from neonatal lupus.

Key words: neonatal lupus; atrioventricular block; cartilaginous metaplasia; fibrosis and calcification of the atrioventricular node; autoimmune lesion

Conflict of Interests: none.

Funding: none.

Received: 17.10.2022 **Revision received:** 19.12.2022 **Accepted:** 21.12.2022

Corresponding author: Makarov Igor, E-mail: doctormakarovia@gmail.com

D.A.Davydov - ORCID ID 0000-0002-5524-1616, I.A.Makarov - ORCID ID 0000-0001-6175-8403, A.A.Morozov - ORCID ID 0000-0001-9350-8804, T.A.Makarova - ORCID ID 0000-0001-6989-0556, L.B.Mitrofanova - ORCID ID 0000-0003-0735-7822

For citation: Davydov DA, Makarov IA, Morozov AA, Makarova TA, Mitrofanova LB. Clinical case of neonatal lupus with cartilaginous metaplasia, fibrosis and calcification of the atrioventricular node zone. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(2): e1-e5. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-10>.

Ревматические заболевания (РЗ) во время беременности связаны с неблагоприятными последствиями в отношении здоровья матери и плода. В связи с этим, крайне важным является решение вопросов планирования и ведения беременности и послеродового периода у пациенток репродуктивного возраста с РЗ. Влияние измененного во время беременности гормонального фона на иммунную систему матери заключается в увеличении активности цитокинового профиля Т-хелперов 2 типа (Th2), включающего интерлейкины 4, 10 и 13, которые обеспечивают регуляцию гуморального иммунитета. К РЗ, в патогенезе которых принимает участие Th2-зависимый иммунный ответ, относят группу диффузных болезней соединительной ткани (ДБСТ), в том числе системную красную волчанку, системную склеродермию, синдром Шегрена и др. Потенцирование гуморального иммунного ответа, приводящее к увеличению продукции аутоантител при данных заболеваниях, может объяснить наблюдаемую склонность к обострению ДБСТ во время беременности и послеродовом периоде [1].

Производство аутоантител к растворимым внутриклеточным рибонуклеопротеинам Ro/SS-A (60 кДа и 52 кДа) или La/SS-B (48 кДа) ассоциирована с развитием синдрома Шегрена, однако может наблюдаться и при других ДБСТ, в том числе системной склеродермии. Независимо от вида основного заболевания, циркуляция в крови матери одного или нескольких из этих аутоантител связана с серьезным осложнением новорожденных - неонатальной волчанкой (НВ). После 6 недели гестации завершается формирование плаценты, и аутоантитела (класса IgG) начинают проходить через гемато-плацентарный барьер в кровоток плода. Предполагается, что материнские анти-Ro/SS-A (особенно, 52 кДа) и анти-La/SS-B способны напрямую вызывать апоптоз клеток или провоцировать воспаление и последующий фиброз в органах-мишенях [2].

Женщина 35 лет, анамнестически известно о 3-х нормально протекавших беременностях, закончившихся срочными родами здоровых детей. Также у пациентки выставлен диагноз: системная склеродермия, лимитированная форма, стадия генерализации, хроническое течение с поражением кожи (плотный отек пальцев кистей в анамнезе), суставов (артрит суставов кистей), гематологическими нарушениями (лейкопения, тромбоцитопения в анамнезе), вторичным синдромом Шегрена (ксерофтальмия, рецидивирующий сиалоаденит), иммунологическим феноменом (серопозитивность по ревматоидному фактору, антинуклеарному фактору, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B), низкая активность.

Пациентка поступила в Перинатальный центр НМИЦ им. В.А.Алмазова для дообследования и родоразрешения. Известно, что в течение беременности было обострение ревматологической патологии, по поводу чего пациентка получала метилпреднизолон и гидроксихлорохин (дозы и длительность терапии неизвестны). Далее пациентка перешла на поддерживающую

терапию метилпреднизолона 4 мг, гидроксихлорохина 200 мг. За время беременности пациентка дважды переносила острую респираторную вирусную инфекцию. В 3-ем триместре беременности у плода зафиксирована брадикардия, обусловленная полной атриовентрикулярной (АВ) блокадой.

В ходе обследования матери в Центре диагностированы железодефицитная анемия легкой степени, нарушение плодово-плацентарного кровотока второй степени. У плода на фоне выраженной брадикардии отмечено появление и прогрессирование признаков сердечной недостаточности (водянка плода), в связи с чем на сроке 35 недель выполнена операция Кесарева сечения в экстренном порядке. При рождении состояние ребенка тяжелое вследствие сердечной недостаточности, АВ-блокады, морфофункциональной незрелости на фоне недоношенности. Вес при рождении 2100 г. По данным электрокардиографии диагностирована полная АВ блокада с низкой частотой желудочковых сокращений (рис. 1).

По данным эхокардиографии данных за врожденный порок сердца не получено. В течение первых суток после рождения отмечалось нарастание признаков сердечной недостаточности, дальнейшее прогрессирование метаболических нарушений на фоне врожденной полной АВ-блокады, нарастание доз инотропной поддержки. В связи с неэффективностью проводимой консервативной терапии определены показания к электрокардиостимуляции (ЭКС) в экстренном порядке, была выполнена временная ЭКС, навязана эффективная секвенциальная стимуляция. В дальнейшем на фоне проводимой ЭКС зарегистрировано внезапное развитие фибрилляции желудочков, резистентной к медикаментозной терапии и кардиоверсиям, без восстановления ритма и самостоятельной гемодинамики. Принято решение о подключении экстракорпоральной мембранной оксигенации шейным доступом, на фоне проводимых реанимационных мероприятий обеспечена перфузия экстракорпоральной мембранной оксигенацией. Отмечались повторные эпизоды фибрилляции желудочков, при попытке отключения ЭКС - асистолия. Прогрессирование нарушений системной гемодинамики, резистентные к терапии. Реанимационные мероприятия были проведены в полном объеме, несмотря на это наступил летальный исход.



Рис. 1. Врожденная полная атриовентрикулярная блокада новорожденного.

При аутопсии ребенка кожных проявлений НВ обнаружено не было. Определялись признаки острой сердечной недостаточности в виде асцита, анасарки, отёка головного мозга, гидроторакса. Миокард всех отделов сердца был плотно-эластичной консистенции. Обращало внимание выраженное уплотнение в области АВ-узла с матовой, серой поверхностью разреза и нечёткими границами.

При гистологическом исследовании аутопсийного материала обнаруживались множественные геморрагические некрозы печени, селезенки, миокарда. В области АВ-узла определялась зона обширной хрящевой метаплазии, фиброза и кальциноза с субтотальным замещением АВ-узла (рис. 2). Утолщение эндокарда за счет фиброза и кальциноза наблюдалось в зонах левой и правой ножек пучка Гиса, но при этом клетки Пуркинье были локально сохранены (рис. 3).

С целью подтвердить возможную передачу антител матери через плаценту ребенку было проведено иммуногистохимическое окрашивание плаценты, где выявили слабую диффузную экспрессию C4d компонента комплемента на синцитиотрофобласте при внешнем отрицательном контроле, где отложение C4d происходит только на фибриноиде плаценты (рис. 4). В миокарде верхней трети межпредсердной перегородки этот маркер определялся только на отдельных эндотелиоцитах сосудов (рис. 2в).

ОБСУЖДЕНИЕ

C4d рассматривается как «след» активации комплемента. Более того, C4d является общепринятым

биомаркером при опосредованном антителами отторжении трансплантата, а также играет роль в опосредованных антителами осложнениях беременности. Интересно, что плацентарный C4d, обнаруживаемый в большинстве случаев системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома, диффузно экспрессируется в синцитиотрофобласте [3].

Клинически наиболее часто НВ манифестирует поражением кожи (33,1%), печени (10,3%), крови (15,5%) и сердца. Последнее обычно представлено врожденной блокадой сердца (ВБС), встречающейся более, чем в половине случаев НВ (62,5%). При этом НВ может проявляться изолированной ВБС и в 95% случаев является причиной данного состояния. И если экстракардиальные проявления НВ, как правило, разрешаются после элиминации аутоантител из кровотока новорожденного в течение первых 6 месяцев жизни, поражение проводящей системы сердца обычно имеет необратимый характер вплоть до развития полной поперечной блокады [4]. При наличии антител к SS-A/Ro и SS-B/La в первую беременность риск развития ВБС составляет 2-5%, но при последующих гестациях риск повторной НВ с нарушением ритма увеличивается до 20%. Признаки блокады можно выявить с 16 недели беременности, когда формируется и начинает функционировать проводящая система сердца. Результаты посмертных вскрытий пациентов с ВБС, ассоциированной с аутоантителами, демонстрируют фиброз и кальциноз АВ-узла (в 16-25% случаев), пучка Гиса (в 14-20%) и его ножек (в 56-68%),

признаки воспаления в виде инфильтрации мононуклеарами, лимфоцитами и гистиоцитами с отложением антител и компонентов комплемента, фиброэластоз эндокарда и умеренное вовлечение сократительного миокарда [5, 6]. В нашем случае также был фиброз и кальциноз зоны АВ-узла и локальный фиброз и кальциноз эндокарда в зоне ножек пучка Гиса в то время, как воспалительной инфильтрации не наблюдалось.

Характерным поражением при НВ, ассоциированным с аутоантителами, является фиброз, но точный механизм повреждения тканей остается областью интенсивных исследований. Многие авторы полагают, что физиологический апоптоз во время внутриутробного развития плода может индуцировать транслокацию внутриклеточных антигенов на поверхность клетки, где они затем подвергаются воздействию циркулирующих антител. Альтернативная ги-

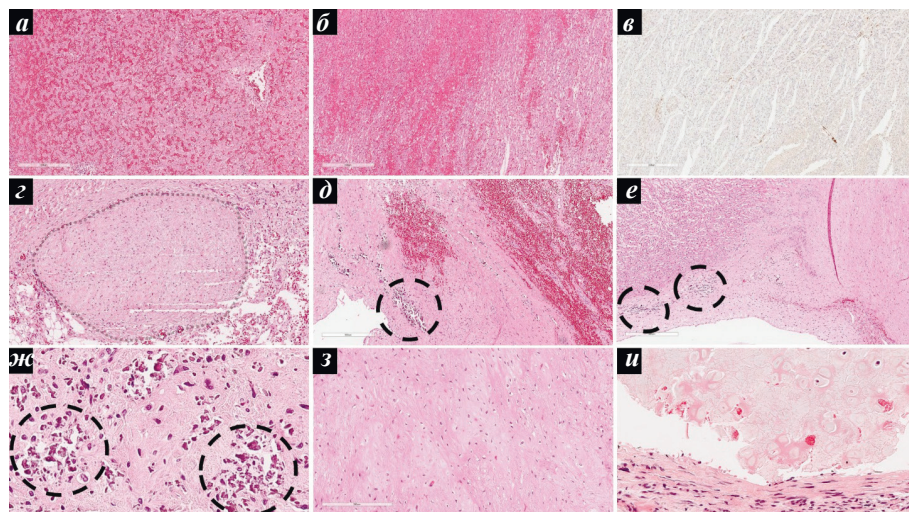


Рис. 2. Аутопсийное исследование ребенка: а, б - кровоизлияния и геморрагические некрозы печени и миокарда соответственно (окраска гематоксилин-эозин, x100); в - слабая экспрессия C4d на эндотелии единичных сосудов миокарда (коричневое окрашивание, x100); г - выраженный фиброз зоны АВ-узла (обозначена пунктиром) с кровоизлияниями по периферии (гематоксилин-эозин, x100); д - массивные кровоизлияния, фиброз и кальциноз (указан пунктирной окружностью) в зоне АВ-узла; е - выраженный фиброз и кальциноз зоны АВ-узла (указан пунктирной окружностью) с фокусом хрящевой метаплазии (гематоксилин-эозин, x100); ж - фиброз и очаговый точечный кальциноз (указан пунктирными окружностями) в зоне АВ-узла (гематоксилин-эозин, x400); з - зона хрящевой метаплазии АВ-узла (волокнистый хрящ) - гематоксилин-эозин, x200; и - зона хрящевой метаплазии АВ-узла (парные хондроциты с выраженной дистрофией) - гематоксилин-эозин, x200.

потеза заключается в том, что материнские анти-Ro и анти-La аутоантитела связываются с кальциевыми каналами L-типа в кардиомиоцитах плода и ингибируют приток кальция внутрь, что в итоге приводит к дисрегуляции кальция, перегрузке кальцием и последующему апоптозу.

Генерация апоптотических кардиомиоцитов, связанных с антителами (по существу, иммунного комплекса), активирует макрофаги с последующей секрецией провоспалительных (фактор некроза опухоли альфа) и профибротических факторов. Каким бы ни был триггер апоптоза, опсонизация апоптотических кардиомиоцитов через toll-подобные рецепторы на макрофагах имеет решающее значение для воспалительного каскада, инициирующего замещение атриовентрикулярного узла и рабочего миокарда фиброзной тканью [7].

Гистологические изменения в сердце могут быть обусловлены наличием плюрипотентных мезенхимальных клеток в фиброзном кольце, которые при повреждении дифференцируются в фибробласты, хондробласты и остеобласты. Однако, стоит отметить, что развитие хрящевой и тем более костной метаплазии требует длительного хронического воздействия повреждающего фактора [8].

Внутриутробная блокада, ассоциированная с НВ, обычно появляется в интактном сердце и должна быть дифференцирована от вторичной блокады сердца с пороками развития, которая не связана с антителами к SSA/Ro или анти-SSB/La. НВ часто рассматривается как модель пассивно приобретенного аутоиммунитета, при котором антитела необходимы, но недостаточны для возникновения АВ-блокады, а фетальные факторы, вероятно, вносят свой вклад. Обнаружение НВ с поражением сердца у плодов чаще всего происходит внутриутробно между 17 и 24 неделями беременности.

Степень блокады сердца включает все уровни от первой степени, обнаруживаемой случайно на электрокардиограмме после рождения или внутриутробно по удлинненному интервалу PR, до третьей степени (полной) блокады сердца, наиболее часто распознаваемой. Полная АВ-блокада у таких пациентов является необратимой. Четко задокументировано, что неполные блокады (в том числе те, которые купируются внутриутробно с помощью дексаметазона) могут прогрессировать после рождения, несмотря на клиренс материнских аутоантител из неонатального кровообращения. Однако, также были описаны случаи полного излечения ребенка от неполных АВ-блокад [9].

С учетом всего изложенного, важной задачей становится профилактика ВБС плода у пациенток с носительством аутоантител к SS-A/Ro и SS-B/La. В улучшении исходов беременности и родов ключевым звеном является достижение ремиссии или минимальной активности ДБСТ в соответствии с принципом «*treat-to-target*» («лечение до достижения цели») для каждого отдельного заболевания. В то же время, однозначных данных по эффективности медикаментозной профилактики НВ не существует. Учитывая общие принципы ведения заболеваний

группы ДБСТ, с этой целью традиционно применялись глюкокортикоиды.

Нефторированные глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон), которые можно использовать для контроля активности заболевания у беременных, не метаболизируются плацентой и не способны оказывать достаточное терапевтическое влияние на плод, что делает их неподходящими с позиции лечения НВ. И хотя фторированные глюкокортикоиды (бетаметазон, дексаметазон) проникают в кровоток плода, недавние мета-анализы продемонстрировали отсутствие их значимого влияния на частоту ВБС. Опираясь на результаты когортных исследований, Европейская лига по борьбе

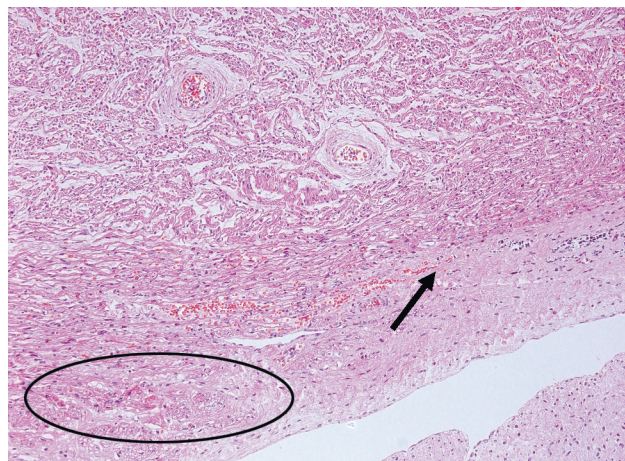


Рис. 3. Фрагмент межжелудочковой перегородки с утолщенным за счет фиброза и кальцинатов эндокарда (указаны стрелкой) и клетками Пуркинье в составе левой ножки пучка Гиса (обведены овалом); гематоксилин-эозин, $\times 100$.

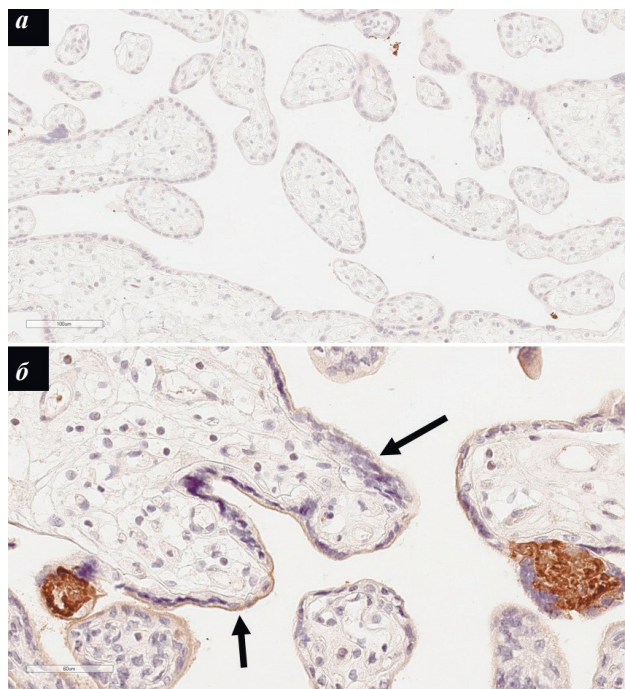


Рис. 4. Иммуногистохимическое окрашивание плаценты с антителом С4d: а - плацента-контроль (увеличение 200), б - плацента ребенка (увеличение 400). Обращает на себя внимание диффузное окрашивание синцитиотрофобласта (указано стрелками).

с ревматизмом рекомендует применять гидроксихлорохин для профилактики неонатальной волчанки, пре-

имущественно в том случае, когда предшествующая беременность привела к данному осложнению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Østensen M, Villiger PM, Förger F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev.* 2012;11(6-7): A437-46. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.013>.
2. Clancy RM, Buyon JP. More to death than dying: apoptosis in the pathogenesis of SSA/Ro-SSB/La-associated congenital heart block. *Rheum Dis Clin North Am.* 2004;30(3):589-602. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2004.04.013>.
3. Sato Y, Yamaguchi T, Muraoka J, Taniguchi H, et al. C4d Deposition in Fetal Vessels of the Placenta in Neonatal Lupus Syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2019;2019: 5863476. <https://doi.org/10.1155/2019/5863476>.
4. Capone C, Buyon JP, Friedman DM, et al. Cardiac manifestations of neonatal lupus: a review of autoantibody-associated congenital heart block and its impact in an adult population. *Cardiol Rev.* 2012;20(2): 72-6. <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e31823c808b>.
5. Piercecchi-Marti MD, Mohamed H, Chau C, et al. Congenital atrioventricular block: Histological aspects. *Forensic Science International.* 2003;136(1-3): 12-15. [https://doi.org/10.1016/s0379-0738\(03\)00224-x](https://doi.org/10.1016/s0379-0738(03)00224-x)
6. Ковалёв ИА, Белозёров ЮМ, Садыкова ДИ, и др. Атриовентрикулярная (предсердножелудочковая) блокада у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2018;15(5): 365-375. [Kovalev IA, Belozarov YuM, Sadykova DI, et al. Atrioventricular block in children. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2018;15(5): 365-375 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/pf.v15i5.1959>.
7. Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, et al. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45 Suppl 4: iv8-13. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ke1308>
8. Carreon CK, Sanders SP, Ashworth MT. Chondroid and Osseous Metaplasia of the Central Fibrous Body in Adolescent Hearts with Mutations in TNNI3 and TNNT2 genes. *Pediatr Dev Pathol.* 2020;23(6): 453-460. <https://doi.org/10.1177/1093526620937572>.
9. Buyon JP, Clancy RM. Neonatal lupus: review of proposed pathogenesis and clinical data from the US-based Research Registry for Neonatal Lupus. *Autoimmunity.* 2003;36(1): 41-50. <https://doi.org/10.1080/089169303100067340>.