

# Аутоантитела к M2-холинорецепторам как потенциальный фактор развития аритмии у больных пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

Е.С. Миронова, Н.А. Миронова, Т.В. Шарф, Е.Е. Ефремов, А.А. Азьмуко, А.С. Молокоедов, К.А. Зыков, С.П. Голицын

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Резюме

**Цель.** Определение аутоантител к M2-холинорецепторам (M2-XP) у больных пароксизмальной формой идиопатической фибрилляции предсердий (ФП), больных ФП в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), и оценка их возможной роли в развитии и поддержании аритмии.

**Материалы и методы.** В исследование включали больных идиопатической пароксизмальной формой ФП ( $n=100$ ) и больных ФП в сочетании с ГБ ( $n=84$ ) моложе 66 лет. Больным проводили общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, пробу с дозированной физической нагрузкой. Определение аутоантител иммуноглобулинов (Ig) M и IgG к различным аминокислотным последовательностям M2-XP проводили унифицированным непрямым иммуноферментным анализом. В качестве антигенных детерминант для выявления аутоантител выбраны следующие пептидные фрагменты внеклеточных петель молекулы M2-XP: M1 – аминокислотная последовательность YTVIGYWPLGVVCDL (83–98) 1-й внеклеточной петли; M2 – аминокислотная последовательность VRTVEDGECYIQFFSNAAVTFGTAI (168–192) 2-й внеклеточной петли; M3 – аминокислотная последовательность NTFCAPICPNTV (410–421) 3-й внеклеточной петли; M4 – короткая аминокислотная последовательность VEDGECYIQFFS (171–182) 2-й внеклеточной петли; M1+M4 – синтетическая химерная молекула, образованная аминокислотной последовательностью 1-й внеклеточной петли, связанной с короткой аминокислотной последовательностью 2-й внеклеточной петли посредством дисульфидной связи YTVIGYWPLGVVCDL + VEDGECYIQFFS (83–98 + 171–182).

**Результаты.** Аутоантитела к различным аминокислотным последовательностям M2-XP обнаружены у 45% больных идиопатической ФП и у 35% больных ФП в сочетании с ГБ. У пациентов с идиопатической ФП существенно чаще обнаруживалось значимое повышение IgG к M2-XP по сравнению с группой больных ФП в сочетании с ГБ (32% против 20%;  $p<0,05$ ). При этом чаще обнаруживались IgG к аминокислотным последовательностям M1 (44% против 28%;  $p<0,05$ ), M2 (44% против 32%;  $p<0,05$ ) и M1+M4 (35% против 23%;  $p<0,05$ ). По частоте выявления повышения IgM к совокупности антигенных детерминант M2-XP достоверных различий между сравниваемыми группами не отмечено. Однако при определении IgM к каждой детерминанте в отдельности установлено, что у больных идиопатической ФП чаще обнаруживали IgM к аминокислотной последовательности M3 (29% против 13%;  $p<0,01$ ). Следует отметить, что у пациентов с идиопатической ФП в четыре раза чаще отмечалось одновременное повышение IgM и IgG к M2-XP по сравнению с больными ГБ (15% против 4%;  $p<0,05$ ). При количественной оценке у больных идиопатической ФП отмечены более высокие значения IgG ко всем исследуемым антигенным детерминантам (статистически достоверные различия), при этом значения IgM к исследуемым антигенным детерминантам между группами сравнения не различались.

**Заключение.** Выявление аутоантител к M2-XP у больных пароксизмальной ФП может быть косвенным подтверждением участия аутоиммунных механизмов в возникновении этой формы нарушения ритма сердца.

*Ключевые слова:* фибрилляция предсердий, гипертоническая болезнь, аутоантитела, M2-холинорецепторы.

*Для цитирования:* Миронова Е.С., Миронова Н.А., Шарф Т.В. и др. Аутоантитела к M2-холинорецепторам как потенциальный фактор развития аритмии у больных пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (9): 101–107. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000280

## Autoantibodies to M2-cholinoreceptors as a potential development factor of arrhythmia in patients with paroxysmal atrial fibrillation

E.S. Mironova, N.A. Mironova, T.V. Sharf, E.E. Efremov, A.A. Azmuko, A.S. Molokoedov, K.A. Zykov, S.P. Golitsyn

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**Aim.** We aimed to assess autoantibodies to M2-cholinoreceptors (M2-CR) in patients with paroxysmal lone atrial fibrillation (AF) and in patients with AF and arterial hypertension (AH).

**Materials and methods.** 100 patients with lone AF and 84 patients with AF and AH were included. Patients underwent clinical blood and urinalysis, assessment of biochemistry blood panel, 12-lead ECG, 24-hour Holter monitoring, echocardiography and stress-testing (treadmill or stress-echocardiography). Assessment of IgM and IgG autoantibodies to M2-CR was performed by indirect immunoenzyme assay. The following peptide molecules were used as epitopes for detection of autoantibodies: M1 – amino acid sequence YTVIGYWPLGVVCDL (83–98) of the first extracellular loop of M2-CR; M2 – sequence VRTVEDGECYIQFFSNAAVTFGTAI (168–192) of the second extracellular loop of M2-CR; M3 – sequence NTFCAPICPNTV (410–421) of the third extracellular loop of M2-CR; M4 – short sequence VEDGECYIQFFS (171–182) of the second extracellular loop of M2-CR; M1+M4 – chimeric molecule formed by sequences of the first and the second extracellular loops of M2-CR connected by disulfide bound YTVIGYWPLGVVCDL + VEDGECYIQFFS (83–98 + 171–182).

**Results.** Autoantibodies to M2-CR were found in 45% patients with lone AF and in 35% patients with AF and AH. In patients with lone AF prevalence of increased IgG to M2-CR were greater than in patients with AF and AH (32% vs 20%;  $p<0.05$ ). Patients with lone AF had higher prevalence of increased IgG to M1 (44% vs 28%;  $p<0.05$ ), M2 (44% vs 32%;  $p<0.05$ ) and M1+M4 (35% vs 23%;  $p<0.05$ ) sequences. There were no differences in prevalence of increased IgM to M2-CR between the groups. Patients with lone AF had higher prevalence of concomitantly increased levels of IgM and IgG to M2-CR (15% vs 4%;  $p<0.05$ ). Quantitate analysis demonstrated significantly higher levels of IgG but not IgM to all amino acid sequences in patients with lone AF.

**Conclusion.** High prevalence of increased levels of autoantibodies to M2-CR in patients with paroxysmal AF may suppose an active role of autoimmune processes in arrhythmogenesis.

*Keywords: atrial fibrillation, arterial hypertension, autoantibodies, M2- cholinceptors.*

*For citation: Mironova E.S., Mironova N.A., Sharf T.V., et al. Autoantibodies to M2-cholinoreceptors as a potential development factor of arrhythmia in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Therapeutic Archive. 2019; 91 (9): 101–107. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000280*

ГБ – гипертоническая болезнь  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 M2-XP – мускариновый M2-холинорецептор  
 ФП – фибрилляция предсердий  
 ЧПЭС – чреспищеводная электрическая стимуляция сердца

ЭКГ – электрокардиограмма  
 ЭРП – эффективный рефрактерный период  
 ЭФИ – внутрисердечное электрофизиологическое исследование  
 Ig – иммуноглобулин

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной формой нарушений сердечного ритма у взрослых и встречается более чем в 1% случаев в общей популяции [1]. Чаще всего развитие ФП осложняет различные заболевания сердечно-сосудистой системы, но в ряде случаев эта аритмия возникает у относительно молодых пациентов (моложе 60 лет) без признаков структурного поражения сердца и других патологических состояний, способствующих возникновению ФП, включая тиреотоксикоз, артериальную гипертензию, электролитный дисбаланс. Такая форма мерцательной аритмии обозначается как «идиопатическая» (в англоязычной литературе *lone atrial fibrillation*). Ранее считалось, что около 30% случаев ФП являются «идиопатическими» [2], однако в последние десятилетия получены данные, подтверждающие патогенетическую роль целого ряда новых факторов, значимых для возникновения ФП, таких как ожирение, метаболический синдром, синдром обструктивного апноэ–гипопноэ сна, кардиотоксическое действие ряда лекарственных препаратов, хронические обструктивные заболевания легких, в связи с чем частота случаев «идиопатической» ФП снизилась до 10% [3]. Имеются основания ожидать выявления новых причин, обуславливающих возникновение ФП.

В настоящее время активно изучается возможная роль иммунопатологических процессов в возникновении и поддержании нарушений ритма сердца. Описаны как прямые (вследствие взаимодействия аутоантител с аутоантигенами), так и непрямые механизмы (например, повреждение кардиомиоцитов вследствие воспаления), посредством которых иммунопатологические процессы могут быть причиной возникновения нарушений ритма и проводимости сердца [4, 5]. В качестве «мишени» для действия аутоантител могут вы-

ступать белки, располагающиеся на поверхности плазматической мембраны различных клеток сердца. Мускариновые M2-холинорецепторы (M2-XP), представленные на поверхности кардиомиоцитов рабочего миокарда и клеток проводящей системы сердца, являются трансмембранными белками, имеющими в своей структуре 3 внеклеточные петли, которые потенциально могут выступать в качестве антигенных детерминант для аутоантител [6, 7].

В клинических исследованиях показано, что антитела к M2-XP встречаются в 23% случаев у пациентов с постоянной формой идиопатической ФП, в то время как у здоровых людей только в 8% случаев [8]. У пациентов с дилатационной кардиомиопатией ФП встречалась чаще среди тех, в сыворотке которых определялись антитела к M2-XP, чем у пациентов без этих антител. Причем, по данным многофакторного анализа, наличие антител к M2-XP являлось независимым фактором риска развития ФП у этих больных. У пациентов с болезнью Грейвса и ФП антитела к M2-XP встречались в 88% случаев, в то время как у пациентов с таким же диагнозом, но с синусовым ритмом – только в 19%. Таким образом, предполагается, что аутоиммунные механизмы, обусловленные взаимодействием аутоантител с M2-XP, могут играть значимую роль в возникновении и поддержании ФП [4].

**Целью** нашего исследования стало определение аутоантител к M2-XP у больных пароксизмальной формой идиопатической ФП и у больных ФП и гипертонической болезнью (ГБ), а также оценка возможной зависимости клинического течения ФП и показателей клинико-инструментального обследования указанных категорий больных от показателей антител к M2-XP.

## Материалы и методы

В исследование включали больных моложе 66 лет, страдающих пароксизмальной формой ФП, идиопатической и в сочетании с ГБ. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Прием антиаритмических лекарственных препаратов прекращали не менее чем за 5 периодов полувыведения до проведения предварительного обследования. Принимая во внимание кумуляцию амиодарона в жировой ткани и длительное сохранение его антиаритмической активности, дополнительным критерием невключения был систематический пероральный прием амиодарона, продолжающийся на момент скрининга, либо прекращенный позже чем за 1,5 мес перед включением в исследование.

### Сведения об авторах:

*Миронова Наталья Александровна* – к.м.н., с.н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-2374-3718

*Шарф Татьяна Васильевна* – н.с. лаб. иммунохимии института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1993-9264

*Ефремов Евгений Евгеньевич* – к.б.н., в.н.с. лаб. иммунохимии института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-7756-7027

*Азьмуко Андрей Андреевич* – к.х.н., в.н.с. лаб. синтеза пептидов института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-7723-5519

*Молокоедов Александр Сергеевич* – к.х.н., в.н.с. лаб. синтеза пептидов института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-8534-4405

*Зыков Кирилл Алексеевич* – д.м.н., проф., г.н.с. лаб. иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-3385-2632

*Голыцын Сергей Павлович* – д.м.н., проф., г.н.с. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-9913-9974-4219

### Контактная информация:

*Миронова Екатерина Сергеевна* – аспирант отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; e-mail: katramon@gmail.com; тел.: 8(495)414-66-19; ORCID: 0000-0002-1971-1895

В качестве критериев невключения приняты состояния, которые являются факторами, дополнительно способствующими возникновению ФП [ишемическая болезнь сердца (ИБС), пороки сердца, первичные заболевания миокарда и другая структурная патология сердца, сердечная недостаточность, гипо- и гипертиреоз, сахарный диабет, обструктивные заболевания легких, гипокалиемия] или состояния реактивности иммунной системы (аутоиммунные заболевания, активный онкологический процесс, острые инфекционные заболевания, хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, беременность и др.).

Проводилось анкетирование пациентов с оценкой клинических проявлений ФП, давности заболевания, продолжительности приступов, сведений о купирующей и предупреждающей эффективности антиаритмических препаратов, факторах, провоцирующих пароксизмы, наличие или отсутствие связи возникновения ФП с какими-либо острыми или хроническими инфекционными заболеваниями. Всем включенным в исследование больным проводился комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования, включавший общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с оценкой показателей variability ритма сердца, пробу с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест либо стресс-эхокардиографическое исследование). У всех пациентов, включенных в исследование, проводилась оценка электрофизиологических параметров сердца, которые определялись по результатам чреспищеводной электрической стимуляции сердца (ЧПЭС) либо внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ).

В качестве критериев исключения приняты признаки активного инфекционно-воспалительного процесса, гипер- и гипотиреоз, диагностированные нарушения углеводного обмена, повышение уровня креатинина, активности аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы в биохимическом анализе крови, некорректируемая гипокалиемия, признаки структурного заболевания сердца по данным эхокардиографического исследования и положительный результат пробы с дозированной физической нагрузкой. При отсутствии критериев исключения проводился анализ крови для определения аутоантител к М2-ХР.

На основании данных анализа литературы и математического прогнозирования в качестве антигенных детерминант для выявления аутоантител выбраны следующие пептидные фрагменты внеклеточных петель молекулы М2-ХР:

- М1 – аминокислотная последовательность YTVI-GYWPLGVVCDL (83–98) 1-й внеклеточной петли;
- М2 – аминокислотная последовательность VRTVEDGESYIQFFSNAAVTFGTAI (168–192) 2-й внеклеточной петли;
- М3 – аминокислотная последовательность NTFCARCPNPTV (410–421) 3-й внеклеточной петли;
- М4 – короткая аминокислотная последовательность VEDGESYIQFFS (171–182) 2-й внеклеточной петли;
- М1+М4 – синтетическая химерная молекула, образованная аминокислотной последовательностью 1-й внеклеточной петли, связанной с короткой аминокислотной последовательностью 2-й внеклеточной петли посредством дисульфидной связи YTVIGYWPLGVVCDL + VEDGESYIQFFS (83–98 + 171–182) [9].

Полипептиды получены в лаборатории синтеза пептидов Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Линейные полипептиды

получали с использованием твердофазного Fmoc-метода. Полипептиды синтезированы в ручном варианте по стандартным протоколам твердофазного синтеза и после необходимых постсинтетических процедур очищены до чистоты не менее 95% с использованием обращенно-фазовой высокоэффективной хроматографии.

Определение аутоантител проводили унифицированным непрямым иммуноферментным анализом. Синтезированные на первом этапе пептидные последовательности, моделирующие внеклеточную часть М2-ХР, сорбированы на твердую фазу – полистироловый планшет для иммуноферментного анализа. Аутоантитела после взаимодействия с антигеном на твердой фазе определяются с помощью моноклональных антител к иммуноглобулинам (Ig) класса IgG и IgM человека, ковалентно меченных ферментом – пероксидазой из хрена. Ферментативная активность, определяемая в колориметрической реакции пероксидазы с хромогеном, прямо пропорциональна концентрации определяемых антител. Уровень аутоантител рассчитывали как отношение оптической плотности A450 иммуноферментной реакции исследуемого образца к оптической плотности стандарта. Диагностически значимым принят уровень аутоантител более либо равный 1,0 [7].

Статистический анализ данных выполняли при помощи программ Microsoft Excel 2007 и Statsoft STATISTICA v.7.1. Количественные переменные оценивали на нормальность распределения критерием Колмогорова–Смирнова. Для оценки значимости различий между величинами с нормальным распределением использовали критерий Стьюдента, а для оценки различий между величинами с ненормальным распределением и порядковых значений – U-критерий Манна–Уитни. Для качественных показателей применены метод  $\chi^2$  либо (если в одной из групп сравнения количество было равно 0) точный тест Фишера. Различия считали статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты

**Клиническая характеристика больных.** В исследование вошли 100 больных идиопатической пароксизмальной формой ФП и 84 больных пароксизмальной ФП в сочетании с ГБ. Пациенты с идиопатической ФП были моложе, имели меньший индекс массы тела. Эти больные чаще отмечали связь возникновения аритмии с перенесенным инфекционным заболеванием. Несмотря на то, что длительность анамнеза заболевания и частота рецидивирования ФП в сравниваемых группах достоверно не различались, больные ГБ характеризовались более длительными пароксизмами ФП, для купирования которых чаще требовалось использование антиаритмических препаратов или электрической кардиоверсии. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

**Данные инструментальных исследований.** При анализе электрокардиографических показателей (длительность P волны, интервалов PQ и QRS) и результатов суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (регистрация клинически значимых нарушений ритма сердца) существенных различий между группами не выявлено. При проведении эхокардиографического исследования у больных ГБ выявлялись большие значения размера левого предсердия, существенно чаще отмечалась диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка (табл. 2).

По результатам ЧПЭС и ЭФИ у больных идиопатической ФП отмечалась меньшая продолжительность эффективного рефрактерного периода (ЭРП) миокарда правого предсердия, а также более выраженная дисперсия (разница

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	Идиопатическая ФП (n=100)	ФП в сочетании с ГБ (n=84)	P
Мужчины, n (%)	70 (70)	50 (60)	0,67 <sup>s</sup>
Женщины, n (%)	30 (30)	34 (40)	0,67 <sup>s</sup>
Возраст, лет	46,7±12,4	54,3±8	<b>0,001*</b>
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27±2,6	30±2,5	<b>0,02*</b>
Длительность анамнеза ФП, мес	48 (12; 84)	36 (15; 72)	0,33 <sup>^</sup>
Максимальная продолжительность пароксизма, ч	4 (1; 24)	15 (10; 24)	<b>0,0006</b>
Связь возникновения ФП с перенесенной инфекцией, n (%)	30 (30)	8 (9,5)	<b>0,006<sup>s</sup></b>
<b>Купирование пароксизмов, n (%):</b>			
Самостоятельно	85 (85)	54 (64,3)	<b>0,001<sup>s</sup></b>
Применение антиаритмических препаратов	8 (8)	22 (26,2)	<b>0,002<sup>s</sup></b>
Электрическая кардиоверсия	7 (7)	8 (9,5)	0,5 <sup>s</sup>
<b>Частота рецидивирования пароксизмов, n (%):</b>			
Ежегодно и реже	19 (19)	14 (16,7)	0,53 <sup>^</sup>
Каждые 6 мес	2 (2)	2 (2,4)	0,53 <sup>^</sup>
Каждые 3 мес	2 (2)	8 (9,5)	0,53 <sup>^</sup>
Ежемесячно	12 (12)	16 (19)	0,53 <sup>^</sup>
Еженедельно	15 (15)	12 (14,3)	0,53 <sup>^</sup>
До 2 раз/нед	14 (14)	18 (21,4)	0,53 <sup>^</sup>
Ежедневно	29 (29)	14 (16,7)	0,53 <sup>^</sup>

*Примечание.* Здесь и табл. 2: количественные данные с нормальным распределением представлены как среднее значение±стандартное отклонение; количественные данные с ненормальным распределением представлены как медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль).

\*По данным *t*-теста Стьюдента; <sup>^</sup> по данным *U*-критерия Манна–Уитни; <sup>s</sup> по данным критерия  $\chi^2$ .

в величинах) ЭРП правого и левого предсердий. Достоверных различий между группами в показателях, характеризующих функциональное состояние синусового узла (время восстановления функции) и атриовентрикулярного узла (ЭРП АВ-узла) не отмечено. Не выявлено и различий в параметрах, характеризующих проведение электрических импульсов по предсердиям (см. табл. 2).

Важно подчеркнуть, что при выполнении чреспищеводной стимуляции сердца или ЭФИ среди пациентов с идиопатической ФП значительно чаще индуцировались не диагностированные ранее суправентрикулярные реципрокные тахикардии, являющиеся одним из потенциальных пусковых факторов ФП. Частота индукции устойчивых и неустойчивых пароксизмов ФП в ответ на стимуляцию предсердий в обеих группах не различалась (см. табл. 2).

**Определение аутоантител к М2-ХР.** Аутоантитела к различным аминокислотным последовательностям М2-ХР обнаружены у 45% больных идиопатической ФП и у 35% больных ФП в сочетании с ГБ (табл. 3). У пациентов с идиопатической ФП существенно чаще обнаруживалось значимое повышение IgG к М2-ХР по сравнению с группой больных ФП в сочетании с ГБ (32% против 20%;  $p<0,05$ ). При этом чаще обнаруживались IgG к аминокислотным последовательностям М1 (44% против 28%;  $p<0,05$ ), М2 (44% против 32%;  $p<0,05$ ) и М1 + М4 (35% против 23%;  $p<0,05$ ).

По частоте выявления повышения уровня IgM к совокупности антигенных детерминант М2-ХР достоверных различий между сравниваемыми группами не отмечено. Однако при определении IgM к каждой детерминанте в отдельности установлено, что у больных идиопатической ФП чаще обнаруживали IgM к аминокислотной последовательности М3 (29% против 13%;  $p<0,01$ ). Также следует отметить, что у пациентов с идиопатической ФП в четыре раза

чаще отмечалось одновременное повышение IgM и IgG к М2-ХР по сравнению с больными ГБ (15% против 4%;  $p<0,05$ ; см. табл. 3).

При количественной оценке у больных идиопатической ФП отмечены более высокие значения IgG ко всем исследуемым антигенным детерминантам (статистически достоверные различия), при этом значения IgM к исследуемым антигенным детерминантам между группами сравнения не различались (табл. 4).

## Обсуждение

Таким образом, аутоантитела к различным аминокислотным последовательностям М2-ХР обнаружены у 45% больных идиопатической ФП и у 35% больных ФП в сочетании с ГБ, в то время как у здоровых людей частота обнаружения этих аутоантител не превышает 10% [4].

Выявление аутоантител к М2-ХР может быть косвенным подтверждением участия аутоиммунных механизмов в возникновении ФП. В настоящее время механизм аутоиммунного ответа по-прежнему не изучен. В физиологических условиях собственные аутоантигены защищены от действия иммунной системы. Однако при патологических процессах, например при воспалительном, ишемическом или токсическом поражении, происходит нарушение целостности клеточной структуры тканей сердца, что приводит к срыву иммунологической аутоадаптивности – собственные антигены становятся «доступными» для макрофагов и антигенпредставляющих клеток, которые запускают иммунный ответ [10].

Еще одним возможным механизмом образования аутоантител к М2-ХР является так называемая антигенная мимикрия. Структура белков некоторых микробов имеет сход-

ства с белками кардиомиоцитов, и образующиеся в ходе инфекционного процесса антитела взаимодействуют как с микробными антигенами, так и с аутоантигенами [11]. Отсутствие ИБС и признаков структурного заболевания сердца у включенных в исследование больных, а также возникновение аритмии вскоре после перенесенного инфекционного заболевания у ряда больных идиопатической ФП в некоторой степени повышает вероятность того, что образование аутоантител к M2-XP у них обусловлено антигенной мимикрией.

Патогенетический механизм, посредством которого аутоантитела к M2-XP способствуют развитию ФП, в настоящее время до конца не изучен. Аутоантитела являются частичными агонистами M2-XP, и их взаимодействие с активным центром рецепторов приводит к активации последних [12]. Кроме того, аутоантитела к M2-XP проявляют свойства аллостерических активаторов, поскольку их взаимодействие с регуляторными центрами M2-XP повышает чувствительность рецепторов к ацетилхолину. В отличие от других агонистов активация M2-XP вследствие взаимодействия с аутоантителами сохраняется в течение длительного времени и не сменяется быстро развивающейся десенситизацией и компенсаторным снижением числа этих рецепторов. Активация M2-XP в свою очередь инактивирует фермент аденилатциклазу и включает каскад систем вторичной передачи сигнала с участием циклического гуанозинмонофосфата и оксида азота [13]. Следствиями сложных взаимодействий являются снижение силы кальциевого тока  $I_{Ca,L}$  и усиление ацетилхолин-чувствительного тока ионов калия  $I_{K,ACh}$ . Данные изменения приводят к замедлению медленной спонтанной диастолической деполяризации в клетках синусового узла, укорочению длительности потенциала действия и уменьшению продолжительности рефрактерных пе-

риодов предсердного миокарда [14]. Замедление частоты генерации электрических импульсов основным водителем ритма (синусовым узлом) способствует повышению наджелудочковой эктопической активности, являющейся пусковым фактором ФП, а изменение электрофизиологических свойств миокарда предсердий в виде укорочения трансмембранного потенциала действия и уменьшения периода рефрактерности повышает его электрическую неоднородность и создает дополнительные условия для возникновения и поддержания ФП [15, 16].

Обращают на себя внимание различия в клинических проявлениях заболевания у включенных в исследование больных. При отсутствии различий в длительности анамнеза заболевания и частоте рецидивирования ФП больные ГБ характеризовались более длительными и более устойчивыми пароксизмами ФП, для купирования которых чаще требовалось использование антиаритмических препаратов или электрической кардиоверсии. ГБ является заболеванием, приводящим к гипертрофии кардиомиоцитов, увеличению объема предсердий и образованию множественных интрамуральных очагов фиброза в миокарде предсердий. Неоднородность структуры миокарда предсердий создает множество зон, в которых может происходить циркуляция импульса по механизму *reentry*, что является дополнительным фактором, способствующим как возникновению ФП в ответ на пусковые механизмы, так и устойчивому самоподдержанию аритмии в измененном миокарде предсердий [17, 18].

В нашем исследовании у больных идиопатической ФП отмечались меньшие значения переднезаднего размера и объема левого предсердия по сравнению с больными ГБ. Иницирование и поддержание ФП у этих пациентов может быть обусловлено не столько структурными изменениями миокарда предсердий, сколько другими патогенетическими

Таблица 2. Данные инструментальных исследований

Показатель	Идиопатическая ФП (n=100)	ФП в сочетании с ГБ (n=84)	P
<b>Показатели ЭКГ, мс</b>			
P	119±14	117±14	0,13*
PQ	159±24	152±12	0,47*
QRS	96±12	99±5	0,07*
<b>Данные Холтеровского мониторинга ЭКГ, n (%)</b>			
Частая наджелудочковая экстрасистолия	31 (31)	20 (23,8)	0,27 <sup>§</sup>
Пробежки наджелудочковой тахикардии или неустойчивые пароксизмы ФП	17 (17)	14 (16,7)	0,95 <sup>§</sup>
Устойчивые пароксизмы ФП	23 (23)	12 (14)	0,13 <sup>§</sup>
<b>Показатели эхокардиографии</b>			
Переднезадний размер ЛП, см	3,7±0,5	3,9±0,6	<b>0,02*</b>
Объем ЛП, мл	56±16	61±18	0,07*
Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка, n (%)	37 (37)	56 (66,7)	<b>0,0001<sup>§</sup></b>
<b>Результаты электрофизиологического исследования, мс</b>			
Время восстановления функции синусового узла	1327±341	1363±202	0,48*
ЭРП ПП	219±21	253±44	<b>0,01*</b>
ЭРП ЛП	239±38	233±31	0,7*
Дисперсия ЭРП между ПП и ЛП	40 (10; 50)	20 (10; 22,5)	<b>0,02<sup>^</sup></b>
ЭРП АВ-узла, мс	293±72	298±72	0,7*
Индукция ФП, n (%)	4 (4)	4 (4,8)	0,8 <sup>§</sup>
Индукция устойчивой реципрокной наджелудочковой тахикардии, n (%)	9 (9)	1 (1,2)	<b>0,02<sup>§</sup></b>

Примечание. АВ – атриовентрикулярный; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие.

Таблица 3. Результаты обнаружения аутоантител к М2-ХР

Группа сравнения	IgG						IgM						IgM и IgG	Любые антитела
	Любые IgG	M1	M2	M3	M4	M1+M4	Любые IgM	M1	M2	M3	M4	M1+M4		
<b>Идиопатическая ФП</b>														
<i>n</i>	32	44	44	25	27	35	29	23	21	29	23	28	15	45
%	32	44	44	25	27	35	29	23	21	29	23	28	15%	45
<b>ФП в сочетании с ГБ</b>														
<i>n</i>	17	24	27	17	17	19	18	21	18	11	25	17	3	29
%	20	28	32	20	20	23	21	25	21	13	29	20	4	35
<i>p</i>	<b>0,03</b>	<b>0,015</b>	<b>0,049</b>	0,22	0,18	<b>0,033</b>	0,12	0,38	0,47	<b>0,005</b>	0,15	0,11	<b>0,046</b>	0,07

Примечание. *p* — по данным критерия  $\chi^2$ .

Таблица 4. Титры аутоантител к М2-ХР у больных идиопатической ФП и ФП в сочетании с ГБ

Группа сравнения	IgG					IgM					
	M1	M2	M3	M4	M1 + M4	M1	M2	M3	M4	M1 + M4	
<b>Идиопатическая ФП</b>											
Минимум	0,45	0,39	0,19	0,35	0,41	0,28	0,26	0,30	0,26	0,25	
1-й квартиль	0,55	0,50	0,26	0,42	0,49	0,50	0,48	0,44	0,48	0,48	
Медиана	0,58	0,53	0,32	0,47	0,55	0,67	0,68	0,61	0,66	0,64	
3-й квартиль	0,93	1,07	0,81	0,85	0,88	0,92	0,86	0,82	0,94	0,84	
Максимум	14,00	3,57	1,95	4,18	5,80	3,55	1,34	2,35	1,78	2,54	
<b>ФП в сочетании с ГБ</b>											
Минимум	0,42	0,41	0,22	0,37	0,39	0,34	0,34	0,29	0,34	0,32	
1-й квартиль	0,62	0,59	0,37	0,54	0,63	0,46	0,50	0,53	0,55	0,49	
Медиана	0,82	0,81	0,71	0,67	0,77	0,67	0,70	0,70	0,72	0,65	
3-й квартиль	1,51	1,51	0,91	1,28	0,95	0,89	0,88	0,92	0,88	0,93	
Максимум	8,00	4,22	2,53	4,89	7,73	4,89	3,11	2,67	2,79	3,44	
<i>p</i>	<b>0,009</b>	<b>0,011</b>	<b>0,004</b>	<b>0,004</b>	<b>0,002</b>	0,980	0,450	0,620	0,070	0,700	

Примечание. *p* — по данным U-критерия Манна–Уитни.

факторами [19]. При сравнении электрофизиологических параметров пациентов двух групп у больных идиопатической ФП отмечена достоверно меньшая длительность ЭРП правого предсердия и достоверно большая разница в длительности ЭРП, измеренных в правом и левом предсердии, по сравнению с больными ГБ. Более выраженные различия в длительности рефрактерных периодов разных отделов миокарда предсердий, характерные для больных идиопатической ФП, формируют одно из ключевых условий появления функциональных петель *reentry*, приводящих к возникновению ФП [20].

Результаты как экспериментальных, так и клинических исследований убедительно показали, что ФП, особенно длительно существующая, сама по себе приводит к обратимому изменению электрофизиологических параметров предсердного миокарда, способствующему рецидивированию и повышению устойчивости течения этой аритмии [21, 22]. Этот феномен получил название «электрическое ремоделирование», а ключевым его компонентом является неравномерное укорочение длительностей рефрактерных периодов в различных отделах миокарда предсердий. В дальнейшем у многих больных ФП развивается необратимое «структурное ремоделирование» – увеличение размеров левого предсердия с формированием множественных очагов фиброза [23, 24].

## Заключение

При отсутствии структурных изменений миокарда предсердий его электрическое ремоделирование может быть полностью обратимым состоянием. Результаты нашего исследования позволяют предполагать участие аутоантител к М2-ХР в развитии электрического ремоделирования предсердного миокарда у больных пароксизмальной ФП, что в наибольшей степени проявилось у больных с идиопатической ФП в виде укорочения ЭРП правого предсердия и дисперсии величин ЭРП правого и левого предсердия. Если это действительно так, то возможно и другое предположение. А именно есть основания полагать, что разработка новых методов лечения, основанных на предупреждении образования аутоантител к М2-ХР или нарушении связывания аутоантител с М2-ХР, может иметь перспективы клинического применения с целью предупреждения рецидивов ФП и замедления или даже блокирования процессов прогрессирования заболевания. Однако стоит заметить, что для более достоверного подтверждения этого предположения необходимо проведение дальнейших исследований по сравнению уровней антител к М2-ХР у пациентов с ФП и без нее.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 January. [Epub ahead of print.] doi:10.1161/CIR.0000000000000659
- Kozłowski D, Budrejko S, Lip GYH, et al. Lone atrial fibrillation: what do we know? *Heart*. 2010;96(7):498-503. doi:10.1136/hrt.2009.176321
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. January 2019. doi:10.1016/j.jacc. 2019.01.011
- 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;84(4):74-8 [Rodionova ES, Mironova NA, Aparina OP, Rogova MM, Zykov KA, Golitsyn SP. Role of autoimmune reactions in development of cardiac arrhythmia and conduction disturbances. *Therapeutic Archive*. 2012;84(4):74-8 (In Russ.)].
- Костюкевич М.В., Зыков К.А., Миронова Н.А., Агапова О.Ю., Шевелев А.Я., Ефремов Е.Е., Власик Т.Н., Голицын С.П. Роль аутоантител к  $\beta 1$ -адренорецептору при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиология*. 2016;56(12):82-92 [Kostyukevich MV, Zykov KA, Mironova NA, Agapova OYu, Shevelev AY, Efremov EE, Vlasik TN, Golitsyn SP. Role of autoantibodies against  $\beta 1$ -Adrenergic receptor in cardiovascular disease. *Kardiologiya*. 2016;56(12):82-92 (In Russ.)]. doi:10.18565/cardio.2016.12.82-91
- Shivnaraine RV, Fernandes DD, Ji H, et al. Single-Molecule Analysis of the Supramolecular Organization of the M2 Muscarinic Receptor and the  $G\alpha_{i1}$  Protein. *J Am Chem Soc*. 2016;138(36):11583-98. doi:10.1021/jacs.6b04032
- 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  $\beta 1$ -адренорецепторам и M2-холинорецепторам у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца клиническое значение. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(5):647-54 [Rogova MM, Mironova NA, Rodionova ES, Malkina TA, Zykov KA, Bepalova ZhD, Bibilashvili RSh, Efremov EE, Golitsyn SP. Titers of antibodies to  $\beta 1$ -adrenoceptor and M2 cholinergic receptors in patients with ventricular arrhythmias without an organic cardiovascular disease and their possible clinical significance. *Rational Pharmacother Card*. 2012;8(5):647-54 (In Russ.)].
- Nussinovitch U, Shoenfeld Y. The Diagnostic and clinical significance of anti-muscarinic receptor autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(3):298-308. doi:10.1007/s12016-010-8235-x
- Палькеева М.Е., Сидорова М.В., Молокоедов А.С., Азмукко А.А., Беспалова Ж.Д., Шарф Т.В., Мамочкина Е.Н., Ефремов Е.Е., Рогова М.М., Миронова Н.А., Зыков К.А., Голицын С.П. Синтетический конформационный антиген, моделирующий внеклеточную часть мускаринового M2-рецептора, и его взаимодействие с сыворотками крови пациентов с идиопатическими аритмиями. *Биоорганическая химия*. 2013;39(3):285-92 [Palkeeva ME, Sidorova MV, Molokoedov AS, Azmuko AA, Bepalova ZhD, Sharf TV, Mamochkina EN, Efremov EE, Rogova MM, Mironova NA, Zykov KA, Golitsyn SP. Synthetic conformational antigen which simulates the extracellular part of the M2-muscarinic receptor: interaction with blood sera of patients suffering from idiopathic arrhythmias. *Russ J Bioorg Chem*. 2013;39(3):285-92 (In Russ.)]. doi:10.7868/S013234231303010X
- Saforio ALP, Mahon NJ, Tona F, McKenna WJ. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):411-17.
- Миронова Н.А., Беляева М.М., Костюкевич М.В., Голицын С.П. Аутоиммунное воспаление как вероятный фактор развития нарушений ритма и проводимости сердца. *Неотложная кардиология*. 2016;3:51-9 [Mironova NA, Belyaeva MM, Kostyukevich MM, Golitsyn SP. Autoimmune-mediated inflammation as likely factor of pathogenesis of cardiac arrhythmias and conduction disturbances. *Russ J Acute Cardiol*. 2016;3:51-9 (In Russ.)].
- Stavrakis S, Yu X, Patterson E, et al. Activating Autoantibodies to the Beta-1 Adrenergic and M2 Muscarinic Receptors Facilitate Atrial Fibrillation in Patients With Graves' Hyperthyroidism. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(14):1309-16. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.015
- Kostenis E, Conklin BR, Wess J. Molecular Basis of Receptor/G Protein Coupling Selectivity Studied by Coexpression of Wild Type and Mutant m2 Muscarinic Receptors with Mutant  $G\alpha_q$  Subunits. *Biochemistry*. 1997;36(6):1487-95. doi:10.1021/bi962554d
- Миронов Н.Ю., Голицын С.П. Калиевые каналы клеток проводящей системы сердца и рабочего миокарда: структурно-функциональные особенности, патофизиологическое и клиническое значение. *Кардиология*. 2013;53(11):66-73 [Mironov NYu, Golitsyn SP. Cardiac potassium channels: Molecular structure, physiology, pathophysiology and therapeutic implications. *Kardiologiya*. 2013;53(11):66-73 (In Russ.)].
- Новиков И.А., Миронов Н.Ю., Майков Е.Б., Коваленко А.С. Возможности баллонной криоабляции в лечении больных с фибрилляцией предсердий. *Кардиологический вестник*. 2018;13(3):10-5 [Novikov IA, Mironov NYu, Maykov EB, Kovalenko AS. Advances of balloon cryoablation for treatment of atrial fibrillation. *Cardio Bulletin*. 2018;13(3):10-5 (In Russ.)]. doi:10.17116/Cardiobulletin20181303110
- Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, Glukhov AV, Yushmanova AV, Rosenshtraukh LV. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):483-90. doi:10.1016/j.jacc.2003.09.030
- Clementy N, Piver E, Bisson A, et al. Galectin-3 in Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):976. doi:10.3390/ijms19040976
- Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group "Hypertension Arrhythmias and Thrombosis" of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2012;30(2):239-52. doi:10.1097/HJH.0b013e32834f03bf
- Lubbers ER, Price MV, Mohler PJ. Arrhythmogenic Substrates for Atrial Fibrillation in Obesity. *Front Physiol*. 2018;9:1482. doi:10.3389/fphys. 2018.01482
- Новиков П.С., Певзнер А.В., Шлевков Н.Б., Майков Е.Б., Миронов Н.Ю., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Сравнительные результаты внутрисердечного электрофизиологического исследования у больных с типичным трепетанием и фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2017;7(147):125-31 [Novikov PS, Pevzner AV, Shlevkov NB, Maykov EB, Mironov NYu, Sokolov SF, Golitsyn SP. Comparison results of the intracardiac electrophysiological study in patients with typical atrial flutter and fibrillation. *Russ J Cardiol*. 2017;7(147):125-31 (In Russ.)]. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-125-131
- Allessie MA. Atrial electrophysiologic remodeling: another vicious circle? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9(12):1378-93.
- Nattel S, Allessie M, Haissaguerre M. Spotlight on atrial fibrillation—the "complete arrhythmia". *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):197-203.
- Jalife J. Mechanisms of persistent atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(1):20-7. doi:10.1097/HCO.0000000000000027
- Миронов Н.Ю., Владзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):664-9 [Mironov NYu, Vladzyanovskiy VV, Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, Rosenstraukh LV, Chazov EI. Safety and effectiveness of electrical and pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation. Part I: Study rationale, design and assessment of effectiveness. *Rational Pharmacother Card*. 2018;14(5):664-9 (In Russ.)]. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669

Поступила 25.02.2019