Hadeed K. Comparison of two- and three-dimensional thoracic echocardiography for measurement of aortic anulys diameter in children. Arch. Cardiovasc. Dis. 2013; 106: 492–500.

17. *Katz M, Konen E.* Spiral CT and 3D image reconstruction of vascular rings and associated tracheobronchial anomalies. J. Comput. Assist. Tomogr. 1995; 19: 564–568.

18. B*urrows PE, MacDonald CE.* Magnetic resonance imaging of the pediatric thoracic aorta. Semin. Ultrasound CTMR. 1993; 14: 129–144.

19. *Parolini F, Armellini A, Boroni G, Bagolan P, Alberti D.* The management of newborns with esophageal atresia and right aortic arch: A systematic review or still unsolved problem. J. Pediatr. Surg. 2016; 51: 304–309.

20. *Harrison MR, Hanson BA, Mahour GH, Takahashi M.* The significance of right aortic arch in repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. Pediatr. Surg. 1977; 12: 861–869.

21. *Wong KK, Tam PK.* Thoracoscopic repair of esophageal atresia through the right chest in neonates with right-sided aortic arch. J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. 2010; 20 (4): 403–404.

22. *Bakker DA, Berger RM, Witsenburg M, Bogers AJ.* Vascular rings: a rare cause of common respiratory symptoms. Acta Paediatr. 1999; 88: 947–952.

23. *Millar A, Rostom A, Rasuli P, Saloojee N.* Upper gastrointestinal bleeding secondary to an aberrant right subclavian artery-esophageal fistula: a case report and review of the literature. Can. J. Gastroenterol. 2007; 21: 389–392.

24. *Situma M, Kubiak R, Numanoglu A, Wood R, Brooks A, Millar AJ.* Near-fatal bleeding from an aberrant subclavian artery following colonic interposition for oesophageal atresia. Pediatr. Surg. Int. 2011; 27: 1131–1133.

25. *van Son JA, Julsrud PR, Hagler DJ, Sim EK, Pairolero PC, Puga FJ, et al.* Surgical treatment of vascular rings: the Mayo Clinic experience. Mayo Clin. Proc. 1993; 68: 1056–1063.

26. *Bonnard A, Auber F, Fourcade L, Marchac V, Emond S, Revillon Y.* Vascular ring abnormalities: a retrospective study of 62 cases. J. Pediatr. Surg. 2003; 38: 539–543.

27. *Ruzmetov M, Vijay P, Rodefeld MD, Turrentine MW, Brown JW.* Follow-up of surgical correction of aortic arch anomalies causing tracheoesophageal compression: a 38-year single institution experience. J. Pediatr. Surg. 2009; 44: 1328–1332.

28. *Majid Y, Warade M, Aziz Z, Karthik GA.* Double aortic arches, esophageal atresia and tracheal compression. J. Indian Assoc. Pediatr. Surg. 2009; 14: 70–72.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-6-181-187
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-6-181-187

К.Б. Алексеева[1,2], Т.К. Кручина[1,2], Г.А. Новик[1]

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АУТОИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

[1]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
[2]«Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий»», г. Санкт-Петербург, РФ

Этиопатогенез нарушений ритма и проводимости сердца (НРПС) у детей и взрослых без структурных аномалий сердца и заболеваний миокарда часто остается неизвестным. Все больший интерес исследователей привлекает иммунологическая природа аритмий, активно изучаются процессы аутоиммунной агрессии. Впервые роль аутоиммунных антител (АТ) была установлена в формировании врожденной полной атриовентрикулярной блокады у детей от матерей с системными заболеваниями соединительной ткани. В дальнейшем получены клинические и экспериментальные данные о проаритмогенном действии АТ, направленных против структурных элементов проводящей и сократительной систем сердца. В представленном обзоре литературы анализируются сведения о патогенезе идиопатических НРПС, одной из причин которых являются аутоиммунные механизмы, приводящие к электрофизиологическим, а в дальнейшем и структурным изменениям в миокарде, что становится основой для возникновения аритмий.

Ключевые слова: *дети, аритмология, аутоиммунные антитела, нарушения ритма и проводимости сердца.*

Цит.: *К.Б. Алексеева, Т.К. Кручина, Г.А. Новик.Экспериментальные и клинические исследования аутоиммунных механизмов при нарушениях сердечного ритма. Педиатрия. 2019; 98 (6): 181–187.*

Контактная информация:
Алексеева Ксения Борисовна – аспирант каф. педиатрии им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ
Адрес: Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
Тел.: (904) 647-03-72, **E-mail:** alekseeva_kb@mail.ru
Статья поступила 28.02.19, принята к печати 20.11.19.

Contact Information:
Alekseeva Ksenia Borisovna – graduate student of the Pediatric Deparment n.a. I.M. Vorontsov, St. Petersburg State Pediatric Medical University
Address: Russia, 198095, St. Petersburg, Litovskaya, 2
Tel.: (904) 647-03-72, **E-mail:** alekseeva_kb@mail.ru
Received on Feb. 28, 2019, submitted for publication on Nov. 20, 2019

K.B. Alekseeva[1,2], T.K. Kruchina[1,2], G.A. Novik[1]

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF AUTOIMMUNE MECHANISMS IN CARDIAC ARRHYTHMIAS

[1]St. Petersburg State Pediatric Medical University; [2]City Children's Hospital № 1, St. Petersburg, Russia

The etiopathogenesis of cardiac arrhythmias and conduction in children and adults without structural heart abnormalities and myocardial diseases often remains unknown. The increasing interest of researchers is attracted by the immunological nature of arrhythmias, the processes of autoimmune aggression are being actively studied. The role of autoimmune antibodies (AT) was first recognized in the formation of congenital complete atrioventricular blockade in children from mothers with connective tissue systemic diseases. Later clinical and experimental data on the AT proarrhythmogenic effect aimed against the structural elements of conduction and contractile heart systems were obtained. This review of literature analyzes information on the pathogenesis of idiopathic rhythm and cardiac conduction disorders, one of the reasons for which are autoimmune mechanisms leading to electrophysiological and, subsequently, structural changes in the myocardium, which becomes the basis for arrhythmias.

Keywords: *children, arrhythmology, autoimmune antibodies, cardiac arrhythmias.*

Quote: *K.B. Alekseeva, T.K. Kruchina, G.A. Novik. Experimental and clinical studies of autoimmune mechanisms in cardiac arrhythmias. Pediatria. 2019; 98 (6): 181–187.*

Нарушения ритма и проводимости сердца (НРПС) занимают важную роль в структуре сердечно-сосудистой патологии у детей. В 30–50% случаев серьезные аритмии, такие как синдром слабости синусового узла (СССУ), атриовентрикулярные (АВ) блокады II–III степени, желудочковые аритмии, возникают у детей без структурных аномалий сердца и выявленных заболеваний миокарда [1, 2]. Очевидно, что у каждого «идиопатического» НРПС имеется причина, скрытая от врача из-за ограниченности используемых в кардиологии методов исследования и недостаточности наших знаний о механизмах возникновения аритмий. Определение этиологических факторов и понимание патогенеза НРПС необходимы для продуманного, эффективного лечения и прогнозирования клинического течения и исходов заболевания. В последнее время активно изучаются иммунологические механизмы аритмий, появляются клинические и фундаментальные исследования, позволяющие утверждать, что данные факторы могут играть определяющую роль в развитии многих «идиопатических» НРПС у детей и взрослых.

С аутоиммунными механизмами связывают появление НРПС у больных с системными заболеваниями соединительной ткани, миокардитом, дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), однако патофизиология процессов, лежащих в основе возникновения аритмий, до конца не выяснена, что поддерживает интерес к данной теме у исследователей [3-7].

История изучения иммунологической природы НРПС. Достаточно давно, еще в 60–70-е годы прошлого века, была определена взаимосвязь НРПС и аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, а в 1976 г. A. Fairfax и D. Doniach описали антитела (АТ) к клеткам проводящей системы сердца при блокаде левой ножки пучка Гиса [6]. В 80-е годы XX века были обнаружены АТ к синусовому узлу (СУ) и АВ-узлу у больных с СССУ, ДКМП и миокардитом [7–10]. С помощью метода непрямой иммунофлуоресценции были идентифицированы АТ к сарколеммным и миофибриллярным антигенам, которые не являются строго кардиоспецифичными, поскольку перекрестно реагируют с клеточной мембраной миоцитов поперечнополосатой мускулатуры [9]. У взрослых пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий были определены АТ к тяжелым цепям миозина [11]. A.L. Caforio et al. методом иммуноблоттинга идентифицировали α- и β-изоформы тяжелых цепей миозина, АТ к которым определялись у пациентов с ДКМП и миокардитом. β-цепь экспрессируется в миозине скелетных миоцитов и кардиомиоцитах желудочков, в то время как α-изоформа экспрессируется в миокарде предсердий и является строго кардиоспецифичной [12].

Аутоиммунная природа развития врожденной полной АВ-блокады. Первыми аутоАТ, между которыми была установлена взаимосвязь с повреждением проводящей системы сердца, были аутоАТ, вступающие в реакции с растворимыми внутриклеточными рибонуклеопротеинами 48 kD SSB/La, 52 kD SSA/Ro и 60 kD SSA/Ro. АТ класса анти–SSA/Ro и анти–SSB/La были обнаружены у женщин с системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка – СКВ, склеродермия, синдром Шегрена и др.) и у их детей с врожденной полной АВ-блокадой сердца (ВПАВБ) [13, 14]. В $^1/_3$ случаев матери детей с ВПАВБ являются бессимптомными носителями данных АТ и имеют только серологические признаки системных заболеваний [15]. Материнские АТ приобретают способность проникать через плаценту, начиная с 11-й недели внутриутробного развития, в ткани сердца плода они обнаруживаются с 18-й по 24-ю неделю гестации [16]. Обнаружение

SSA/Ro и SSB/La АТ у матери не является специфичным показателем развития ВПАВБ, так как среди всех женщин, у которых были обнаружены циркулирующие анти-SSA/Ro и анти-SSB/La АТ, только в 1–5% случаев рождались дети с ВПАВБ [17, 18]. Тем не менее, трансплацентарная передача анти-SSA/Ro и анти-SSB/La АТ от матерей с аутоиммунными заболеваниями рассматривается как наиболее вероятный механизм патогенеза ВПАВБ [19–23]. Основными аутоАТ, обнаруживаемыми у детей с ВПАВБ, являются анти-SSA/Ro и SSB/La АТ, которые циркулируют в материнской сыворотке в 98% случаев и эффективно проникают через плаценту [13, 14, 19].

Влияние SSA/Ro и SSB/La АТ на проводящую систему сердца было подтверждено в экспериментальных исследованиях. S. Garcia и соавт. вызвали ПАВБ у взрослых кроликов при перфузии фракции IgG, содержащей АТ к SSA/Ro и SSB/La антигенам, полученные от пациентов с СКВ [19, 24]. Анти-SSA/Ro и анти-SSB/La АТ специфически распознают 3 разных белка: Ro 52, Ro 60 и La, все АТ принимают участие в формировании ВПАВБ у плода, однако доминирующую роль, возможно, играют анти-Ro52 АТ [18, 25].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза ВПАВБ, до конца не ясны. Наиболее распространенная гипотеза заключается в том, что анти-Ro52 АТ влияют на гомеостаз кальция в сердце плода, что приводит к нарушениям проводимости импульса. Предполагается, что материнские анти-Ro АТ перекрестно реагируют с эпитопами белков Ca-регулирующих ионных каналов клеток сердца плода [20–23]. Связывание материнских анти-Ro-АТ с белками кальциевых каналов L-типа приводит к нарушению функции ионного канала, изменению транспорта кальция и индуцирует клеточный апоптоз. Эти молекулярные взаимодействия на ранних стадиях могут соответствовать клиническим признакам удлинения АВ-проведения у эмбриона или АВ-блокаде I степени [20–23]. Если процесс не останавливается на этой стадии, происходит воспалительное повреждение клеток, что, в конечном итоге, приводит к фиброзу и кальцификации АВ-соединения и формированию ВПАВБ [26].

При анализе семейных случаев ВПАВБ установлено, что HLA-DR104 и HLA-Cw5 генотипы ассоциированы с высокой чувствительностью к развитию заболевания, а наличие таких генотипов, как HLA-DR13 и HLA-Cw6, возможно, обеспечивает протективный эффект [18].

Иммунная теория формирования СССУ. Иммунологические механизмы могут играть важную роль в формировании «идиопатического» СССУ [27]. Несмотря на то, что прямых данных о связывании иммуноглобулина и комплемента с клетками СУ нет, косвенным доказательством наличия аутоиммунного процесса может быть обнаружение циркулирующих аутоАТ к проводящей системе сердца у пациентов с СССУ. С помощью непрямого метода иммунофлюоресценции у них были обнаружены следующие аутоАТ: к СУ, АВ-узлу, пучку Гиса, волокнам Пуркинье, к миолемме и сарколемме [7–9]. По сравнению с группой контроля, уровень АТ к СУ, АВ-узлу, к волокнам Пуркинье был значительно выше у пациентов с СССУ. Было продемонстрировано, что АТ к СУ высокоспецифичны при патологии СУ, но малочувствительны при выявлении больных с этой патологией [7].

Е.Б. Полякова и соавт. (2007) показали, что у детей с СССУ в 80% случаев определяются АТ к проводящей системе сердца (≥1:80), в группе контроля – только у 14% [29]. Наиболее высокие титры (≥1:160) отмечались у детей со II–IV типами СССУ, при этом значение титров АТ к проводящей системе сердца прогрессивно нарастало с увеличением тяжести заболевания, т.е. от I к IV варианту СССУ. У половины пациентов были обнаружены также АТ к эндотелию сосудов, гладкой мускулатуре и кардиомиоцитам (53%, 56%, 47% соответственно) [27, 28].

В патогенезе аритмий в постнатальном периоде на первый план выступают не аутоиммунные реакции с материнскими АТ, а выработка собственных АТ к некоторым участкам кардиомиоцитов. В последние годы все больше работ посвящено исследованию роли АТ к β_1-адренорецепторам (β_1-АР) и M_2-холинорецепторам (M_2-ХР) клеточных мембран в патогенезе развития идиопатических НРПС [29–33].

Циркулирующие АТ со свойствами агонистов рецепторов клеточных мембран при заболеваниях сердца обнаруживаются одинаково часто при желудочковых НРПС и при брадиаритмиях [33–35]. Повышение тонуса симпатической иннервации и действие катехоламинов играют важную роль в патофизиологии желудочковых аритмий, тогда как усиление тонуса n. vagus снижает активность СУ и замедляет АВ-проведение. Таким образом, можно предположить, что АТ, которые стимулируют β_1-АР и M_2-ХР, участвуют в патогенезе желудочковых аритмий и брадиаритмии соответственно [31, 35]. Было показано, что АТ к M_2-ХР были связаны с дисфункцией СУ, нарушениями АВ-проведения и бинодальной дисфункцией у пациентов с болезнью Шагаса [34, 36]. У пациентов с болезнью Шагаса с брадикардией АТ к M_2-ХР, выделенные из сыворотки крови, оказывали отрицательный хронотропный эффект на изолированные сердца крыс [37]. Интересные данные об аутоиммунных механизмах повреждения миокарда с развитием НРПС были получены в процессе изучения патогенеза ДКМП [38–40].

АТ к M_2-ХР связывают, в основном, с предсердными НРПС [11, 40]. Было продемонстрировано, что у пациентов с ДКМП и наличием АТ к M_2-ХР в 2 раза чаще встречается фибрилляция предсердий, по сравнению с теми пациентам, у кого не обнаруживаются антимускариновые АТ [40]. Однако в ряде работ показана связь между желудочковыми НРПС и АТ к M_2-ХР. При исследовании пациентов с идиопатическими желудочковыми НРПС была обнаружена кор-

реляция частоты эпизодов желудочковой тахикардии с уровнем АТ к M_2-ХР, а по мере снижения числа желудочковых экстрасистол (ЖЭС) в сутки снижались титры АТ к различным пептидным последовательностям M_2-ХР. Подобная взаимосвязь АТ к мускариновым M_2-рецепторам с желудочковыми НРПС не ясна, но может быть связана с изменениями процессов реполяризации и удлинением интервала QT [33].

Роль аутоАТ в развитии желудочковых НРПС. АутоАТ к β_1-АР вызывают особый интерес среди маркеров аутоиммунных процессов, так как обладают катехоламиноподобным действием, а также приводят к ряду электрофизиологических изменений. β_1-АР имеет 3 внеклеточных и 3 внутриклеточных полипептидных последовательности («петли») с 7 трансмембранными α-спиральными участками. Было определено, что пептидные фрагменты 2-й внеклеточной петли β_1-адренорецептора (197–222) представляют собой антигенные детерминанты, способные взаимодействовать с аутоАТ при проведении иммуноферментного анализа [34].

Было обнаружено, что у некоторых пациентов с ДКМП в плазме крове циркулируют АТ к β_1-АР, и в этой группе пациентов высока частота развития желудочковых НРПС [38, 41]. Экспериментальные исследования показали, что γ-глобулины из сыворотки крови пациентов с миокардитом и ДКМП обладают положительным хронотропным эффектом на изолированные сердца крыс, и эти эффекты нивелируются β_1-селективными антагонистами (бисопролол, метопролол), а также пропранололом [34]. Известно, что избыточная стимуляция β_1-АР адренергическими агонистами, такими как изопротеренол, приводит к торможению передачи сигнала (десенситизации рецептора) и, следовательно, вызывает снижение ответа на применение адреностимуляторов и нивелирует избыточное влияние агониста и его хронотропный эффект. Экспериментальные работы показали, что аутоАТ к β_1-АР, наоборот, не вызывают десенситизацию рецептора, поэтому длительно существующая персистенция АТ к β_1-АР способствует поддержанию хронической симпатической стимуляции, приводящей к ремоделированию миокарда [29, 30, 34]. Предполагается, что длительная стимуляция АТ к β_1-АР индуцирует электрофизиологическую нестабильность миокарда вследствие перегрузки клеток ионами кальция [29, 30].

M. Iwata и соавт. (2001) обследовали 104 пациентов с ДКМП, у 40 (38%) из которых были обнаружены АТ ко 2-й внеклеточной петле β_1-АР [30]. В группе АТ-положительных пациентов частота возникновения желудочковой тахикардии (ЖТ) была больше (90% по сравнению с 67% в группе АТ-отрицательных пациентов), у них преобладали политопные желудочковые экстрасистолы (64% по сравнению с 34%) и было больше случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) (27% по сравнению с 15%). Таким образом, было продемонстрировано, что присутствие АТ к β_1-АР ассоциировано с более высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых НРПС и ВСС. Кроме того, аффинно очищенные АТ ко 2-й внеклеточной петле β_1-АР вызывали увеличение частоты сокращений в культивированных миоцитах крыс без развития десенситизации более 6 ч. Использование β_1-адреноблокаторов (бисопролол) у АТ-положительных пациентов приводило к более низкой частоте возникновения ЖТ. Известно, что β_1-адреноблокаторы ослабляют электрофизиологическую нестабильность миокарда, вызванную аутоАТ к β_1-АР in vitro, а благоприятные эффекты β-адреноблокаторов на симптомы, функцию левого желудочка и общую выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью подтверждены в крупных клинических исследованиях [30, 34, 42].

В исследовании Pablo A. Chiale и соавт. (2001) были включены пациенты с НРПС без органической патологии сердца, а также имеющие хроническую болезнь Шагаса или ДКМП. В 1-ю группу вошли пациенты с желудочковыми аритмиями, во 2-ю группу – пациенты с дисфункцией СУ (ДСУ), в 3-ю, контрольную, группу – здоровые пациенты без аритмий [31]. АТ к M_2-ХР и β_1-АР не были обнаружены ни у одного человека без аритмии из 3-й группы. У пациентов с желудочковыми нарушениями ритма значительно преобладали АТ к β_1-АР (75%; $p<0{,}001$), а АТ к M_2-ХР были обнаружены только у 10,7% больных. Причем у всех пациентов с желудочковыми аритмиями содержание АТ к β_1-АР было примерно одинаково, как в подгруппе со структурно нормальным миокардом (72%), болезнью Шагаса (78%) или ДКМП (80%). В группе больных с ДСУ преобладали АТ к M_2-ХР (76,5%), в то время как АТ к β_1-АР были обнаружены только у 15,4% пациентов. Проявления ДСУ полностью или частично устранялись М-холинолитиком атропином, а подавление желудочковых аритмий было достигнуто применением β-адреноблокатора надолола. Таким образом, данное исследование продемонстрировало корреляционную связь между циркулирующими АТ к β_1-АР и желудочковыми НРПС и АТ к M_2-ХР и ДСУ. Важен тот факт, что у пациентов со структурно нормальным миокардом и «идио-патическими» желудочковыми нарушениями ритма высока частота обнаружения АТ к β_1-АР [31].

М.М. Рогова и соавт. изучали взаимосвязь аутоАТ с НРПС у пациентов с идиопатической ЖЭС без органической и ишемической патологии миокарда. Были синтезированы пептидные последовательности, моделирующие различные участки β_1-АР и M_2-ХР, затем проводилась оценка уровня АТ методом иммуноферментного анализа. У пациентов с высокими титрами АТ к M_2-ХР наблюдалось снижение среднесуточной частоты сердечных сокращений по данным холтеровского мониторирования ЭКГ. В группе наблюдения было отмечено 2-кратное повышение титра IgG к пептидной последовательности, наиболее близко повторяющей пространствен-

ную структуру 2-й внеклеточной петли β_1-АР. Было отмечено, что с ростом общего числа ЖЭС в сутки наблюдается повышение титров IgG к β_1-АР, а также увеличивается продолжительность корригированного интервала QT [33].

Патофизиологические эффекты аутоАТ к мембранным рецепторам клеток. Можно предположить, что функциональный эффект IgG на ткань сердца зависит не только от относительной концентрации каждого типа АТ против мембранных рецепторов, но также от относительной плотности β-адренергических и M_2-ХР в различных участках сердца [43, 44]. Функциональные действия АТ к M_2-ХР должны преобладать в СУ и АВ-узлах, богатых холинергической иннервацией и рецепторами. Фактически ингибирующее действие вагусной стимуляции на СУ преобладает над симпатической стимуляцией, когда обе системы активируются одновременно [43]. И, наоборот, функциональные эффекты АТ к β_1-АР должны преобладать в желудочках, где преобладают β-адренергическая иннервация и β_1-адренорецепторы [43, 44]. В экспериментальных исследованиях на кардиомиоцитах крыс показано, что АТ к β-адренергическим рецепторам индуцируют длительный прирост цАМФ в β_1- и β_2-трансфектантах. Напротив, АТ к M_2-ХР уменьшают продукцию цАМФ в M_2-трансфектантах [45].

Роль аутоАТ к мембранным рецепторам в патогенезе сердечных аритмий заключается не только в их функциональном воздействии на рецепторы клеток, приводящем к изменениям электрофизиологических свойств сердечных тканей, большое значение имеет структурное изменение клеток миокарда в результате аутоиммунного процесса. Было определено, что хроническая иммунизация здоровых кроликов β_1- или M_2-пептидами приводит к дилатации желудочков с гистологической картиной миокардита [46, 47]. Патологические эффекты иммунизации β_1- и M_2-пептидами могут быть предотвращены путем одновременного лечения специфическими антагонистами. Кроме того, иммуноадсорбция улучшает состояние миокарда и уменьшает размеры левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью вследствие ДКМП и циркулирующими АТ к β_1–АР [47].

Особый интерес представляют данные, полученные в результате экспериментальных исследований. M. Iwata и соавт. (2001) проводили подкожную иммунизацию кроликов синтезированным пептидом, соответствующим аминокислотной последовательности (197–222) 2-й внеклеточной петли β_1-адренорецепторов, часть кроликов получала бисопролол ежедневно в дозе 2 мг/кг. Через месяц методом иммуноферментного анализа в крови у всех животных определялись АТ класса IgG к β_1-АР. Через 3 месяца иммунизации при микроскопии тканей миокарда были отмечены воспалительные изменения с клеточной инфильтрацией у всех кроликов, но не в группе контроля. Через 6 месяцев отмечались гипертрофия миокарда с крупными ядрами, тяжелая дезорганизация миофибрилл и интерстициальный фиброз, однако эти изменения были выражены меньше в группе кроликов, получавших бисопролол [29].

В другом эксперименте были иммунизированы β_1-пептидами 60 кроликов так же, как в предыдущем исследовании [32]. Период наблюдения составил 4,2±0,3 месяца. Один кролик внезапно умер в течение периода наблюдения, предположительно в результате ВСС, поскольку на аутопсии не были обнаружены какие-либо другие причины смерти. В конце исследования у иммунизированных кроликов частота сердечного ритма и частота возникновения устойчивых приступов ЖТ были выше, чем в группе контроля. Были также обнаружены электрофизиологические изменения. У всех иммунизированных животных зафиксировано удлинение активного потенциала действия, у одного кролика отмечались ранние постдеполяризации. Важной находкой являлось обнаружение снижения плотности выходящего калиевого тока (Ito) и калиевого тока задержанного выпрямления (I_{Ks}) – основных токов, обеспечивающих процессы реполяризации. Изменения в плотности кальциевых токов (ICaL) обнаружены не были. Все эти изменения позволяют предположить, что вследствие длительной иммунизации против 2-й внеклеточной петли β_1-АР возможно формирование электрофизиологических условий для возникновения желудочковых аритмий и ВСС [29, 32].

E.H. Medei и соавт. исследовали влияние фракции IgG-β сыворотки пациентов с болезнью Шагаса, обладающей β_1-адренергической активностью, на миоциты крыс, кроликов, морских свинок [48]. Были отмечены укорочение интервала QT и повышение тока I_{Ks}, что противоречит предыдущим исследованиям [32]. Кроме того, было выявлено повышение плотности кальциевого тока L-типа, которое может приводить к возникновению ранних и поздних постдеполяризаций вследствие перегрузки клеток кальцием [48].

В другом экспериментальном исследовании морским свинкам вводились очищенные моноклональные АТ к пептидным последовательностям 197–223 2-й внеклеточной петли β_1-АР, что привело к возникновению желудочковых нарушений ритма у здоровых морских свинок [47]. При эпикардиальной электростимуляции левого желудочка изолированных сердец морских свинок отмечалась повышенная склонность к желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков (ФЖ), наблюдалось увеличение продолжительности ЖТ/ФЖ. Основными электрофизиологическими находками были укорочение эффективного рефрактерного периода желудочков и удлинение активного потенциал действия [49]. Подобные изменения создают условия для возникновения и длительного существования желудочковых НРПС.

Заключение

Результаты клинических и экспериментальных исследований демонстрируют, что в

патогенезе НРПС у детей и взрослых важное значение имеют аутоиммунные механизмы. Можно считать доказанным аутоиммунный генез ВПАВБ, однако очевидно, что не только данное нарушение имеет аутоиммунный механизм возникновения. Катехоламин-подобные и ацетилхолин-подобные действия мембранных АТ играют существенную роль в патофизиологии предсердных и желудочковых аритмий. Электрофизиологические изменения вследствие наличия АТ к β_1-адренорецепторам создают условия для возникновения и длительного поддержания желудочковых НРПС, в т.ч. жизнеопасных, которые могут приводить к ВСС. Необходимы дальнейшие клинические и экспериментальные исследования для уточнения механизмов влияния иммунологических процессов на электрофизиологию и структуру проводящей системы сердца и рабочего миокарда. Выявление и устранение иммунологических причин возникновения НРПС является перспективной диагностической и лечебной задачей современной аритмологии.

Финансирование: *источник не указан.*

Конфликт интересов: *авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.*

Alekseeva K.B. 0000-0002-3763-1709
Kruchina T.K. 0000-0002-6865-0136
Novik G.A. 0000-0002-7571-5460

Литература

1. Диагностика и лечение нарушений ритма и проводимости сердца у детей: учебное пособие. Школьникова М.А., Егоров Д.Ф., ред. СПб.: Человек, 2012: 432.

2. *Школьникова М.А., Березницкая В.В., Чернышова Т.В., Капущак О.В.* Прогностическое значение бессимптомной синусовой брадикардии у детей без органического поражения сердца. Вопросы современной педиатрии. 2003; 2 (1): 7–12.

3. *Nussinovitch U, Shoenfeld Y.* Autoimmunity and heart diseases: pathogenesis and diagnostic criteria. Arch. Immunol. Ther. Exp. 2009; 57 (2): 95–104. doi: 10.1007/s00005-009-0013-1

4. *Li Ya, Heuser JS, Cunningham LC, Kosanke SD, Cunningham MW.* Mimicry and antibody-mediated cell signaling in autoimmune myocarditis. J. Immunol. 2006; 177 (11): 8234–8240. doi: 10.4049/jimmunol.177.11.8234

5. *James TN, Rupe CE, Monto RW.* Pathology of the cardiac conduction system in systemic lupus erythematosus. Ann. Intern. Med. 1965; 63: 402–410. doi: 10.7326/0003-4819-63-3-402

6. *Fairfax A, Doniach D.* Autoantibodies to cardiac conducting tissue and their characterization by immunofluorescence. Clin. Exp. Immunol. 1976; 23: 1–8.

7. *Maisch B, Lotze U, Schneider J, Kochsiek K.* Antibodies to human sinus node in sick sinus syndrome. Pacing. Clin. Electrophysiol. 1986; 9 (6): 1101–1109. doi: 10.1111/j.1540-8159.1986.tb06677.x

8. *Lotze U, Maisch B.* Humoral immune response to cardiac conducting tissue. Springer Sernin. Immunopathol. 1989; 11: 409–422. doi: 10.1007/bf00201879

9. *Maisch B, Deeg P, Liebau G, Kochsiek K.* Diagnostic relevance of humoral and cytotoxic immune reactions in primary and secondary dilated cardiomyopathy. Am. J. Cardiol. 1983; 52: 1071–1078. doi: 10.1016/0002-9149(83)90535-0

10. *Caforio AL, Niall JM, Francesco T, William JM.* Circulating cardiac antibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. Eur. J. Heart. 2002; 4: 411–417. doi: 10.1007/978-1-4419-9264-2_9

11. *Maixent JM, Paganelli F, Scaglione J, Levy S.* Antibodies against myosin in sera of patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 1998; 9: 612–617. doi: 10.1111/j.1540-8167.1998.tb00942.x

12. *Caforio AL, Grazzini M, Mann JM, Keeling PJ, Bottazzo GF, McKenna WJ, Schiaffino S.* Identification of a and b myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy. Circulation.1992; 85: 1734–1742. doi: 10.1161/01.cir.85.5.1734

13. *Watson RM, Lane AT, Barnett NK, Bias WB, Arnett FC, Provost TT.* Neonatal lupus erythematosus. A clinical, serological and immunogenetic study with review of the literature. Medicine. 1984; 63: 362–378.

14. *Smeenk RJ.* Immunological aspects of congenital atrioventricular block. Pacing Clin. Electrophysiol. 1997; 20: 2093–2097.

15. *Capone C, Buyon JP, Friedman DM, Frishman WH.* Cardiac manifestations of neonatal lupus: a review of autoantibody associated congenital heart block and its impact in an adult population. Cardiol. Rev. 2012; 20 (2): 72–76. doi: 10.1097/crd.0b013e31823c808b

16. *Alexander E, Buyon JP, Provost TT, Guarnieri T.* Anti-Ro/SS-A antibodies in the pathophysiology of congenital heart block in neonatal lupus syndrome, an experimental model. In vitro electrophysiologic and immunocytochemical studies. Arthritis Rheum. 1992; 35: 176–189. doi: 10.1002/art.1780350209

17. *Udink ten Cate FE, Breur JM, Woerkom JM, Kruize AA, Stoutenbeek P, Meijboom EJ.* Congenital complete atrioventricular block in children: pathogenesis and clinical outcomes. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 2002; 146 (38): 1777–1781.

18. *Yi-Min H, Kai-Yu Zhou.* Autoimmune-associated Congenital Heart Block: A New Insight in Fetal Life. Chin Med. J. 2017; 130 (23): 2863–2871. doi: 10.4103/0366-6999.219160.

19. *Maisch B, Ristic AD.* Immunological basis of the cardiac conductions and rhythm disorders. Eur. Heart J. 2001; 22 (10): 813–824. doi: 10.1053/euhj.2000.2186

20. *Qu Y, Xiao GQ, Chen L, Boutjdir M.* Autoantibodies from mothers of children with congenital heart block downregulate cardiac L-type calcium channels. J. Mol. Cell Cardiol. 2001; 33: 1153–1156. doi: 10.1006/jmcc.2001.1379

21. *Ambrosi A, Wahren-Herlenius M.* Congenital heart block evidence for a pathogenic role of maternal autoantibodies. Arthritis Res. Ther. 2012; 14: 208 218. doi: 10.1186/ar3787.17

22. *Ambrosi A, Sonesson SE, Wahren Herlenius M.* Molecular mechanisms of congenital heart block. Exp. Cell Res. 2014; 325: 2 9. doi: 10.1016/j.yexcr.2014.01.003

23. *Martin TA.* Congenital heart block: current thoughts on management, morphologic spectrum, and role of intervention. Cardiol. Young. 2014; 2: 41–46. doi: 10.1017/S1047951114001358. Epub 2014 Sep 23.

24. *Garcia S, Nascirnento JHM, Bonfa E, Levy R, Oliveira SF, Tavares AV, de Carvalho AC.* Cellular mechanism of the conduction abnormalities induced by serum from anti Ro/SSA-positive patients in rabbit hearts. J. Clin. Invest. 1994; 93: 718–724. doi: 10.1172/jci117025

25. *Salomonsson S, Dzikaite V, Zeffer E, Eliasson H, Ambrosi A, Bergman G, Fernlund E, Theander E, Öhman A, Rydberg A, Skogh T, Wållberg-Jonsson S, Elfving Å, Fored M, Ekbom A, Lundström U, Mellander M, Winqvist O.* A population-based investigation of the autoantibody profile in mothers of children with atrioventricular block. Scand. J. Immunol. 2011; 74 (5): 511–517. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02610.x

26. *Baruteau AE, Robert HP, Thambo JB, Behaghel A, Pennec S, Perdreau E, Combes N, Liberman L, McLeod CJ.* Congenital and childhood atrioventricular blocks: pathophysiology and contemporary management. Eur. J. Pediatr. 2016; 175: 1235–1248. doi: 10.1007/s00431-016-2748-0

27. *Полякова Е.Б., Школьникова М.А.* Значение аутоиммунных механизмов в патофизиологии синдрома слабости синусового узла. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006; 51 (5): 46–48.

28. *Полякова Е.Б., Школьникова М.А., Воинова В.Ю.* Генетические механизмы синусовой брадикардии и синдрома слабости синусового узла. Педиатрия. 2018; 97 (3): 75–83.

29. *Iwata M, Yoshikawa T, Baba A, Yoshikawa T, Baba A, Anzai T, Iwao N, Yumiko W, Takahashi T, Ogawa S.* Autoimmunity against the second extracellular loop of beta(1)-adrenergic receptors induces beta-adrenergic receptor desensitization and myocardial hypertrophy in vivo. Circ. Res. 2001; 88 (6): 578–586. doi: 10.1161/01.res.88.6.578

30. *Iwata M, Yoshikawa T, Baba A, Anzai T, Mitamura H, Ogawa S.* Autoantibodies against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2001. 37 (2): 418–424. doi: 10.1016/s0735-1097(00)01109-8

31. *Pablo A Chiale, Ferrari I, Mahler E, Vallazza MA, Elizari MV, Rosenbaum MB, Levin MJ.* Differential profile and biochemical effects of antiautonomic membrane receptor antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction. American Heart Association. 2001; 103: 1765–1771. doi: 10.1161/01.cir.103.13.1765

32. *Fukuda Y, Miyoshi S, Tanimoto K, Miyoshi S, Tanimoto K, Oota K, Fujikura K, Iwata M, Baba A, Hagiwara Y, Yoshikawa T, Mitamura H, Ogawaet S.* Autoimmunity against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors induces early afterdepolarization and decreases in K-channel density in rabbit. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 43 (6): 1090–1100. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.057

33. *Рогова М.М., Миронова Н.А., Е.С. Родионова. Малкина Т.А., Зыков К.А., Беспалова Ж.Д., Бибилашвили Р.Ш., Ефремов Е.Е., Голицын С.П.* Титры антител к β-адренорецепторам и М2-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; 8 (5): 647–654.

34. *Magnusson Y, Wallukat G, Waagstein F, Hjalmarson A, Hoebeke J.* Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Characterization of antibodies against the β1-adrenoceptor with positive chronotropic effect. Circulation. 1994; 89 (6): 2760–2767. doi: 10.1161/01.cir.89.6.2760

35. *Ferrari I, Levin MJ, Elizari MV, Rosenbaum BM, Pablo AC.* Cholinergic autoantibodies in sinus node dysfunction. Lancet. 1997; 350: 262–263. doi: 10.1016/s0140-6736(05)62226-x

36. *Oliveira SF, Pedrosa RC, Nascimento JH, Carvalho ACC, Masuda MO.* Sera from Chagasic patients with complex cardiac arrhythmias depress electrogenesis and conduction in isolated rabbit hearts. Circulation. 1997; 96: 2031–2037. doi: 10.1161/01.cir.96.6.2031

37. *Goin JC, Borda ES, Auger S, Storino R, Sterin-Borda L.* Cardiac M(2) muscarinic cholinoceptor activation by human chagasic autoantibodies: association with bradycardia. Heart. 1999 Sep; 82 (3): 273–278. doi: 10.1136/hrt.82.3.273

38. *Limas CJ, Goldenberg IF, Limas C.* Autoantibodies against 3-adrenoreceptors in human dilated cardiomyopathy. Circ. Res. 1989; 64: 97–103. doi: 10.1161/01.res.64.1.97

39. *Magnusson Y, Marullo S, Hoyer S, Waagstein F, Andersson B, Vahlne A, Guillet JG, Strosberg AD, Hjalmarson A, Hoebeke J.* Mapping of a functional autoimmune epitope on the b1-adrenergic receptor in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J. Clin. Invest. 1990; 86: 1658–1663. doi: 10.1172/jci114888

40. *Baba A, Yoshikawa T, Fukuda Y, Sugiyama T, Shimada M, Akaishi M, Tsuchimoto K, Ogawa S, Fu M.* Autoantibodies against M2muscarinic acetylcholine receptors: new upstream targets in atrialfibrillation in patients with dilated cardiomyopathy. Eur. Heart J. 2004; 25 (13): 1108–1115. doi: 10.1016/j.ehj.2004.05.012

41. *Du Y, Yan L, Wang J, Zhan W, Song K, Han X, Li X, Cao J, Liu H.* β1-Adrenoceptor autoantibodies from DCM patients enhance the proliferation of T lymphocytes through the β1-AR/cAMP/PKA and p38 MAPK pathways. PLoS One. 2012; 7 (12): e52911. doi: 10.1371/journal.pone.0052911

42. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2017; 22 (1): 7–81.

43. *Levy MN.* Cardiac sympathetic-parasympathetic interactions. Circ. Res. 1971; 29: 437–445. doi: 10.1161/01.res.71.4.898

44. *Homcy CJ, Vatner SF, Vatner DE.* b-Adrenergic receptor regulation in the heart in pathophysiologic states: abnormal adrenergic responsiveness in cardiac disease. Annu. Rev. Physiol. 1991; 53: 137–159. doi: 10.1146/annurev.ph.53.030191.001033

45. *Fu LX, Wallukat G, Hjalmarson A.* Agonist-like activity of anti-peptide antibodies directed against an autoimmune epitope on the heart muscarinic acetylcholine receptor. Receptors Channels. 1994; 2: 121–130. doi: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06593.x

46. *Matsui S, Fu ML, Katsuda S, Hayase M, Yamaguchi N, Teraoka K, Kurihara T, Takekoshi N, Murakami E, Hoebeke J, Hjalmarson A.* Peptides derived from cardiovascular G-protein-coupled receptors induce morphological cardiomyopathic changes in immunized rabbits. J. Mol. Cell Cardiol. 1997; 29: 641–655. doi: 10.1006/jmcc.1996.0307

47. *Felix SB, Staudt A, Dörffel WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M, Döcke WD, Morgera S, Neumayer HH, Wernecke KD, Wallukat G, Stangl K, Baumann G.* Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35: 1590–1598. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00568-4

48. *Medei EH, Nascimento JH, Pedrosa RC, Barcellos L, Masuda MO, Sicouri S, Elizari MV, Campos de Carvalho AC.* Antibodies with beta-adrenergic activity from chronic chagasic patients modulate the QT interval and M cell action potential duration. Europace. 2008; 10 (7): 868–876. doi: 10.1093/europace/eun138.

49. *Zhao YH, Huang HX, Liu P, Du YH, Wang P, Wang W, Wu Y, Wang L, Liu HR.* β1-Adrenoceptor autoantibodies increase the susceptibility to ventricular arrhythmias involving abnormal repolarization in guinea-pigs. Exp. Physiol. 2017; 102 (1): 25–33. doi: 10.1113/EP085778.

РЕФЕРАТЫ

ПОСТЭКСТУБАЦИОННАЯ ДИСФАГИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА И ПОСЛЕДСТВИЯ

Задача исследования: оценить частоту возникновения, факторы риска и последствия постэкстубационной дисфагии. Выдвинута гипотеза, что частота возникновения постэкстубационной дисфагии у педиатрических пациентов будет приблизительно такой же, как у взрослых, или превысит ее, что возраст и продолжительность интубации увеличат шансы возникновения данного осложнения, а его наличие негативно повлияет на результаты лечения пациента. Материалы и методы: проведено ретроспективное когортное исследование пациентов в возрасте 0–16 лет, госпитализированных в период между 2011 и 2017 гг. Все пациенты были экстубированы в отделении интенсивной терапии и получали оральное питание в течение 72 ч. Определяли наличие дисфагии и оценивали влияние факторов на развитие этого осложнения, а затем влияние постэкстубационной дисфагии на результат лечения. Результаты: после применения критериев включения и исключения размер выборки составил 372 пациента. Постэкстубационную дисфагию наблюдали у 29% пациентов. За каждый час интубации шансы развития постэкстубационной дисфагии увеличивались на 1,7% (p<0,0001). Возраст <25 месяцев увеличил вероятность данного осложнения более чем в 2 раза (p<0,05). Возраст, диагноз, количество сложных хронических состояний и статус дисфагии повлияли на увеличение длительности пребывания на 10,95 дней (p<0,0001). Постэкстубационная дисфагия увеличивала шансы на необходимость проведения гастростомии или использования назогастрального зонда во время выписки (ОШ 22,22, p<0,0001). Выводы: исследование показало, что постэкстубационная дисфагия связана с увеличением времени между экстубацией и выпиской, а также с вероятностью проведения гастростомии или использования назогастрального зонда во время выписки.

Jesse Hoffmeister, Nicholas Zaborek, Susan L. Thibeault. The Journal of Pediatrics. 2019; 211: 126–133.