

КОРОНАРИТ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Л.А. Стрижаков

Кафедра терапии и профессиональных заболеваний ГОУ ВПО
"Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздравсоцразвития РФ, Москва

Анализируются данные отечественной и иностранной литературы, посвященной проблеме коронарита у больных ревматическими заболеваниями. Обсуждается значение атеросклероза и его осложнений при ревматических заболеваниях, методы диагностики и лечения данной категории пациентов.

Ключевые слова: коронарит, ревматические заболевания, атеросклероз

The article analyzes data of domestic and foreign literature devoted to the problem of coronaritis in patients with rheumatic diseases. The significance of atherosclerosis and its complications in rheumatic diseases, as well as methods of diagnosis and treatment in these patients are discussed.

Key words: coronaritis, rheumatic diseases, atherosclerosis

Снижение продолжительности жизни больных аутоиммунными заболеваниями является актуальной проблемой современной внутренней медицины. Поражение коронарных сосудов больных ревматическими заболеваниями — ведущая причина летальных осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ), внезапная сердечная смерть, хроническая сердечная недостаточность. Вместе с тем существуют сложности в оценке характера изменений в коронарном русле при ревматических заболеваниях, поскольку необходимо учитывать многообразные патогенетические механизмы: аутоиммунное воспаление, атеросклероз, тромбоз.

Ревматическая лихорадка

В XIX в. Г.И. Сокольский и Ж. Буйо независимо друг от друга установили прямую органическую связь между ревматическим полиартритом и ревмокардитом. Наиболее значительным проявлением ревматической лихорадки, определяющим прогноз заболевания, является ревматический кардит, поражающий все три оболочки сердца. Для ревматизма наиболее характерно поражение эндокарда. У части больных формируется порок сердца, прежде всего с поражением митрального клапана.

Имеются лишь единичные исследования по изучению состояния коронарных сосудов у больных ревматической лихорадкой [1, 2]. Так, D. Kruczan и соавт. (2008) не выявили связи между

ревматической лихорадкой и частотой атеросклероза коронарных сосудов [2].

Системная красная волчанка

Поражение сердца при системной красной волчанке (СКВ) отмечается среди 60–80 % пациентов, однако его клинические проявления наблюдаются значительно реже [3]. В патологический процесс вовлекаются все структуры сердца: миокард, перикард, эндокард, коронарные сосуды. Поражение миокарда чаще проявляется миокардитом, существенный вклад вносит длительная терапия глюкокортикостероидами, которая может приводить к развитию стероидной кардиомиопатии.

Поражение коронарных артерий при СКВ может быть вызвано как воспалительным процессом — коронаритом, так и атеросклерозом. У 20 % больных развиваются стенокардия и ИМ [4]. М. Urowitz и соавт. (1976) установили бимодальное распределение причин смертности пациентов с СКВ: в первые годы заболевания преобладают тяжелые органые поражения (почек, центральной нервной системы) и инфекционные осложнения, а в более поздние сроки — сердечно-сосудистые осложнения, в первую очередь связанные с атеросклерозом [5]. По данным ряда отечественных авторов [6–8], большинство случаев ИМ у больных СКВ обусловлено атеросклерозом коронарных артерий. К факторам, способствующим ускоренному развитию атеросклероза при СКВ, относят длительность и актив-

ность заболевания, кумулятивную дозу глюкокортикостероидов, а также тяжелый нефротический синдром.

Кроме того, СКВ может сочетаться с антифосфолипидным синдромом (АФС), который представляет собой хронический вазоокклюзивный процесс в исходе рецидивирующих венозных, артериальных тромбозов, а также тромбозов мелких внутриорганных сосудов, приводящих к развитию ишемического поражения органов и тканей, к полиорганной недостаточности [9, 10].

Тромбоз коронарных артерий является одним из вариантов локализации тромботического процесса в артериальном русле при АФС. Среди всех форм поражения коронарных сосудов сердца интрамиокардиальный тромбоз наименее изучен. Этот распространенный тромботический процесс в системе микроциркуляции сердца может приводить к изменениям, напоминающим кардиомиопатию с признаками диффузного или регионального нарушения сократимости миокарда. У некоторых пациентов с вторичным АФС, связанным с СКВ, отмечено развитие стенокардии и сердечной недостаточности. По данным динамической сцинтиграфии миокарда были выявлены признаки диффузных изменений миокарда [11].

Ревматоидный артрит

Поражение сердца при ревматоидном артрите (РА), особенно на поздних стадиях, наблюдается почти у полови-

ны больных и проявляется перикардитом, клапанными пороками, вовлечением коронарных сосудов.

При морфологическом исследовании миокарда у больных РА обнаруживают характерные ревматоидные гранулемы, отложения иммуноглобулина М в мелких сосудах с развитием коронарного васкулита. По данным аутопсий коронарный васкулит выявлялся среди 20 % пациентов [12].

Развитие атеросклероза и увеличение риска преждевременной смерти при РА ассоциируются не только с традиционными факторами риска атеросклероза, но и с иммунологической активностью заболевания, прежде всего со степенью повышения уровня ревматоидного фактора. Отмечается двукратное повышение смертности от ИМ и инсульта. А. Banks и соавт. (2000) выявили признаки ишемии миокарда среди 49 % больных РА. У 25 % пациентов коронарный атеросклероз протекает без клинических симптомов [13]. Ускоренное развитие атеросклероза при РА можно рассматривать как своеобразное системное внесуставное проявление заболевания [6, 7, 14].

Системные васкулиты

Системные васкулиты — это заболевания с поражением сосудистой стенки воспалительного генеза, которые характеризуются полиморфизмом клинических проявлений. Современная классификация системных васкулитов была принята в 1994 г. (Chappel Hill Consensus Conference). В качестве классификационных критериев были выбраны калибр пораженных сосудов и наличие или отсутствие гранулематозного воспаления. В настоящее время к ним добавились данные об антинейтрофильных цитоплазматических антителах [15].

Кардиологические аспекты системных васкулитов длительное время оставались недостаточно изученными вследствие существовавшего представления о редкости поражения сердца и сложностей объективной диагностики.

Артериит Такаюсу

Артериит Такаюсу (АТ; болезнь Такаюсу, неспецифический аортоарте-

риит) относится к группе системных васкулитов, характеризующихся поражением аорты и ее крупных ветвей. Большинство вариантов поражения сердца, которое наблюдается при АТ, связано с проявлениями основного заболевания: артериальной гипертензией, вовлечением коронарных и легочных сосудов, миокардитом, аортальной недостаточностью, обусловленной дилатацией аорты вследствие поражения ее восходящего отдела.

В исследовании, проведенном в Японии, по данным коронароангиографии у 77 % больных АТ были выявлены стенозы коронарных артерий (более 75 % просвета сосуда) [16]. Почти в 90 % случаев отмечено вовлечение устья венечных сосудов, тогда как дистальные отделы не были изменены. Первым признаком заболевания может быть острый коронарный синдром при изолированном стенозе венечной артерии, что чаще наблюдается при АТ у мужчин [17]. Таким образом, у большинства больных АТ коронарит возникает в результате активности иммуновоспалительного процесса.

При АТ возможно быстрое развитие атеросклероза у пациентов молодого возраста. Е. Seyahi и соавт. (2006) обследовали 30 пациентов с АТ, 45 пациентов с СКВ и 50 здоровых людей. Несмотря на молодой возраст, у 27 % больных АТ были выявлены признаки атеросклероза брахиоцефальных сосудов, тогда как при СКВ — у 18 %, а у здоровых людей — лишь у 2 %. Полученные результаты свидетельствуют об ускоренном прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов при АТ [18].

Узелковый полиартериит

Узелковый полиартериит (УП) — заболевание группы системных некротизирующих васкулитов с преимущественным вовлечением артерий среднего и мелкого калибра с образованием аневризм и вторичным поражением органов и систем. Как самостоятельная нозологическая форма УП был описан в 1866 г. немецкими исследователями А. Kussmaul и R. Maier. Приводится клиническое наблюдение молодого больного, быстро умершего с призна-

ками истощения, тяжелого поражения почек, сердца, нервной системы.

В монографии Е.М. Тареева “Коллагенозы” (1965) представлена развернутая клиническая картина УП с детальным описанием висцеральных поражений, включая поражение сердца [19].

М. Schrader и соавт. (1985) описали 36 наблюдений УП (с 1935 по 1976 г.) у 50 % больных; по данным аутопсий были выявлены признаки коронарита [20]. Имеются наблюдения трансмурального ИМ без ангиографических признаков поражения коронарных артерий, что указывает на существенную роль вазоспазма, связанного с воспалительным процессом [21]. По данным клиники им. Е.М. Тареева [22], из 180 пациентов с УП в 84 % случаев отмечена артериальная гипертензия, в 39 % была выявлена сердечная недостаточность. Клинические и инструментальные признаки коронарита имели место у 21 % больных, 4,4 % перенесли трансмуральный ИМ, причем среди половины пациентов развивалась его безболевая форма.

Было проанализировано 20 секционных наблюдений пациентов с УП, умерших от ИМ, причем только у 10 из них диагноз коронарита был поставлен при жизни.

Синдром Черга–Страусса

Австрийские исследователи J. Churg и L. Strauss в 1951 г. описали случаи диссеминированного некротизирующего васкулита у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, лихорадкой и эозинофилией. На аутопсии у умерших больных были выявлены экстравазкулярные гранулемы, некротизирующий артериит и эозинофильные инфильтраты. Авторы выделили заболевание в нозологическую форму, которую назвали аллергическим гранулематозом и ангиитом.

Поражение сердца при синдроме Черга–Страусса (СЧС) связано прежде всего с повреждающим действием эозинофилов. Причиной повреждения миокарда при гиперэозинофилии считают дегрануляцию эозинофилов, сопровождающуюся выделением белков, оказывающих токсическое действие на клеточные мембраны [22, 23].

По данным разных авторов, частота поражения сердца при СЧС отмечается у 28–47 % пациентов [24–26], наблюдаются миокардит, рестриктивная и дилатационная кардиомиопатия, перикардит.

J. Lanham в 1984 г. впервые провел анализ причин смерти пациентов с эозинофильным васкулитом и установил, что сердечно-сосудистые осложнения были главной причиной летальных исходов: сердечная недостаточность отмечена у 48 % больных, а геморрагические инсульты — у 16 % [26]. Описывается случай развития изолированного васкулита коронарных сосудов без поражения дыхательной системы [27]. Имеются клинические наблюдения клапанной патологии при СЧС с развитием инфильтрации миокарда эозинофильными массами и эндомикардиального фиброза клапанов, что более типично для эндокардита Леффлера [28].

По данным обследования 70 пациентов с СЧС в клинике им. Е.М. Тареева, вовлечение сердца выявлено в 55 % наблюдений, при этом выпотной перикардит отмечен у 14,3 % больных, миокардит был диагностирован у 12,9 %, дилатационная кардиомиопатия — у 8,6 %. Признаки поражения коронарных сосудов наблюдались среди 30 % больных, а развитие сердечной недостаточности — почти у 20 %. Инфаркт миокарда у обследованных пациентов диагностировался в ранние сроки заболевания и был связан с высокой активностью иммуновоспалительного процесса, что указывает на развитие коронарита [22].

Гранулематоз Вегенера

Длительное время считалось, что при гранулематозе Вегенера (ГВ) патологические изменения со стороны сердца встречаются достаточно редко и не оказывают влияния на заболевание. По данным аутопсий, поражение коронарных артерий наблюдается у 50 % больных [29]. Коронарит при ГВ характеризуется воспалительным процессом, прежде всего в мелких коронарных артериях. В ряде исследований выявлено частое бессимптомное течение коронарита с развитием безболевого ИМ [30–32]. При ГВ нередко

наблюдаются патология клапанного аппарата сердца и перикардит [32].

Датские исследователи провели ретроспективный анализ данных 293 больных ГВ, наблюдение за которыми велось в течение 30 лет. Авторы выявили достоверное увеличение риска госпитализаций по поводу ишемической болезни сердца и особенно ИМ. Значительное увеличение риска госпитализаций по поводу ишемической болезни сердца наблюдалось у пациентов в возрасте старше 50 лет на момент установления диагноза, у мужчин, а также у больных, получавших высокую кумулятивную дозу циклофосфамида [33].

С.В. Моисеев и соавт. (2011) провели ретроспективное исследование 138 пациентов с ГВ. Анализировали частоту клинических проявлений атеросклероза, факторы риска атеросклероза, которые учитываются по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Клинические признаки атеросклероза (стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт, эндоваскулярные вмешательства) отмечены у 14,5 % пациентов с ГВ. Развитие атеросклероза при ГВ ассоциировалось прежде всего с возрастом, мужским полом и длительной терапией глюкокортикостероидами [34].

G. Chironi и соавт. (2007) обследовали 50 больных ГВ и 100 здоровых людей; они отметили статистически значимое увеличение частоты обнаружения атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов с васкулитом (58 %) по сравнению с контрольной группой (33 %) независимо от риска по шкале SCORE и уровня С-реактивного белка [35]. Исследователи пришли к выводу о большем значении активности иммуновоспалительного процесса, а не традиционных факторов риска в развитии атеросклероза при ГВ.

Перспективы лечения

Влияние иммуносупрессивных препаратов, которые применяются в ревматологической практике, на сердечно-сосудистую систему неоднозначно. Глюкокортикостероиды, особенно в высоких дозах, вызывают повышение артериального давления, гипергликемию, задержку жидкости. Лечение

метотрексатом приводит к снижению сердечно-сосудистой смертности среди больных РА, однако его негативным эффектом является гипергомоцистемия [36].

В последнее время большое внимание уделяется плейотропным эффектам статинов — противовоспалительным и антитромботическим. Эти препараты снижают уровень провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α). В ряде исследований продемонстрированы эффекты статинов на параметры фибринолиза: подавление агрегации тромбоцитов, снижение уровня ингибиторов активаторов плазминогена-1. Кроме того, статины улучшают функцию эндотелия, увеличивая синтез оксида азота и подавляя образование свободных радикалов эндотелиальными клетками.

Перспективы дальнейшего улучшения результатов лечения системных васкулитов связывают с применением генно-инженерных биологических препаратов. Ингибиторы ФНО снижают уровень проатерогенных и провоспалительных медиаторов (С-реактивного белка, ИЛ-6, ФНО-α), нормализуют функцию эндотелия и эластичность сосудов, уменьшают толщину комплекса интима-медиа. К. Raza и соавт. (2000) и А. Booth и соавт. (2004) выявили положительное влияние этих препаратов на эндотелиальную функцию у пациентов с системными васкулитами [37, 38]. Высказано предположение, будто своевременное назначение ингибиторов ФНО-α препятствует развитию раннего атеросклероза [39].

Заключение

Поражение коронарных сосудов является фактором, определяющим прогноз для многих пациентов с ревматическими заболеваниями. Экспериментальные и клинические исследования указывают на частое сочетание коронарита и атеросклероза. Больные ревматическими заболеваниями относятся к группе высокого риска раннего развития атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений. Дальнейшее изучение данной проблемы имеет важное практическое значение для ревматологии и кардиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gunal N, Baysal K, Haciomeroglu P, et al. Rheumatic heart disease and coronary vasculitis in children. *Acta Paediatrica* 2006;1:118–20.
2. Kruczan DD, Silva NA, Pereira Bde B, et al. Coronary artery disease in patients with rheumatic and non-rheumatic valvular heart disease treated at a public hospital in Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol* 2008;90(3):197–203.
3. Моисеев В.С., Моисеев С.В., Кобалава Ж.Д. Болезни сердца. М., 2008. 528 с.
4. Mandel BF, Hoffman GS. Rheumatic diseases and the cardiovascular system. In: Zippes PD, Libby P, Bonow OR, (Eds.). In Braunwald's Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, International. 7th. Elsevier Saunders, 2005:2101–16.
5. Urowitz MB, Bookman AM, Koehler BE, et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60:221–25.
6. Дряженкова И.В. Поражение сердечно-сосудистой системы при ревматических заболеваниях // Кардиология 2005. № 11. С. 98–101.
7. Шилкина Н.П., Дряженкова И.В. Системные васкулиты и атеросклероз // Терапевтический архив 2007. № 3. С. 84–92.
8. Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. М., 2010. 738 с.
9. Мухин Н.А., Лысенко Л.В., Козловская Н.Л. Поражение почек при антифосфолипидном синдроме // Врач 2002. № 6. С. 13–8.
10. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М., 2004. 440 с.
11. Стрижаков Л.А., Козловская Н.Л., Паша С.П. и др. Клиническое значение поражения миокарда при антифосфолипидном синдроме // Клиническая медицина 2006. № 4. С. 56–9.
12. Leibovitz W. The heart in rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 1963;58:102.
13. Banks M, Flint J, Bacon PA, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for ischaemic heart disease wabstractx. *Arthritis Rheum* 2000;43:385.
14. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M. Mortality in early inflammatory polyarthritis. *Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. Arthritis Rheum* 2002;46:2010–19.
15. Jenette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187–92.
16. Endo M, Tomizawa Y, Nishida H, et al. Angiographic findings and surgical treatments of coronary artery involvement in Takayasu arteritis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:570–77.
17. Arima M, Kanoh T, Kawano Y, et al. Isolated Coronary ostial stenosis associated with coronary vasospasm. *Japanese Circulation J* 2000;64:985–87.
18. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, et al. Atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(9):1202–207.
19. Тареев Е.М. Коллагенозы. М., 1965. 380 с.
20. Schrader M, Hochman J, Bulkley B. The heart in polyarteritis nodosa: a clinicopathologic study. *Am Heart J* 1985;109:1353–59.
21. Rajani RM, Dalvi BV, D'Silva SA, et al. Acute myocardial infarction with normal coronary arteries in a case of polyarteritis nodosa: possible role of coronary artery spasm. *Postgraduate Medical J* 1991;67:78–80.
22. Семенкова Е.Н., Моисеев С.В., Наместникова О.Г. Клинические аспекты синдрома гиперэозинофилии // Клиническая медицина 2004. № 2. С. 28–31.
23. Гиляревский С.П. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М., 2008. 328 с.
24. Renalini E, Spandrio S, Cerudelli B, Affatato A, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: a follow-up of three cases. *European Heart Journal* 1993;14:112–21.
25. Lanham JG, Churg J. Churg-Strauss syndrome. Systemic vasculitides. Ed. Churg A, Churg J. New York, 1991:101–20.
26. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:65–81.
27. Lie JT, Bayardo RJ. Isolated eosinophilic coronary arteritis and eosinophilic myocarditis. A limited form of Churg-Strauss syndrome. *Arch Path Lab Med* 1989;2:199–201.
28. McGavin CR, Marshall AJ, Lewis CT. Churg-Strauss syndrome with critical endomyocardial fibrosis: 10 year survival after combined surgical and medical management. *Heart* 2002;5:5
29. Korantzopoulos P, Papaioannides D, Siogas K. The Heart in Wegener's Granulomatosis. *Cardiology* 2004;102:7–10.
30. Parry SD, Clark DM, Campbell J. Coronary arteritis in Wegener's granulomatosis causing fatal myocardial infarction. *Hosp Med* 2000;61:284–85.
31. Lazarus MN, Khurana R, Sethi AS, Naughton MA. Wegener's granulomatosis presenting with an acute ST-elevation myocardial infarct (STEMI). *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:916–18.
32. Sarlon G, Durant C, Grandgeorge Y, et al. Manifestations cardiaques au cours la granulomatose de Wegener: a propos de quatre observations et revue de la literature. *La Revue de medecine interne* 2010;31:135–39.
33. Faurschou M, Mellemkjaer L, Sorensen I, et al. Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2009;60(4):1187–92.
34. Моисеев С.В., Стрижаков Л.А., Диттерле В.Е., Кузнецова Е.И. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с системными васкулитами // Клиническая фармакология и терапия 2011. Т. 20. № 3. С. 30–4.
35. Chironi G, Pagnoux C, Simon A, et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with small-vessel vasculitis. *Heart* 2007;93:96–9.
36. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173–77.
37. Booth AD, Jayne DRW, Kharbanda RK, et al. Infliximab Improves Endothelial Dysfunction in Systemic Vasculitis. *Circulation* 2004;109:1718–23.
38. Raza K, Thambyrajah J, Townend JN, et al. Suppression of Inflammation in Primary Systemic Vasculitis Restores Vascular Endothelial Function: Lessons for Atherosclerotic Disease? *Circulation* 2000;102(13):1470–72.
39. Jacobsson LT, Askling J, Rantapaa-Dahlqvist S. Anti-TNF therapy and risk of death up to 8 years after treatment start. Results from the Swedish biologics register (ARTIS) *Ann Rheum Dis* 2008;67:183.

Информация об авторе:

Стрижаков Леонид Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и профболезней
ГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ