Неонатальная волчанка: трудности диагностики, особенности интенсивной терапии и прогноз у недоношенного ребенка

Никитина И.В.¹,
Крог-Йенсен О.А.^{1, 2},
Никонец А.Д.¹,
Белова Е.И.²,
Ленюшкина А.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 127994, г. Москва, Российская Федерация

Актуальность. Неонатальная волчанка (НВ) – редкий симптомокомплекс новорожденных, развивающийся вследствие поражения тканей и органов плода и новорожденного материнскими антителами, протекающими трансплацентарно. Ведение детей с поражением сердца в результате НВ, особенно глубоконедоношенных, представляет большие трудности из-за редкости, гетерогенности проявлений заболевания и отсутствия единых протоколов лечения.

Цель – описание клинического случая НВ с кардиальными проявлениями у глубоконедоношенного новорожденного гестационного возраста 25 нед с относительно благоприятным исходом в возрасте 18 мес жизни.

Клинический случай. Глубоконедоношенная девочка массой тела 980 г родилась на 25-й неделе гестации путем операции кесарева сечения в связи с регистрацией стойкой брадикардии плода при плановом акушерском ультразвуковом исследовании, что было расценено как признак фетального дистресса. У матери симптомов ревматических заболеваний не было. С рождения у ребенка брадикардия без тенденции к восстановлению [частота сердечных сокращений – 65–70 в минуту]. По данным электрокардиографии выявлена атриовентрикулярная блокада III степени. Диагноз НВ был подтвержден наличием антител Anti-Ro у ребенка и матери. В связи с наличием систолической дисфункции миокарда в раннем неонатальном периоде предпринята попытка назначения системной стероидной терапии, которая была отменена на фоне стойкой гипергликемии. На 30-е сутки жизни выявлено повышение в динамике уровня биохимических маркеров повреждения миокарда в сочетании с увеличением NT-proBNP, MB-фракции креатинфосфокиназы при отсутствии эхографических признаков кардиомиопатии, что было расценено как возможное течение антитело-ассоциированного повреждения миокарда, начато лечение глюкокортикоидами, курс был прерван на 42-е сутки жизни в связи с развитием грибковой инфекции. Уровни маркеров повреждения миокарда снизились до нормативных в возрасте 56 сут жизни.

Первичное клинико-лабораторное обследование глубоконедоношенной девочки после рождения подтвердило реализацию врожденной пневмонии. В процессе лечения пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных у ребенка также диагностированы диссеминированный кандидоз и приобретенная цитомегаловирусная инфекция. Проведены 5 курсов антибактериальной и 1 курс антимикотической терапии с учетом чувствительности выявляемой микрофлоры, противовирусная терапия с положительным эффектом.

Клиническое состояние ребенка в неонатальном периоде осложнилось развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром; легочное кровотечение и внутрижелудочковое кровоизлияние II степени), формированием среднетяжелой формы бронхолегочной дисплазии, длительным функционированием гемодинамически значимого артериального протока.

Длительность респираторной терапии составила 75 сут (из них инвазивная искусственная вентиляция легких – 45 сут). Ребенок выписан домой без дотации кислорода и развития инвалидизирующих ослож-

Ключевые слова:

недоношенный новорожденный, неонатальная волчанка, врожденная атриовентрикулярная блокада, врожденная блокада сердца, повреждение миокарда, экстремально низкая масса тела

нений на 130-е сутки жизни. Показаний к постановке кардиостимулятора на протяжении всего периода наблюдения не было. Данные катмнеза в возрасте 18 мес жизни свидетельствуют о нормальном психомоторном и физическом развитии ребенка и отсутствии признаков кардиомиопатии.

Заключение. Мультидисциплинарное ведение, своевременное выявление и обоснованное лечение осложнений неонатального периода позволили не только избежать летального исхода у глубоконедоношенного ребенка с сочетанной патологией, включавшей кардиальные проявления НВ, но и обеспечить выживаемость без инвалидизирующей патологии. Данный случай демонстрирует трудности диагностики и терапии экстранодального повреждения миокарда у ребенка с НВ. Систолическая дисфункция миокарда в раннем неонатальном периоде и повышение уровня биохимических маркеров повреждения миокарда в динамике не позволяли исключить течение аутоиммунного миокардита, в связи с чем ребенку дважды назначали курсовое лечение системными глюкокортикоидами. Возможно, терапия стероидами, назначенная при появлении биохимических маркеров повреждения миокарда еще до развития эхографических признаков, позволяет предотвратить патологическое ремоделирование миокарда и формирование кардиомиопатии. Однако данный вопрос остается дискуссионным по причине часто выявляемых и требующих дополнительной медикаментозной коррекции осложнений стероидной терапии (стойкая гипергликемия, вторичные оппортунистические инфекции). Назначение глюкокортикоидов следует тщательно взвешивать с позиции соотношения риска и пользы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция – Никитина И.В.; написание текста – Никитина И.В., Крог-Йенсен О.А., Никонец А.Д.; иллюстрации – Крог-Йенсен О.А., Никонец А.Д., Белова Е.И.; редактирование – Никитина И.В., Ленюшкина А.А.

Для цитирования: Никитина И.В., Крог-Йенсен О.А., Никонец А.Д., Белова Е.И., Ленюшкина А.А. Неонатальная волчанка: трудности диагностики, особенности интенсивной терапии и прогноз у недоношенного ребенка // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 2. С. 40–53. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-40-53>

Статья поступила в редакцию 25.04.2021. **Принята в печать** 01.06.2021.

Neonatal lupus: diagnostic difficulties, treatment and prognosis in an extremely premature baby

Nikitina I.V.^{1,2}, Krogh-Jensen O.A.^{1,2},
 Nikonets A.D.¹, Belova E.E.²,
 Lenyushkina A.A.¹

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Background. Neonatal lupus (NL) is a rare symptom complex of neonates that develops as a result of tissues' and organs' damage associated with transplacental passage of maternal anti-Ro and anti-La antibodies. The management of infants with heart injury as a result of NL represents great difficulties due to the rarity, heterogeneity of the manifestations of the disease and the lack of treatment protocols.

The aim was to describe a clinical course of NL with severe cardiac manifestations in extremely preterm newborn [gestational age (GA) 25 weeks]; with a relatively favorable outcome at the age of 18 months of life.

Case report. An extremely preterm girl weighing 980 g was born at 25 weeks GA by caesarean section due to persistent fetal bradycardia during routine obstetric ultrasound examination, which was regarded as a sign of fetal distress. The mother had no symptoms of rheumatic diseases. From birth – the baby had bradycardia without a tendency to recovery (heart rate 65–70 beats/min). According to electrocardiography data, grade III atrioventricular block was detected. The diagnosis of NL was confirmed by the presence of anti-Ro antibodies in the neonate and mother. Due to the presence of systolic myocardial dysfunction in the early neonatal period, a systemic steroid therapy was started, which was canceled after persistent hyperglycemia. On the day of life (DOL) 30, an increase of myocardial damage biomarkers was revealed (NT-proBNP, CPK) in the absence of echographic signs of cardiomyopathy, which was regarded as a possible antibody-associated myocardial damage, treatment with glucocorticosteroids was started, the course was interrupted at DOL 42 due to fungal infection. The levels myocardial damage biomarkers decreased to the norm at the age of 56 DOL.

The initial sepsis-checkup confirmed the realization of clinical early onset neonatal sepsis. During the treatment in the NICU, the neonate was diagnosed with disseminated candidiasis and acquired CMV infection with sepsis-like manifestation. Conducted 5 courses of antibacterial and 1 course of antimycotic therapy, taking into account the sensitivity of the detected microflora, antiviral therapy with a positive effect.

Keywords:

premature neonate, neonatal lupus, congenital heart block, AV-block, myocardial damage, extremely low birth weight

The clinical condition of the baby was complicated by the development of DIC syndrome (pulmonary hemorrhage and intraventricular hemorrhage of grade 2), the formation of a moderate form of bronchopulmonary dysplasia, and prolonged functioning of the hemodynamically significant ductus arteriosus.

The duration of respiratory therapy was 75 days (of which invasive mechanical ventilation was 45). The baby survived without major neonatal morbidities. Follow-up at the age of 18 months showed no disabilities nor psychomotor delay; no signs of cardiomyopathy; cardiac function was compensated without indications for cardiac pacing.

Conclusion. Multidisciplinary management, timely detection and reasonable treatment of complications made it possible not only to avoid lethal outcome in an extremely premature baby with comorbidity, including cardiac manifestations of NL, but also to ensure survival without disabling pathology. Probably “aggressive” steroid treatment led to discontinuation of antibody-dependent extranodal myocardial damage and prevention of irreversible postnatal complications of NL. However, this issue remains controversial due to the complications of steroid therapy and should be carefully weighed in terms of the risk/benefit ratio.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. Concept – Nikitina I.V.; text writing – Nikitina I.V., Krog-Jensen O.A., Nikonets A.D.; illustrations – Krog-Jensen O.A., Nikonets A.D., Belova E.I.; editing – Nikitina I.V., Lenyushkina A.A.

For citation: Nikitina I.V., Krog-Jensen O.A., Nikonets A.D., Belova E.E., Lenyushkina A.A. Neonatal lupus: diagnostic difficulties, treatment and prognosis in an extremely premature baby. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2021; 9 (2): 40–53. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-40-53> (in Russian)

Received 25.04.2021. **Accepted** 01.06.2021.

Неонатальная волчанка (НВ) – это симптомокомплекс поражения кожи и/или сердца у новорожденного, развивающийся вследствие трансплацентарного прохождения от матери к плоду антител Ro/SSA- и/или La/SSB и реже anti-U1RNP, которые регистрируются при системной красной волчанке (СКВ) и других ревматических заболеваниях (болезни Шегрена, ревматоидном артрите) [1].

НВ является достаточно редким заболеванием и развивается лишь у 1–2% новорожденных от матерей, страдающих системной красной волчанкой (СКВ), синдромом Шегрена или другими ревматическими заболеваниями [2]. Внимание к проблеме НВ в последнее время значительно возросло в связи с улучшением качества оказания медицинской помощи, а также расширением возможностей реализации репродуктивной функции у пациенток с ревматическими заболеваниями. Активное изучение проблемы и внедрение в практику усовершенствованных протоколов ведения беременности при ревматических заболеваниях в подавляющем большинстве случаев позволяет добиться благоприятных исходов как для матери, так и для ребенка [1, 3]. Однако не всегда развитие НВ удастся предвидеть и предотвратить, так как примерно половина ее случаев развивается при отсутствии указаний на ревматические заболевания в анамнезе матери и соответственно без должного обследования и лечения во время беременности [3].

Патогенез неонатальной волчанки

Специфические антитела, циркулирующие в крови матери и поступающие трансплацентарно к плоду, взаимодействуют с антигенами Ro (или SSA) и La (или SSB) в тканях плода. Данные антигены являются компонентами рибонуклеинового комплекса на везикулах апоптотических клеток, в том числе

кардиомиоцитов плода человека. Связь антител с антигенами за счет избыточной стимуляции Toll-подобных рецепторов (TLR) макрофагов активирует избыточный фагоцитоз кардиомиоцитов макрофагами, что приводит к секреции фактора некроза опухоли α (ФНО α) и трансформирующего фактора роста β (TGF- β). На современном этапе механизм развития повреждения тканей связывают именно с избыточной продукцией этих двух белков: ФНО α запускает и поддерживает воспалительный процесс, а TGF- β способствует профибротической активации миофибробластов, которые усиливаются под воздействием гипоксии [4, 5]. Последующее замещение воспаленной ткани участками фиброза и образование кальцинатов приводят к прекращению передачи электрических импульсов через атриовентрикулярный узел с формированием врожденной атриовентрикулярной блокады (АВ-блокада). Данная теория находит подтверждение посредством гистопатологических исследований сердец плодов с АВ-блокадой III степени, при которой выявляется инфильтрация кардиомиоцитов макрофагами и обширный фиброз, замещающий атриовентрикулярный узел (рис. 1). Помимо поражения проводящей системы сердца, антителозависимый каскад воспалительных реакций может приводить к повреждению миокарда и эндокарда, вследствие чего развиваются дисфункция миокарда и эндокардиальный фиброэластоз (ЭФЭ) [6, 7].

В патогенезе поражения кожи при НВ большое значение может иметь повышенная экспрессия антигенов Ro на поверхности кератоцитов. Под воздействием ультрафиолета эти клетки становятся высоковосприимчивыми к лимфоцит-опосредованной антителозависимой клеточной цитотоксичности. Так, при гистологическом исследовании обнаруживаются дегенеративные изменения в эпидермальном и базальном слоях кожи с лимфоцитарной инфильтрацией [3].

Рис. 1. Патогенез поражения проводящей системы сердца при неонатальной волчанке [5, 7, 10]

La- и Ro-антигены в норме имеют внутриклеточную локализацию. Данные антигены транслоцируются во время развития/формирования сердца плода, перемещаясь на поверхность апоптотических кардиомиоцитов. Апоптотические кардиомиоциты далее подвергаются эффероцитозу и репрограммированию. Однако при НВ материнские антитела, связываясь с антигенами La и Ro, формируют иммунные комплексы, которые соединяются с рецепторами Fcγ (FcγR) на поверхности макрофагов, запуская процесс чрезмерного фагоцитоза и блокируют физиологическое поглощение апоптотических клеток. Стимуляция макрофагов приводит к передаче сигналов на TLR 7/8, что вызывает выработку ФНОα, ИФН-1 и TGF-β, под действием которых происходит изменение дифференцировки фибробластов в миофибробласты и впоследствии формирование рубцовой ткани.

Следует отметить, что избирательность и детальный механизм повреждения тканей при НВ до сих пор являются объектом активного изучения [8, 9]. Описан ряд клинических случаев дискордантного поражения у монозиготных близнецов [1].

Клинические проявления

Клиническая картина НВ достаточно гетерогенна, однако поражения кожи и сердечно-сосудистой системы являются наиболее частыми симптомами НВ. Кожные высыпания отмечаются у 50–84% детей и чаще всего не сочетаются с поражением сердца [11]. Сыпь может быть представлена кольцевидными пятнами или бляшками, а также эритематозно-отечными элементами, напоминающими крапивницу, обычно локализуется на лице и волосистой части головы и несколько реже — на конечностях и туловище. Появление волчаночной сыпи может произойти как сразу после рождения, так и в течение первых 2 мес жизни. Отмечено, что инсоляция или фототерапия может послужить пусковым фактором для первичной симптоматики. Несмотря на то что в большинстве исследований описана регрессия кожных проявлений без специфического лечения в течение 6–8 мес, в последние годы появляется все больше сообщений о длительном сохранении симптоматики и/или развития необратимых поражений кожи у 34% детей (телеангиэктазии, участки де-/гиперпигментации и атрофического рубцевания) [12].

Около 50% всех случаев НВ протекает в виде изолированного кожного поражения, а остальная половина представлена врожденной АВ-блокадой. Сочетание врожденной АВ-блокады с кожными проявлениями описано в 10% случаев [7, 9].

У 20% детей с кардиальными проявлениями НВ поражение миокарда не ограничивается только структурами проводящей системы, клинически и эхографически у них диагностируются кардиомиопатия и эндокардиальный фиброэластоз [13].

Спектр изменений сердечно-сосудистой системы

- Поражение проводящей системы сердца: атриовентрикулярная блокада различной степени выраженности (от блокады I степени до полной атриовентрикулярной), дисфункция синусового узла, предсердная и желудочковая экстрасистолия (эктопический ритм), трепетание предсердий, узловая эктопическая тахикардия, вентрикулярная тахикардия, удлинение интервала Q–T.
- Поражение миокарда, эндокарда и перикарда: ЭФЭ (утолщение эндокарда с сопутствующей дисфункцией миокарда), миокардит, кардиомиопатия, перикардит/перикардиальный выпот [14, 15].
- Структурные/клапанные изменения — поражение сосочковых мышц и хорд атриовентрикулярных клапанов, при котором возникает предсердно-желудочковая клапанная дисплазия [16]. Изменения сердца вне атриовентрикулярного узла большинство экспертов объединяют термином «экстранодальные».

Некардиальные проявления НВ встречаются в большем проценте случаев, среди них наиболее часто в литературе описаны:

- поражение гепатобилиарной системы (синдром цитолиза гепатоцитов: повышение уровня аспартат- и аланинаминотрансферазы, транзиторная печеночная дисфункция, холестаз, гепатомегалия);
- нарушения системы кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия, спленомегалия, лимфаденопатия, синдром активации макрофагов, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз) [17];
- редкие проявления: пневмония, поражение центральной нервной системы с развитием судорожного синдрома [18].

Некардиальные проявления НВ транзиторны и в подавляющем большинстве случаев регрессируют без лечения в течение 6 мес после рождения, что совпадает с прекращением циркуляции материнских антител в кровотоке ребенка, в то время как поражения сердечно-сосудистой системы у плода и новорожденного – наиболее грозные симптомы данного заболевания.

Среди сердечно-сосудистых проявлений НВ врожденная АВ-блокада регистрируется наиболее часто. Среди новорожденных в 20% случаев отмечается АВ-блокада I–II степени, в 80% – АВ-блокада III степени [19]. При формировании АВ-блокады I–II степени возможно обратное развитие на фоне внутриутробного лечения, при выявленной АВ-блокаде III степени изменения в АВ-узле необратимы [20, 21].

Цель данной работы – описание клинического случая НВ у глубококондоношенного новорожденного с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) с точки зрения трудностей диагностического поиска, особенностей интенсивной терапии и вероятного прогноза для ребенка.

Клинический случай

Анамнез матери. Пациентка Т., 30 лет, считала себя соматически здоровой. В клинических анализах крови на протяжении последних нескольких лет выявлялась тромбоцитопения, консультирована терапевтом, генез тромбоцитопении оставался неясен. Настоящая беременность вторая (первая беременность – неразвивающаяся), наступила самопроизвольно, протекала осложненно. В I триместре – угроза прерывания, на сроке 8 нед диагностирован гестационный сахарный диабет, проводилась инсулинотерапия. Во II триместре, на сроке 25 нед, выявлена брадикардия у плода по данным ультразвукового исследования, расценена как ухудшение состояния плода, что послужило поводом для преждевременного оперативного родоразрешения женщины в ГБУЗ «ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ».

Стабилизация состояния новорожденного в родильном зале. В тяжелой асфиксии была извлечена глубококондоношенная девочка массой 980 г, длиной тела 34 см. Оценка по шкале Апгар составила 3/4/5 баллов. С рождения у ребенка наблюдалась выраженная брадикардия: частота сердечных сокращений до 58–70 в минуту, был проведен полный

комплекс реанимационных мероприятий в родильном зале [искусственная вентиляция легких (ИВЛ), непрямой массаж сердца, введение адреналина и физиологического раствора в вену пуповины]. Однако у новорожденной сохранялась в динамике выраженная брадикардия, затрудняющая оценку эффективности проводимых реанимационных мероприятий и потребовавшая инфузии кардиотонических препаратов. Принимая во внимание клиническую картину синдрома дыхательных расстройств у глубококондоношенного ребенка, с заместительной целью эндотрахеально был введен сурфактант (Куросурф), продолжена респираторная терапия ИВЛ, продолжена кардиотоническая терапия: добутамин 1,25% в сочетании с допамином 4%.

Течение раннего неонатального периода. С первых суток жизни глубококондоношенному ребенку по подозрению на развитие ранней неонатальной инфекции была назначена антибактериальная терапия препаратом амоксиклав. По данным первичного лабораторного исследования изменения лабораторных маркеров системной воспалительной реакции не выявлено, однако при повторном лабораторном исследовании на 2-е сутки жизни отмечались повышение нейтрофильного индекса до 0,27, С-реактивного белка (СРБ) до 10,15 мг/л. По данным рентгенографии органов грудной клетки отмечено усиление сосудистого рисунка в прикорневой зоне, прикорневые тени с обеих сторон, очаговые тени в левом легком. На основании клинических симптомов, а также результатов лабораторного и инструментального исследования ребенку выставлен диагноз «врожденная пневмония». Антибактериальная терапия препаратом амоксиклав была продолжена.

На 9-е сутки жизни в связи с нарастанием симптомов инфекционного токсикоза, воспалительных изменений по данным клинического анализа крови (лейкоцитоз – $23,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез – 17 020 клеток) изменена схема антибактериальной терапии: амоксиклав отменен, назначены цефтриаксон и ванкомицин.

Учитывая выраженную брадикардию, не купирующуюся с рождения, на 1-е сутки жизни ребенку проведено первичное кардиологическое обследование. По результатам электрокардиографии (ЭКГ) в 1-е сутки жизни у глубококондоношенной девочки выявлены синусовая брадикардия, АВ-блокада III степени. По данным первичной эхокардиографии (ЭхоКГ) у ребенка отмечены открытый артериальный проток 2,6–2,8 мм, межпредсердное сообщение 4 мм, расширение ствола легочной артерии, умеренная легочная гипертензия, асинхронное сокращение желудочков, гипертрофия миокарда желудочков.

После получения результатов ЭКГ и ЭхоКГ проведена консультация детского кардиолога, выполнено определение антител к Ro/SSA- и La/SSB ребенку и матери в целях подтверждения/исключения НВ: на 5-е сутки жизни ребенка диагноз НВ был подтвержден [в сыворотке ребенка качественным методом обнаружены антитела SSA/Ro-52, SS-A (60 кДа), у матери выявлено наличие тех же антител, она была впоследствии консультирована ревматологом, выставлен диагноз «синдром Шегрена»]. После подтверждения диагноза было принято решение о начале гормональной

терапии дексаметазоном в дозе 0,5 мг/кг в сутки внутривенно в 2 введения, на фоне которой у глубоко недоношенного ребенка отмечалась выраженная гипергликемия, требовавшая инсулинотерапии и снижения дозы дексаметазона вдвое, а затем и отмены препарата.

У ребенка продолжалась терапия врожденной пневмонии, гемостатическая терапия в связи с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром; легочное кровотечение, внутрижелудочковое кровотечение I степени справа и II степени слева).

В возрасте 19 сут жизни в тяжелом состоянии с сохраняющейся брадикардией до 90 в минуту, на ИВЛ с потребностью в дополнительной дотации кислорода до 40% ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) № 2 ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с диагнозом «врожденная пневмония. Неонатальная красная волчанка. Атриовентрикулярная блокада III степени. Внутрижелудочковое кровотечение I–II степени. Легочное кровотечение. Недостаточность кровообращения II степени. Транзиторная гипергликемия. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗФАП). ЭНМТ. Недоношенность 25 нед. Гипербилирубинемия недоношенных. Анемия недоношенных».

В отделении ребенку были продолжены ИВЛ, кардиотическая (допамин) и антимикробная терапия: ванкомицин, цефоперазон-сульбактам, флуконазол.

При поступлении пациенту было выполнено клинико-лабораторное обследование, взяты посевы из нестерильных локусов, посевы крови на стерильность и на среду Dixon, посев отделяемого из эндотрахеальной трубки на стерильность, полимеразная цепная реакция (ПЦР) крови на выявление бактериальных, грибковых и вирусных возбудителей. Ребенку проведены клинический и биохимический анализы крови с определением маркеров системной воспалительной реакции (СРБ), общий анализ мочи, а также комплекс ультразвуковых и рентгенологических исследований. Кроме того, девочка была консультирована детскими неврологом и кардиологом.

На 23-е сутки жизни ребенка были получены результаты микробиологического и лабораторного исследования. В клиническом анализе крови и общем анализе мочи воспалительных изменений не выявлено. Маркер системного воспалительного ответа СРБ был отрицательным. Однако по данным микробиологического обследования пациента был обнаружен рост *Staphylococcus haemolyticus* 10^2 КОЕ/мл и *Enterococcus faecalis* 10^2 КОЕ/мл в аспирате из трахеи и в зеве – 10^6 КОЕ/мл. В крови и кале рост микрофлоры не выявлен. ПЦР-исследования на бактериальную, грибковую и вирусную панели (материал – аспират из трахеи, зев) были отрицательными (рис. 3).

Антимикотическая терапия флуконазолом в профилактической дозе была завершена. Повторное лабораторное обследование ребенка было проведено на 29-е сутки жизни – 7-е сутки проводимой антибактериальной терапии. Учитывая нормативные показатели клинического анализа крови и уровня СРБ, отрицательную гемокультуру и отсутствие роста микрофлоры из трахеобронхиального аспирата, отсут-

ствие инфильтративных теней в легких по данным рентгенограммы органов грудной полости, решено проводимую антибактериальную терапию завершить.

Кардиологическое обследование

По данным ЭКГ, при поступлении сохранялась полная АВ-блокада сердца. Детским кардиологом было рекомендовано повторное кардиологическое обследование пациента: определение анти-SSA/Ro, анти-SSB/La-антител и ревматоидного фактора у матери и ребенка количественным методом, суточное ЭКГ-мониторирование, консультация кардиохирурга с целью определения сроков и показаний к имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС).

На 26-е сутки жизни глубоко недоношенной девочке было проведено холтеровское ЭКГ-мониторирование длительностью 21 ч 34 мин. На протяжении всей записи регистрировалась проксимальная форма атриовентрикулярной блокады III степени с частотой сокращения желудочков от 34 до 99 (средняя 87 в минуту). Эктопических преходящих нарушений ритма и значимых изменений интервала Q–T в течение суток не зарегистрировано.

На 27-е сутки жизни ребенку проведено обследование с целью выявления специфических антител: наблюдалось повышение титра антител к SSA (Ro) (270,1 ед/мл) и антиядерных антител (5,0 ед/мл). Антитела к SSB (La) и к dsDNA, к Sm-антигенам были в пределах нормативных значений. Исследование антител к антигенам миокарда в крови ребенка выявило повышение титра антител к антигенам волокон проводящей системы сердца (1:80) и к антигенам ядер кардиомиоцитов (1:80). При контроле уровня маркеров повреждения миокарда на 27-е сутки жизни отмечалось умеренное повышение уровня MB-фракции креатинфосфокиназы (MB-КФК) до 7,5 нг/мл [22]. Уровни тропонина I и NT-proBNP были в пределах нормативных значений, однако в динамике на 37-е сутки жизни регистрировалось значительное повышение уровня NT-proBNP – 35 000 пг/мл (рис. 2).

Ребенок был повторно в динамике консультирован детским кардиологом: учитывая повышенные уровни маркеров повреждения миокарда у ребенка с циркулирующими антителами к проводящей системе сердца и миокарду (Anti-Ro, антиядерные), нельзя было исключить течение **антителоопосредованного миокардита** с поражением проводящей системы сердца (несмотря на отсутствие эхографических признаков), в связи с чем была назначена гормональная терапия преднизолоном (0,5 мг/кг в сутки в 2 приема перорально). При контроле показателей через 7 дней снижения уровня MB-КФК не последовало, а уровень NT-proBNP вырос в 7 раз по сравнению с нормативными показателями (35 000 пг/мл). Целесообразность дальнейшей стероидной терапии с позиций лечения кардиальной патологии была поставлена под сомнение, однако с учетом формирования у пациента бронхолегочной дисплазии проведена смена преднизолона на дексаметазон, согласно рекомендациям ведения новорожденных с бронхолегочной дисплазией [23], учитывая сохраняющуюся потребность в ИВЛ. Курс гормональной терапии не был завершен, учитывая выявление системной грибковой инфекции. Однако на фоне ГК отме-

Рис. 2. Динамика изменений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне комплексной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных

чена положительная динамика в отношении параметров ИВЛ и значительное снижение NT-proBNP (9442 пг/мл). Ребенок был экстубирован и переведен на неинвазивную ИВЛ на 45-е сутки жизни.

По данным УЗ-обследования у ребенка сохранялись признаки функционирования **ГЗФАП**. Основные критерии: наличие открытого артериального протока диаметром >3,1 мм при массе тела <1500 г, шунтирование крови слева направо. Из дополнительных критериев отмечались признаки гипоперфузии головного мозга и почек [индекс сосудистой резистентности (Ri) передней мозговой артерии – 1–1,2, Ri в почечной и мезентериальной артериях – 1,0] [24–26]. Проведен курс терапии ибупрофеном для внутривенного введения (Педея) с целью медикаментозного закрытия ГЗФАП с положительной динамикой – размеры артериального протока сократились до 1,5 мм и далее до 1,0 мм, значительно улучшились показатели регионарной гемодинамики. Однако положительный эффект был непродолжительным и по результатам ЭхоКГ на 29-е сутки жизни наблюдались значимое нарушение регионарной гемодинамики, признаки функционирования ГЗФАП (4 мм). Был проведен второй курс терапии Педея, без эффекта. По результатам контрольной эхокардиографии на 35-е сутки жизни сохранялся ГЗФАП (4,0–3,4 мм). На 40-е сутки жизни проведен врачебный консилиум с целью решения вопросов о хирургическом закрытии ГЗФАП, сроках установки кардиостимулятора, дальнейшей тактики гормональной терапии ребенка.

Учитывая отсутствие признаков интолерантности к энтеральной нагрузке и полное усвоение энтерального питания,

стабильность клинического состояния и гемодинамических показателей, принимая во внимание значительные риски, связанные с проведением оперативного вмешательства у конкретного пациента, от проведения хирургического закрытия функционирующего ГЗФАП решено было воздержаться. Вопрос о сроках установки ЭКС планировалось решить в динамике по мере достижения массы тела пациента 2000 г, с учетом сердечного ритма, эхографической картины и стабильности клинической ситуации. На 77-е сутки жизни патологический сброс крови по открытому артериальному протоку прекратился.

Динамика изменений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне комплексной терапии в ОРИТН представлена на рис. 2.

Системная грибковая инфекция на фоне гормональной терапии

На фоне проводимой гормональной терапии дексаметазоном наблюдалось ухудшение клинического состояния ребенка: нестабильность гликемического профиля, потребовавшая возобновления инсулинотерапии, нарастание лактаемии до 3,9 ммоль/л. Параллельно были получены результаты микробиологического исследования, отмечался рост грибов *Malassezia furfur* из зева и кала. Был взят посев крови на стерильность и среду Dixon, который на 50-е сутки жизни пациента также дал рост дрожжевых грибов *Malassezia furfur*.

Гормональная терапия была прервана, назначена системная антимикотическая терапия амфотерицином В (липосомальная форма Амфолип) в дозе 5 мг/кг в сутки, на фоне которой у ребенка наблюдалось нарастание брадикардии

Рис. 3. Динамика инфекционно-воспалительных заболеваний ребенка на фоне комплексной терапии, проводимой в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных

с 80 до 60 в минуту, что является редким побочным эффектом липидной формы амфотерицина В (кардиотоксическое действие на проводящую систему сердца, усугубление нарушения проводимости сердца) [27]. После получения информированного согласия родителей была проведена смена амфотерицина В на вориконазол в дозе 18 мг/кг в сутки внутривенно.

Общая продолжительность антимикотической терапии составила 25 сут. Критерием завершения терапии вориконазолом послужило наличие 2 последовательных отрицательных микробиологических исследований крови пациентки, терапия была завершена по прошествии 14 сут от момента первого отрицательного посева крови.

Приобретенная цитомегаловирусная инфекция

На протяжении всего периода госпитализации ребенок вскармливался исключительно нативным грудным молоком с использованием фортификатора с 28-х суток жизни. Эпизодов ухудшения усвоения энтерального питания не отмечено. На 61-е сутки жизни по результатам планового лабораторного обследования у пациентки были выявлены нейтро- (545 клеток), лейко- ($4,54 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения ($116 \times 10^9/\text{л}$). Ребенку проведено молекулярно-генетическое обследование методом количественной ПЦР, в ходе которого в крови детектирован цитомегаловирус (ЦМВ) в log 1,8 (63 копии).

Учитывая сравнительно небольшое количество копий в крови, на 62-е сутки жизни была проведена повторная ПЦР-диагностика крови, мочи, а также материнского молока. Наблюдалось значительное увеличение числа копий ЦМВ во всех исследованных локусах. В крови ребенка был

обнаружен ЦМВ в log 4,3 (19 953 копии), в моче – в log 6,6 (3 981 000 копий), в материнском молоке – в log 6,5 (3 162 000 копий). Помимо ПЦР-исследования, у ребенка были определены титры IgM и IgG к ЦМВ, которые также оказались повышены. Выставлен диагноз: приобретенная ЦМВ-инфекция, манифестная форма. Недоношенному ребенку с ЭНМТ и течением НВ по жизненным показаниям решением консилиума назначена специфическая противовирусная терапия ганцикловиром в дозе 12 мг/кг в сутки внутривенно. На фоне специфической противовирусной терапии наблюдалась положительная динамика числа копий ЦМВ по данным ПЦР крови и мочи. Сохранялась лейко- и нейтропения, однако нормализовался уровень тромбоцитов. Курс специфической терапии ЦМВ ганцикловиром был завершен на 82-е сутки жизни. Продолжительность курса составила 21 день. Динамика состояния ребенка, эпизоды ухудшения состояния, связанные с реализацией инфекционного процесса, и проводимая терапия в ОРИТН представлены на рис. 3.

На 78-е сутки жизни ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей на второй этап выхаживания. На 130-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии ребенок выписан домой. Согласно данным катамнеза, в возрасте 18 мес жизни физическое и психомоторное развитие соответствуют скорректированному возрасту, показаний к установке кардиостимулятора нет [28, 29]. Проксимальная форма АВ-блокады III степени с базовой частотой сердечных сокращений 70–75 в минуту и отсутствием удлинённого интервала Q–T формирует у данного пациента относительно благоприятный прогноз.

Обсуждение

Описанный нами клинический случай по сути уникальный. Согласно опубликованным данным различных регистров пациентов с НВ [30], общепопуляционная частота встречаемости врожденной полной блокады сердца аутоиммунного генеза составляет 1 на 20 000–30 000 новорожденных [31], а средний гестационный возраст (ГВ) новорожденных с НВ – 36–37 нед [32], минимальный ГВ, по данным публикаций, – 28 нед [19, 33]. Среди выживших новорожденных с полной АВ-блокадой минимальный ГВ составил 34 нед [19, 20, 30, 34–36].

Несмотря на то что специфические антитела циркулируют у большинства новорожденных (85%) от матерей с СКВ и синдромом Шегрена, полная врожденная блокада сердца (ВБС; АВ-блокада III степени) формируется лишь у 1–5% новорожденных и не зависит от тяжести и активности заболевания у матери. Причина такой дискордантности и избирательного повреждения проводящей системы сердца плода и новорожденного до настоящего времени не ясна [5, 31]. Даже у монозиготных близнецов могут быть не только различные фенотипы НВ, но и отсутствие болезни у одного ребенка, несмотря на идентичный генетический материал и одинаковую концентрацию антител [1].

Эхографические нарушения со стороны плода чаще всего регистрируются на 18–24-й неделе беременности [7, 31]. Исследование ряда эхограмм в динамике у матерей с установленным диагнозом показало, что формирование и прогрессирование блокады (от нормального синусового ритма до выраженной АВ-блокады) может произойти в течение 2 нед. К сожалению, при установленной АВ-блокаде III степени обратного развития заболевания не происходит даже при проведении стероидной терапии матери и/или новорожденному. В 15% случаев происходит развитие ЭФЭ плода. В ряде исследований было показано, что терапия дексаметазоном (фторированный стероид, не инактивирующийся в плаценте и способный достигать плод *per os* в активной форме) способна уменьшить выраженность болезни/снизить степень блокады, привести к полному выздоровлению при I или II степени АВ-блокады [7, 37]. Однако в 2015–2020 гг. были получены результаты анализа отдаленных исходов данного вида лечения: фторированные стероиды не оправдали надежд, которые на них возлагали медики. К сожалению, использование дексаметазона и бета-метазона внутриутробно с целью предотвращения повреждения АВ-блока не привело к улучшению показателей ни со стороны ВБС, ни с позиции снижения внутриутробной, неонатальной или детской смертности и заболеваемости [15, 34, 38]. В настоящее время активно исследуется несколько видов внутриутробного лечения: внутривенные иммуноглобулины, гидроксихлорохин как монотерапия и в сочетании с плазмаферезом и/или терапией глюкокортикоидами [1, 19, 21, 35]. Вопрос о должном обследовании и ведении матери встает особенно остро в случаях планирования последующих беременностей, так как риск формирования АВ-блокады у плода при повторных беременностях возрастает до 6–25%, если у женщины уже был ребенок с данным осложнением [19, 21].

АВ-блокада III степени ассоциируется со значительной летальностью (20–30% – преимущественно антенатальная гибель плода и неонатальная смертность) и заболеваемостью – 67% выживших детей требуют постановки ЭКС до достижения возраста совершеннолетия. Согласно данным Национального регистра НВ США, помимо АВ-блокады, у 10–17% пациентов может развиться жизнеугрожающая кардиомиопатия, при этом повреждение миокарда может произойти как в неонатальном периоде, так и в более позднем возрасте (вплоть до 10 лет жизни) [7, 32, 39]. Более раннее вмешательство (установка ЭКС) и значительно большая потребность в повторном вмешательстве отмечаются среди пациентов с внутриутробно диагностированной ВБС [20, 40, 41]. Смертность в группе детей с пренатально диагностированной полной блокадой сердца достигает 42% [40].

Проведение исследований в области лечения кардиальных проявлений НВ крайне затруднительно и усугубляется очень низкой частотой встречаемости этого симптомокомплекса. По данным нескольких регистров НВ, включающих пациентов различного возраста, наиболее значимым последствием поражения сердца в более старшем возрасте является дилатационная кардиомиопатия (ДКМ) [15, 32]. У пациентов с АВ-блокадой II и III степени может отмечаться субклиническое повреждение миокарда в неонатальном периоде, что делает его более восприимчивым к поражению в результате длительного функционирования кардиостимуляторов. Пациенты с ВБС также имеют повышенный риск развития инсультов, инфекционных заболеваний и системных болезней соединительной ткани [39, 42].

Вопрос о постнатальном ведении пациентов с поражением сердца вследствие НВ остается крайне дискуссионным [42–44]. В связи с небольшим количеством зарегистрированных пациентов разработка единых алгоритмов обследования и лечения не представляется возможной. В литературе описано несколько видов лечения аутоиммунного поражения сердца (внутривенные иммуноглобулины, глюкокортикоиды и плазмаферез) без доказанной эффективности того или иного метода.

В рассматриваемом клиническом случае, помимо АВ-блокады III степени (необратимое поражение АВ-узла), у ребенка было выявлено выраженное повышение уровней биохимических маркеров повреждения миокарда, что свидетельствовало об активном течении миокардита [значения N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) превышали референсные в 5 раз, МВ-КФК – в 2 раза] [22].

Группа ученых во главе с S. Amit активно исследовала концентрации различных биомаркеров в крови плодов и новорожденных с НВ. В ходе данной работы было показано, что выявление повышенных биохимических маркеров наряду с эхографическими исследованиями в динамике способствует раннему установлению кардиомиопатии и сердечной недостаточности и может использоваться как с целью определения пренатальной тактики, так и постнатального ведения. Было показано, что мониторинг уровней СРБ и NT-proBNP после рождения – чувствительный и специфичный метод контроля тяжести и прогрессирования поражения сердца при

НВ еще до появления эхографических признаков. Обнаружение повышенного уровня NT-proBNP при НВ ассоциируется с последующей дисфункцией миокарда и может быть связано с дальнейшим развитием сердечных аномалий из-за аномального ремоделирования миокарда [32, 45].

В приведенном нами клиническом случае неполный/короткий курс глюкокортикоидной терапии, назначенный на фоне чрезмерно высоких показателей NT-proBNP, вероятно, способствовал подавлению/прекращению антителозависимого воспаления, формирования обширного фиброза и ремоделирования миокарда, что подтверждается данными ультразвукового исследования сердца в динамике. В возрасте 18 мес жизни сократительная функция миокарда правого и левого желудочков – в пределах нормы. Аритмогенной дисфункции не выявлено.

Основным и крайне отягощающим фактором в плане прогноза для жизни у данной пациентки с НВ стали ее антропометрические данные и ГВ (25 нед, масса тела при рождении 980 г). Во всем мире частота рождения таких детей (ГВ <28 нед) составляет около 1% [46]. Значительный прогресс в области перинатологии и неонатологии за последние десятилетия способствовал заметному повышению выживаемости и качества жизни детей, родившихся экстремально недоношенными. Однако лечение именно этих новорожденных представляют собой одну из наиболее сложных задач в медицине, требующих максимального вовлечения медицинского персонала и серьезных экономических затрат. Нарушения гемодинамики характерны для крайне незрелых детей из-за несформированной регуляции сосудистого тонуса, функционирующих фетальных коммуникаций (ГЗФАП), усугубляются и поддерживаются за счет инфекционного токсикоза и респираторных нарушений. Все вышеперечисленное затрудняет дифференциальную диагностику как структурных, так и биохимических показателей, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы.

Помимо врожденной инфекции у ребенка отмечалось 4 эпизода ухудшения состояния, связанных с развитием **госпитальной инфекции**. Возбудителем системной грибковой инфекции являлась *M. furfur*. Дрожжевые грибы рода *Malassezia* (ранее известные как *Pityrosporum*) являются представителями кожной комменсальной микрофлоры человека, которые связаны с широким спектром клинических проявлений: от доброкачественных заболеваний кожи, таких как разноцветный лишай и фолликулит, до фунгемии [47]. Развитие системных грибковых инфекцией, ассоциированных с *M. furfur*, характерно для крайне незрелых пациентов ОРИТН: колонизация кожи недоношенных новорожденных грибами рода *Malassezia* и последующее инфицирование центральных венозных катетеров – мощные факторы риска развития генерализованного грибкового процесса на фоне несформированной иммунной системы. Условия высокой температуры и влажности, в которых выхаживаются недоношенные новорожденные, также способствуют избыточной колонизации различных поверхностей, тканей и сред. Одной из таких сред может стать липидная фракция парентерального питания (идеальной питательный субстрат для этого вида грибов), длительное проведение которого предрасполагает как к колонизации центральных венозных катетеров,

так и к развитию системной грибковой инфекции. Дополнительными факторами риска развития грибковых инфекций, ассоциированных с *M. furfur*, служат наличие гематологических нарушений и длительная по времени глюкокортикоидная терапия. Следует отметить, что колонии грибов *M. furfur* способны формировать биопленки, что приводит к устойчивости к лекарственным препаратам, а также препятствует фагоцитозу патогенов иммунными клетками хозяина. Способность образовывать биопленки обусловлена гидрофобностью клеточной поверхности микроорганизма, которая позволяет легко взаимодействовать с биологическими и небиологическими средами [48, 49].

У данной пациентки имела место совокупность факторов риска развития системной грибковой инфекции, решающими из них стали крайняя зрелость и длительная гормональная терапия. В данном клиническом случае отмечался редкий побочный эффект антимикотической терапии липидной формой амфотерицина В – кардиотоксическое действие (усугубление брадикардии), единичные случаи которого описаны у детей более старшего возраста [27]. Амфотерицин В был отменен и назначен вориконазол, на фоне которого достигнуто полное купирование грибковой инфекции на 75-е сутки жизни.

ЦМВ – это β -герпесвирус, который персистирует в гемопоэтических клетках – предшественниках CD34⁺ на протяжении всей жизни. Вирус может быть реактивирован различными факторами, воздействующими на организм женщины. У здоровых, серопозитивных неиммунокомпрометированных женщин реактивация ЦМВ может происходить в период лактации [50].

Инфицирование ЦМВ, выявленное у данной пациентки на 61-е сутки жизни (34-я неделя постконцептуального возраста), происходит у 40% глубоко недоношенных новорожденных, вскармливаемых нативным грудным молоком. При должном ПЦР-мониторинге детей с ГВ <32 нед, своевременном выявлении и лечении приобретенная ЦМВ-инфекция не приводит к серьезным осложнениям [51]. Несмотря на риск инфицирования ЦМВ, нативное молоко рекомендовано российскими и международными протоколами, так как является незаменимым источником комплекса биоактивных молекул (иммуноглобулины, антиоксиданты, лактоферрин и олигосахариды), особенно новорожденным с ЭНМТ. Положительные эффекты вскармливания материнским молоком способствуют профилактике некротизирующего энтероколита, что наблюдалось у нашей пациентки, которая на протяжении всей своей жизни вскармливалась исключительно грудным молоком [52].

Заключение

Данное клиническое наблюдение в определенной степени носит уникальный характер. В отечественной и зарубежной литературе мы не встретили аналогов описания НВ у глубоко недоношенного ребенка, рожденного на 25-й неделе гестации. Согласно данным неонатальных регистров плодов и новорожденных с НВ, минимальный ГВ выживших новорожденных с полной АВ-блокадой составил 34 нед.

Диагноз матери был установлен только после рождения ребенка с патогномичными для НВ симптомами, и соот-

ветственно беременность протекала без должного мониторинга, лечения, а у плода развилась необратимая полная АВ-блокада.

Данный случай демонстрирует трудности диагностики и терапии экстракардиального повреждения миокарда у ребенка с НВ. Систолическая дисфункция миокарда в раннем неонатальном периоде и повышение уровня биохимических маркеров повреждения миокарда в динамике не позволяли исключить течение антитело-опосредованного миокардита, в связи с чем дважды назначалось курсовое лечение системными глюкокортикоидами. Возможно, стероидная терапия, назначенная при появлении биохимических маркеров повреждения миокарда еще до развития эхографических признаков, способствует прекращению антителозависимого повреждения миокарда и предотвращению

необратимых постнатальных осложнений НВ – патологического ремоделирования миокарда и формирования кардиомиопатии. Однако данный вопрос остается дискуссионным по причине часто выявляемых и требующих дополнительной медикаментозной коррекции осложнений стероидной терапии (стойкая гипергликемия, вторичные оппортунистические инфекции). Назначение глюкокортикоидной терапии следует тщательно взвешивать с позиции соотношения риска и пользы для недоношенных детей.

Мультидисциплинарное ведение, своевременное выявление и обоснованное лечение осложнений неонатального периода позволили не только избежать летального исхода у глубоко недоношенного ребенка с сочетанной патологией, включавшей кардиальные проявления НВ, но и обеспечить выживаемость без инвалидизирующей патологии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Никитина Ирина Владимировна (Irina V. Nikitina) – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий учебной частью, доцент кафедры неонатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: i_nikitina@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1103-1908>

Крог-Йенсен Ольга Александровна (Olga A. Krogh-Jensen)* – кандидат медицинских наук, врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: olgaborisevich@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5178-5659>

Никонец Анастасия Дмитриевна (Anastasia D. Nikonets) – клинический ординатор кафедры неонатологии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: nikon.na@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4717-1865>

Белова Екатерина Евгеньевна (Ekaterina E. Belova) – студент IV курса Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: ekaterina.i.belova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8264-3194>

Ленюшкина Анна Алексеевна (Anna A. Lenyushkina) – кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 2 Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: a-lenushkina@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8929-2991>

ЛИТЕРАТУРА

1. Кирсанова Т.В., Кравченко Н.Ф., Балакирева А.И. Развитие неонатальной волчанки у одного из двух детей при дихориальной диамниотической беременности у женщины с нераспознанной системной красной волчанкой с поражением почек // Нефрология. 2020. Т. 24, № 2. С. 88–95. DOI: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-2-88-95>
2. Abdwani R., Al Shaqsi L., Al-Zakwani I. Neonatal and obstetrical outcomes of pregnancies in systemic lupus erythematosus // Oman Med. J. 2018. Vol. 33. P. 15–21.

3. Кошелева Н.М., Алекберова З.С. Неонатальная волчанка // Современная ревматология. 2015. Т. 9, № 4. С. 92–97. DOI: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-92-97>

4. Cimaz R., Lehman T. (eds). Pediatrics of systemic autoimmune diseases [Electronic resource]. Vol. 11 // Handbook of Systemic Autoimmune Diseases. Elsevier, 2016. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044463596900027X> (date of access February 11, 2021)

* Автор для корреспонденции.

5. Buyon J.P., Saxena A., Izmirly P.M. Chapter 51. Neonatal lupus: clinical spectrum, biomarkers, pathogenesis, and approach to treatment [Electronic resource] // *Systemic Lupus Erythematosus* / ed. G.C. Tsokos. Boston : Academic Press, 2016. P. 451–461. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128019177000516> (date of access February 11, 2021)
6. Jaeggi E., Laskin C., Hamilton R., Kingdom J., Silverman E. The importance of the level of maternal anti-ro/ssa antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55. P. 2778–2784.
7. Buyon J.P., Clancy R.M., Friedman D.M. Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2009. Vol. 5. P. 139–148.
8. Clancy R.M., Alvarez D., Komissarova E., Barrat F.J., Swartz J., Buyon J.P. Ro60-associated single-stranded RNA links inflammation with fetal cardiac fibrosis via ligation of TLRs: a novel pathway to autoimmune-associated heart block // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184. P. 2148–2155.
9. Killen S.A.S., Buyon J.P., Friedman D.M. Discordant spectrum of cardiac manifestations of neonatal lupus in twins // *Lupus.* 2012. Vol. 21. P. 559–562.
10. Limaye M.A., Buyon J.P., Cuneo B.F., Mehta-Lee S.S. A review of fetal and neonatal consequences of maternal systemic lupus erythematosus // *Prenat. Diagn.* 2020. Vol. 40. P. 1066–1076.
11. Yang C.-Y., Shih I.-H., Yang C.-H. Neonatal lupus erythematosus infants and their mothers: a 10-year retrospective study // *Dermatol. Sinica.* 2010. Vol. 28. P. 107–112.
12. Levy R., Briggs L., Silverman E., Pope E., Lara-Corrales I. Cutaneous sequelae in neonatal lupus: a retrospective cohort study // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020. Vol. 83. P. 440–446.
13. Hornberger L.K., Rajaa N.A. Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus // *Scand. J. Immunol.* 2010. Vol. 72. P. 189–197.
14. Guettrot-Imbert G., Cohen L., Fermont L. et al. A new presentation of neonatal lupus: 5 cases of isolated mild endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies // *J. Rheumatol.* 2011. Vol. 38. P. 378–386.
15. Morel N., Lévesque K., Maltret A. et al. Incidence, risk factors, and mortality of neonatal and late-onset dilated cardiomyopathy associated with cardiac neonatal lupus // *Int. J. Cardiol.* 2017. Vol. 248. P. 263–269.
16. Cuneo B.F., Fruitman D., Benson D.W. et al. Spontaneous rupture of atrioventricular valve tensor apparatus as late manifestation of anti-Ro/SSA antibody-mediated cardiac disease // *Am. J. Cardiol.* 2011. Vol. 107. P. 761–766.
17. Heijstek V., Habib M., van der Palen R., van Doorn R., Muller P.H. Macrophage activation syndrome in a newborn: report of a case associated with neonatal lupus erythematosus and a summary of the literature // *Pediatr. Rheumatol.* 2021. Vol. 19. P. 13.
18. Lin S.-C., Shyr S.-D., Huang L.-H., Wu J.-Y., Ma Y.-C. Focal seizures as an unusual presentation of neonatal lupus erythematosus // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2005. Vol. 23. P. 61–64.
19. Fredi M., Andreoli L., Bacco B. et al. First Report of the Italian Registry on Immune-Mediated Congenital Heart Block (LuNe Registry) [Electronic resource] // *Front. Cardiovasc. Med.* 2019. Vol. 6. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2019.00011/full> (date of access 2021 February 17, 2012)
20. Buyon J.P., Clancy R.M., Friedman D.M. Autoimmune associated congenital heart block: integration of clinical and research clues in the management of the maternal/foetal dyad at risk // *J. Intern. Med.* 2009. Vol. 265. P. 653–662.
21. Ruffatti A., Cerutti A., Favaro M. et al. Plasmapheresis, intravenous immunoglobulins and bethametasone – a combined protocol to treat autoimmune congenital heart block: a prospective cohort study // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016. Vol. 34. P. 706–713.
22. Teixeira R.P., Neves A.L., Guimarães H. Cardiac biomarkers in neonatology: BNP/NTproBNP, troponin I/T, CK-MB and myoglobin – a systematic review // *J. Pediatr. Neonat. Individual Med.* 2017. Vol. 6, N 2. Article ID e060219. DOI: <https://doi.org/10.7363/060219>
23. Овсянников Д.Ю., Малахов А.Б., Геппе Н.А., Дегтярев Д.Н. Бронхолегочная дисплазия : монография. Москва, 2020.
24. Крючко Д.С., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Ионов О.В., Никитина И.В., Ленюшкина А.А. и др. Открытый артериальный проток у недоношенных : учебное пособие. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019.
25. Быкова Ю.К., Филиппова Е.А., Ватолин К.В., Ушакова Л.В., Амиранова Д.Ю. Структурные изменения головного мозга при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы у новорожденных разного гестационного возраста. Сопоставление эхографической картины с данными морфологических исследований. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. № 3. С. 28–38.
26. Антонов А.Г., Борисевич О.А., Буркова А.С., Ионов О.В., Крючко Д.С., Ленюшкина А.А. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении / под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дегтярева, В.И. Широковой. Москва, 2011.
27. Sanches B., Nunes P., Almeida H., Rebelo M. Atrioventricular block related to liposomal amphotericin B // *BMJ Case Rep.* 2014. Vol. 10. P. 113–116.
28. Ковалев И.А., Белозеров Ю.М., Садыкова Д.И. и др. Атриовентрикулярная (предсердно-желудочковая) блокада у детей // *Педиатрическая фармакология.* 2018. № 15. С. 365–375.
29. Бокерия О.А. Электрическая стимуляция сердца у детей: монография. Москва : МИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева; Лань, 2002. ISBN 5-7982-0100-7
30. Zuppa A.A., Riccardi R., Frezza S., et al. Neonatal lupus: Follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature // *Autoimmun. Rev.* 2017. Vol. 16. P. 427–432.
31. Brito-Zerón P., Izmirly P.M., Ramos-Casals M., Buyon J.P., Khamashta M.A. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015. Vol. 11. P. 301–312.
32. Saxena A., Izmirly P.M., Bomar R.P. et al. Factors associated with long-term cardiac dysfunction in neonatal lupus // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. P. 217–224.
33. Barsalou J., Jaeggi E., Laskin C.A. et al. Prenatal exposure to antimalarials decreases the risk of cardiac but not non-cardiac neonatal lupus: a single-centre cohort study // *Rheumatology.* 2017. Vol. 56. P. 1552–1559.
34. Levesque K., Morel N., Maltret A. et al. Description of 214 cases of autoimmune congenital heart block: Results of the French neonatal lupus syndrome // *Autoimmun. Rev.* 2015. Vol. 14. P. 1154–1160.
35. Trucco S.M., Jaeggi E., Cuneo B. et al. Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody-mediated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 57. P. 715–723.
36. Izmirly P.M., Saxena A., Kim M.Y. et al. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus // *Circulation.* 2011. Vol. 124. P. 1927–1935.
37. Friedman D.M., Kim M.Y., Copel J.A. et al. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study // *Circulation.* 2008. Vol. 117. P. 485–493.
38. Van den Berg N.W.E., Slieker M.G., van Beynum I.M. et al. Fluorinated steroids do not improve outcome of isolated atrioventricular block // *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 225. P. 167–171.
39. Mofors J., Eliasson H., Ambrosi A. et al. Comorbidity and long-term outcome in patients with congenital heart block and their siblings exposed to Ro/SSA autoantibodies in utero // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78. P. 696–703.
40. Jaeggi E.T., Hamilton R.M., Silverman E.D., Zamora S.A., Hornberger L.K. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 39. P. 130–137.
41. Izmirly P.M., Buyon J.P., Saxena A. Neonatal lupus: advances in understanding pathogenesis and identifying treatments of cardiac disease // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012. Vol. 24. P. 466–472.
42. Rumancik B., Haggstrom A.N., Ebenroth E.S. Neonatal lupus with left bundle branch block and cardiomyopathy: a case report // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020. Vol. 20. P. 352.
43. Wang Y.A., Sibbald C., Moon A.T. Retrospective, single-center case series of neonatal lupus // *Pediatr. Dermatol.* 2020. Vol. 37. P. 484–489.
44. Klein-Gitelman M.S. Neonatal lupus: what we have learned and current approaches to care // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2016. Vol. 18. P. 60.
45. Saxena A., Izmirly P.M., Han S.W. et al. Serum biomarkers of inflammation, fibrosis, and cardiac function in facilitating diagnosis, prognosis, and treatment of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 66. P. 930–939.

46. Gleason C.A., Juul S.E. Avery's Diseases of the Newborn. 10th ed. Philadelphia : Elsevier, 2018.
47. Erchiga V.C., Florencio V.D. Malassezia species in skin diseases // Curr. Opin. Infect. Dis. 2002. Vol. 15. P. 133–42.
48. Angiolella L., Leone C., Rojas F., Mussin J., de los Angeles Sosa M., Giusiano G. Biofilm, adherence, and hydrophobicity as virulence factors in Malassezia furfur // Med. Mycol. 2018. Vol. 56. P. 110–116.
49. Никитина И.В., Ионов О.В., Приходько Н.А., Припутневич Т.В., Антонов А.Г., Любасовская Л.А. и др. Инвазивные микозы в неонатологии: профилактика, диагностика и терапия // Акушерство и гинекология. 2015. № 8. С. 18–25.

REFERENCES

1. Kirsanova T.V., Kravchenko N.F., Balakireva A.I. Case of neonatal lupus in one of two children of dichorial diamniotic pregnancy in a woman with unrecognized systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Nefrologiya [Nephrology]. 2020; 24 (2): 88–95. DOI: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-2-88-95> (in Russian)
2. Abdwani R., Al Shaqsi L., Al-Zakwani I. Neonatal and obstetrical outcomes of pregnancies in systemic lupus erythematosus. Oman Med J. 2018; 33: 15–21.
3. Kosheleva N.M., Alekberova Z.S. Neonatal lupus. Sovremennaya revmatologiya [Modern Rheumatology]. 2015; 9 (4): 92–7. DOI: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-92-97> (in Russian)
4. Cimaz R., Lehman T. (eds). Pediatrics of systemic autoimmune diseases [Electronic resource]. Vol. 11. In: Handbook of Systemic Autoimmune Diseases. Elsevier, 2016. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044463596900027X> (date of access February 11, 2021)
5. Buyon J.P., Saxena A., Izmirly P.M. Chapter 51. Neonatal lupus: clinical spectrum, biomarkers, pathogenesis, and approach to treatment [Electronic resource]. In: G.C. Tsokos (ed.). Systemic Lupus Erythematosus. Boston: Academic Press, 2016: 451–61. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128019177000516> (date of access February 11, 2021)
6. Jaeggi E., Laskin C., Hamilton R., Kingdom J., Silverman E. The importance of the level of maternal anti-ro/ssa antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus. J Am Coll Cardiol. 2010; 55: 2778–84.
7. Buyon J.P., Clancy R.M., Friedman D.M. Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. Nat Rev Rheumatol. 2009; 5: 139–48.
8. Clancy R.M., Alvarez D., Komissarova E., Barrat F.J., Swartz J., Buyon J.P. Ro60-associated single-stranded RNA links inflammation with fetal cardiac fibrosis via ligation of TLRs: a novel pathway to autoimmune-associated heart block. J Immunol. 2010; 184: 2148–55.
9. Killen S.A.S., Buyon J.P., Friedman D.M. Discordant spectrum of cardiac manifestations of neonatal lupus in twins. Lupus. 2012; 21: 559–62.
10. Limaye M.A., Buyon J.P., Cuneo B.F., Mehta-Lee S.S. A review of fetal and neonatal consequences of maternal systemic lupus erythematosus. Prenat Diagn. 2020; 40: 1066–76.
11. Yang C.-Y., Shih I.-H., Yang C.-H. Neonatal lupus erythematosus infants and their mothers: a 10-year retrospective study. Dermatol Sinica. 2010; 28: 107–12.
12. Levy R., Briggs L., Silverman E., Pope E., Lara-Corrales I. Cutaneous sequelae in neonatal lupus: a retrospective cohort study. J Am Acad Dermatol. 2020; 83: 440–6.
13. Hornberger L.K., Rajaa N.A. Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus. Scand J Immunol. 2010; 72: 189–97.
14. Guettrot-Imbert G., Cohen L., Fermont L., et al. A new presentation of neonatal lupus: 5 cases of isolated mild endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies. J Rheumatol. 2011; 38: 378–86.
15. Morel N., Lévesque K., Maltret A., et al. Incidence, risk factors, and mortality of neonatal and late-onset dilated cardiomyopathy associated with cardiac neonatal lupus. Int J Cardiol. 2017; 248: 263–9.
16. Cuneo B.F., Fruitman D., Benson D.W., et al. Spontaneous rupture of atrioventricular valve tensor apparatus as late manifestation of anti-Ro/SSA antibody-mediated cardiac disease. Am J Cardiol. 2011; 107: 761–6.
17. Heijstek V., Habib M., van der Palen R., van Doorn R., Muller P.H. Macrophage activation syndrome in a newborn: report of a case associated with neonatal lupus erythematosus and a summary of the literature. Pediatr Rheumatol. 2021; 19: 13.
18. Lin S.-C., Shyur S.-D., Huang L.-H., Wu J.-Y., Ma Y.-C. Focal seizures as an unusual presentation of neonatal lupus erythematosus. Asian Pac J Allergy Immunol. 2005; 23: 61–4.
19. Fredi M., Andreoli L., Bacco B., et al. First Report of the Italian Registry on Immune-Mediated Congenital Heart Block (Lu.Ne Registry) [Electronic resource]. Front Cardiovasc Med. 2019; 6. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2019.00011/full> (date of access 2021 February 17, 2012)
20. Buyon J.P., Clancy R.M., Friedman D.M. Autoimmune associated congenital heart block: integration of clinical and research clues in the management of the maternal/foetal dyad at risk. J Intern Med. 2009; 265: 653–62.
21. Ruffatti A., Cerutti A., Favaro M., et al. Plasmapheresis, intravenous immunoglobulins and bethametasone – a combined protocol to treat autoimmune congenital heart block: a prospective cohort study. Clin Exp Rheumatol. 2016; 34: 706–13.
22. Teixeira R.P., Neves A.L., Guimarães H. Cardiac biomarkers in neonatology: BNP/NTproBNP, troponin I/T, CK-MB and myoglobin – a systematic review. J Pediatr Neonat Individual Med. 2017; 6 (2): e060219. DOI: <https://doi.org/10.7363/060219>
23. Ovsyannikov D.Yu., Malakhov A.B., Geppe N.A., Degtyarev D.N. Bronchopulmonary dysplasia. Monograph. Moscow, 2020. (in Russian)
24. Kryuchko D.S., Zubkov V.V., Degtyarev D.N., Ionov O.V., Nikitina I.V., Lenyushkina A.A., et al. Patent ductus arteriosus in premature infants. Tutorial. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. (in Russian)
25. Bykova Y.K., Filippova E.A., Vatolin K.V., Ushakova L.V., Amirkhanova D.Y. Structural brain changes in case of hypoxic and ischemic central nervous system disorders in neonates of different gestational ages. Comparison of ultrasound images with morphological examination data. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2016; (3): 28–38. (in Russian)
26. Antonov A.G., Borisevich O.A., Burkova A.S., Ionov O.V., Kryuchko D.S., Lenyushkina A.A. Intensive care and nursing principles of neonates with extremely low and very low birth weight. In: E.N. Baybarina, D.N. Degtyareva, V.I. Shirokova (eds). Moscow, 2011. (in Russian)
27. Sanches B., Nunes P., Almeida H., Rebelo M. Atrioventricular block related to liposomal amphotericin B. BMJ Case Rep. 2014; 10: 113–6.
28. Kovalev I.A., Belozarov Yu.M., Sadykova D.I., et al. Atrioventricular block in children. Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology]. 2018; (15): 365–75. (in Russian)
29. Bokeria O.L. Electrical stimulation of the heart in children: monograph. Moscow: NMITS SSKh im. A.N. Bakuleva; Lan', 2002. ISBN 5-7982-0100-7 (in Russian)
30. Zuppa A.A., Riccardi R., Frezza S., et al. Neonatal lupus: Follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. Autoimmun Rev. 2017; 16: 427–32.
31. Brito-Zerón P., Izmirly P.M., Ramos-Casals M., Buyon J.P., Khamshta M.A. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. Nat Rev Rheumatol. 2015; 11: 301–12.
32. Saxena A., Izmirly P.M., Bomar R.P., et al. Factors associated with long-term cardiac dysfunction in neonatal lupus. Ann Rheum Dis. 2020; 79: 217–24.
33. Barsalou J., Jaeggi E., Laskin C.A., et al. Prenatal exposure to anti-malarials decreases the risk of cardiac but not non-cardiac neonatal lupus: a single-centre cohort study. Rheumatology. 2017; 56: 1552–9.

34. Levesque K., Morel N., Maltret A., et al. Description of 214 cases of autoimmune congenital heart block: Results of the French neonatal lupus syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015; 14: 1154–60.
35. Trucco S.M., Jaeggi E., Cuneo B., et al. Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody-mediated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 715–23.
36. Izmirly P.M., Saxena A., Kim M.Y., et al. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation.* 2011; 124: 1927–35.
37. Friedman D.M., Kim M.Y., Copel J.A., et al. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation.* 2008; 117: 485–93.
38. Van den Berg N.W.E., Slieker M.G., van Beynum I.M., et al. Fluorinated steroids do not improve outcome of isolated atrioventricular block. *Int J Cardiol.* 2016; 225: 167–71.
39. Mofors J., Eliasson H., Ambrosi A., et al. Comorbidity and long-term outcome in patients with congenital heart block and their siblings exposed to Ro/SSA autoantibodies in utero. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78: 696–703.
40. Jaeggi E.T., Hamilton R.M., Silverman E.D., Zamora S.A., Hornberger L.K. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 130–7.
41. Izmirly P.M., Buyon J.P., Saxena A. Neonatal lupus: advances in understanding pathogenesis and identifying treatments of cardiac disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24: 466–72.
42. Rumancik B., Haggstrom A.N., Ebenroth E.S. Neonatal lupus with left bundle branch block and cardiomyopathy: a case report. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20: 352.
43. Wang Y.A., Sibbald C., Moon A.T. Retrospective, single-center case series of neonatal lupus. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37: 484–9.
44. Klein-Gitelman M.S. Neonatal lupus: what we have learned and current approaches to care. *Curr Rheumatol Rep.* 2016; 18: 60.
45. Saxena A., Izmirly P.M., Han S.W., et al. Serum biomarkers of inflammation, fibrosis, and cardiac function in facilitating diagnosis, prognosis, and treatment of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 930–9.
46. Gleason C.A., Juul S.E. *Avery's Diseases of the Newborn.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.
47. Erchiga V.C., Florencio V.D. *Malassezia* species in skin diseases. *Curr Opin Infect Dis.* 2002; 15: 133–42.
48. Angiolella L., Leone C., Rojas F., Mussin J., de los Angeles Sosa M., Giusiano G. Biofilm, adherence, and hydrophobicity as virulence factors in *Malassezia furfur*. *Med Mycol.* 2018; 56: 110–6.
49. Nikitina I.V., Ionov O.V., Prikhod'ko N.A., Pripitnevich T.V., Antonov A.G., Lyubasovskaya L.A., et al. Invasive mycoses in neonatology: prevention, diagnosis, and therapy. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*. 2015; (8): 18–25. (in Russian)
50. Hamprecht K., Goelz R. Postnatal cytomegalovirus infection through human milk in preterm infants: transmission, clinical presentation, and prevention. *Clin Perinatol.* 2017; 44: 121–30.
51. Schleiss M.R. Breast milk-acquired cytomegalovirus in premature infants: uncertain consequences and unsolved biological questions. *JAMA Pediatr.* 2020; 174: 121–3.
52. Garofoli F., Civardi E., Zanette S., et al. Literature review and an Italian hospital experience about post-natal CMV infection acquired by breast-feeding in very low and/or extremely low birth weight infants. *Nutrients.* 2021; 13: 660.

Привлечение к дисциплинарной ответственности: что важно знать работнику

Мустафина-Бредихина Д.М.

Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов», 117198, г. Москва, Российская Федерация

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Российская Федерация

В статье рассматриваются порядок привлечения к дисциплинарной ответственности медицинских работников, процессуальные особенности производства по делу о дисциплинарном проступке.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мустафина-Бредихина Д.М. Привлечение к дисциплинарной ответственности: что важно знать работнику // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 2. С. 54–56. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-54-56>
Статья поступила в редакцию 15.04.2021. **Принята в печать** 01.06.2021.

Ключевые слова:

трудовое законодательство, дисциплинарный проступок, дисциплинарное производство, замечание, увольнение, выговор

Bringing to disciplinary responsibility: what is important for an employee to know

Mustafina-Bredikhina D.M.

Russian Society of Neonatologists, 117198, Moscow, Russian Federation
People's Friendship University of Russia (RUDN University),
117198, Moscow, Russian Federation

The article discusses the procedure for bringing medical workers to disciplinary responsibility, the procedural features of the proceedings in the case of a disciplinary offense.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

For citation: Mustafina-Bredikhina D.M. Bringing to disciplinary responsibility: what is important for an employee to know. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2021;9(2):54–6. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-54-56> (in Russian)

Received 15.04.2021. **Accepted** 01.06.2021.

Keywords:

labor legislation, disciplinary offense, disciplinary proceedings, remark, dismissal, reprimand

Дисциплина труда – один из важнейших аспектов взаимоотношений работника и работодателя, которому уделяется достаточно внимания. К сожалению, часто работодатель злоупотребляет своим правом на привлечение работников

к дисциплинарной ответственности, используя его как метод воздействия и даже увольнения неугодных сотрудников.

Порядок привлечения к дисциплинарной ответственности регулируется положениями гл. 30 Трудового кодекса