

ОБЗОРЫ

© Б. МАИШ, А. Д. РИСТИК

УДК 616.12-008.318:612.017

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА *

Б. Маиш, А. Д. Ристик

Отделение внутренних болезней – кардиологии, Университет Филиппс, Марбург, Германия

IMMUNOLOGICAL BASIS OF THE CARDIAC CONDUCTION AND RHYTHM DISORDERS

B. Maisch and A. D. Ristic

Department of Internal Medicine-Cardiology, Philipps University, Marburg, Germany

Исследование нарушений ритма и проводимости сердца до настоящего времени основывалось на электрокардиографических и электрофизиологических исследованиях и в основном охватывало больных с ишемической болезнью сердца, кардиомиопатиями и сердечной недостаточностью. Вклад иммунологических механизмов в патофизиологию этих расстройств недооценивался, хотя первые описания патологии проводящей ткани были сделаны Т. James и соавт. в 1965, 1966 и 1971 гг. [1–3] и А. Fairfax и D. Doniach [4], описавшими антитела к проводящей ткани при блокаде левой ножки пучка Гиса в 1976 г. К концу 1997 г. была ясно установлена связь случаев внезапной смерти младенцев [5], врожденной полной поперечной блокады сердца и патологии соединительной ткани у матери [6, 7]. Специфические антитела к Ro/SS-A и La/SS-B были обнаружены W. Weston и соавт. в 1982 г. [8], Scott и соавт. [9] и Lee и соавт. [10] в 1983 г. В ходе дальнейших исследований А. Вилессо и соавт. [11] продемонстрировали наличие антител к проводящей ткани при ревматоидном артрите (1983 г.), а U. Volta и соавт. [12] — при системной склеродермии (1985 г.). В. Maisch и соавт. [13, 14] сообщили о наличии антител к синоатриальному и атриовентрикулярному узлам у больных с синдромом слабости синусного узла, атриовентрикулярной блокадой и миокардитом в 1986 и 1989 гг. Позже S. Wasman и соавт. [15] установили наличие антител

к нейротрансмиттерным рецепторам сердца, J. Li и соавт. [16] продемонстрировали наличие антител к человеческому эндогенному ретровирусу-3, экспрессируемому в ткани сердца плода, а T. James и соавт. [17] проанализировали роль апоптоза в патофизиологии постепенного развития полной атриовентрикулярной блокады.

В этих и других исследованиях было ясно продемонстрировано, что иммунологические механизмы могут быть причиной определенных нарушений ритма и проводимости сердца. Таким образом, целью этого обзора является обобщение имеющихся в настоящее время данных по иммунологии ритмогенных структур и проводящей системы сердца и анализ их клинической значимости.

Иммунологические механизмы в патофизиологии нарушений ритма и проводимости сердца

Генетика

Генетическая детерминированность, возможно, является основным фактором в патофизиологии определяющих заболеваний. Была отмечена тесная связь антигена анкилозирующего спондилоартрита (HLA-B27) [18, 19] у взрослых, которым требовалась имплантация постоянных электрокардиостимуляторов (ЭКС) при атриовентрикулярной блокаде [18, 19], а также частая встречаемость антигенов HLA-DR3 у матерей детей с полной врожденной блокадой сердца [20]. Подобная генетическая предрасположенность

* European Heart Journal (2001) 22, issue 10, pp. 813–824. Перепечатано с разрешения W. B. Saunders.

может сделать возможной нарушение аутоагрессивности организма хозяина или способствовать развитию патологической реакции на перекрестно действующую детерминанту или выработке антиидиотипических антител, несущих перекрестно реагирующие эпитопы.

Аутореактивность

Многие инфекционные агенты имеют общие антигенные детерминанты не только между собой, но и с различными тканями организма человека, в т. ч. с ритмогенными структурами и проводящей системой сердца. В основном эта перекрестная реактивность защищает от многих патогенных микробов. Тем не менее, при инфицировании определенным микробом генетически детерминированного организма хозяина могут возникнуть серьезные аутоиммунные реакции (табл. 1) [21–24]. В одном из самых первых исследований по иммунологии ПСС Е. Kasp-Grouchowska и D. Kingston продемонстрировали перекрестную реактивность антител к *Streptococcus pyogenes* с проводящей системой [21]. К дополнительному указанию на то, что микробная инфекция может спровоцировать аутореактивный процесс, относилась демонстрация цитолитических перекрестно реагирующих антител против вирусов Коксаки типов В3 и В4, и сарколеммальных эпитопов у больных с миокардитом [22]. А. Horsfall и соавт. [23] выявили 8 эпитопов к La/SS-B антигену, имеющих такую же последовательность оснований, как у тяжелых бета-цепей человеческого сердечного миозина, цепи ламинина В1 и белка М6 *Streptococcus pyogenes*. J. Li и соавт. [24] также отметили выраженную перекрестную реакцию ламинина мышей и анти-La антител у 8 из 10 больных с синдромом Шегрена (ксеродерматоз). Оказалось, что у этих же пациентов анти-Ro52 антитела связывались с ламинином плохо или вовсе не связывались.

Остается невыясненным вопрос о том, инициируют ли перекрестно реагирующие антитела заболевания или являются лишь отражением уже

существующего патологического процесса. М. Reichlin и соавт. [25] смогли выделить антитела к Ro/SS-A антигену из сердца плода с врожденной полной поперечной блокадой. Е. Alexander и соавт. [26] обнаружили сокращение фазы плато периода реполяризации сердца вследствие изменения транспорта кальция под влиянием антител IgG к Ro/La антигену. S. Garcia и соавт. [27] вызвали полную атриовентрикулярную блокаду у взрослых кроликов, используя для перфузии фракции IgG, содержащие антитела к Ro/SS-A и La/SS-A антигенам. Те же антитела приводили к значительному уменьшению медленного входящего кальциевого тока в изолированные кардиомиоциты желудочков. Наконец, M. Boutjdir и соавт. [28] показали, что фракции IgG, состоящие из анти-52 kD Ro/SS-A антител индуцировали полную АВ блокаду в работающем сердце человеческого плода, перфузируемом по методике Langendorff. Также было подтверждено ингибирование входящего кальциевого тока на уровне клетки в целом и отдельно-го канала.

Так как в клетках сердца плода плотность кальциевых каналов и структур саркоплазматического ретикулаума меньше, чем в клетках взрослого [29, 30], негативные последствия снижения объема поступления кальция в сердце плода могут быть особенно выраженными. Этим можно объяснить отсутствие аномалий проводимости у матерей детей с полной врожденной блокадой сердца, несмотря на одинаковый уровень аутоантител в кровотоке матери и плода. У взрослых с системной красной волчанкой атриовентрикулярная блокада высокой степени встречается крайне редко и вызвана антителами к U1 рибонуклеопротеину (RNP) [31], а не к Ro/La протеину.

Хотя это гораздо труднее продемонстрировать, появляется все больше свидетельств того, что при остром инфаркте миокарда [32], ревматоидном артрите [33] и других аутоиммунных заболеваниях [34] активация лимфоцитов и цитотоксичность, специфические для определенной

Таблица 1

Перекрестная реактивность в патогенезе нарушений ритма и проводимости сердца

Автор	Перекрестно реагирующие антигены
Е. Kasp-Grouchowska [21]	<i>Streptococcus pyogenes</i> /пучок Гиса
В. Maisch [22]	Коксаки В3, В4 (33 и 34 kD)/Сарколеммальные эпитопы (перекрестная реактивность для 220 kD – 10%, для 110 kD – 50%, для 72 kD – 90%, для 67 kD – 40%, для 45 kD – 50%)
А. Horsfall [23]	Тяжелая бета-цепь сердечного миозина человека, цепь ламинина В1 и белок М6 <i>Streptococcus pyogenes</i> /La (SS-B)
З. Li [24]	Ламинин/La (SS-B) (перекрестная реактивность 65–70%)

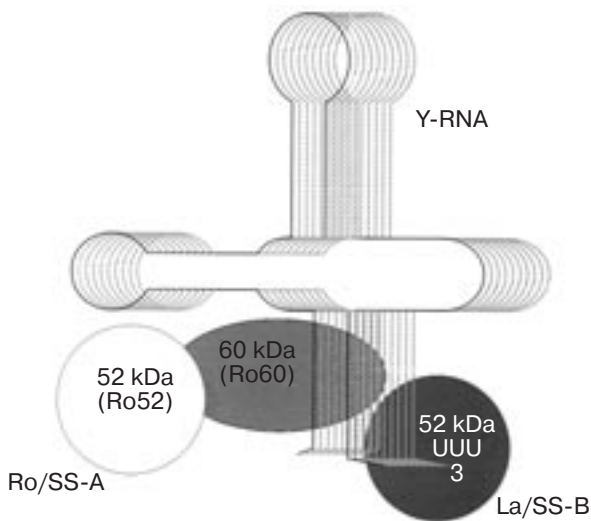


Рис. 1. Антигены к Ro/SS-A и к La/SS-B в небольшой цитоплазматической частице RNP.

Белок Ro60 содержит рисунок общего типичного элемента структуры RNP для связывания с РНК (RNA), и рисунок в виде «цинкового пальца» для связывания с ДНК (DNA). Белок Ro52 содержит множество участков – «цинковых пальцев» и последовательность оснований лейцина в виде «застежки-молнии», но рисунок общего типичного элемента структуры RNP в нем отсутствует. Вероятнее всего, этот белок становится более сложным – Y-RNP путем связывания с белком Ro60. Белок La/SS-B связывается с транскриптазой III полимеразы РНК (RNA).

ткани-мишени, представляются для патогенеза заболевания, по меньшей мере, столь же важными, как и гуморальный ответ.

Аутоантигены и аутоантитела при нарушениях ритма и проводимости

Малые цитоплазматические рибонуклеопротеины (Ro/SS-A и La/SS-B)

Первыми аутоантителами, между которыми была установлена существенная взаимосвязь с повреждением ПСС, были аутоантитела, вступающие в реакции с растворимыми внутриклеточными рибонуклеопротеинами 48 kD La/SS-B, 52 kD Ro/SS-A и 60 kD Ro/SS-A [8, 9], обнаруженными у матерей и у их детей с врожденной полной поперечной блокадой сердца. Малые цитоплазматические рибонуклеопротеины (scRNP) Ro/SS-A состоят из нескольких белков, объединенных с подгруппой связанных с La/SS-B рибонуклеиновых кислот (RNA, РНК), так называемых Y-RNA (рис. 1). Белок Ro60 необычен тем, что содержит как рисунок общего типичного элемента структуры

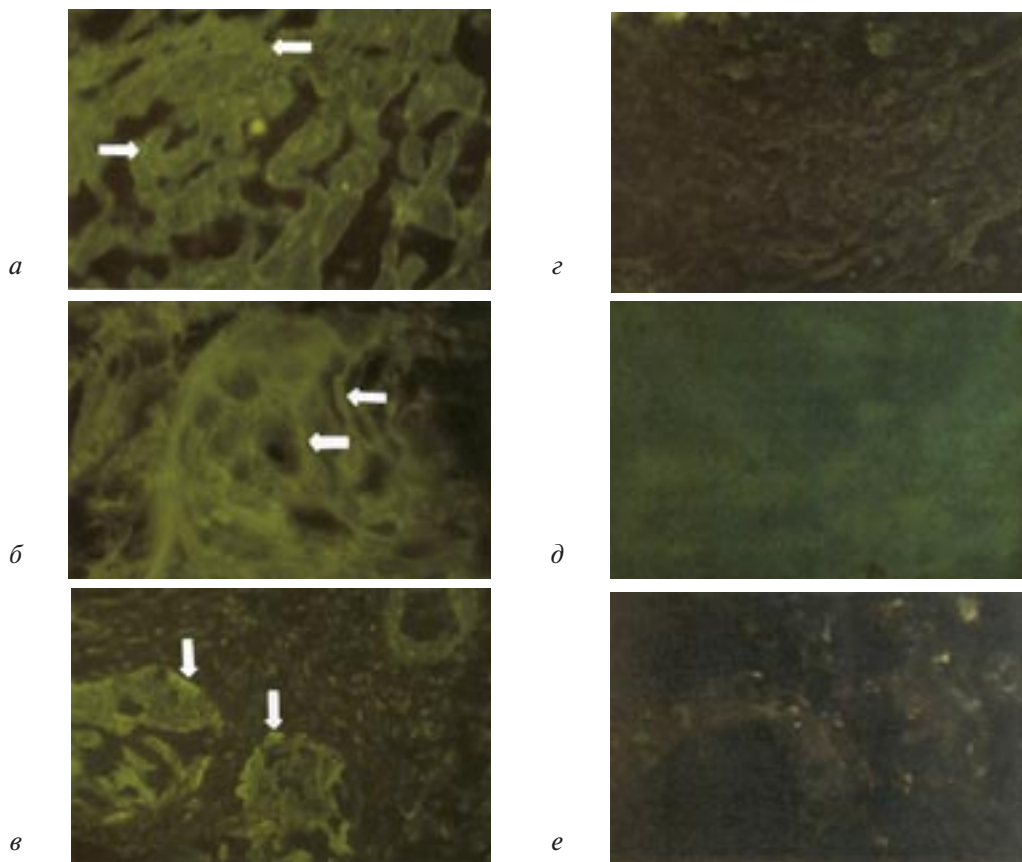


Рис. 2. Антитела к человеческому синусному узлу (левая верхняя часть), антитела к атриовентрикулярному узлу (левая средняя часть) и антитела к телячьему ложному сухожилию (левая нижняя часть).

Справа демонстрируются соответствующие данные по контрольной группе с отрицательной реакцией (для всего рисунка: иммунофлуоресцентное окрашивание при помощи меченных флуоресцеинизотиоцианатом (FITC) моноклональных мышечных антител к человеческой ткани; окрашивание фрагментом фактора 2 (связывающего антигена) – IgG (F(ab)2-IgG) (белые стрелки); верхняя и средняя части – увеличение в 800 раз, нижняя часть – увеличение в 1250 раз). Окрашивание фрагментом F(ab)2-IgG позволяет избежать неспецифического IgG-связывания.

RNP для связывания с RNA, так и рисунок в виде «цинкового пальца» для связывания с дезоксирибонуклеиновой кислотой (DNA). Белок Ro52 содержит множество участков – «цинковых пальцев» и последовательность оснований лейцина в виде «застежки-молнии», но рисунок общего типичного элемента структуры RNP в нем отсутствует. Функция белков Ro/SS-A, таким образом, по-прежнему остается неизвестной.

ScRNP La/SS-B состоят из транскриптазы III полимеразы RNA, с которой связываются малые цитоплазматические рибонуклеопротеины La/SS-B (рис. 2). Транскриптазы РНК (RNA) включают иммуноглобулины РНК – 7S RNA и 5S RNA, транспортную РНК (tRNA), малую ядерную РНК типа U6 (U6-RNA), Y-RNA, а также ряд вирусных РНК [35]. La/SS-B протеин действует как терминирующий фактор по отношению к полимеразе III РНК (RNA).

Все 4 подкласса антител к Ro/SS-A и La/SS-B антигенам проникали через плаценту и были обнаружены в сыворотке, полученной из пуповины [36]. В том же исследовании одновременное наличие всех подклассов антител наблюдалось при одной трети всех реакций антител к рибонуклеопротеинам 52 kDa Ro/SS-A и 48 kDa La/SS-B. Антитела

к рибонуклеопротеину 60 kDa были представлены только классом IgG1. Значительные различия наблюдались в соотношении материнских и неонатальных антител классов IgG1 и IgG3 к рибонуклеопротеинам 52 kDa Ro/SS-A и 48 kDa La/SS-B при беременностях, осложненных и неосложненных врожденной блокадой сердца [36]. Участки связывания антител к Ro/La антигену приблизительно в 30% случаев расположены в ядре, а в остальных случаях – в цитоплазме [35, 37] и в поверхностном антигене [38].

Антитела к Ro/SS-A и La/SS-B обнаруживаются у больных с синдромом Шегрена при системной красной волчанке и ревматоидном артрите (табл. 2, 3) [35, 39–45]. Почти у всех больных с антителами к La/SS-B также имеются антитела к Ro/SS-A и их титры высоко коррелируют друг с другом. Обратное происходит не всегда: антитела к Ro/SS-A при системной красной волчанке и системной склеродермии часто наблюдаются обособленно. В противоположность активности антител к двухцепочечной ДНК (dsDNA) уровни аутоантител к Ro/SS-A и La/SS-B у больных системной красной волчанкой не коррелируют со степенью выраженности заболевания [35].

Таблица 2

Распространенность (выявляемость) антител к Ro/SS-A при различных аутоиммунных заболеваниях

Автор	SLE (%)	CHB (%)	RA (%)	SS (%)	MCTD (%)	PSS (%)
R. Smeenk [35]	40		5	70	50	30
R. Mierau [39]	24–60	95–100	15	70–100		
G. Tsay [40]	30			74		
C. Wang [41]	36					
P. Taylor [42]		97				
J. Scott [43]	50	100		70	50	
J. Buyon [44]		100				
H. Julkunen [45]		90				

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4 использованы условные обозначения: SLE – системная красная волчанка; CHB – врожденная блокада сердца; RA – ревматоидный артрит; SS – синдром Шегрена; MCTD – смешанный тип заболевания соединительной ткани; PSS – системная склеродермия.

Таблица 3

Распространенность (выявляемость) антител к La/SS-B при различных аутоиммунных заболеваниях

Автор	SLE (%)	CHB (%)	RA (%)	SS (%)	MCTD (%)	PSS (%)
R. Smeenk [35]	40		5	70	50	30
R. Mierau [39]	24–60	95–100	15	70–100		
G. Tsay [40]	30			74		
C. Wang [41]	36					
P. Taylor [42]		97				
J. Scott [43]	50	100		70	50	
J. Buyon [44]		100				
H. Julkunen [45]		90				

Малые ядерные рибонуклеопротеины (snRNP)

Существуют 2 класса малых молекул РНК: малые ядерные РНК с оболочкой (snRNA, или U RNA) и малые цитоплазматические РНК без оболочки (scRNA). U-RNA организованы в рибонуклеопротеиновые частицы (U-snRNP), и многие из них играют важную роль в процессинге (соединении генов в молекулу РНК) матричной РНК [35]. Было идентифицировано более 25 различных полипептидов, составляющих основные типы snRNP – U1, U2, U5 и U4/U6. Из этих белков 9 имеются в каждой отдельной snRNP и обозначаются как Sm, или основные белки. В то время как антитела к Sm обнаруживаются исключительно у больных с системной красной волчанкой, антитела к U1-RNP считаются маркерами для смешанного типа заболевания соединительной ткани [35]. Сообщалось о связи между наличием антител к U1-RNP и атриовентрикулярной блокадой высокой степени у взрослых больных с системной красной волчанкой (табл. 4) [31, 35, 39, 41, 43, 46, 47]. Более того, было продемонстрировано, что существует связь между антителами к U1-RNP, миокардитами и миоцитами у больных системной красной волчанкой [46].

Адренергические и мускариновые холинергические рецепторы

Аутоантитела IgG к адренергическим и мускариновым рецепторам были описаны у младенцев с врожденной полной поперечной блокадой сердца [15]. Эти антитела активируют рецепторы в ткани новорожденного. Их наличие совершенно не свя-

зано с антителами к Ro/La. Ни адренергическая, ни холинергическая реактивность не наблюдалась в сыворотке здоровых женщин детородного возраста и здоровых детей.

Кроме того, M. Fu и соавт. подтвердили наличие агонистоподобной активности у антител к аминокислотам 169–193 второй внеклеточной петли человеческого мускаринового рецептора M2 – как у больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией [47], так и в культивированных кардиомиоцитах новорожденных [48].

Эндогенный ретровирус-3

Эндогенный ретровирус-3 (ERV-3) кодирует основную часть незашифрованной информации для белка, экспрессируемого в плаценте. В фетальных сердцах высокие уровни экспрессии ERV-3 отмечаются в период между 11-й и 17-й неделями гестации [16]. Аутоиммунизация к этому белку наблюдалась и при нормальном течении беременности, и у больных с синдромом Шегрена и с системной красной волчанкой. Следует отметить, что наиболее высокий уровень антител к ERV-3 обнаруживался у матерей детей с врожденной полной поперечной блокадой сердца [16].

Антитела к синусному узлу

Антигены в проводящей ткани сердца человека и встречаемость аутоантител анализировались В. Maisch и соавт. [13] у 45 больных с синдромом слабости синусного узла, у 17 больных с брадиаритмиями и у 5 больных с синдромом гиперчувствительности каротидного синуса, которым были имплантированы пейсмейкеры (табл. 5). Антитела к человеческому синусному узлу (рис. 2, а) были найдены у 29% больных с синдромом слабости

Таблица 4
Распространенность антител к U1RNP при различных аутоиммунных заболеваниях

Автор	SLE (%)	SLE+AV блокада III ст. (%)	SLE + миокардит (%)	RA (%)	MCTD (%)	PSS (%)
J. Bilazarian [31]		100				
R. Smeenk [35]	20			3	100	5
R. Mierau [39]	25–40				100	2–12
C. Wang [41]	21					
J. Scott [43]	35				>95	
D. Borenstein [46]			100			

Примечание. AV – атриовентрикулярная (блокада).

Таблица 5
Антитела к синоатриальному, атриовентрикулярному узлам, пучку Гиса и волокнам Пуркинье по В. Maisch и соавт. [13]

Показатели	SSS (%)	AV блокада I–III степени (%)	Брадиаритмия (%)
Антитела к SA узлу	29**	24*	24*
Антитела к AV узлу	18	22**	29*
Антитела к пучку Гиса	22	13	6
Антитела к волокнам Пуркинье	11**	27*	35*

Примечание. SA – синоатриальный, AV – атриовентрикулярный (узлы); * $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой без сердечной патологии; ** $p < 0,05$ при сравнении и с контрольной группой без сердечной патологии, и с соответствующей по возрасту контрольной группой без нарушений ритма и проводимости.

синусного узла и у 24% больных с брадиаритмиями. Эти наблюдения соответствуют предшествующим исследованиям E. Helander [49] и S. Szabo и соавт. [50], которые также обнаружили антигены, специфические для проводящей системы сердца.

Были выявлены, по меньшей мере, 2 подтипа антител к синусному узлу (ASNab): абсорбируемые и неабсорбируемые миокардом желудочков [13]. Антитела ASNab были преимущественно типа IgG, редко IgA или IgM. Связывание с комплементом (C3) было обнаружено у 15% больных с положительной серологической реакцией; установлено, что циркулирующие аутоантитела взаимодействовали преимущественно с клеточными мембранами. Было показано, что антитела к синусному узлу высокоспецифичны для патологии синусного узла, но их чувствительность для выявления больных с синдромом слабости синусного узла низкая. На основе результатов сравнения больных с антителами ASNab с лицами из соответствующей по возрасту контрольной группы без нарушений ритма можно теоретически допустить, что у первых риск развития синдрома слабости синусного узла будет в 10 раз больше. У больных с синдромом слабости синусного узла и миокардитом или ревматической атакой в анамнезе встречаемость антител была в 3 раза больше. Следует отметить, что распространенность антител ASNab не увеличивается ни с прогрессированием сердечной недостаточности, определяемой по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, ни с течением времени после имплантации ЭКС, что указывает на то, что эти антитела являются скорее первопричиной, нежели следствием вышеуказанных патологий – вторичным феноменом.

В группе из 17 больных с брадиаритмиями у 24% реакция на антитела ASNab была положительной. При применении сывороток, уже абсорбированных миокардом желудочков человека, у 50% серопозитивных больных с брадиаритмиями по-прежнему идентифицировались антитела ASNab, но их не наблюдалось ни в одной сыворотке в группе больных с синдромом слабости синусного узла. У 24% больных с атриовентрикулярной блокадой смогли выявить антитела ASNab. Бинодальное заболевание имело место у 54% больных с атриовентрикулярной блокадой и антителами ASNab [13, 14].

Антитела к атриовентрикулярному узлу

Циркулирующие антитела к атриовентрикулярному (AV) узлу (AAVNab) были обнаружены у 18% больных с синдромом слабости синусного узла и у 29% больных с брадиаритмиями (рис. 2, б) [13, 51]. Относительно частая встречаемость антител AAVNab у больных с патологией синусного узла может быть объяснено поражением обоих узлов

(поражение синусного узла + атриовентрикулярная блокада I–III степени) у 5 из 8 сероположительных больных с синдромом слабости синусного узла и у 2 из 4 сероположительных больных с брадиаритмиями.

Антитела AAVNab были обнаружены в сыворотке 12 из 45 больных с атриовентрикулярной блокадой, которым были имплантированы ЭКС, но также у 10% лиц без блокады сердца из соответствующей по возрасту контрольной группы. При наличии антител AAVNab можно предположить увеличение риска возникновения атриовентрикулярной блокады или уже существующих случаев заболевания в 2,2 раза [51]. При сравнении с лицами из контрольной группы без сердечных заболеваний, у которых антитела AAVNab не были выявлены, эти антитела оказались специфичными для патологии атриовентрикулярного узла и могут рассматриваться в качестве прогностических маркеров. Атриовентрикулярная блокада I степени была связана или с дистальной бифасцикулярной блокадой пучка Гиса в 40% случаев, или с бинодальной болезнью в 60% случаев. Антитела к AV узлу были преимущественно класса IgG, редко IgM или IgA. Связывание с комплементом (C3) наблюдалось у 30% больных. Так как не все антитела могут абсорбироваться миокардом желудочка, в т. ч. клетками Пуркинью, то выделяют два типа антител: 1) специфические антитела против атриовентрикулярного узла; 2) абсорбируемые перекрестно реагирующие антитела.

В 3 раза более частая встречаемость антител AAVNab у больных с атриовентрикулярной блокадой и ревматической атаккой или миокардитом в анамнезе по сравнению с больными с атриовентрикулярной блокадой (но без наличия этих заболеваний в анамнезе) свидетельствует об их диагностической и прогностической значимости [52].

Антитела к пучку Гиса

Антитела к пучку Гиса (AHISab) были выявлены у 22% наших больных с синдромом слабости синусного узла и только у 6% больных с брадиаритмиями, что было сравнимо с соответствующей по возрасту контрольной группой. У больных с атриовентрикулярной блокадой встречаемость антител AHISab была ниже (13%). При выполнении экспериментальных исследований с осуществлением абсорбции можно было наблюдать перекрестную реактивность между антителами к пучку Гиса и участками связывания здорового миокарда желудочков [13, 14].

Антитела к волокнам Пуркинью

У больных с синдромом слабости синусного узла антитела к волокнам Пуркинью (ACPCab) были обнаружены в 11% случаев (рис. 2, в) [13]. Такие

антитела могут быть присоединены к мембранам изолированных волокон Пуркинье (рис. 3, а–в). У значительного числа этих больных были выявлены миокардит и нарушения ритма. Кроме того, у 35% больных из группы с брадиаритмиями были обнаружены антитела к волокнам Пуркинье телянка. Клетки Пуркинье легко обнаруживаются в ложном сухожилии телянка и применяются в качестве антигена для тестов на иммунофлюоресценцию.

В анализе сывороток 352 больных с атриовентрикулярной блокадой М. Obbiassi и соавт. [53] обнаружили антитела АСРСab класса IgG у 14% больных системной красной волчанкой, у 21% – ревматоидным артритом, у 18% – системной склеродермией, у 23% – с синдромом Шегрена и у 11% без каких-либо заболеваний в анамнезе. У 50 больных с постоянными ЭКС, имплантированными в связи с хронической непостинфарктной атриовентрикулярной блокадой, встречаемость этих антител составляла 30%. В группе из 29 больных с идиопатической атриовентрикулярной блокадой, расположенной на уровне или ниже пучка Гиса, распространенность антител АСРСab составляла 34,5%.

При проведении клинических исследований В. Maisch и соавт. [13] показали, что из-за возможности взаимодействия сыворотки, содержащей антимиозиновые или антимитохондриальные антитела, с клетками Пуркинье, диагноз с указанием специфичности антител АСРСab при осуществлении непрямого теста на иммунофлюоресценцию ставился только тогда, когда в оставшейся части миокарда не выявлялись антитела к кардиомиоцитам

или митохондриям, что в первом случае выражалось экспрессией поперечно-полосатой мускулатуры, а во втором случае – в виде диффузной структуры цитоплазмы [13].

В отличие от данных Obbiassi и соавт. [53], антитела АСРСab ассоциировались с антителами к поперечно-полосатой мускулатуре или цитоплазме не только у 27% пациентов с атриовентрикулярной блокадой, но также у сходного числа больных из соответствующей по возрасту и контрольной для этого заболевания группы. Таким образом, антитела АСРСab не могут рассматриваться в качестве специфических диагностических или прогностических маркеров при нарушениях атриовентрикулярного проведения [13, 14].

Циркулирующие антитела АСРСab при идиопатической фиброзе ножек пучка Гиса были впервые обнаружены А. Fairfax и D. Doniach [4] у 8,6% больных. При сравнении с контрольной группой эти данные оказались статистически незначимыми. В наших исследованиях у 60% больных с атриовентрикулярной блокадой I степени и одновременным наличием антител АСРСab наблюдали или неполную блокаду передней ветви левой ножки пучка Гиса или бифасцикулярную блокаду ножек пучка Гиса. Исходя из гетерогенной природы этих антител, низкой встречаемости и появления их в контрольных группах, они скорее являются сопутствующим признаком (или вторичным явлением), чем патогенетическим маркером блокады левой ножки пучка Гиса. У 69%–76% больных ревматоидным артритом с блокадой правой ножки пучка Гиса могут быть выявлены антитела АСРСab

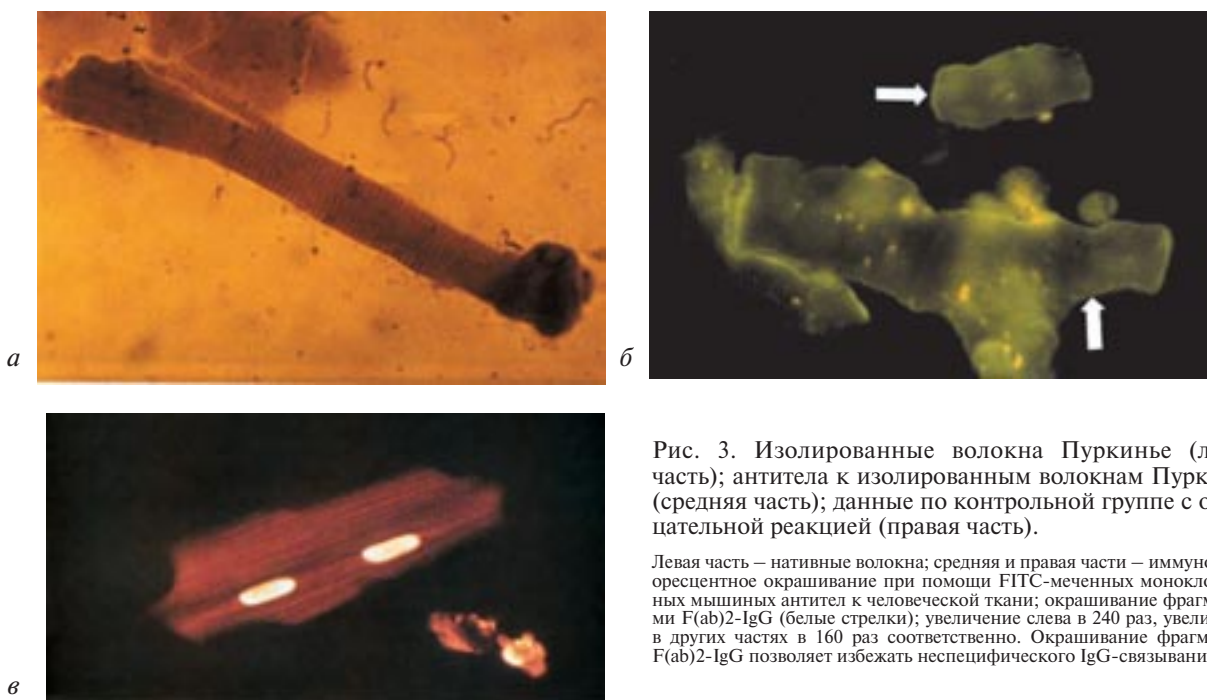


Рис. 3. Изолированные волокна Пуркинье (левая часть); антитела к изолированным волокнам Пуркинье (средняя часть); данные по контрольной группе с отрицательной реакцией (правая часть).

Левая часть – нативные волокна; средняя и правая части – иммунофлюоресцентное окрашивание при помощи FITC-меченных моноклональных мышечных антител к человеческой ткани; окрашивание фрагментами F(ab)2-IgG (белые стрелки); увеличение слева в 240 раз, увеличение в других частях в 160 раз соответственно. Окрашивание фрагментом F(ab)2-IgG позволяет избежать неспецифического IgG-связывания.

класса IgG [11]. Встречаемость этих антител является статистически значимой в отобранной группе больных с блокадой правой ножки пучка Гиса, связанной с ревматоидным артритом. Таким образом, антитела АСРСab в настоящее время считаются диагностическими маркерами блокады правой ножки пучка Гиса у пациентов с ревматоидным артритом.

Клинические проявления нарушений сердечного ритма и системы проводимости аутоиммунного происхождения

Связь между нарушениями ритма и проводимости и аутоиммунными реакциями наиболее очевидна при синдроме слабости синусового узла и врожденной полной поперечной блокаде сердца. Предполагается, что аутоиммунные механизмы являются причиной нарушений ритма и проводимости у значительной части больных с системными заболеваниями соединительной ткани, миокардитом и дилатационной кардиомиопатией.

Синдром слабости синусового узла

Синдром слабости синусового узла может быть представлен в виде синоатриальной блокады, синдрома тахикардии—брадикардии и патологической синусовой брадикардии [54, 55]. С анатомической точки зрения синдром слабости синусового узла может включать тотальную или субтотальную деструкцию синусового узла, наличие участков нарушения связи между синусным узлом и предсердием, воспалительные или дегенеративные изменения в нервах и ганглиях, окружающих узел, и патологические изменения в стенке предсердий.

Непосредственных данных иммуногистохимических исследований об обнаружении связывания иммуноглобулина и комплемента с синусным узлом нет. Косвенным доказательством может быть обнаружение циркулирующих аутоантител к проводящей ткани сердца человека при синдроме слабости синусового узла с помощью непрямого метода иммунофлюоресценции. У больных с синдромом слабости синусового узла были обнаружены следующие аутоантитела (табл. 5): 1) антитела к клеткам синусового узла ASNab — у 29%; 2) антитела к клеткам АВ узла AAVNab — у 18%; 3) антитела к волокнам пучка Гиса AHISab — у 22%; 4) антитела к волокнам Пуркинье АСРСab — у 11%; 5) антитела к миолемме и сарколемме — у 44 и 29% больных соответственно [13, 14]. По сравнению с лицами из контрольной группы без сердечной патологии уровни ASNab, AAVNab и АСРСab были значительно повышены [13]. При сравнении с лицами из соответствующей по возрасту контрольной

группы, не имеющими нарушений ритма и проводимости, значительная разница была обнаружена в основном в титрах антител ASNab. Анти-Ro/SS-A и анти-SS-B/La антитела отсутствовали у всех больных.

О дисфункции синусового узла также сообщалось после ортотопической трансплантации сердца [56, 57]. Типичной после таких операций являлась реакция аутоиммунного отторжения. Было показано, что ритмогенные структуры и проводящая система сердца донора также являются мишенями для лимфоцитов реципиента [58]. Благодаря своей анатомической «изолированности» в центральном фиброзном теле, пучок Гиса менее подвержен острой реакции отторжения по сравнению с другими участками проводящей системы сердца. В группе из 90 больных, которым была выполнена пересадка сердца, у 45% после операции развилась дисфункция синусового узла и 21% потребовалась имплантация ЭКС [56]. Тем не менее, более благоприятный прогноз (отсутствие летальности) наблюдался в группе больных с дисфункцией синусового узла, которым не имплантировали ЭКС [57].

Врожденная полная поперечная блокада сердца

Основным анатомическим повреждением при врожденной полной поперечной блокаде сердца является нарушение связи между миокардом предсердия и атриовентрикулярным узлом или пучком Гиса при отсутствии атриовентрикулярного узла [59]. Место разрыва может иногда располагаться между атриовентрикулярным узлом и основной частью пучка Гиса или внутри самого пучка [60]. Миокардит плода, кровотечение и некроз, поражающий проводящую систему, а также дегенерация и фиброз являются наиболее частыми патолого-анатомическими находками в случаях смерти при врожденной полной поперечной блокаде сердца вне зависимости от наличия врожденных аномалий сердца [61, 62]. Кроме того, в настоящее время предполагается, что апоптоз является одним из возможных механизмов прогрессирования врожденных нарушений проводимости в полную поперечную блокаду сердца как у плода, так и у пациентов детского и юношеского возраста [17].

Трансплацентарная передача различных антител и иммунных комплексов от матерей с аутоиммунными расстройствами в настоящее время рассматривается многими как наиболее вероятный механизм патогенеза данного заболевания. Основными аутоантителами, обнаруживаемыми и у детей с врожденной полной поперечной блокадой сердца, и у их матерей, являются анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B антитела. При наличии у беременных женщин антител как к 52-kD Ro/SS-A,

так и к 48-kD SS-B/La рибонуклеопротеинам, риск рождения ребенка с врожденной полной поперечной блокадой сердца очень высок, в то время как этот риск значительно ниже у беременных женщин с отсутствием анти-SS-B/La антител и наличием низкого титра анти-SS-A/Ro антител [62]. Материнские антитела ко всем компонентам системы Ro/La рибонуклеопротеинов эффективно переносятся через плаценту [51, 63]. Процесс транспорта аутоантител включает связывание неподвижной части кристаллизующегося фрагмента (Fc) со специфическими CD16 рецепторами плацентарной мембраны. Рецепторы особенно сконцентрированы в области синцитиотрофобласта, что обеспечивает непосредственный контакт с кровотоком матери. Существует тесная положительная взаимосвязь между титрами антител к рибонуклеопротеинам 48 La/SS-B, 52 Ro/SS-A и 60 kDa Ro/SS-A у ребенка и их титрами у матери [64].

В большом многоцентровом исследовании J. Buyon и соавт. [65] изучали распространенность, титр и специфичность антител к Ro/La рибонуклеопротеинам при врожденной полной поперечной блокаде сердца. Антитела к Ro/La оценивались у матерей детей, пораженных врожденной полной поперечной блокадой сердца, с первоначальными проявлениями системной красной волчанки (15/57 больных), недифференцированным аутоиммунным синдромом (11/57 больных), синдромом Шегрена (8/57 больных) и у 23 бессимптомных матерей. Анти- Ro/SS-A и анти- La/SS-B антитела были обнаружены у 100 и 76% матерей соответственно. Риск рождения следующего ребенка с врожденной полной поперечной блокадой сердца составлял 16% [65].

Совокупные данные по клиническим проявлениям и прогнозу для 152 матерей детей с врожденной блокадой сердца из исследований с отдаленными результатами наблюдения Н. Julkunen и соавт. [45], J. Waltuck, J. Buyon [66] и J. Press и соавт. [67] представлены на рис. 4. Первичным клиническим диагнозом у 19 матерей (12,5%) была системная красная волчанка, у 11 (7,2%) — синдром Шегрена, у 26 (17,1%) — недифференцированный аутоиммунный синдром, у 16 (10,5%) — другие заболевания, а 80 женщин (52,6%) были бессимптомными. Состояние всех 19 матерей с системной красной волчанкой в ходе последующего наблюдения оставалось стабильным. Из 11 больных с синдромом Шегрена у одной развилась системная красная волчанка. Недифференцированный аутоиммунный синдром был первоначальным диагнозом у 26 матерей. У трех из них развилась системная красная волчанка, у 2 — синдром Шегрена, а у одной симптомы заболевания исчезли. 80 матерей были бессимптомными в течение всего периода беременности. У 8 из них развилась системная красная волчанка, еще

у 8 — синдром Шегрена, у 9 — недифференцированный аутоиммунный синдром, у одной — гипертиреозидизм, и у одной — анкилозирующий спондилоартрит. В ходе последующего наблюдения 3 первоначально бессимптомные матери скончались, одна — от острого инфаркта миокарда, вторая — вследствие осложнений системной красной волчанки, а третья — от алкогольного цирроза печени.

В отличие от относительно благоприятного течения вышеуказанных заболеваний у матерей (о чем свидетельствует рис. 4), заболеваемость и смертность у детей с полной врожденной блокадой сердца достаточно высоки. По данным J. Buyon и соавт. [63], 19 % из 113 детей с полной врожденной блокадой сердца умерли, 73% из них — в возрасте до 3 мес, 67 (63%) из 107 живорожденных детей потребовалась имплантация ЭКС: 35 — в возрасте до 9 дней, 15 — в возрасте до 1 года и 17 — в возрасте старше 1 года. В исследовании Н. Julkunen и соавт. [45] уровень общей смертности составил 15%, а относительный риск возникновения врожденной полной поперечной блокады сердца у девочек был в 1,9 раза выше, чем у мальчиков.

У новорожденных были выявлены идиотипы антител к ДНК, отличающиеся от таковых у матерей [35, 68]. Кроме того, в сердцах больных детей наблюдалось отложение иммуноглобулинов, не передающихся от матери, из чего можно предположить, что синтез аутоиммунных антител также происходит и у ребенка. В недавнем исследовании М. Siren и др. [69] было продемонстрировано, что аллели в локусах DR-B, DQ-A и DQ-B у детей с врожденной полной поперечной блокадой сердца часто идентичны таковым у их матерей, что позволяет предположить вовлечение клеточно-опосредованных механизмов в повреждение проводящей системы сердца.

Нарушения ритма и проводимости у взрослых с аутоиммунными заболеваниями

Ревматоидный артрит

Нарушения в проводящей системе сердца возникают при наличии заболевания в активной стадии. С гистологической точки зрения случаи блокады сердца свидетельствуют о первичной инфильтрации атриовентрикулярного узла или других структур проводящей ткани мононуклеарными клетками или ревматоидными гранулемами. Изредка эти повреждения могут возникнуть вследствие амилоидного отложения. А. Villecco и соавт. [11] описали полную или неполную блокаду правой ножки пучка Гиса у 35% из 60 больных

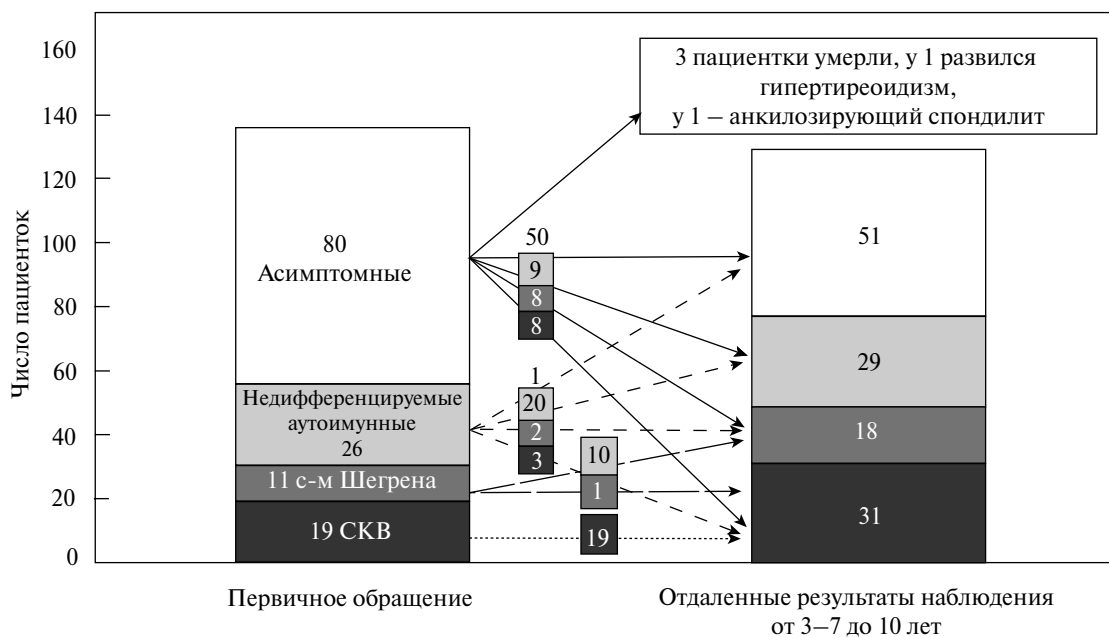


Рис. 4. Первоначальные клинические проявления и прогноз для 152 матерей детей с врожденной блокадой сердца.

Совокупные данные из исследований долгосрочного последующего наблюдения Н. Julkunen и соавт. (31 пациентка, средняя продолжительность последующего наблюдения 8 лет)[52], Waltuck и Vuon (57 пациенток, средняя продолжительность последующего наблюдения 3-7 лет)[74] и Press и др. (64 пациентки, средняя продолжительность последующего наблюдения 10 лет)[75].

ревматоидным артритом. Антитела к проводящей ткани сердца обнаруживались у этих больных значительно чаще, чем у больных без нарушений проводимости (76% по сравнению с 21%). U. Volta и соавт. [12] обнаружили блокаду правой ножки пучка Гиса у 32% из 110 больных ревматоидным артритом и антитела к проводящей ткани сердца у 69% из них. Те же антитела были обнаружены еще у 20% больных ревматоидным артритом без блокады правой ножки пучка Гиса. Атриовентрикулярная блокада при ревматоидном артрите встречается редко, но когда она есть, то обычно полная и хроническая с момента первого клинического дебюта [33].

Системная красная волчанка

Воспаление (васкулит) небольших сосудов при системной красной волчанке может вызвать повреждение атриовентрикулярных узлов или других структур проводящей ткани сердца. При патогистологических исследованиях была обнаружена инфильтрация синусного или атриовентрикулярного узлов фиброзной или грануляционной тканью [70, 71]. Были описаны различной степени блокады сердца и блокады ножек пучка Гиса. Хотя первое сообщение о ней появилось в 1965 г. [1], полная атриовентрикулярная блокада у взрослых с данной патологией чрезвычайно редка и связана не с антителами к Ro/La рибонуклеопротеинами, как у новорожденных, а с антителами к рибонуклеопротеину U1-RNP [31]. В исследовании Т. О'Neill и соавт. [72] у 12 из 33 больных с антителами

к Ro/La нарушений ритма/проводимости не было, но нарушения проводимости наблюдались у 2 из 33 больных без антител к Ro/La. D. Logag и соавт. [73] сообщили о значительно большем количестве случаев миокардита и нарушений проводимости у пациентов, страдающих системной красной волчанкой с положительной реакцией на антитела к Ro (8 из 36) по сравнению с больными с отрицательной реакцией на антитела к Ro (1/31) и здоровыми лицами из контрольной группы (1/50). В отличие от ревматоидного артрита, нарушения проводимости могут регрессировать при лечении основного заболевания. Такие аритмии, как фибрилляция и трепетание предсердий, могут иметь проходящий характер в связи с перикардитом, особенно в периоды активной стадии заболевания. Тем не менее, синусовая тахикардия может быть единственным проявлением патологии со стороны сердца, и было замечено, что ее интенсивность уменьшается при лечении основного заболевания кортикостероидами.

Системная склеродермия

Блокады ножек пучка Гиса, АВ блокада I, II и III степени встречаются у больных с системной склеродермией в 50% случаев и иногда предшествуют кожным повреждениям [74]. При патологоанатомических исследованиях чаще выявляют фиброз синусного узла, нежели атриовентрикулярного узла или системы Гиса–Пуркинье [75, 76]. В исследовании U. Volta и соавт. [12], у 8 (25%) из 32 больных с системной склеродермией были

обнаружены антитела к проводящей ткани сердца. Из этих 8 больных, у 6 (75%) была блокада правой ножки пучка Гиса.

Выводы

Иммунопатогенез нарушений ритма и проводимости сердца при синдроме слабости синусного узла, врожденной полной поперечной блокаде сердца и заболеваниях соединительной ткани хорошо изучен.

У больных с антителами к клеткам синусного узла (ASNab) риск развития синдрома слабости синусного узла в 10 раз больше по сравнению с лицами из соответствующей по возрасту контрольной группы. Было продемонстрировано, что антитела ASNab высокоспецифичны при патологии синусного узла, но малочувствительны при выявлении больных с этой патологией. У больных с синдромом слабости синусного узла и миокардитом или ревматической атаккой в анамнезе встречаемость этих антител в 3 раза больше. Распространенность антител ASNab не увеличивается ни с прогрессированием сердечной недостаточности, ни с течением времени после имплантации ЭКС.

У больных с антителами к клеткам АВ узла (AAVNab) риск возникновения атриоventрикулярной блокады был в 2–3 раза больше по сравнению с лицами из контрольной группы. Распространенность антител к волокнам пучка Гиса (AHISab) была низкой и незначимой по сравнению с лицами из контрольной группы без сердечных заболеваний или соответствующей по возрасту контрольной группы. Антитела к волокнам Пуркинье (ACPCab), по-видимому, являлись сопутствующим признаком, а не патогенетическим маркером нарушений проводимости.

При врожденной полной поперечной блокаде сердца наследование антигенов HLA-B27 и HLA-DR3, возможно, является предрасполагающим условием в развитии основного заболевания, хотя многие придают значение возможности трансплацентарного переноса различных антител и иммунных комплексов от матерей с аутоиммунными расстройствами. Основными аутоантителами, обнаруживаемыми и у детей с врожденной полной поперечной блокадой сердца, и у их матерей, являются анти- Ro/SS-A и анти- La/SS-B антитела. Было подтверждено ингибирование входящего кальциевого тока этими антителами на уровне всей клетки и отдельного канала. Индукция Ro и La антигенов на поверхности волокон миокарда в ходе развития плода может сыграть решающую роль в локализации специфических аутоантител и последующем развитии полной врожденной блокады сердца. Перекрестная

реактивность между ламинином и анти- La антителами может быть решающей в запуске аутоиммунного процесса.

Представляется, что у матерей с отсутствием анти- La/SS-B антител, но имеющих невысокий титр анти- Ro/SS-A антител, которые не распознают 60 kD и 52 kD компоненты при SDS- иммуноблоттинге, риск рождения ребенка с врожденной полной поперечной блокадой сердца относительно низкий. Уровни аутоантител к Ro/SS-A и к La/SS-B рибонуклеопротеинам у больных с системной красной волчанкой не коррелируют с активностью заболевания.

Аутоантитела к адренорецепторам и мускариновым холинергическим рецепторам сердца новорожденного и к эндогенному ретровирусу человека ERV-3, экспрессируемому в ткани сердца плода, также могут играть роль в патогенезе врожденной полной поперечной блокады сердца. Необходимо отметить, что апоптоз может быть одним из возможных механизмов прогрессирования врожденных нарушений проводимости в полную блокаду сердца.

Основываясь на исследованиях поражения сердца при системных заболеваниях, можно предположить, что иммунологические механизмы являются столь же важными в патогенезе заболевания, как и гуморальный иммунитет. Кроме того, появляется все больше свидетельств того, что при ревматоидном артрите и других аутоиммунных заболеваниях и клеточный иммунитет (клеточная активация и цитотоксичность против компонентов собственных тканей организма) столь же важен в патогенезе заболевания, как и гуморальный иммунитет.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 James T. N., Rupe C. E., Monto R. W. Pathology of the cardiac conduction system in systemic lupus erythematosus // *Ann. Intern. Med.* — 1965. — Vol. 63. — P. 402–410.
- 2 James T. N., Birk R. E. Pathology of the cardiac conduction system in polyarteritis nodosa // *Arch. Intern. Med.* — 1966. — Vol. 117. — P. 561–567.
- 3 James T. N., Sherf L. Fine structure of the His bundle // *Circulation.* — 1971. — Vol. 44. — P. 9–28.
- 4 Fairfax A., Doniach D., Autoantibodies to cardiac conducting tissue and their characterization by immunofluorescence // *Clin. Exp. Immunol.* — 1976. — Vol. 23. — P. 1–8.
- 5 James T. N. Sudden death in babies: new observations in the heart // *Amer. J. Cardiol.* — 1968. — Vol. 22. — P. 479–506.
- 6 McCue C. M., Mantakas M. E., Tingelstad J. B., Ruddy S. Congenital heart block in newborns of mothers with connective tissue disease // *Circulation* — 1977. — Vol. 56. — P. 82–90.
- 7 Chameides L., True R. C., Vetter V. et al. Association of maternal systemic lupus erythematosus and congenital complete heart block // *N. Engl. J. Med.* — 1977. — Vol. 297. — P. 1204–1207.
- 8 Weston W. L., Hannon C., Peebles C. et al. A serological marker for neonatal lupus erythematosus // *Brit. J. Dermatol.* — 1982. — Vol. 107. — P. 377–382.
- 9 Scott J. S., Maddison P. J., Taylor P. V. et al. Connective-tissue disease, antibodies to ribo-nucleoprotein, and congeni-

- tal heart block // *N. Engl. J. Med.* – 1983. – Vol. 28, № 309. – P. 209–212.
- 10 Lee L. A., Reed B. R., Harmon C. Autoantibodies to SS-A/Ro in congenital heart block // *Arthritis. Rheum.* – 1983. – Vol. 20 – P. 24.
 - 11 Vilecco A. S., de Liberali E., Bianchi F. B., Pisi E. Antibodies to cardiac conducting tissue in progressive systemic sclerosis // *Clin. Exp. Immunol.* – 1983. – Vol. 53. – P. 536–540.
 - 12 Volta U., Vilecco A. S., Bianchi F. B. et al. Antibodies to cardiac conducting tissue and abnormalities of cardiac conduction in rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1985. – Vol. 3. – P. 131–135.
 - 13 Maisch B., Lotze U., Schneider J., Kochsiek K. Antibodies to human sinus node in sick sinus syndrome // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 1986. – Vol. 9, № 6 (Pt. 2). – P. 1101–1109.
 - 14 Lotze U., Maisch B. Humoral immune response to cardiac conducting tissue // *Springer. Semin. Immunopathol.* – 1989. – Vol. 11. – P. 409–422.
 - 15 Bacman S., Sterin-Borda L., Camusso J. J. et al. Circulating antibodies against neurotransmitter receptor activities in children with congenital heart block and their mothers // *FASEB J.* – 1994. – Vol. 8. – P. 1170–1176.
 - 16 Li J. M., Fan W. S., Horsfall A. C. et al. The expression of human endogenous retrovirus-3 in foetal cardiac tissue and antibodies in congenital heart block // *Clin. Exp. Immunol.* – 1996. – Vol. 104. – P. 388–393.
 - 17 James T. N., Martin E. S., Willis P. W. III, Lohr T. O. Apoptosis as a possible cause of gradual development of complete heart block and fatal arrhythmias associated with absence of the atrioventricular node, sinus node, and internodal pathways // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 1424–1438.
 - 18 Bergfeldt L., Moller E. Complete heart block – another HLA B27 associated disease manifestation // *Tissue Antigens.* – 1983. – Vol. 21. – P. 385–389.
 - 19 Bergfeldt L., Vallin H., Edhag O. Complete heart block in HLA B27 associated disease. Electrophysiological and clinical characteristics // *Brit. Heart. J.* – 1984. – Vol. 51. – P. 184–188.
 - 20 Lang B., Wilhelm C., Gildein P. et al. Foetal complete heart block with myocarditis and maternal SS-A/SS-B antibodies // *Schweiz. Med. Wochenschr.* – 1990. – Vol. 120. – P. 1741–1744.
 - 21 Kasp-Grouchowska E., Kingston D. Streptococcal cross-reacting antigen and the bundle of His // *Clin. Exp. Immunol.* – 1977. – Vol. 27. – P. 63–65.
 - 22 Maisch B., Bauer E., Cirsi M., Koschick K. Cytolytic cross-reactive antibodies directed against the cardiac membrane and viral proteins in Coxsackie B3 and B4 myocarditis. Characterization and pathogenetic relevance // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87 (Suppl. IV). – P. 49–65.
 - 23 Horsfall A. C., Rose L. M. Cross-reactive maternal autoantibodies and congenital heart block // *J. Autoimmun.* – 1992. – Vol. 5. – P. 479–493.
 - 24 Li J. M., Horsfall A. C., Maini R. N. Anti-La (SS-B) but not anti-Ro52 (SS-A) antibodies cross-react with laminin – a role in the pathogenesis of congenital heart block? // *Clin. Exp. Immunol.* – 1995. – Vol. 99. – P. 316–324.
 - 25 Reichlin M., Brucato A., Frank M. B. et al. Concentration of autoantibodies to native 60-kD Ro/SS-A and denatured 52-kD Ro/SS-A in eluates from the heart of a child who died with congenital complete heart block // *Arthritis. Rheum.* – 1994. – Vol. 37. – P. 1698–1703.
 - 26 Alexander E., Buyon J. P., Provost T. T., 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. – Vol. 35. – P. 176–189.
 - 27 Garcia S., Nascirmento J. H. M., Bonfa E. et al. Cellular mechanism of the conduction abnormalities induced by serum from anti Ro/SSA-positive patients in rabbit hearts // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 93. – P. 718–724.
 - 28 Boutjdir M., Zhang Z., Chen L., El-Sherif N. Electrophysiologic characterization of purified IgG from a mother whose child has congenital heart block (CHB) on L-type calcium currents (I₀₁) // *Arthritis. Rheum.* – 1995. – Vol. 38. – P. S230.
 - 29 Huynh T. V., Chen R., Wetael C. T. et al. Developmental changes in membrane Ca²⁺ and K⁺ currents in foetal, neonatal and adult rabbit ventricular myocytes // *Circ. Res.* – 1992. – Vol. 70. – P. 508–515.
 - 30 Maylie J. G. Excitation-contraction coupling in neonatal and adult myocardium of cat // *Amer. J. Physiol.* – 1982. – Vol. 242. – P. 834–843.
 - 31 Bilazanan S. D., Taylor A. J., Brezinski D. et al. High-grade atrioventricular heart block in an adult with systemic lupus erythematosus: the association of nuclear RNP (UI RNP) antibodies, a case report, and review of the literature // *Arthritis. Rheum.* – 1989. – Vol. 32. – P. 1170–1174.
 - 32 Dimitrijevic M., Vasiljevic Z., Vuckovic-Dekic L., Spasic S. The involvement of immune reactions in cardiac damage during acute myocardial infarction; role of cell-mediated immune response // *Panminerva Med.* – 1997. – Vol. 39. – P. 85–94.
 - 33 Maione S., Valentin G., Giunta A. et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis // *Cardiology.* – 1993. – Vol. 83. – P. 234–239.
 - 34 Fairfax M. J., Osborn J. G., Williams G. A. et al. Endomyocardial biopsy in patients with systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* – 1988. – Vol. 15. – P. 593–596.
 - 35 Smeenk R. J. T., Feltkamp T. E. W. Anti-nuclear antibodies. In: Delves PJ, Roitt IM, eds. *Encyclopedia of Immunology* – 2nd ed. – San Diego, Academic Press, 1998. – P. 125–133.
 - 36 Tseng C. E., Caldwell K., Feit S. et al. Subclass distribution of maternal and neonatal anti-Ro(SSA) and La(SSB) antibodies in congenital heart block // *J. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 23. – P. 925–932.
 - 37 Deng J. S., Bair L. W. Jr., Shen-Schwarz S. et al. Localization of Ro (SS-A) antigen in the cardiac conduction system // *Arthritis. Rheum.* – 1987. – Vol. 30. – P. 1232–1238.
 - 38 Horsfall A. C., Vcnables P. J. W., Taylor P. V., Maini R. N. Ro and La antigens and maternal autoantibody idiotype on the surface of myocardial fibres in congenital heart block // *J. Autoimmun.* – 1991. – Vol. 4. – P. 165–176.
 - 39 Mierau R., Genth E. Systemisch entzündlich-rheumatische Erkrankungen (Kollagenosen) // In: Thomas L. (ed.). *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik.* – Frankfurt am TH-Books VmbH, 1998. – P. 824–827.
 - 40 Tsay G. J., Wang C. L., Chen T. Y. et al. SS-A/Ro antibodies in Chinese patients with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome // *J. Formos. Med. Assoc.* – 1996. – Vol. 95. – P. 905–910.
 - 41 Wang C. L., Ooi L., Wang F. Prevalence and clinical significance of antibodies to ribonucleoproteins in systemic lupus erythematosus in Malaysia // *Brit. J. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 35. – P. 129–132.
 - 42 Taylor P., Taylor K. F., Norman A. et al. Prevalence of maternal Ro (SS-A) and La (SS-B) autoantibodies in relation to congenital heart block // *Brit. J. Rheum.* – 1988. – Vol. 27. – P. 128–132.
 - 43 Scott J. S., Taylor P. V. Congenital atrioventricular-block: role of anti-Ro and anti-La antibodies // *Springer Semin. Immunopathol.* – 1989. – Vol. II. – P. 397–408.
 - 44 Buyon J. P., Ben-Chetrit E., Karp S. et al. Acquired congenital heart block: pattern of maternal antibody response to biochemically defined antigens of the SSA/Ro-SSB/La system in neonatal lupus // *J. Clin. Invest.* – 1989. – Vol. 84. – P. 627–634.
 - 45 Julkunen H., Kurki P., Kaaja R. et al. Isolated congenital heart block. Long-term outcome of mothers and characterization of the immune response to SS-A/Ro and to SSB/La // *Arthritis. Rheum.* – 1993. – Vol. 36. – P. 1588–1598.
 - 46 Borenstem D. G., Fye W. B., Arnett F. C., Stevens M. B. The myocarditis of systemic lupus erythematosus: association with myositis // *Ann. Intern. Med.* – 1978. – Vol. 89, № 5. (Pt. 1). – P. 619–624.
 - 47 Fu M. L. Anti-peptide antibodies against an autoimmune epitope on human muscarinic receptor mimic functional

- autoantibodies against the same epitope in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Eur. Heart. J.* – 1995. – Vol. 16. – P. 89–91.
- 48 *Fu M. L., Gerd W., Ake H., Johan H.* Agonist-like activity of anti-peptide antibodies directed against an autoimmune epitope on the heart muscarinic acetylcholine receptor // *Receptor. Channels.* – 1994. – Vol. 2. – P. 121–130.
- 49 *Helander E.* Studies of the chemical components of the conducting system of the heart. II. The water soluble proteins // *Cardiologia.* – 1965. – Vol. 47. – P. 146–153.
- 50 *Szabo S. T., Laohos E., Lukacs E. et al.* Immunological properties of heart conducting system // *Z. Immunforsch. Exp. Ther.* – 1966. – Vol. 130. – P. 252–259.
- 51 *Miusch B., Lotze U., Schneider J., Kochsiek K.* Antibodies to human atrioventricular node and conducting tissue in atrioventricular block // In: Santini M., Pisollese M., Alliegro A., (eds.). *Progress in clinical pacing.* – Rome: CEPI-Verlag, 1988. – P. 163–171.
- 52 *Maisch B.* The sarcolemma as antigen in the secondary immunopathogenesis of myopericarditis // *Eur. Heart. J.* – 1987. – Vol. 8 (Suppl. 1). – P. 155–158.
- 53 *Obbiassi M., Brucato A., Meroni P. L. et al.* Antibodies to cardiac Purkinje cells: Further characterization in autoimmune diseases and atrioventricular heart block // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1987. – Vol. 42. – P. 141–150.
- 54 *Ferrer J.* The sick sinus syndrome // *Circulation.* – 1973. – Vol. 47. – P. 635–644.
- 55 *Alboni P., Baggioni G. F., Scarfo S. et al.* Role of sinus node artery disease in sick sinus syndrome in inferior wall acute myocardial infarction // *Amer. J. Cardiol.* – 1991. – Vol. 67. – P. 1180–1186.
- 56 *Heinz G., Kratochwill C., Schmid S.* Sinus node dysfunction after orthotopic heart transplantation: the Vienna experience 1987–1993 // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 1994. – Vol. 17 (Pt. 2). – P. 2057–2063.
- 57 *Heinz G., Kratochwill C., Koller-Strametz J. et al.* Benign prognosis of early sinus node dysfunction after orthotopic cardiac transplantation // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 1998. – Vol. 21. – P. 422–429.
- 58 *Calzolari V., Angelini A., Basso C. et al.* Histologic findings in the conduction system after cardiac transplantation and correlation with electrocardiographic findings // *Amer. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 84. – P. 756–759.
- 59 *Ho S. Y., Esscher E., Anderson R. H., Michaelsson M.* Anatomy of congenital complete heart block, and relation to maternal anti-Ro antibodies // *Amer. J. Cardiol.* – 1986. – Vol. 58. – P. 291–294.
- 60 *Anderson R. H., Wenick A. C. G., Losekoot T. G., Decker A. E.* Congenitally complete heart block // *Circulation.* – 1977. – Vol. 56. – P. 90–98.
- 61 *Michaelsson M.* Congenital complete atrioventricular block // *Progr. Pediatr. Cardiol.* – 1995. – Vol. 4. – P. 1–7.
- 62 *Buyon J. P.* Neonatal lupus: bedside to bench and back // *Scand. J. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 25. – P. 271–276.
- 63 *Buyon J. P., Hiebert R., Copel J. et al.* Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31. – P. 1658–1666.
- 64 *Buyon J. P., Waltuck J., Caldwell K. et al.* Relationship between maternal and neonatal levels of antibodies to 48 kDa SSB(La), 52 kDa SSA(Ro), and 60 kDa SSA(Ro) in pregnancies complicated by congenital heart block // *J. Rheumatol.* – 1994. – Vol. 21. – P. 1943–1950.
- 65 *Buyon J. P., Winchester R. J., Slade S. C. et al.* Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children // *Arthritis. Rheum.* – 1993. – Vol. 36. – P. 1263–1273.
- 66 *Waltuck J., Buyon J. P.* Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children // *Ann. Int. Med.* – 1994. – Vol. 120. – P. 544–551.
- 67 *Press J., Uzjel Y., Laxer R. M. et al.* Long-term outcome of mothers of children with complete congenital heart block // *Amer. J. Med.* – 1996. – Vol. 100. – P. 328–332.
- 68 *Julkunen H., Kaaja R., Siren M. K. et al.* Immune-mediated congenital heart block (CHB): identifying and counselling patients at risk for having children with CHB // *Semin. Arthritis. Rheum.* – 1998. – Vol. 28. – P. 97–106.
- 69 *Siren M. K., Julkunen H., Kaaja R. et al.* Role of HLA in congenital heart block: susceptibility alleles in children // *Lupus.* – 1999. – Vol. 8. – P. 60–67.
- 70 *Roberts W. C., Bulkley B. H.* The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: A study of 36 necropsy patients // *Amer. J. Med.* – 1975. – Vol. 58. – P. 243–255.
- 71 *Bidani A. K., Roberts J. L., Schwartz M. M., Lewis E. J.* Immunopathology of cardiac lesions in fatal systemic lupus erythematosus // *Amer. J. Med.* – 1980. – Vol. 69. – P. 849–859.
- 72 *O'Neill T. W., Mahmoud A., Tooke A. et al.* Is there a relationship between subclinical myocardial abnormalities, conduction defects and Ro/La antibodies in adults with systemic lupus erythematosus? // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 409–412.
- 73 *Logar D., Kveder T., Rozman B., Dobovisek J.* Possible association between anti-Ro antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus // *Ann. Rheum. Dis.* – 1990. – Vol. 49. – P. 627–629.
- 74 *Anuari A., Graninger W., Schneider B. et al.* Cardiac involvement in systemic sclerosis // *Arthritis. Rheum.* – 1992. – Vol. 35. – P. 1356–1364.
- 75 *D'Angelo W. A., Fries J. F., Masi A. T., Shulman L. E.* Pathologic observations in systemic sclerosis: A study of 58 autopsy cases and 58 matched controls // *Amer. J. Med.* – 1969. – Vol. 46. – P. 428–433.
- 76 *Bulkley B. H., Rudolphi R. L., Salyer W. R., Hutchins G. M.* Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis: A cause of cardiac dysfunction // *Circulation.* – 1976. – Vol. 53. – P. 483–490.