

**Р.Е.Баталов, Т.Е.Суслова, И.В.Кологривова, А.А.Дедкова, И.В.Антонченко, С.В.Попов**  
**УРОВЕНЬ БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, И КОНЦЕНТРАЦИЯ**  
**АНТИТЕЛ К МИОКАРДУ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА**  
*ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск*

*С целью оценки сывороточного уровня сердечного белка, связывающего жирные кислоты, и аутоантител к миокарду у пациентов с нарушениями ритма сердца обследовано 80 больных с пароксизмальной и хронической фибрилляцией предсердий, атриовентрикулярной узловой тахикардией и синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта.*

**Ключевые слова:** пароксизмальная фибрилляция предсердий, хроническая фибрилляция предсердий, синдром WPW, узловая тахикардия, белок связывающий жирные кислоты, аутоантитела к миокарду.

*To assess the serum levels of cardiac fatty-acid binding protein and anti-myocardial auto-antibodies in arrhythmic patients, 80 patients with paroxysmal and chronic atrial fibrillation, atrio-ventricular nodal tachycardia, and Wolff-Parkinson-White syndrome were examined.*

**Key words:** paroxysmal atrial fibrillation, chronic atrial fibrillation, WPW syndrome, nodal tachycardia, fatty acid binding protein, anti-myocardial auto-antibodies.

В настоящее время рядом исследований установлено, что нарушения ритма сердца (НРС) могут быть единственным ранним проявлением какого-либо заболевания сердечно-сосудистой системы. Известно, что воспалительные процессы (миокардиты, кардиты, эндокардиты) способны приводить к нарушению проведения импульсов в сердце, которое впоследствии может обусловить развитие и прогрессирование НРС [3, 13]. У пациентов с идиопатической фибрилляцией предсердий (ФП) с помощью биопсии миокарда предсердий могут быть выявлены признаки воспалительных инфильтратов, некроза миоцитов и фиброза [5]. Однако, в ряде случаев эндомиокардиальная биопсия не дает полной гарантии установления диагноза, поскольку при очаговом воспалительном процессе велика вероятность забора биоптата из неизмененного участка миокарда и получения «ложноотрицательного» результата [2].

Отмечено, что многие заболевания, для которых характерно наличие воспалительного процесса в ткани сердца, такие как дилатационная кардиомиопатия, инфекционный миокардит, зачастую ассоциируются с выработкой антител к миокарду [12]. Аутоантитела, обладающие специфичностью к различным антигенам миокарда, могут инициировать повреждение ткани сердца [8, 10], а также влиять на его метаболизм и сократимость [9]. В настоящее время лишь в немногочисленных работах с ограниченным количеством больных продемонстрирована связь между наличием антител к структурам миокарда и развитием НРС [4, 11]. Одной из стадий местного воспаления является альтерация ткани, при которой нарушается целостность клеточных элементов (в случае ФП - кардиомиоцитов) [1]. Некоторые исследователи отмечали у пациентов с наджелудочковыми тахикардиями повышение уровня сердечного белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК), который ранее зарекомендовал себя как новый перспективный маркер повреждения миокарда [14].

Можно предположить, что обнаружение в сыворотке пациентов с НРС повышенного уровня сБСЖК и аутоантител к миокарду может указывать на наличие хронического субклинического воспаления. Оценка данных показателей и явилась целью настоящей работы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 80 пациентов с различными формами НРС (40 женщин и 40 мужчин) в возрасте от 15 до 68 лет. Средний возраст пациентов составил  $39,87 \pm 3,19$  лет. Из них 22 пациента страдало пароксизмальной ФП (ПФП), 18 пациентов - хронической (продолжительность аритмии более 2 суток но менее 2 месяцев) ФП (ХФП), 18 пациентов - узловой атриовентрикулярной тахикардией (АВУТ), 22 человека имели синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ). Контрольную группу составили 23 практически здоровых добровольца, сопоставимых по полу и возрасту с группой пациентов с нарушениями ритма и проводимости сердца. Материалом для исследования служила сыворотка крови без антикоагулянта. Исследуемую сыворотку хранили при температуре  $-70$  °С. Образцы сыворотки, в которых произошел гемолиз, исключались из исследования.

Определение сБСЖК осуществляли методом твердофазного иммуоферментного анализа (ЗАО «НВО Иммунотех», г. Москва.). Антитела к миокарду определяли методом непрямой иммуофлюоресценции (набор «IMMCO Diagnostics», USA). Метод является полуколичественным. Концентрацию антител выражали в титре. По локализации флюорохрома на гистологическом препарате методом флюоресцентной микроскопии учитывали наличие антифибриллярных, антисарколеммных и антинуклеарных антител.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Оценка нормальности распределения параметров проводилась методом Шапиро-Вилка. При сравнении групп с неправильным распределением параметров использовали U-критерий Манна-Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (ИР, 25-75-й процентиль). Для сравнения качественных признаков использовался точный критерий Фишера. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования было установлено, что в группе пациентов с ПФП уровень сБСЖК в сыворотке

крови достоверно превышал данный показатель у здоровых добровольцев на 29,3% ( $p=0,005$ ), в группе пациентов с ХФП - на 33,7% ( $p=0,011$ ). В группе пациентов с ВПУ наблюдалась тенденция к увеличению уровня сБСЖК по сравнению с группой здоровых добровольцев, а именно содержание сБСЖК было выше на 7,8 %, в то время как у пациентов с АВУТ наблюдалась тенденция к снижению данного показателя - уровень сБСЖК был ниже на 11,7 % по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Следует отметить, что у пациентов с ПФП уровень сБСЖК был достоверно выше, чем в группе пациентов с синдромом ВПУ на 19,8% ( $p=0,009$ ) и в группе пациентов с АВУТ на 46,2% ( $p=0,042$ ). У пациентов с ХФП наблюдалось увеличение содержания сБСЖК по сравнению с группой пациентов с синдромом ВПУ ( $p=0,009$ ) на 24% (табл. 1). Таким образом, наиболее высокий уровень сБСЖК определялся у пациентов с различными формами ФП.

Верхней границей нормы содержания сБСЖК в сыворотке крови, определяемого с помощью используемого набора, является величина 20 нг/мл. У лиц контрольной группы повышенных значений сБСЖК не выявлено. Среди пациентов с ПФП частота выявления повышенных значений по сравнению с верхней границей нормы сБСЖК составила 77%. При этом, у 71% пациентов с ХФП наблюдали повышенные значения сБСЖК относительно верхней границы нормы. У пациентов с синдромом ВПУ и АВУТ повышенные значения относительно верхней границы нормы имели 16,7% и 14,3% пациентов, соответственно.

При оценке частоты выявления антител разной специфичности нами было установлено, что в группе здоровых добровольцев наивысший титр, в котором встречались антитела к фибриллярным структурам, оказался равным 20. Антитела определялись у 46% человек из группы контроля, а у 54% антитела к фибриллярным структурам отсутствовали. В группе пациентов с ПФП распределение титров антител к фибриллярным структурам было следующим: у 18% пациентов антифибриллярных аутоантител не определялось, у 18% определялись антитела в титре 20, у 46% пациентов - в титре 80, у 18% - в титре 160. Таким образом, содержание антител у пациентов с ПФП было достоверно большим по сравнению с группой здоровых добровольцев ( $p=0,001$ ). В других группах пациентов с НРС также наблюдалось достоверное увеличение частоты обнаружения антифибриллярных антител. В группе пациентов с ХФП антифибриллярные аутоантитела у 25% пациентов определялись в титре 20, у 62% - в титре 40, у 13% - в титре 80 ( $p<0,001$ ).

Группа пациентов с синдромом ВПУ характеризовалась следующим соотношением аутоантител к фибриллярным структурам: у 8% пациентов аутоантитела данной специфичности отсутствовали, у 8% пациентов определялись антитела в титре 20, у 76% пациентов - в титре 40, у 8% пациентов - в титре 80 ( $p<0,001$ ). У 25% пациентов с АВУТ титр антифибриллярных антител составил 20, у 75% пациентов - 40 ( $p<0,001$ ).

При определении антител к сарколеммным структурам миокарда выявлено, что в 85% случаев у здоровых доноров антитела данной специфичности не выявлялись. У 15% антисарколеммные аутоантитела присутствовали в титре 20. У 23% пациентов с ПФП определялись антисарколеммные антитела в титре 20, антитела в титре 40 также определялись у 23% пациентов с ПФП. У 5% пациентов титр специфичных к сарколемме антител составил 80, а у 9% - достигал 160. Однако у 40% пациентов аутоантитела к сарколеммным структурам отсутствовали, и в общем, различие частот не достигало статистической значимости ( $p=0,099$ ).

В группе пациентов с ХФП антисарколеммные антитела определялись в титре 20 у 49% пациентов и в титре 40 - у 38% пациентов, то есть достоверно чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,001$ ). У 33% пациентов с синдромом ВПУ антитела данной специфичности определялись в титре 20, у 42% - в титре 40, при этом различие по сравнению с группой здоровых добровольцев было статистически достоверным ( $p=0,004$ ). При оценке частоты определения титров антисарколеммных антител в группе пациентов с АВУТ установлено, что у 62% титр антител составил 20, а у 13% титр оказался равным 40. Таким образом, и в группе пациентов с АВУТ аутоантитела к сарколеммным структурам определялись достоверно чаще, чем в группе контроля ( $p=0,005$ ).

В группе здоровых добровольцев антитела к структурам ядра отсутствовали в 85% случаев. Наибольший титр антиядерных аутоантител был равен 20 и определялся у небольшого количества доноров контрольной группы (у 15%). У 5% пациентов с ПФП антиядерные антитела присутствовали в титре 320. У 14% определялся титр антител, равный 20, у 9% пациентов - титр антиядерных антител, равный 40, у 35% пациентов титр антител составил 80, а у 23% титр оказался равным 160

**Таблица 1.**  
**Концентрация сердечного белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК), у пациентов с нарушениями ритма сердца и у здоровых добровольцев, Ме (ИР)**

Группы обследованных	сБСЖК, нг/мл	ДР
Пациенты с ПФП (n=22)	21,01 (19,26 - 27,04)	$p_1=0,005$ $p_2=0,009$ $p_3=0,042$
Пациенты с ХФП (n=18)	21,75 (19,65 - 33,36)	$p_1=0,011$ $p_2=0,009$
Пациенты с синдромом ВПУ (n=22)	17,54 (14,58 - 18,34)	
Пациенты с АВУТ (n=18)	14,37 (14,26 - 19,54)	
Здоровые добровольцы (n=23)	16,27 (13,52 - 18,24)	

где, Ме - медиана; ИР - интерквартильный размах; ДР - достоверность различий ( $p_1$  - по сравнению с группой здоровых доноров;  $p_2$  - по сравнению с пациентами с синдромом ВПУ;  $p_3$  - по сравнению с пациентами с синдромом АВУТ; ПФП - пароксизмальная фибрилляция предсердий; ХФП - хроническая фибрилляция предсердий; синдром ВПУ - синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта; АВУТ - атриовентрикулярная узловатая тахикардия.

(различие частот в сравнении с группой здоровых добровольцев было статистически достоверным  $p < 0,001$ ). Распределение антиядерных антител в группе пациентов с ХФП имело следующую особенность: у 37% антитела данной специфичности отсутствовали, в то время как у 25% пациентов определялись в высоком титре, равном 160. У 25% пациентов с ХФП титр антиядерных антител составил 20, у 13% пациентов - 40. Таким образом, различие титров по сравнению с группой контроля не достигло статистической достоверности ( $p = 0,091$ ), и можно говорить о тенденции к снижению антиядерных аутоантител по сравнению с группой пациентов, страдающих ПФП ( $p = 0,724$ ).

В группе пациентов с синдромом ВПУ у 8% пациентов аутоантитела к ядерным структурам определялись в титре 20, у 25% пациентов - в титре 40, у 17% пациентов - в титре 80. Для 17% пациентов данной клинической группы титр антиядерных антител составил 160, то есть антитела к ядрам у них определялись достоверно чаще, чем в группе здоровых добровольцев ( $p = 0,018$ ). Для 13% пациентов с АВУТ было характерно присутствие антиядерных аутоантител в титре 20, для 49% - в титре 40, для 25% - в титре 80, следовательно различие частот по сравнению с контрольной группой также было статистически достоверным ( $p = 0,001$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

В настоящем исследовании было показано достоверное увеличение уровня сБСЖК в группах пациентов с различными формами ФП. Роль воспаления в этиологии и поддержании ФП обсуждается уже давно. Первое наблюдение, которое связывало изменения в предсердиях с воспалением, было сделано Frustaci et al. [5]. В биопсийном материале предсердий, взятом у 12 пациентов с изолированной ФП, было обнаружено наличие большого количества воспалительных инфильтратов, очагов некроза и экстрацеллюлярного матрикса, в то время как биопсийный материал в группе контрольных доноров был без изменений.

Сердечный белок, связывающий жирный кислоты зарекомендовал себя как перспективный и чувствительный маркер повреждения миокарда [6]. Так как сБСЖК является небольшим белком и находится в цитоплазме в растворенной форме, вне связи с другими белками, он одним из первых маркеров повреждения миокарда высвобождается в кровь [7]. Следует сказать, что для острого инфаркта миокарда характерно значительное повышение уровня сБСЖК в крови: концентрация увеличивается в 30 раз [6]. В нашем исследовании не наблюдалось такого значительного увеличения концентрации.

Для пациентов с ПФП было характерно увеличение содержания сБСЖК в 1,3 раза по сравнению с группой контроля, так же как и для пациентов с ХФП. Это можно связать с тем, что при ФП повреждение включает, в первую очередь, те клетки сердечной ткани, которые вовлечены в круги ге-энтри, обеспечивающие появление и поддержание ФП, и является недостаточно большим, чтобы иметь характерное для острого инфаркта миокарда изменение содержания сБСЖК в сыворотке крови. У пациентов с инфарктом миокарда наблюдает-

ся возвращение к референтным значениям концентрации сБСЖК уже через 24-36 часов [6].

Если имеет место воспалительный очаг, то наличие ФП способствует его поддержанию и дальнейшему развитию, что, в свою очередь, предрасполагает к прогрессированию НРС. Этот механизм может объяснить постоянное повышение уровня сБСЖК, который поступает в кровь за счет постоянного повреждения ограниченного числа кардиомиоцитов.

Выработка антител к миокарду зафиксирована при таких заболеваниях как дилатационная кардиомиопатия, инфекционный миокардит, причем имеется ряд работ, говорящих в пользу аутоиммунной природы дилатационной кардиомиопатии [4]. Антитела к ткани сердца могут как напрямую повреждать миокард, так и влиять на различные метаболические пути, вызывая миокардиальную дисфункцию, и, таким образом, участвуя в повреждении опосредованно [9]. В нашем исследовании наблюдалось увеличение содержания антител при различных видах НРС, в том числе и при тех, в развитии которых до настоящего времени предполагалось участие исключительно морфологических особенностей проводящей системы сердца. У пациентов с синдромом ВПУ и АВУТ достоверно повышалось содержание аутоантител по сравнению с контрольной группой. Можно предположить, что развитие аутоиммунного воспаления является вероятным провоцирующим фактором, необходимым для реализации НРС, связанных с наличием добавочных проводящих путей.

При изучении титров антител, специфично взаимодействующих с ядрами кардиомиоцитов, у 5% пациентов с ПФП антитела определялись в титре 320, который характерен для воспалительных заболеваний миокарда [4]. Уровень антиядерных антител имел тенденцию к снижению в группе пациентов с ХФП по сравнению с пациентами с ПФП. Снижение титра аутоантител при развитии заболевания характерно для многих аутоиммунных патологий, таких как сахарный диабет I типа, дилатационная кардиомиопатия [4]. Вероятно, аутоантитела к ядрам кардиомиоцитов могут являться ранними маркерами ФП.

В ходе развития аутоиммунного воспаления происходит замещение кардиомиоцитов на соединительную ткань. При этом исчезают антигены, являвшиеся инициаторами воспаления. Таким образом, понижение титра антител к миокарду при сохранении симптомов ФП может являться неблагоприятным прогностическим признаком, и свидетельствовать о хронизации заболевания. В этом случае определение антимиокардиальных аутоантител могло бы представлять особую ценность на ранних стадиях развития ФП, когда заболевание еще не приобрело устойчивость к лекарственной терапии. При условии справедливости выдвигаемой гипотезы, представляется перспективным определение антител к миокарду у здоровых родственников пациентов, так как аутоиммунные заболевания зачастую имеют семейный характер. В связи с вероятным участием воспаления аутоиммунного генеза в развитии НРС, детального изучения и обсуждения требует возможность и целесообразность проведения противовоспалительной терапии, у пациентов с высоким уровнем антимиокардиальных антител.



Таким образом, результаты данной работы позволяют предположить, что аутоиммунные реакции могут способствовать развитию аритмий и являются компонентом патогенеза НРС, однако взаимосвязь этих процессов требует дальнейшего изучения.

### ВЫВОДЫ

1. У пациентов с пароксизмальной и хронической фибрилляцией предсердий выявлено повышение уровня

сывороточного сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в сравнении с группой здоровых добровольцев.

2. Такие нарушения ритма сердца, как пароксизмальная и хроническая фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная узловатая тахикардия и синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта характеризуются увеличением концентрации антител к миокарду по сравнению с группой здоровых добровольцев.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д., Новицкий В.В. Патологическая физиология. Изд. Томского Университета. - 1994. - 468 с.
2. Бойцов С.А., Дерюгин М.В., Сухов В.Ю. Клиническая оценка данных скintiграфии с аутолейкоцитами, меченными <sup>99m</sup>Tc-ГМПАО, у больных с малосимптомными неревматическими миокардитами // Кардиология. - 2001. - № 11 - С. 48-52.
3. Кушаковский М. С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999. - 176 с.
4. Saforio A.L.P., Mahon N.J. Circulating cardiac antibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance // Eur. J. Heart Fail. - 2002. - Vol. 4. - P. 411-417.
5. Frustaci A., Chimenti C., Belloci F. et al. Histological substrat of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation // Circulation. - 1997. - Vol. 96. - P. 1180-1184.
6. Glatz J.F.C., van der Voort D., Hermens W. T. Fatty Acid-binding protein as the Earliest Available Plasma Marker of Acute Myocardial Injury // Journal of Clinical Ligand Assay. - 2002. - Vol. 25. - P. 167-177.
7. Hermens W.T. Mechanisms of protein release from injured heart muscle // Dev Cardiovasc. Med. - 1998. - Vol. 205. - P. 85-98
8. Liao L., Sindhwani R., Rojkind M. et al. Antibody-me-

diated autoimmune myocarditis depends on genetically determined target organ sensitivity // J. Exp. Med. - 1995. - Vol. 181. - P. 1123-1131.

9. Limas C.J., Goldenberg I.E., Limas C. Autoantibodies against  $\beta$ -adrenoreceptors in human idiopathic dilated cardiomyopathy // Circulat. Res. - 1989. - Vol. 64. - P. 97-103.

10. Maisch B., Deeg P., Liebau G., et al. Diagnostics relevance of humoral and cytotoxic immune reactions in primary and secondary dilated cardiomyopathy // Am. J. Cardiol. - 1983. - Vol. 52. - P. 1072-1108.

11. Ristic A., Maisch B. Cardiac arrhythm and conduction disturbances: what is the role of autoimmune mechanisms? // Herz. - 2000. - №3. - P. 181-188.

12. Rose N.R., Bona C. Defining criteria for autoimmune disease (Witebsky's postulates revisited) // Immunol. Today. - 1991. - Vol. 14. - P. 426-428.

13. Strain J. Results of endomyocardial biopsy in patients with spontaneous ventricular tachycardia but without apparent structural heart disease // Circulation. - 2001. - Vol. 104. - P. 2886-2891.

14. Takeda S., Kashiwagi H., Kajiwaru H. et al. Prognostic value of Heart Fatty Acid-Binding Protein for Chest Symptom Patients in Emergency Room // АНА. - 2003; Abstract 2653.

### УРОВЕНЬ БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, И КОНЦЕНТРАЦИЯ АНТИТЕЛ К МИОКАРДУ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА

*Р.Е.Баталов, Т.Е.Суслова, И.В.Кологривова, А.А.Дедкова, И.В.Антонченко, С.В.Попов*

Обследовано 80 пациентов, из которых 22 пациента страдало пароксизмальной (ПФП), 18 пациентов - хронической фибрилляцией предсердий (ХФП), 18 пациентов - атриовентрикулярной узловатой тахикардией (АВУТ), 22 пациентов - синдромом WPW. Контрольную группу составили 23 практически здоровых добровольца. Определяли сердечный белок, связывающего жирные кислоты (сБСЖК), методом твердофазного иммуноферментного анализа, антитела к миокарду - методом непрямой иммунофлуоресценции. У пациентов с ПФП уровень сБСЖК превышал данный показатель в контрольной группе на 29,3%. У пациентов с ХФП и ВПУ концентрация сБСЖК была выше, чем в группе здоровых добровольцев на 33,7% и 7,8% соответственно. Содержание антимиокардиальных аутоантител во всех группах пациентов с НРС было выше, чем в контрольной группе, за исключением антител к ядрам кардиомиоцитов в группе пациентов с ХФП и антисарколеммных антител в группе пациентов с ПФП.

### FATTY ACID-BINDING PROTEIN LEVEL AND CONCENTRATION OF ANTI-MYOCARDIUM ANTIBODIES IN PATIENTS WITH CARDIAC ARRHYTHMIAS

*R.E. Batalov, T.E. Suslova, I.V. Kologrivova, I.V. Antonchenko, S.V. Popov*

Eighty patients were examined including 22 ones with paroxysmal atrial fibrillation (AF), 18 patients with chronic AF, 18 patients with atrio-ventricular nodal tachycardia, and 22 ones with Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome. The control group consisted of 23 healthy volunteers. The cardiac fatty-acid binding protein was determined using the technique of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); anti-myocardium antibodies, by indirect immunofluorescence. In the patients with paroxysmal AF, the level of cardiac fatty-acid binding protein was higher than in the control group by 29.3%. In the patients with chronic AF and WPW syndrome, the concentration of cardiac fatty-acid binding protein was higher than in healthy volunteers by 33.7% and 7.8%, respectively. The level of anti-myocardium antibodies in all groups of arrhythmic patients was higher than in the control group, except for antibodies to cardiomyocyte nuclei in the patients with chronic AF and anti-sarcolemma antibodies in the patients with paroxysmal AF.