

Миронова Екатерина Сергеевна

**АУТОАНТИТЕЛА К М2-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРАМ У БОЛЬНЫХ
ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ БЕЗ
ПРИЗНАКОВ ОРГАНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА**

14.01.05 — кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2020 г.

Работа выполнена в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Кандидат медицинских наук

Миронова Наталия Александровна

Научный консультант:

Доктор медицинских наук,
профессор РАН

Зыков Кирилл Алексеевич

Официальные оппоненты:

Гиляров Михаил Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по терапевтической помощи ГБУЗ г. Москвы «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Явелов Игорь Семенович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (адрес: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, <http://www.cardioweb.ru/>.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Ускач

Татьяна

Марковна

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

IgG — иммуноглобулины класса G	ЛП — левое предсердие
IgM — иммуноглобулины класса M	M2-XP — мускариновый M2-холинорецептор
ААП — антиаритмический препарат	НЖТ — наджелудочковая тахикардия
АВ — атриовентрикулярный	НЖЭ — наджелудочковая экстрасистола
ВВП — время внутрипредсердного проведения	ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ
ВВФСУ — время восстановления функции синусового узла	ЧПЭС — чреспищеводная электрическая стимуляция сердца
ВМП — время межпредсердного проведения	ЭРП — эффективный рефрактерный период
ВСАП — время синоатриального проведения	ЭФИ — электрофизиологическое исследование
ГБ — гипертоническая болезнь	ЭХОКГ — эхокардиография
ИБС — ишемическая болезнь сердца	
КВВФСУ — скорректированное время восстановления функции синусового узла	

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Мерцательная аритмия или фибрилляция предсердий (ФП), являясь наиболее часто встречающейся формой нарушений ритма сердца (1–2% в общей популяции), обычно возникает как осложнение различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако, более чем в 10% случаев при тщательном клинико-инструментальном обследовании обнаружить причину возникновения аритмии не удастся. Выявление причины аритмии позволит оптимизировать диагностическую тактику и последующее лечение у данной категории больных [Potpara T.S., Lip G.Y. 2011].

Электрофизиологической основой возникновения ФП является феномен «электрического ремоделирования» предсердий, что проявляется неравномерным укорочением рефрактерных периодов миокарда, при отсутствии изменений или снижении скорости проведения возбуждения по предсердиям [Allessie M. и соавт., 2002]. Электрическое ремоделирование может развиваться при отсутствии структурных изменений миокарда предсердий. В частности, при такой физиологической реакции как

связывание ацетилхолина с M2-холинорецепторами (M2-ХР), происходит ингибирование медленного входящего кальциевого тока и активация выходящего ацетилхолинчувствительного калиевого тока. Следствием являются снижение частоты деполяризации в клетках синусового узла и укорочение эффективного рефрактерного периода предсердного миокарда, что предрасполагает к возникновению ФП. В связи с этим, особый интерес могут представлять аутоантитела к M2-ХР, обладающие холиномиметическими свойствами [Nussinovitch U., 2018].

Результаты экспериментальных исследований и данные клинических наблюдений свидетельствуют о том, что аутоиммунные процессы с участием аутоантител к M2-ХР могут создавать условия для развития нарушений ритма и проводимости сердца [Саforio А.Л. и соавт., 2015]. Вместе с тем, все клинические работы, посвященные данной проблеме, выполнены на относительно небольшом количестве больных, а результаты их весьма противоречивы. Поэтому представляется необходимым сравнение группы пациентов с «идиопатической» ФП с больными ФП в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) — пациентами, у которых ФП возникла на фоне известного сердечно-сосудистого заболевания, являющегося одной из наиболее частых ее причин— с целью определения особенностей клинико-инструментальных характеристик «идиопатической» формы аритмии. В предыдущих исследованиях оценивались лишь одиночные маркеры воспаления и аутоиммунных реакций [Lazzerini Р.Е. и соавт., 2017]. Кроме того, ни в одном из исследований, в которых оценивали уровень аутоантител к M2-ХР, не проводилась оценка электрофизиологических параметров сердца у пациентов с ФП. Это особенно важно в связи с тем, что, как представлено выше, аутоантитела к M2-ХР реализуют прямые электрофизиологические эффекты в отношении предсердного миокарда. В связи с этим целесообразным представляется выполнение электрофизиологического исследования (ЭФИ) больным «идиопатической» ФП, что позволит дать более полную характеристику этой категории больных в плане понимания патогенетических механизмов непосредственно участвующих в развитии и поддержании аритмии. А это, в свою очередь, может способствовать повышению эффективности лечения ФП.

Цель исследования: Изучить возможную связь аутоантител к M2-ХР с наличием и клиническим течением пароксизмальной формы ФП у больных без признаков органического заболевания сердца и больных ФП в сочетании с ГБ 2-3ст.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности анамнеза, клинического течения аритмии, результатов инструментального обследования сердечно-сосудистой системы, включающего электрокардиографические и эхокардиографические параметры, данные электрофизиологических исследований, у больных с пароксизмальной формой ФП без признаков органического заболевания сердца и больных ФП в сочетании с ГБ 2–3 ст.
2. Определить частоту выявления и уровни аутоантител к M2-XP у больных с пароксизмальной формой ФП без признаков органического заболевания сердца в сравнении со здоровыми людьми и больными пароксизмальной формой ФП и ГБ 2–3 ст.
3. Изучить изменения в показателях клеточного и гуморального иммунитета, наличие серологических и молекулярно-генетических маркеров инфекции у больных с пароксизмальной формой ФП без признаков органического заболевания сердца.
4. Сопоставить клинические данные, результаты инструментальных методов исследования, изменения показателей иммунного статуса, маркеров инфекций с частотой выявления и уровнем аутоантител к M2-XP.

Научная новизна работы. В рамках проведённой работы детально изучены особенности клинического течения и результаты инструментальных методов исследования сердечно-сосудистой системы у больных ФП без признаков органического заболевания сердца и у больных ФП в сочетании с ГБ 2-3ст. Впервые выполнено тестирование оригинальных синтезированных пептидных последовательностей, воссоздающих различные участки молекулы M2-XP, для определения аутоантител к M2-XP у больных ФП (без признаков органического заболевания сердца и в сочетании с ГБ 2-3ст.) и здоровых добровольцев. Впервые проведена детальная оценка развернутого перечня показателей гуморального и клеточного иммунитета, комплекса серологических и молекулярно-генетических маркёров кардиотропных инфекций у больных ФП без признаков органического заболевания сердца, ФП в сочетании с ГБ 2-3 ст. и здоровых добровольцев.

Теоретическая и практическая значимость работы. При оценке клинического течения аритмии и результатов инструментального обследования отмечена достаточно высокая частота выявления пусковых факторов ФП у больных без органического

поражения сердца, что определяет необходимость более детального обследования этой категории больных. Отмеченные в ходе исследования различия в клинических проявлениях заболевания, а именно — более продолжительные и устойчивые эпизоды ФП у больных ГБ, указывают на более быстрое прогрессирование и тенденцию к переходу аритмии у этих больных в персистирующую форму, что свидетельствует о необходимости более пристального наблюдения за этими больными с целью своевременного назначения противоаритмического лечения. Показано, что аутоантитела класса IgG к M2-XP обнаруживаются у 12% здоровых добровольцев и у 32% больных ФП, при этом у больных идиопатической ФП частота выявления аутоантител IgG к M2-XP оказалась наибольшей и составила 39%. Данный факт свидетельствует о возможной роли аутоиммунных реакций в развитии ФП. Выявлена взаимосвязь уровней аутоантител к M2-XP с клиническими проявлениями ФП и электрофизиологическими параметрами сердца (точка Венкебаха и эффективный рефрактерный период АВ узла).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При изучении особенностей клинического течения ФП отмечено, что у пациентов без органического поражения сердца пароксизмы ФП носят менее устойчивый характер и чаще купируются самостоятельно. Принципиальной особенностью клинического течения ФП у больных ГБ 2-3 ст. является тенденция к более быстрому прогрессированию, на что указывают сведения о более продолжительных и устойчивых эпизодах аритмии, для купирования которых чаще приходится прибегать к применению ААП или электрической кардиоверсии при меньшей длительности анамнеза заболевания.
2. Важнейшими результатами инструментального обследования сердечно-сосудистой системы у больных ФП без органического поражения сердца является частое обнаружение пусковых факторов ФП (выраженной наджелудочковой эктопической активности и не диагностированных ранее суправентрикулярных реципрокных тахиаритмий), а также выявление более выраженной электрической неоднородности миокарда предсердий при ЭФИ по сравнению с больными ФП в сочетании с ГБ 2-3 ст.
3. Более высокая частота выявления IgG к M2-XP и более высокие уровни IgG к M2-XP у больных идиопатической ФП по сравнению со здоровыми добровольцами и больными ФП в сочетании с ГБ 2-3 ст. могут свидетельствовать об участии

аутоиммунных механизмов в развитии ФП у больных без признаков органического заболевания сердца.

4. Электрическая неоднородность миокарда предсердий, значимая для возникновения и поддержания аритмии у больных ФП без органического поражения сердца, может быть связана с действием аутоантител к M2-ХР.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Министерства здравоохранения РФ.

Степень достоверности результатов и апробация работы. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается соответствием её данных информации, содержащейся в первичной документации, применением правильных методов статистического анализа. Апробация состоялась на межотделенческой конференции ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ 6 августа 2019 г.

Результаты исследования представлены на: III Международном конгрессе, посвященном А.Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология» (5-6 апреля 2019г., Казань), VII Евразийском конгрессе кардиологов (Ташкент, Узбекистан, 17-18 мая 2019 г.), VIII Всероссийском съезде аритмологов (Томск, 6-8 июня 2019 г.), конгрессе Европейского общества кардиологов (Париж, Франция, 31 августа - 5 сентября 2019 г.; лауреат гранта молодым учёным), Российском национальном конгрессе кардиологов 2019 г. (Екатеринбург, 24-26 сентября 2019г.), научных сессиях Американской ассоциации сердца 2019 г. (Филадельфия, США, 16-18 ноября 2019 г.; лауреат гранта молодым учёным и премии Пола Дадли Уайта [Paul Dudley White international award] как автор лучшей работы, направленной из России).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ. Получено 1 свидетельство о регистрации патента РФ.

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 174 публикации отечественных и иностранных авторов. Работа содержит 23 таблицы и 13 рисунков.

Личный вклад автора. Вклад автора является определяющим и заключается в выборе темы, постановке целей и задач, отборе пациентов в исследование согласно критериям включения и исключения, осмотре пациентов, активном участии в их комплексном лабораторно-инструментальном обследовании, в том числе подготовке образцов крови для последующего определения уровней аутоантител к М2-ХР. Автором лично создана база данных, выполнена статистическая обработка результатов, а также анализ и интерпретация полученных данных. Автор участвовала в написании статей и подготовила несколько докладов на российских и международных конференциях. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Включение больных в исследование. В исследование включали больных пароксизмальной формой ФП, документированной на ЭКГ или при ХМ ЭКГ, мужчин и женщин, в возрасте от 18 до 65 лет, подписавших информированное согласие на участие.

В качестве критериев невключения были приняты состояния, способствующие возникновению ФП (ИБС, пороки сердца, первичные заболевания миокарда и другая структурная патология сердца, сердечная недостаточность, гипо- и гипертиреоз, сахарный диабет, обструктивные заболевания легких, гипокалиемия), состояния изменённой реактивности иммунной системы (аутоиммунные заболевания, активный онкологический процесс, острые инфекционные заболевания, хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, беременность и др.), противопоказания для проведения чреспищеводного и внутрисердечного электрофизиологического исследования, имплантированный электрокардиостимулятор, а также необходимость постоянного приема ААП, седативных и других психотропных препаратов, без возможности их отмены. Приём ААП прекращали не менее чем за 5 периодов полувыведения до проведения обследования. Принимая во внимание кумуляцию амиодарона в жировой ткани и длительное сохранение его антиаритмической активности, дополнительным критерием невключения был систематический пероральный приём амиодарона, продолжающийся на момент скрининга, либо прекращённый позднее, чем за 1,5 месяца перед включением в исследование.

На этапе скрининга пациентам проводилось предварительное обследование, включавшее общеклинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, определение концентрации тиреотропного гормона, и гормонов щитовидной железы, рентгенографию органов грудной клетки, регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, ХМ ЭКГ, ЭХОКГ. В целях исключения скрытой коронарной недостаточности проводилась нагрузочная проба на велоэргометре или тредмиле (по стандартному протоколу Bruce), либо стресс-эхокардиографическое исследование. В случае клинических показаний для верификации диагноза проводилась коронарография.

Критериями исключения из исследования были выявленные по результатам обследования острые инфекционные и воспалительные заболевания и/или хронические воспалительные процессы в стадии обострения; гипо- и гипертиреоз, нарушения углеводного обмена, признаки почечной недостаточности (снижение скорости клубочковой фильтрации ≤ 60 мл/мин, повышение уровня печеночных ферментов в 3 раза и более, гипокалиемия, признаки структурного заболевания сердца по данным эхокардиографического исследования, положительный результат пробы с дозированной физической нагрузкой или выявление гемодинамически значимых стенозов при коронароангиографии.

Процедуры исследования. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось анкетирование с оценкой клинических проявлений ФП, данных анамнеза заболевания. Проводился комплекс лабораторных методов исследования, включавший определение показателей гуморального и клеточного иммунитета, серологических и молекулярно-генетических маркеров инфекций, уровня аутоантител к M2-XP. Кроме того, всем пациентам проводилась регистрация ЭКГ, трансторакальная ЭХОКГ, выполнялось трехсуточное мониторирование ЭКГ в 3-х отведениях с оценкой показателей variability ритма сердца, а в случае регистрации ФП — с оценкой бремени аритмии. Оценка электрофизиологических параметров сердца у больных ФП выполнялась по результатам чреспищеводной электрической стимуляции сердца (ЧПЭС; n=68), либо (если планировалось проведение интервенционного лечения ФП) внутрисердечного ЭФИ (n=82).

Определение аутоантител к M2-XP проводили стандартным непрямым иммуноферментным методом. В качестве антигенных детерминант для выявления аутоантител были выбраны следующие аминокислотные последовательности петель

молекулы M2-XP: M1 — YTVIGYWPLGVVCDL (83—98) 1-й внеклеточной петли; M2 — VRTVEDGECYIQFFSNAAVTFGTAI (168-192) 2-й внеклеточной петли; M3 — NTFCAPCIPNTV (410—421) 3-й внеклеточной петли; M4 — VEDGECYIQFFS (171-182) 2-й внеклеточной петли; M1–M4 — синтетическая химерная молекула, образованная аминокислотными последовательностями 1-й и 2-й внеклеточных петель, связанными дисульфидной связью YTVIGYWPLGVVCDL + VEDGECYIQFFS (83—98 + 171—182).

Методы статистической обработки результатов исследований.

Статистический анализ данных выполняли при помощи программ *Microsoft Excel 2010*, *Statsoft STATISTICA v.7.1* и *GraphPad Prism v.7.2*. Количественные переменные оценивали на нормальность распределения обобщённым тестом Д’Агостино и Пирсона (*D’Agostino-Pearson omnibus normality test*). Данные с нормальным распределением представлены как «среднее значение ± стандартное отклонение» ($M \pm SD$). Для данных с непараметрическим распределением указаны медиана, первый и третий квартили. При одновременном сравнении двух групп для оценки значимости различий между величинами с нормальным распределением использовали непарный критерий Стьюдента (*Student’s t-test*), а для оценки различий между величинами с ненормальным распределением и порядковых значений — U-критерий Манна-Уитни (*Mann–Whitney U-test*). В случае одномоментного сравнения 3-х и более групп для данных с нормальным распределением использовали однонаправленный дисперсионный анализ (*one-way ANOVA*) с поправкой Тьюки (*Tukey post-test*), а для данных с непараметрическим распределением — тест Краскела-Уоллиса (*Kruskal-Wallis test*) с поправкой Дана (*Dunn’s post-test*). Для всех качественных показателей представлены их абсолютные количественные значения (n) и относительная частота встречаемости в исследуемых группах. Для оценки достоверности различий между группами по качественным показателям применяли точный тест Фишера (*Fisher’s exact test*). Различия между группами считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика пациентов, включенных в исследование. В исследование включено 150 пациентов с пароксизмальной формой ФП. Основная группа из 100 человек (70 мужчин и 30 женщин) представлена больными идиопатической ФП. Средний возраст больных составил $43,7 \pm 12,4$ лет. В группу сравнения вошли 50

пациентов (35 мужчин и 15 женщин) с ФП и ГБ, артериальной гипертензией 2-3 степени, получающих эффективную антигипертензивную терапию. Средний возраст этих больных составил $49,3 \pm 8$ лет (табл. 1.).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	Идиопатическая ФП n=100	ФП в сочетании с ГБ n=50
Мужчины (n/%)	70% (n=70)	70% (n=35)
Женщины (n/%)	30% (n=30)	30% (n=15)
Возраст (лет)	$43,7 \pm 12,4$	$49,3 \pm 8,8$
Индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$27 \pm 2,6$	$30 \pm 2,5^s$
Длительность анамнеза ФП (мес.)		
Медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]	48 [12; 84]	36 [15; 72]
Наиболее продолжительный эпизод ФП (часы)		
Медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]	4 [1; 24]	15 [10; 24] ^^^
Купирование пароксизмов:		
Самостоятельно (n/%)	85% (n=85)	54% (n=27) ***
Применение антиаритмических препаратов (n/%)	8% (n=8)	22% (n=11) *
Электрическая кардиоверсия (n/%)	7% (n=7)	24% (n=12) **
Связь возникновения ФП с перенесённой инфекцией	30% (n=30)	14% (n=7) *

Примечания: ГБ — гипертоническая болезнь; ФП — фибрилляция предсердий * — $p < 0,05$ ** — $p < 0,01$ *** — $p < 0,001$ по данным точного теста Фишера (Fisher's exact test); ^^^ — $p < 0,001$ по данным U-критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test); ^s — $p < 0,05$ по данным непарного t-теста Стьюдента (Student's t-test)

При отсутствии существенных различий между группами в длительности анамнеза заболевания и частоте рецидивирования ФП, больным ГБ были характерны более продолжительные пароксизмы ФП, для купирования которых чаще требовались ААП (22% против 7%; $p < 0,05$) или электрическая кардиоверсия (24% против 7%; $p < 0,05$). Пациенты с идиопатической ФП чаще отмечали связь возникновения аритмии с перенесённым инфекционным заболеванием (30% против 14%; $p < 0,05$; см. табл. 1), что косвенно может указывать на роль воспаления в иницировании и поддержании ФП.

В группу контроля вошли 25 здоровых добровольцев, 17 мужчин и 8 женщин, средний возраст $40,7 \pm 2,5$ лет. Исследуемые группы достоверно не различались по возрасту и соотношению полов.

Результаты инструментальных методов обследования. При регистрации ЭКГ у больных ФП по сравнению со здоровыми добровольцами отмечались бóльшие значения длительности Р волны ($118,3 \pm 14$ мс против $86,5 \pm 15$ мс; $p < 0,05$) и интервала PQ (156 ± 18 мс против 140 ± 12 мс; $p < 0,05$; табл. 2). Увеличение длительности Р волны более 100 мс отмечено у 45% больных ФП (n=68) и только у 4% здоровых добровольцев

(n=1; p<0,001). Также обращало на себя внимание то, что нарушения АВ и внутрижелудочковой проводимости были зарегистрированы только у больных ФП и ни у кого из здоровых добровольцев (см. табл. 2).

Таблица 2. Электрокардиографические показатели больных

Показатель	Здоровые (n=25)	Больные ФП (n=150)	Идиопатическая ФП (n=100)	ФП в сочетании с ГБ (n=50)
P (мс)	86,5 ± 15	118,3 ± 14[^]	119 ± 14[^]	117 ± 14[^]
PQ (мс)	140 ± 12	156 ± 18[^]	159 ± 24[^]	152 ± 12[^]
QRS (мс)	94 ± 9	97,5 ± 9	96 ± 12	99 ± 5
Длительность волны Р более 100 мс	4% (n=1)	45%*** (n=68)	45%*** (n=45)	46%*** (n=23)
АВ блокада 1 ст.	0	2,7% (n=4)	2% (n=2)	4% (n=2)
Полная блокада правой ножки пуска Гиса	0	2% (n=3)	2% (n=2)	2% (n=1)
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	0	0,7% (n=1)	0	2% (n=1)

Примечания: АВ — атриовентрикулярная; ГБ — гипертоническая болезнь; ФП — фибрилляция предсердий; *** — p<0,001 по сравнению со здоровыми добровольцами по данным точного теста Фишера (Fisher's exact test); [^] — p<0,05 по сравнению со здоровыми добровольцами по данным однонаправленного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) с поправкой Тьюки для множественных сравнений (Tukey post-test)

По результатам ЭХОКГ увеличение ЛП отмечено у 55% больных идиопатической ФП (n=55) и 76% больных ФП в сочетании с ГБ (n=38). Среди здоровых добровольцев увеличение ЛП отмечалось лишь у одного, т.е. в 4% случаев. В сравнении со здоровыми добровольцами у больных ФП отмечались большие значения передне-заднего размера ЛП. При межгрупповом сравнении больных ФП между собой, у больных ГБ данный показатель был больше, чем у больных идиопатической ФП. Аналогичные закономерности были выявлены и в отношении объема ЛП. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, его диастолической дисфункции и повышения давления в лёгочной артерии отмечались только у больных ФП, преимущественно у больных ФП в сочетании с ГБ (табл. 3).

Таблица 3. Результаты эхокардиографического исследования

Показатель	Здоровые (n=25)	Больные ФП (n=150)	Идиопатич. ФП (n=100)	ФП в сочетании с ГБ (n=50)
Увеличение размеров ЛП	4% (n=1)	62%*** (n=93)	55%*** (n=55)	76%***[^] (n=38)
Передне-задний размер (см)	3,2 ± 0,3	3,8 ± 0,5^{\$\$}	3,7 ± 0,5^{\$\$}	3,9 ± 0,6^{\$\$#}
Объём ЛП (мл)	45 ± 9,5	58 ± 18^{\$\$}	56 ± 16^{\$\$}	61 ± 18^{\$\$}

[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
Гипертрофия миокарда ЛЖ	0	10,7%* (n=16)	3% (n=3)	26%***^^^ (n=13)
Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ (n/%)	0	43%*** (n=65)	37%*** (n=37)	56%***^ (n=28)
Признаки гипертензии лёгочной	0	4,6% (n=7)	2% (n=2)	10% (n=5)

Примечания: ГБ — гипертоническая болезнь; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ФП — фибрилляция предсердий * — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$ по сравнению со здоровыми добровольцами; ^ — $p < 0,05$; ^^ — $p < 0,001$ по сравнению с больными идиопатической ФП по данным точного теста Фишера (Fisher's exact test) ^{ss} — $p < 0,01$ по сравнению со здоровыми добровольцами; # — $p < 0,05$ по сравнению с больными идиопатической ФП по данным однонаправленного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) с поправкой Тьюки для множественных сравнений (Tukey post-test)

По данным 3-суточного мониторинга ЭКГ клинически значимая наджелудочковая эктопическая активность была зарегистрирована у 64% больных ФП (n=96) и ни у одного здорового добровольца ($p < 0,001$ по данным точного теста Фишера [Fisher's exact test]). Эта активность была представлена частой НЖЭ (27,3%; n=41), НЖЭ в сочетании с пробежками НЖТ (12% n=24), а также устойчивыми пароксизмами ФП (20,6%; n=31). У больных идиопатической ФП чаще отмечались пароксизмы ФП в сочетании с частой НЖЭ (21% против 2%; $p < 0,01$), а у больных ГБ — устойчивые пароксизмы ФП в отсутствие частой НЖЭ и/или пробежек НЖТ (12% против 2%; $p < 0,05$; табл. 4).

Таблица 4. Данные 3-суточного мониторинга ЭКГ

Показатель	Идиопатическая ФП (n=100)	ФП в сочетании с ГБ (n=50)
Регистрация частой НЖЭ (n/%)	31% (n=31)	20% (n=10)
Регистрация пробежек НЖТ	17% (n=17)	14% (n=7)
Устойчивые пароксизмы ФП (n/%)	23% (n=23)	16% (n=8)
Общая продолжительность ФП за 3 суток (мин.) Мед. [1-й квартиль; 3-й квартиль]	429 [162,5; 1723,5]	454 [10; 1010]
Регистрация устойчивых пароксизмов ФП в сочетании с частой НЖЭ и/или НЖТ	21% (n=21)	4%** (n=2)
Регистрация устойчивых пароксизмов ФП в отсутствие частой НЖЭ и/или НЖТ	2% (n=2)	12%* (n=6)

Примечания: ГБ — гипертоническая болезнь; НЖТ — наджелудочковая тахикардия; НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия; ФП — фибрилляция предсердий; ЧЖС — частота желудочковых сокращений * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по данным точного теста Фишера (Fisher's exact test)

По данным электрофизиологического исследования сердца у больных идиопатической ФП отмечалась меньшая продолжительность ЭРП миокарда правого

предсердия (219 ± 21 мс против 253 ± 44 мс; $p < 0,05$; табл. 5), а также более выраженная дисперсия (разница в величинах) ЭРП предсердий (табл. 5). Достоверных различий показателей функционирования синусового (ВВФСУ, КВВФСУ) и АВ узлов (ЭРП, «точка Венкебаха»), проведения по предсердиям (ВСАП, ВВП, ВМП) не отмечено.

Таблица 5. Электрофизиологические параметры сердца

Показатель	Идиопатическая ФП (n=100)	ФП в сочетании с ГБ (n=50)
ВВФСУ (мс)	1327 ± 341	1363 ± 202
Корригированное ВВФСУ (мс)	448 ± 198	407 ± 104
Время синоатриального проведения (мс)	189 ± 83	204 ± 65
Время внутрисердечного проведения (мс)	53 ± 18	55 ± 11
Время межпредсердного проведения (мс)	27 ± 8	32 ± 10
ЭРП правого предсердия (мс)	219 ± 21	253 ± 44 #
ЭРП левого предсердия (мс)	239 ± 38	233 ± 31
Дисперсия ЭРП между правым и левым предсердиями (мс) Медиана [1-й кв.; 3-й кв.]	40 [17,5; 55]	20 [10; 40]^
ЭРП АВ узла (мс)	293 ± 72	298 ± 72
«Точка Венкебаха» АВ узла (мс)	167 ± 28	163 ± 25
Индукция устойчивой реципрокной аритмии (n/%)	13% (n=13)	2%* (n=1)

Примечания: АВ — атриовентрикулярный; ВВФСУ — Время восстановления функции синусового узла; ГБ — гипертоническая болезнь; ФП — фибрилляция предсердий; ЭРП — эффективный рефрактерный период # — $p < 0,05$ по данным t-теста Стьюдента (Student's t-test) ^ — $p < 0,05$ по данным U-критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test) * — $p < 0,05$ по данным точного теста Фишера (Fisher's exact test)

У 13 больных идиопатической ФП (13%) были индуцированы устойчивые наджелудочковые реципрокные аритмии, спонтанное возникновение которых не регистрировалось ранее: предсердная тахикардия — у 6 больных, типичное трепетание предсердий — у 5 больных и пароксизмальная типичная атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия — у 2 больных. В группе больных ФП в сочетании с ГБ типичное трепетание предсердий было индуцировано только у 1 больного (2%; $p < 0,05$).

Определение аутоантител к M2-холинорецепторам. Аутоантитела класса G к любым аминокислотным последовательностям M2-ХР обнаружены у 32% больных ФП и лишь у 12% здоровых добровольцев ($p < 0,05$). Достоверных различий в частоте выявления аутоантител IgM между здоровыми добровольцами и больными ФП не отмечено. При сравнении двух групп пациентов с ФП между собой отмечено, что у больных идиопатической ФП в 2 раза чаще обнаруживается значимое повышение IgG к M2-ХР по сравнению с группой больных ФП в сочетании с ГБ (39% против 20%; $p < 0,05$). Отмечены статистически достоверные различия в частоте выявления аутоантител IgG к M2-ХР у здоровых и больных идиопатической ФП (12% против 39%;

$p < 0,01$), но не больных ФП в сочетании с ГБ (12% против 20%; $p > 0,05$). Достоверных различий в частоте выявления IgM к M2-XP между отдельными группами больных ФП и здоровыми добровольцами и между двумя группами больных ФП не отмечено (рис. 1).

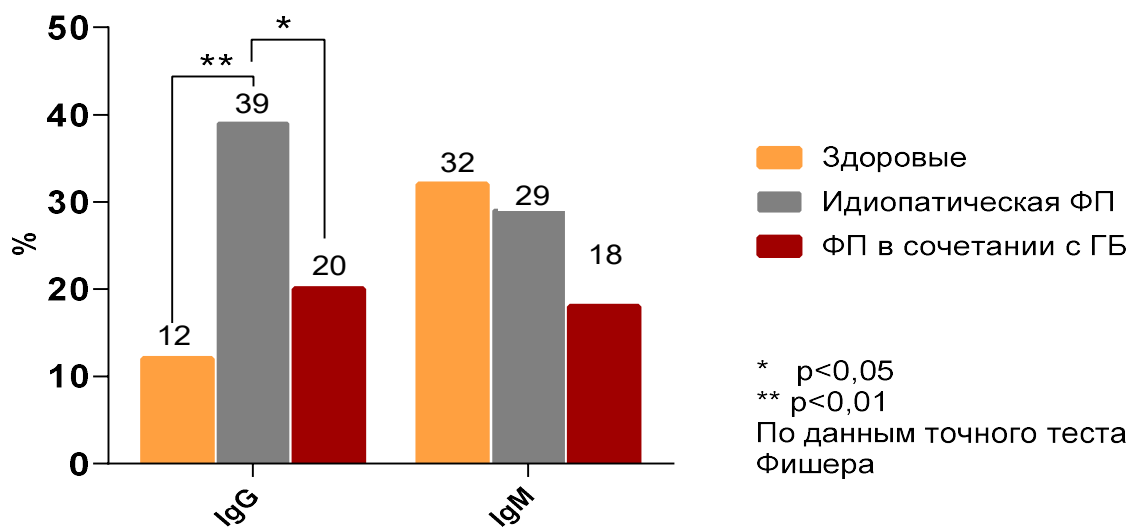


Рис. 1. Обнаружение аутоантител к любым антигенным детерминантам M2-XP

Отмечено, что у больных ФП IgG к каждой из антигенных детерминант M2-XP обнаруживаются чаще, чем у здоровых добровольцев. Различия оказались статистически достоверными в отношении IgG к аминокислотным последовательностям M1, M2, M4 и M1-M4. IgG к последовательностям M2 и M4 не обнаружены ни у одного здорового добровольца. У больных идиопатической ФП IgG к каждой аминокислотной последовательности обнаруживались чаще, чем у здоровых лиц, и эти различия были статистически достоверными во всех случаях, за исключением последовательности M3. Частота обнаружения аутоантител ко всем антигенным детерминантам у больных идиопатической ФП была выше, чем у больных ФП в сочетании с ГБ. Различия в частоте выявления IgG к аминокислотной последовательности M1 достигли статистической достоверности (34% против 10%; $p < 0,01$; рис. 2).

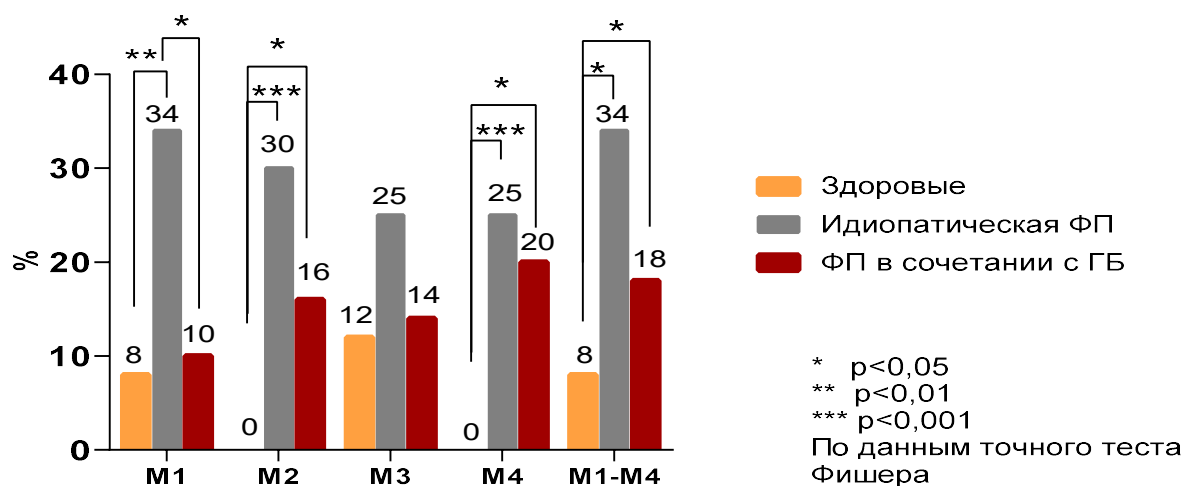


Рис. 2. Обнаружение аутоантител IgG к различным аминокислотным последовательностям M2-XP: антигенные детерминанты M2-XP указаны на стр. 10

При количественном анализе уровней аутоантител класса G к M2-XP у здоровых лиц и больных ФП были выявлены следующие закономерности. У здоровых лиц показатели уровня аутоантител к каждой из аминокислотных последовательностей группировались вокруг среднего значения и подчинялись математическим законам нормального распределения. Показатели уровней аутоантител к M2-XP у больных ФП имели непараметрическое распределение, при этом каждому из анализируемых параметров был характерен протяжённый разброс в сторону максимального значения, многократно превышающий значение медианы этого параметра (рис. 3). Показатели третьих квартилей и максимальные значения параметров были существенно выше у больных ФП, чем у здоровых добровольцев. Также следует отметить, что ни у кого из здоровых лиц не отмечалось значение уровня IgG к какой-либо аминокислотной последовательности M2-XP, превышающее 1,21. Поскольку в настоящее время определение аутоантител к M2-XP является экспериментальной методикой, эта информация может стать основой для определения нормальных значений уровня аутоантител класса G к M2-XP. Различия в количественных показателях уровней IgG к аминокислотным последовательностям M1, M4 и M1-M4 у здоровых лиц и больных ФП достигли статистической достоверности.

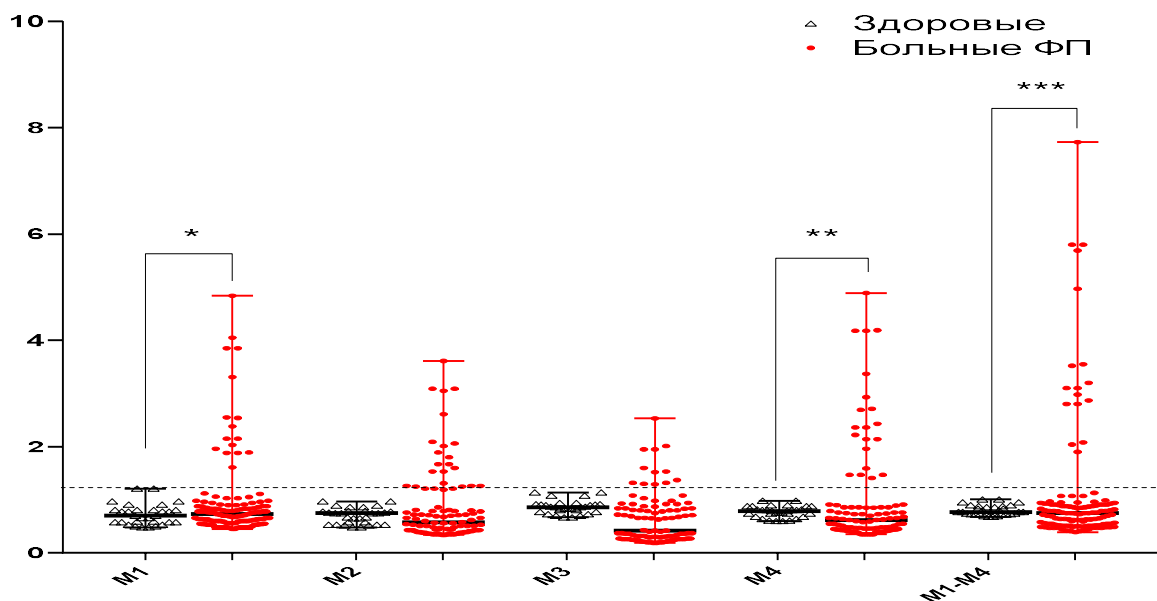


Рис. 3. Уровень IgG к различным аминокислотным последовательностям M2-XP у здоровых и больных ФП: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; * — $p < 0,001$ по данным теста Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis) с поправкой Дана для множественных сравнений (Dunn's post-test); антигенные детерминанты M2-XP указаны на стр. 10.**

При межгрупповом сравнении у больных идиопатической ФП отмечались более высокие значения уровней аутоантител IgG к M2-XP, чем у больных ФП в сочетании с ГБ. Различия оказались статистически достоверными в отношении аутоантител к аминокислотным последовательностям M1 и M1-M4 (рис. 4).

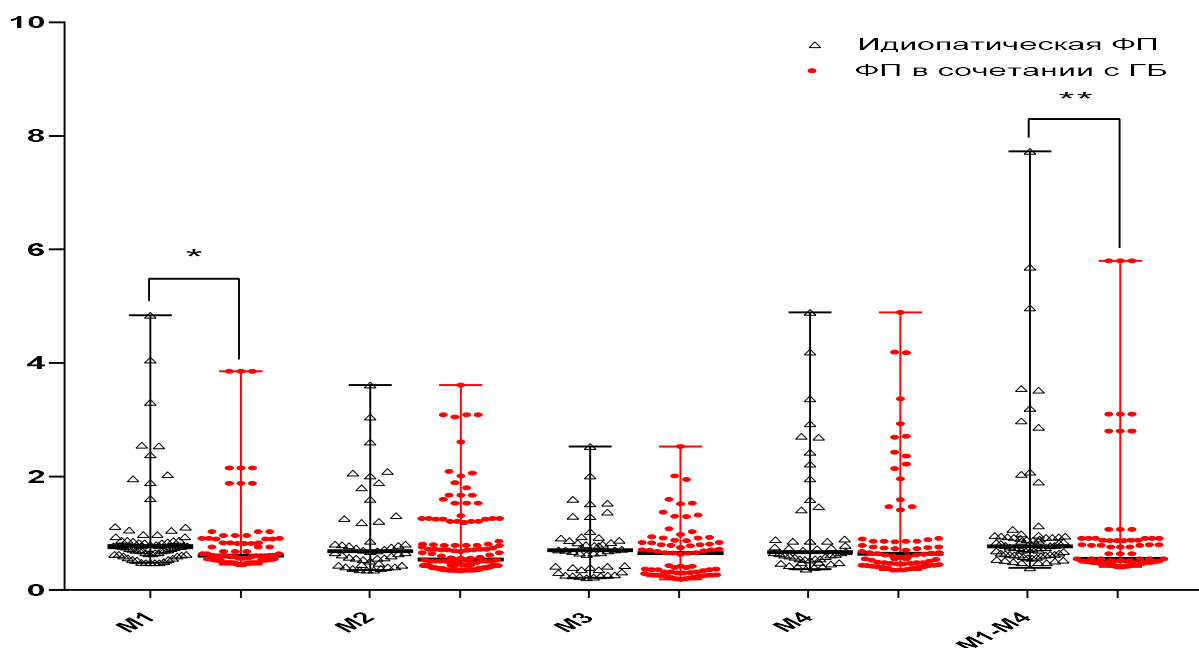


Рис. 4. Уровень IgG к различным аминокислотным последовательностям M2-XP у больных идиопатической ФП и ФП в сочетании с ГБ: примечания как на рис. 3

Для оценки возможного участия инфекционных агентов в потенцировании образования аутоантител к М2-ХР проведено определение антител к наиболее распространённым кардиотропным вирусам и бактериям. Ни у кого из здоровых добровольцев не отмечалось значимое (более, чем десятикратное) повышение антител IgG к вирусу Эпштейна-Барр. Среди больных ФП значимое повышение антител к этому вирусу отмечено у 16% ($p < 0,05$). Частота выявления антител IgG к вирусу Эпштейна-Барр в группе больных идиопатической ФП оказалась наибольшей и составила 19%, что позволяет предположить возможную роль этого вируса в развитии ФП, а также его вклад в механизмы образования аутоантител к М2-ХР.

При сопоставлении частоты выявления и уровней аутоантител к М2-ХР с клиническими проявлениями заболевания, результатами лабораторных и инструментальных методов исследования был проведён корреляционный анализ. Поскольку уровни аутоантител к М2-ХР имели преимущественно непараметрическое распределение, определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*Spearman's rank-order correlation coefficient; R*), оценивали достоверность корреляционной связи (p); критерием достоверности считали значения $p < 0,05$.

При оценке взаимосвязи уровней аутоантител к М2-ХР с электрофизиологическими параметрами сердца отмечена статистически достоверная положительная корреляция уровней аутоантител IgG ко всем аминокислотным последовательностям с длительностью ЭРП АВ узла (в отношении IgG к последовательности М1 — $R = -0,38$; $p = 0,01$; М2 — $R = -0,33$; $p = 0,04$; М3 — $R = -0,32$; $p = 0,04$; М4 — $R = -0,39$; $p = 0,01$; М1–М4 — $R = 0,37$; $p = 0,01$) и достоверная отрицательная корреляция с точкой Венкебаха АВ узла (в отношении IgG к последовательностям М1 — $R = 0,29$; $p = 0,03$; М4 — $R = 0,29$; $p = 0,04$ и М1–М4 — $R = 0,22$; $p = 0,04$).

В ряде экспериментальных исследований было отмечено, что антитела к М2-ХР способны связываться с активным центром рецепторов и вызывать электрофизиологические эффекты, подобные ацетилхолину. Обнаруженные корреляционные связи могут быть обусловлены холиномиметической активностью аутоантител к М2-ХР. Таким образом, изменения электрофизиологических параметров сердца, значимые для возникновения и поддержания ФП, могут быть связаны с действием аутоантител к М2-ХР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование показало существенные различия в клиническом течении аритмии и электрофизиологических параметрах сердца у больных ФП без признаков органического заболевания сердца по сравнению с ФП, развившейся на фоне ГБ. Менее продолжительные пароксизмы, чаще купирующиеся самостоятельно при наличии более выраженной наджелудочковой эктопической активности у больных идиопатической ФП указывают на более важную роль процессов электрического ремоделирования миокарда предсердий в инициации и поддержании аритмии у данной категории больных. Это подтверждается меньшими значениями ЭРП правого предсердия и более выраженной дисперсией ЭРП между предсердиями по данным ЭФИ у больных с ФП без признаков органического поражения сердца с сравнением с больными ГБ. Более частое обнаружение аутоантител к М2-ХР, которые по данным экспериментальных исследований могут способствовать процессам электрического ремоделирования, позволяет предполагать их роль в развитии аритмии у больных идиопатической ФП, что косвенно подтверждается корреляционными связями между уровнями IgG к М2-ХР и электрофизиологическими параметрами сердца. Достоверно более высокие уровни IgG к вирусу Эпштейна-Барр у больных ФП без признаков органического заболевания сердца могут свидетельствовать о роли данного вируса в образовании аутоантител к М2-ХР, что требует проведения дальнейших исследований, направленных на подтверждение этой гипотезы.

ВЫВОДЫ

1. У больных без признаков органического заболевания сердца пароксизмы ФП менее продолжительны и чаще купируются спонтанно. Принципиальной особенностью клинического течения ФП у больных ГБ 2-3ст. является тенденция к более быстрому прогрессированию, на что указывают сведения о более продолжительных и устойчивых эпизодах аритмии, для купирования которых чаще приходится прибегать к применению ААП или электрической кардиоверсии, при меньшей длительности анамнеза заболевания.
2. Больным ФП без органического заболевания сердца характерно более частое обнаружение пусковых факторов ФП (выраженной наджелудочковой эктопической активности), а также индукция не диагностированных ранее пароксизмальных

наджелудочковых реципрокных тахикардий в ходе электрофизиологических исследований (у 13% больных) по сравнению с больными ФП, возникшей на фоне ГБ 2-3 ст.

3. Результаты электрофизиологических исследований указывают на более выраженную электрическую неоднородность миокарда предсердий, значимую для возникновения и поддержания аритмии, у больных ФП без органического поражения сердца, что проявляется более низкими значениями ЭРП правого предсердия и более выраженной дисперсией рефрактерных периодов между правым и левым предсердиями по сравнению с больными ФП в сочетании с ГБ 2-3 ст.
4. Аутоантитела класса IgG к M2-XP обнаруживаются достоверно чаще у больных ФП (32%), чем у здоровых добровольцев (12%). Наибольшая частота выявления IgG к M2-XP у больных идиопатической ФП (39%) и отсутствие достоверных различий в частоте выявления аутоантител к M2-XP у больных ФП в сочетании с ГБ 2-3 ст. (20%) и здоровых добровольцев, может свидетельствовать об участии аутоиммунных механизмов в развитии ФП у больных без признаков органического заболевания сердца.
5. При количественной оценке у больных ФП отмечались статистически значимые более высокие значения уровней IgG к M2-XP, чем у здоровых добровольцев. При этом у больных ФП без признаков органического поражения сердца отмечены достоверно более высокие уровни IgG к аминокислотным последовательностям M1 и M1-M4, чем у больных ФП в сочетании с ГБ 2-3 ст.
6. У 19% больных без признаков органического поражения сердца было выявлено более чем десятикратное повышение IgG к вирусу Эпштейна-Барр, что позволяет предположить возможное участие этого вируса в развитии ФП, а также его вклад в механизмы образования аутоантител к M2-XP.
7. Результаты сопоставления клинического течения ФП, данных лабораторного и инструментального обследования больных ФП с частотой выявления и уровнями аутоантител к M2-XP указывают на то, что изменения электрофизиологических параметров миокарда предсердий, предрасполагающие к возникновению ФП, могут быть связаны с воздействием аутоантител к M2-XP.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным ФП, не имеющим признаков органического поражения сердца, необходимо обследование, нацеленное на выявление пусковых факторов ФП – частой наджелудочковой эктопической активности и не диагностированных ранее пароксизмальных суправентрикулярных реципрокных тахиаритмий.
2. Так как ключевой особенностью клинического течения ФП у больных в сочетании с ГБ 2-3ст. является более быстрое прогрессирование нарушений ритма сердца, эти пациенты требуют более пристального наблюдения с целью своевременного назначения противоаритмического лечения.
3. Больным ФП без признаков органического заболевания сердца целесообразно проводить определение уровня IgG к вирусу Эпштейна-Барр. В случае десятикратного и более повышения этого показателя рекомендуется рассмотреть возможность проведения более углубленного обследования, направленного на поиски скрытого воспалительного процесса.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Родионова Е.С.**, Миронова Н.А., Апарина О.П., Рогова М.М., Зыков К.А., Голицын С.П. Роль аутоиммунных реакций в развитии нарушений ритма и проводимости сердца. Терапевтический архив. 2012. Т. 84. № 4. С. 74-78.
2. Рогова М.М., Миронова Н.А., **Родионова Е.С.**, Малкина Т.А., Зыков К.А., Беспалова Ж.Д., Бибилашвили Р.Ш., Ефремов Е.Е., Голицын С.П. Титры антител к β 1-адренорецепторам и M2-холинорецепторам у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца без признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы и их возможное клиническое значение. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Т. 8. № 5. С. 647-654.
3. Ефремов Е.Е., Мамочкина Е.Н., Шарф Т.В., Палькеева М.Е., Азьмуко А.А., Беспалова Ж.Д., Сидорова М.В., Молокеедов А.С., Голицын С.П., Масенко В.П., Зыков К.А., Казначеева Е.И., Кузнецова Т.В., Рвачева А.В., Миронова Н.А., Малкина Т.А., Ткачев Г.А., Рогова М.М., **Родионова Е.С.** Синтетический антиген, обладающий способностью связывать аутоантитела к мускариновому M2-рецептору. Патент на изобретение RUS 2502743 03.08.2012.

4. Апарина О.П., Чихирева Л.Н., Миронова Н.А., **Миронова Е.С.**, Бакалов С.А. Роль изменений структуры и функции предсердий в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий. *Терапевтический архив*. 2014. Т. 86. № 1. С. 71-77.
5. **Миронова Е.С.**, Миронова Н.А., Шарф Т.В., Ефремов Е.Е., Азьмуко А.А., Молокоедов А.С., Зыков К.А., Голицын С.П. Аутоантитела к М2 холинорецепторам у больных пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, идиопатической и в сочетании с гипертонической болезнью. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019. № S2. С. 235.
6. **Миронова Е.С.**, Миронов Н.Ю., Миронова Н.А., Новиков П.С., Новиков И.А., Лайович Л.Ю., Майков Е.Б., Голицын С.П. Электрофизиологические параметры сердца и результаты противоаритмического лечения у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, идиопатической и в сочетании с гипертонической болезнью. *Кардиология*. 2019. Т. 59. № 8. С. 39-46.
7. Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., **Миронова Е.С.**, Шарф Т.В., Апарина О.П., Миронова Н.А., Стукалова О.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Новиков И.А., Майков Е.Б., Певзнер А.В., Голицын С.П. Новые достижения в диагностике и лечении фибрилляции предсердий: от экспериментальных исследований до повседневной клинической практики. *Терапевтический архив*. 2019. Т. 91. № 6. С. 11-18.
8. **Миронова Е.С.**, Миронова Н.А., Шарф Т.В., Ефремов Е.Е., Азьмуко А.А., Молокоедов А.С., Зыков К.А., Голицын С.П. Аутоантитела к М2-холинорецепторам как потенциальный фактор развития аритмии у больных пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Терапевтический архив*. 2019. Т. 91. № 9. С. 101–107.
9. **Mironova E.S.**, Mironova N.A., Mironov N.Yu., Layovich L.Yu., Golitsyn S.P., Zykov K.A., Sharf T.V., Efremov E.E., Azmuko A.A., Molokoedov A.V. Autoantibodies to Muscarinic M2 cholinergic receptors in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Eur heart J*. – 2019. - vol.40 (supl.1). – p.748.0636
10. **Mironova E.**, Layovich L., Mironova N., Sharf T., Mironov N., Zykov K., Golitsyn S. Antimuscarinic M2 Acetylcholinergic Receptor Autoantibodies in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation*. – 2019. – 140. – A14691.