

- performance in normal subjects: A comparison of the responses to exercise in the upright and supine positions // *Circulation*. – 1980. – Vol. 62. – P. 528–534.
127. Rodeheffer R.J., Gerstenblith G., Beard E. et al. Postural changes in cardiac volumes in men in relation to adult age // *Exp. Gerontol.* – 1986. – Vol. 21. – P. 367–378.
128. Granath A., Jonsson B., Strandell T. Circulation in healthy old men studied by right heart catheterization at rest and during exercise in supine and sitting position // *Acta Med. Scand.* – 1964. – Vol. 169. – P. 125–126.
129. Rodeheffer R.J., Gerstenblith G., Becker L.C. et al. Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: Cardiac dilatation and increased stroke volume compensate for a diminished heart rate // *Circulation*. – 1984. – Vol. 69. – P. 203–213.
130. Braunwald E., Ross J., Jr. Applicability of Starling's law of the heart to man // *Circ. Res.* – 1964. – Vol. 15. – P. 169–181.
131. Schwinger R.H., Bohm M., Koch A. et al. The failing human heart is unable to use the Frank–Starling mechanism // *Circ. Res.* – 1994. – Vol. 74. – P. 959–969.
132. Holubarsch C., Ruf T., Goldstein D.J. et al. Existence of the Frank–Starling mechanism in the failing human heart: investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 683–689.
133. Jacob R., Dierberger B., Kissling G. Functional significance of the Frank–Starling mechanism under physiological and pathophysiological conditions // *Eur. Heart J.* – 1992. – Vol. 13. – P. 7–14.
134. Berk B.C., Fujiwara K., Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 568–575.
135. Warren C.M., Jordan M.C., Roos K.P. et al. Titin isoform expression in normal and hypertensive myocardium // *Cardiovas. Res.* – 2003. – Vol. 59. – P. 86–94.
136. Borbely A., van der Velden J., Papp Z. et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 774–781.
137. Neagoe C., Kulke M., del Monte F. et al. Titin isoform switch in ischemic human heart disease // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 1333–1341.
138. Fuchs F., Martyn D.A. Length-dependent  $Ca^{2+}$  activation in cardiac muscle: some remaining questions // *J. Muscle Res. & Cell Motility*. – 2005. – Vol. 26. – P. 199–212.

Поступила 16.02.2015

### Сведения об авторе

**Хасанов Ильдар Шамильевич**, старший научный сотрудник кафедры биомедицинской техники Центра медицинской физики и технологии Университета Эрланген-Нюрнберг им. Фридриха-Александра, директор научных проектов компании BIOTRONIK в странах СНГ.  
E-mail: ildar.khassanov@biotronik.com.

УДК 616.12-008.331.1.-06:616.12-008.313.2-092

## РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ

**Е.М. Гупало, Н.А. Миронова, Т.А. Малкина, Т.Ю. Полевая, С.П. Голицын**

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" Минздрава России, Москва  
E-mail: eleno4ka\_g@mail.ru

## THE ROLE OF INFLAMMATION IN HEART RHYTHM AND CONDUCTION DISTURBANCES

**E.M. Gupalo, N.A. Mironova, T.A. Malkina, T.Yu. Polevaya, S.P. Golitsyn**

Federal State Budgetary Institution "Russian Cardiology Research-and-Production Complex" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

В обзоре освещаются патогенетические механизмы, лежащие в основе идиопатических нарушений ритма сердца (НРС) и проводимости. Основное внимание уделяется роли различных компонентов воспалительного поражения миокарда, в частности, аутоиммунных факторов и фиброзированию. Выявление потенциально обратимых аутоиммунных или воспалительных факторов патогенеза нарушений проводимости сердца может являться определяющим в прогнозировании развития заболевания у подобной категории больных и служить поводом для более тщательного наблюдения за этими пациентами, а также быть мишенью для новых лечебных подходов.

**Ключевые слова:** идиопатические нарушения ритма и проводимости сердца, воспаление, аутоантитела, фиброз.

This article reviews pathogenic mechanisms that underlie idiopathic cardiac rhythm and conduction disturbances. It focuses on the role of the various components of the inflammatory response of the myocardium, particularly on the autoimmune factors and fibrosis. Identification of potentially reversible autoimmune or inflammatory factors in the pathogenesis of cardiac conduction disturbances may be useful in predicting the development of the disease, serve as a rationale for more careful monitoring of these patients, and may become a target for new therapeutic approaches.

**Key words:** idiopathic heart rhythm and conduction disturbances, inflammation, autoantibodies, fibrosis.

НРС являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в развитых странах. У значительного количества больных причина нарушений ритма и проводимости остается неясной. В таких случаях аритмии принято называть “идиопатическими”. Очевидно, что неустановленная причина аритмии грозит как отсутствием или неполным эффектом от медикаментозного лечения, так и рецидивом после интервенционного воздействия.

Многочисленные работы свидетельствуют о роли латентного воспалительного процесса в миокарде как фактора развития и прогрессирования нарушений ритма сердца [1–3]. В ходе воспалительного процесса происходит инфильтрация миокарда клетками иммунной системы, которые активно секретируют различные цитокины. Под влиянием медиаторов воспаления развивается отек в очаге воспаления, происходит значительное изменение свойств кардиомиоцитов, запускаются аутоиммунные реакции. Часть клеток некротизируется, вследствие активации механизмов репарации ткани их место замещается соединительной тканью, развивается фиброзирование. Появление в сердце участков, отличающихся клеточным составом и электрофизиологическими свойствами от остального миокарда, может приводить к возникновению нарушений ритма, а прерывание движения волны возбуждения по структурам проводящей системы сердца (ПСС), поврежденным воспалением, может служить основой для возникновения блокад различного уровня.

На протяжении последнего столетия активно изучается патология ПСС. За столь длительный период времени сформировались устоявшиеся представления об этиологии различных вариантов поражения ПСС. На сегодняшний день известно, что причинами развития атриоventрикулярных (АВ) и внутрижелудочковых (ВЖ) блокад может быть широкий спектр кардиологических за-

болеваний, в связи с чем подразумевается, что нарушения проводимости сердца являются вторичными по отношению к основному заболеванию сердца [4]. Причинами АВ блокад может быть целый ряд различных заболеваний сердца – ишемическая болезнь сердца (ИБС), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), саркоидоз и др. Список как наиболее часто встречающихся, так и крайне редких причин нарушений АВ проведения представлен в таблице.

Возникновение АВ блокад высокой степени часто сопровождается острой фазой вирусного или идиопатического миокардита. Среди 3055 пациентов с подозрением на острый миокардит, которые были скринированы в ходе исследования European Study of the Epidemiology and Treatment of Inflammatory Heart Disease (ESETCID), у 18% больных регистрировались аритмии высоких градаций, включая желудочковые аритмии и полную блокаду сердца. Хорошо известен пример миокардита, обусловленного болезнью Лайма, при котором могут наблюдаться различные степени нарушения АВ проводимости, а также болезни Чагаса, для которой характерно развитие нарушений проводимости, прогрессирующих вплоть до полной поперечной блокады. Большая частота развития АВ блокады характерна для другого редкого аутоиммунного заболевания – гигантоклеточного миокардита, при котором до 25% пациентов требуют постоянной кардиостимуляции вследствие АВ блокады 2–3-й степени [6].

Подтвердить воспалительную этиологию нарушений АВ проводимости у больных без каких-либо клинико-инструментальных признаков органического заболевания сердца неоднократно пытались с помощью эндокардиальной биопсии (ЭМБ). По данным Sekiguchi et al. (1981), для миокарда больных с АВ блокадой характерна дегенерация миофибрилл в 93%, их дезорганизация – в 73% и интерстициальный фиброз – в 93% случаев [7].

## Таблица

### Частые и редкие причины АВ блокады высокой степени среди людей молодого и среднего возраста

Наиболее частые причины АВ блокады высокой степени среди людей молодого и среднего возраста

1. Ишемическая болезнь сердца
2. Дегенеративные заболевания: болезни Ленегра (склеродегенеративный процесс, поражающий исключительно проводящую систему) и Лева (кальцификация проводящей системы и клапанов), митохондриальная миопатия
3. Неишемическая кардиомиопатия – семейные формы и спорадические случаи ДКМП
4. Инфекционные причины – Лайм-боррелиоз, поражение *Trypanosoma cruzi*, ревматизм, миокардит, болезнь Чагаса, миокардит, вызванный *Aspergillus*, инфекция *Herpes zoster*
5. Ревматические и аутоиммунные заболевания – гигантоклеточный миокардит, анкилозирующий спондилоартрит, ревматоидный артрит, системная склеродермия, системная красная волчанка
6. Инфильтративные заболевания – амилоидоз, саркоидоз, опухоли, неходжкинская лимфома, множественная миелома
7. Вагус-зависимые
8. Ятрогенные причины, включая лекарственные препараты

Очень редкие причины АВ блокады высокой степени среди людей молодого и среднего возраста

1. Нейромышечные или неврологические расстройства – мышечная дистрофия Беккера, миотоническая мышечная дистрофия и др.
2. Метаболические причины – гипоксия, гиперкалиемия, нарушения функции щитовидной железы
3. Индуцированные радиацией
4. Ассоциированные с психиатрическими заболеваниями
5. Острая ревматическая лихорадка
6. Необъяснимый апоптоз проводящей системы
7. Некомпактный миокард левого желудочка

Примечание: АВ – атриоventрикулярная, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия.

Выполненное позднее исследование А. Uemura (2001), включавшее 50 пациентов с АВ блокадой 2–3-й степени неуточненной этиологии, при использовании Далласских критериев только в 6% случаев выявило признаки активного миокардита [8]. Низкий процент активных миокардитов в этом исследовании, вероятно, обусловлен методическим ограничением самой ЭМБ, при которой в большей степени оцениваются морфологические изменения в миокарде желудочков непосредственно под эндокардом [9], а также невысокой чувствительностью гистологических Далласских критериев, принятых на момент выполнения и опубликования этого исследования [10]. Согласно другому исследованию, течение лимфоцитарного миокардита осложняется блокадой сердца высоких степеней в 8,3% случаев [11]. При этом, как продемонстрировало исследование *Vatra et al.* [12], нарушение АВ проводимости при подтвержденном ЭМБ миокардите обратимо в 67% случаев, однако в 28% случаев пациентам с персистирующей АВ блокадой требуется имплантация электрокардиостимулятора.

Одним из компонентов воспалительного процесса в развитии нарушений ритма и проводимости сердца является активация аутоиммунных механизмов [13]. Ассоциация между присутствием аутоантител к различным структурам миокарда в сыворотке крови и такими нарушениями ритма, как мерцательная аритмия, брадикардия, блокады сердца, а также желудочковые и наджелудочковые аритмии, была подтверждена в ходе многочисленных исследований [14–18]. Спектр выявляемых аутоантител в таких работах широк и включает антитела как к эндоплазматическим антигенам – тропонину, митохондриальным белкам, тяжелой цепи миозина, Na/K-АТФазе, так и к цитоплазматическим рецепторам. Существует несколько гипотез, объясняющих происхождение аутоантител. Первая основана на антигенной мимикрии между собственными антигенами миокарда и антигенами инфекционных агентов. Другая гипотеза предполагает, что провоцирующим фактором образования эндогенных аутоантител является открытие доступа иммунной системы к антигенам, в норме скрытым физиологическими барьерами, что происходит при массивном некротическом повреждении миокарда любой этиологии.

Одними из первых подтверждений аутоиммунной этиологии нарушений проводимости сердца были работы *U. Lotze, V. Maisch* (1989), в ходе которых с помощью непрямого иммунофлуоресцентного метода было показано, что аутоантитела к клеткам АВ узла выявляются в 22% случаев АВ блокады I–III степени, в то время как среди больных с другими заболеваниями сердца в отсутствие нарушений АВ проводимости эти аутоантитела обнаруживаются только в 10% случаев. Кроме того, идиопатическая полная блокада сердца в 30–45,5% случаев также ассоциирована с аутоантителами к клеткам Пуркинье [19]. Однако, несмотря на наличие большого количества исследований, использующих метод непрямого иммунофлуоресценции в детекции аутоантител к различным структурам миокарда, прогностическая роль выявляемых в этих работах антител не определена.

В последние годы все больше работ посвящено исследованию возможной роли антител к цитоплазматичес-

ким антигенам,  $\beta$ 1-адренорецепторам и M2-холинорецепторам как в патогенезе заболеваний с известной аутоиммунной природой, таких как болезнь Чагаса, миокардит, ДКМП, так и в развитии идиопатических нарушений ритма и проводимости сердца [20, 21]. Наибольшее количество литературных данных накоплено об участии аутоантител в развитии и прогрессировании ДКМП. Частота выявления аутоантител к  $\beta$ 1-адренорецептору в сыворотке пациентов ДКМП варьирует в диапазоне 26–60% [17], при этом их наличие связано с ухудшением сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), а также с повышением частоты развития желудочковых аритмий и более высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Прямая взаимосвязь между аутоантителами к  $\beta$ 1-адренорецепторам и развитием ДКМП была продемонстрирована в ходе экспериментальных работ, в которых введение лабораторным животным полипептидной последовательности, моделирующей вторую внеклеточную цепь человеческого  $\beta$ 1-адренорецептора, приводила к сходным с ДКМП морфологическим изменениям миокарда. Несмотря на то, что в настоящее время накоплено достаточно данных, свидетельствующих о роли антител к  $\beta$ 1-адренорецепторам в генезе различных заболеваний миокарда, остаются малоизученными механизмы их воздействия на кардиомиоциты и участие в процессах ремоделирования миокарда. Предполагается, что в результате связывания аутоантител с  $\beta$ 1-адренорецептором активируются внеклеточные сигнал-регулируемые киназы (ERK), вследствие чего развивается гипертрофия миокарда, снижается его сократительная функция [17]. Известно также, что аутоантитела обладают положительным хронотропным и инотропным действием на кардиомиоциты за счет адреномиметического действия. Аритмогенные свойства антител к  $\beta$ 1-адренорецептору обусловлены их способностью напрямую изменять электрофизиологические свойства миокарда посредством различных механизмов. Их прямыми эффектами принято считать способность увеличивать длительность потенциала действия за счет усиления кальциевого тока через каналы L-типа, индуцировать раннюю постдеполяризацию и снижать плотность калиевых каналов. Эти эффекты, по данным *Y. Fukada* и соавт., затрагивающие преимущественно процессы реполяризации, потенциально могут способствовать формированию условий для развития желудочковых нарушений ритма сердца, связанных с появлением ранних постдеполяризаций [15]. Подтверждением этого является проспективное исследование, выполненное *J. Pei* и соавт. Его результаты продемонстрировали, что повышенный уровень аутоантител к  $\beta$ 1-адренорецепторам у больных с сердечной недостаточностью как ишемической, так и неишемической этиологии ассоциирован с увеличением общей смертности и может быть независимым предиктором ВСС [18]. Кроме того, данные *Chiale* с соавт. свидетельствуют о том, что аутоантитела к  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-адренорецепторам принимают участие в патогенезе желудочковых нарушений ритма как у больных с органическими заболеваниями миокарда, так и у больных с идиопатическими нарушениями ритма [22].

Помимо антител к  $\beta$ 1-адренорецепторам у пациентов с нарушениями ритма и проводимости сердца часто вы-

являются антитела к М2-холинорецепторам. Согласно литературным данным, при дисфункции синусового узла наличие подобных аутоантител отмечено у 75% больных, при мерцательной аритмии – в 25% случаев, при желудочковой тахикардии – в 40%. Введение лабораторным животным антител к М2-холинорецептору, выделенных из сывороток крови пациентов с болезнью Чагаса, может приводить к развитию у них АВ блокады и брадиаритмий, а также изменений, сходных с наблюдаемыми при кардиомиопатиях. Гистологически в сердцах таких животных отмечается клеточная инфильтрация, которая колеблется от незначительной до интенсивной, при этом IgG к М2-холинорецепторам определяется на саркомере кардиомиоцитов и CD4/CD8 клеток. Подобная Т-клеточная инфильтрация миокарда приводит к некротической деструкции кардиомиоцитов, следствием чего является экспозиция цитоплазматической порции М2-холинорецептора и поддержание аутоиммунных реакций [23–25].

Изменение электрофизиологических свойств миокарда под действием антител к М2-холинорецептору происходит из-за подавления входящего кальциевого тока, что приводит к угнетению синусового и АВ узлов и, возможно, объясняет генез брадиаритмии. Это дает основание предположить непосредственное участие аутоиммунных механизмов в развитии нарушений проводимости сердца. В то же время объяснить возникновение тахиаритмий можно, исходя из способности антител к М2-холинорецепторам увеличивать выходящие калиевые токи, что приводит к уменьшению длительности потенциала действия. Следствием подобного воздействия является неравномерное укорочение эффективных рефрактерных периодов в миокарде предсердий, что служит важным патогенетическим фактором развития и поддержания мерцательной аритмии.

Одной из патологий ПСС с известной аутоиммунной этиологией является врожденная полная поперечная блокада сердца. Врожденной полной АВ блокадой называют блокаду, диагностированную во время внутриутробного развития, а также в течение первых 28 дней жизни ребенка. Ее распространенность в общей популяции живых новорожденных детей составляет 1:15 000–1:22 000. В большинстве случаев подобная блокада обусловлена замещением АВ узла фиброзной тканью или нарушением проведения импульса с миокарда предсердий на АВ узел [26]. Реже встречается врожденная аплазия АВ узла. Наиболее распространенной причиной, обуславливающей 60–90% случаев врожденной полной АВ блокады, является внутриутробная системная красная волчанка, возникающая при аутоиммунных заболеваниях матери и протекающая с образованием антител anti-Ro/SSA и anti-La/SSB. Проникая через плаценту, эти антитела связываются с антигенами клеток АВ узла плода, нарушая функционирование их ионных каналов, активируют апоптоз и потенцируют развитие воспалительного процесса с последующим замещением погибших клеток соединительной тканью.

Хорошо известно, что в развитии и поддержании воспаления в миокарде центральную роль играют цитокины. Цитокины – низкомолекулярные белки, являющиеся

медиаторами иммунных и воспалительных реакций, способные регулировать межклеточные и межсистемные взаимодействия. Благодаря их влиянию происходит изменение свойств кардиомиоцитов, запуск их апоптоза, включаются другие механизмы, способные приводить к изменению электрофизиологических свойств миокарда и служить основой для развития нарушений ритма и проводимости сердца. В этой связи интересным является участие основного профиброгенного цитокина, трансформирующего ростового фактора  $\beta 1$  (ТРФ- $\beta 1$ ), в изолированном фиброзировании ПСС у больных с врожденной АВ блокадой [27]. Находясь во внеклеточном матриксе в латентной форме, этот цитокин активируется под действием широкого спектра сигналов, как правило, появляющихся при поражении тканей. ТРФ- $\beta 1$  регулирует целый ряд процессов, включая клеточный рост, апоптоз, дифференцировку, миграцию, а также продукцию внеклеточного матрикса [28]. ТРФ- $\beta 1$  индуцирует превращение фибробластов из клеток-предшественников в патологические миофибробласты [29, 30], его повышенный уровень определяет обусловленный воспалением фиброз [31]. Иммуногистохимический анализ материала фетальных сердец с полной поперечной блокадой свидетельствует о том, что в подобных сердцах ТРФ- $\beta 1$  экспрессируется в области межжелудочковой перегородки, а также присутствует экстраклеточно в инфильтратах CD68+ макрофагов [32]. Вполне возможно, что материнские аутоантитела SSA/Ro-SSB/La, являющиеся этиологическим фактором формирования врожденной блокады сердца, опсонизируют кардиомиоциты, что вызывает воспалительную активацию макрофагов и синтез ФНО $\alpha$  и ТРФ- $\beta 1$  [33, 34]. Повышенный уровень плазменной концентрации ТРФ- $\beta 1$ , также как и ФНО $\beta$ , может способствовать патологическому ремоделированию миокарда, что подтверждается данными о том, что у некоторых детей с перинатально диагностированной блокадой сердца, в дальнейшем наблюдается развитие левожелудочковой кардиомиопатии [35]. При этом, согласно экспериментальным данным, полученным в ходе других работ [29], ингибирование активности ТРФ- $\beta 1$  блокирующими антителами предотвращает развитие воспалительной КМП, характеризующейся прогрессирующим фиброзом и дилатацией левого желудочка. Новейшие данные [35] свидетельствуют также о том, что ТРФ- $\beta 1$  способен напрямую изменять электрофизиологические свойства кардиомиоцитов, способствуя развитию нарушений ритма и проводимости. Механизм его воздействия заключается в регулировании транскрипции и функции натриевых и калиевых каналов. ТРФ- $\beta 1$  дозозависимо вызывает увеличение тока  $I_{Na}$  и уменьшение тока  $I_{K}$ . Вероятным следствием этих эффектов является удлинение длительности потенциала действия и появление ранних постдеполяризаций, возникающих при длительном воздействии ТРФ- $\beta 1$ .

Фиброзирование проводящей системы является еще одним из компонентов латентного воспалительного процесса в сердце. При этом идиопатический фибротический процесс может быть ограничен исключительно системой Гиса–Пуркинье и не сопровождается воспалительными изменениями в прилежащем рабочем миокарде. Не

исключено, что фиброзирование ПСС может быть следствием воздействия циркулирующих аутоантител. Примером подобных нарушений проводимости сердца является АВ блокада вследствие болезни Ленегра, выявляемая наиболее часто среди пожилых людей. Билатеральный склероз и дегенерация ножек пучка Гиса в средних и дистальных отделах, а также фиброз верхних отделов межжелудочковой перегородки – типичные гистологические признаки болезни Ленегра [37]. В отличие от болезни Ленегра для болезни Лева характерно поражение проксимальных отделов пучков Гиса. Это заболевание манифестирует брадикардией и АВ блокадой различной степени вследствие ненаследственной прогрессирующей дегенерации и кальцификации проводящей системы, а также фиброза опорных структур сердца. Для болезни Лева характерно начало на 4–5-м десятилетии жизни (позже, чем для болезни Ленегра), однако значимые клинические симптомы проявляются еще позднее [38].

Дегенеративные и фибротические процессы играют не последнюю роль и в развитии нарушений ВЖ проведения. Неоднократно проводились попытки исследования морфологических изменений миокарда, соответствующих нарушению ВЖ проводимости по типу блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПП). Сходные патологические морфологические изменения миокарда (гипертрофия миокарда, изменения митохондрий, пространственная дезорганизация миофибрилл, интерстициальный фиброз) обнаруживаются по результатам исследования образцов ЭМБ у 90,5% лиц с идиопатической БЛНПП и у 100% пациентов с кардиомиопатией, сопровождающейся БЛНПП [39]. Результаты этого и других морфологических исследований, а также большого проспективного популяционного исследования, выполненного Eriksson и соавт. (1998), позволяют предположить, что нарушение внутрижелудочковой проводимости по типу БЛНПП может являться результатом медленно прогрессирующего дегенеративного заболевания, поражающего не только проводящую систему, но и миокард в целом [40].

Накопленные литературные данные свидетельствуют о том, что различные компоненты воспалительного поражения миокарда нередко лежат в основе нарушений проводимости сердца, в том числе идиопатических. Появление антител к рецепторным структурам кардиомиоцитов сопровождается как органические заболевания сердца, так и идиопатические нарушения ритма и проводимости сердца. Кроме того, прямое воспалительное поражение с развитием фиброза как изолированно проводящей системы, так и миокарда в целом может также иметь большое значение в генезе нарушений проводимости.

Выявление потенциально обратимых аутоиммунных или воспалительных факторов патогенеза нарушений проводимости сердца может являться определяющим в прогнозировании развития заболевания у подобной категории больных и служить поводом для более тщательного наблюдения за этими пациентами, а также быть мишенью для новых лечебных подходов.

## Литература

1. Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Пармон Е.В. и др. Идиопатические нарушения ритма: результаты проспективного наблюдения // Вестник аритмологии. – 2003. – № 33 – С. 5–11.
2. Новикова Д.С., Бекбосынова М.С., Голицын С.П. и др. С-реактивный белок и интерлейкин-6 у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца: возможная роль воспаления в развитии желудочковых аритмий // Кардиология. – 2004. – № 5. – С. 63–66.
3. Грохотова В.В., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С. и др. Диагностика некоронарогенных заболеваний у пациентов с желудочковыми тахикардиям // Вестник аритмологии. – 2014. – № 75. – С. 41–48.
4. Кушаковский М.С. Аритмии сердца : руководство для врачей. – СПб. : Фолиант, 1998. – 512 с.
5. Barra S.N., Providencia R., Paiva L. et al. A review on advanced atrioventricular block in young or middle-aged adults // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2012. – Vol. 35. – P. 1395–1405.
6. Hufnagel G., Pankuweit S., Richter A. et al. The european study of epidemiology and treatment of cardiac inflammatory diseases (esetcid). First epidemiological results // Herz. – 2000. – Vol. 25. – P. 279–285.
7. Sekiguchi M., Hiroe M., Ogasawara S. et al. Practical aspects of endomyocardial biopsy // Ann. Acad. Med. Singapore. – 1981. – Vol. 10. – P. 115–128.
8. Uemura A., Morimoto S., Hiramitsu S. et al. Endomyocardial biopsy findings in 50 patients with idiopathic atrioventricular block: Presence of myocarditis // Jpn. Heart J. – 2001. – Vol. 42. – P. 691–700.
9. Chow L.H., Radio S.J., Sears T.D. et al. Insensitivity of right vascular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis // J. Am. Coll. Cardiol. – 1989. – Vol. 14. – P. 915–920.
10. Aretz H.T., Billingham M.E., Edwards W.D. et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification // Am. J. Cardiovasc. Pathol. – 1987. – Vol. 1. – P. 3–14.
11. Davidoff R., Palacios I., Southern J. et al. Giant cell versus lymphocytic myocarditis. A comparison of their clinical features and long-term outcomes // Circulation. – 1991. – Vol. 83. – P. 953–961.
12. Batra A.S., Wells W.J., Hinoki K.W. et al. Late recovery of atrioventricular conduction after pacemaker implantation for complete heart block associated with surgery for congenital heart disease // J. of thoracic and cardiovascular surgery. – 2003. – Vol. 125. – P. 1291–1293.
13. Родионова Е.С., Миронова Н.А., Апарина О.П. и др. Роль аутоиммунных реакций в развитии нарушений ритма и проводимости сердца // Тер. архив. – 2012. – № 4. – С. 74–78.
14. Stork S., Boivin V., Horf R. et al. Stimulating autoantibodies directed against the cardiac beta1-adrenergic receptor predict increased mortality in idiopathic cardiomyopathy // Am. Heart J. – 2006. – Vol. 152. – P. 697–704.
15. Fukuda Y., Miyoshi S., Tanimoto K. et al. Autoimmunity against the second extracellular loop of beta(1)-adrenergic receptors induces early afterdepolarization and decreases in k-channel density in rabbits // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 1090–1100.
16. Iwata M., Yoshikawa T., Baba A. et al. Autoantibodies against the second extracellular loop of beta 1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37. – P. 418–424.
17. Jahns R., Boivin V., Siegmund C. et al. Autoantibodies activating human beta 1-adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 649–654.
18. Pei J., Li N., Chen J. et al. The predictive values of beta1-

- adrenergic and M2 muscarinic receptor autoantibodies for sudden cardiac death in patients with chronic heart failure // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14. – P. 887–894.
19. Lotze U., Maisch B. Humoral immune response to cardiac conducting tissue // Springer Semin Immunopathol. – 1989. – Vol. 11. – P. 409–422.
  20. Рогова М.М., Миронова Н.А., Малкина Т.А. Оценка показателей иммунного ответа у больных с частой желудочковой экстрасистолией без признаков органической патологии сердечно-сосудистой системы // Тер. архив. – 2014. – № 1. – С. 10–17.
  21. Lazzerini P.E., Capocchi P.L., Guideri F. et al. Autoantibody-mediated cardiac arrhythmias: Mechanisms and clinical implications // Basic research in cardiology. – 2008. – Vol. 103. – P. 1–11.
  22. Chiale P.A., Rosenbaum M.B., Elizari M.V. et al. High prevalence of antibodies against beta 1- and beta 2-adrenoceptors in patients with primary electrical cardiac abnormalities // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 26. – P. 864–869.
  23. Baba A., Yoshikawa T., Fukuda Y. et al. Autoantibodies against m2-muscarinic acetylcholine receptors: New upstream targets in atrial fibrillation in patients with dilated cardiomyopathy // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1108–1115.
  24. Villecco A.S., de Liberali E., Bianchi F.B. et al. Antibodies to cardiac conducting tissue and abnormalities of cardiac conduction in rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Immunol. – 1983. – Vol. 53. – P. 536–540.
  25. Zhao R., Wang W., Wu B. et al. Effects of anti-peptide antibodies against the second extracellular loop of human m2 muscarinic acetylcholine receptors on transmembrane potentials and currents in guinea pig ventricular myocytes // Molecular and cellular biochemistry. – 1996. – Vol. 163–164. – P. 185–193.
  26. Руководство по нарушению ритма сердца / под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – 416 с.
  27. Clancy R.M., Backer C.B., Yin X. et al. Cytokine polymorphisms and histologic expression in autopsy studies: Contribution of tnf-alpha and tgf-beta 1 to the pathogenesis of autoimmune-associated congenital heart block // J. Immunol. – 2003. – Vol. 171. – P. 3253–3261.
  28. Bujak M., Frangogiannis N.G. The role of tgf-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling // Cardiovasc. Res. – 2007. – Vol. 74. – P. 184–195.
  29. Kania G., Blyszczuk P., Stein S. et al. Heart-infiltrating prominin-1+/cd133+ progenitor cells represent the cellular source of transforming growth factor beta-mediated cardiac fibrosis in experimental autoimmune myocarditis // Circ. Res. – 2009. – Vol. 105. – P. 462–470.
  30. Phan S.H. The myofibroblast in pulmonary fibrosis // Chest. – 2002. – No. 2. – P. 286S–289S.
  31. Yu Q., Horak K., Larson D.F. Role of t lymphocytes in hypertension-induced cardiac extracellular matrix remodeling // Hypertension. – 2006. – Vol. 48. – P. 98–104.
  32. Clancy R.M., Kapur R.P., Molad Y. et al. Immunohistologic evidence supports apoptosis, IGG deposition, and novel macrophage/fibroblast crosstalk in the pathologic cascade leading to congenital heart block // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50. – P. 173–182.
  33. Miranda M.E., Tseng C.E., Rashbaum W. et al. Accessibility of SSA/Ro and SSB/La antigens to maternal autoantibodies in apoptotic human fetal cardiac myocytes // J. Immunol. – 1998. – Vol. 161. – P. 5061–5069.
  34. Miranda-Carus M.E., Askanase A.D., Clancy R.M. et al. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies bind the surface of apoptotic fetal cardiocytes and promote secretion of TNF-alpha by macrophages // J. Immunol. – 2000. – Vol. 165. – P. 5345–5351.
  35. Moak J.P., Barron K.S., Hougen T.J. et al. Congenital heart block: Development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37. – P. 238–242.
  36. Kaur K., Zarzoso M., Ponce-Balbuena D. et al. TGF-beta1, released by myofibroblasts, differentially regulates transcription and function of sodium and potassium channels in adult rat ventricular myocytes // PloS one. – 2013. – Vol. 8. – P. e55391.
  37. Lenegre J. Etiology and pathology of bilateral bundle branch block in relation to complete heart block // Prog Cardiovasc Dis. – 1964. – Vol. 6. – P. 409–444.
  38. Lev M. The pathology of complete atrioventricular block // Prog. Cardiovasc. Dis. – 1964. – Vol. 6. – P. 317–326.
  39. Kuhn H., Breithardt G., Knieriem H.J. et al. Prognosis and possible presymptomatic manifestations of congestive cardiomyopathy (cocm) // Postgrad Med. J. – 1978. – Vol. 54. – P. 451–461.
  40. Eriksson P., Wilhelmson L., Rosengren A. Bundle-branch block in middle-aged men: Risk of complications and death over 28 years. The primary prevention study in Goteborg, Sweden // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 2300–2306.

Поступила 16.02.2015

### Сведения об авторах

**Гупало Елена Михайловна**, канд. мед. наук, лаборант-исследователь отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Минздрава России.

Адрес: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А.  
E-mail: eleno4ka\_g@mail.ru.

**Миронова Наталья Александровна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Минздрава России.

Адрес: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А.

**Малкина Татьяна Анатольевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Минздрава России.

Адрес: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А.

**Полевая Татьяна Юльевна**, канд. мед. наук, ученый секретарь НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Минздрава России.

Адрес: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А.

**Голицын Сергей Павлович**, докт. мед. наук, профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Минздрава России.

Адрес: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А.