

Системные васкулиты в практике кардиолога

Диагностические ошибки в ситуациях, когда речь идет о системных васкулитах, не являются редкостью, и причин таких ошибок несколько. Во-первых, первичные системные васкулиты — редкие заболевания, и врачи, работающие в обычных лечебных учреждениях, просто не могут накопить необходимого опыта в распознавании и лечении этих болезней. Во-вторых, в течение длительного времени клиническая картина большинства первичных системных васкулитов бывает неспецифичной и включает лишь такие распространенные признаки, как лихорадка, общая слабость, потеря аппетита и массы тела, кожные высыпания, боли в суставах и др., присущие, кроме васкулитов, еще многим другим заболеваниям. Кроме этого, возможны ситуации, когда системные васкулиты протекают под «маской» других, более распространенных заболеваний. В статье приведен клинический пример диагностики болезни Кавасаки и рекомендации по антитромбоцитарной терапии пациента Б., 44 лет, находившегося на лечении в ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины» после выполнения аортокоронарного шунтирования.

Ключевые слова:

болезнь Кавасаки, васкулиты, инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование, аспирин, клопидогрель.

В терапевтической практике врача кардиолога нередко встречаются клинические случаи, требующие дифференциальной диагностики с системными заболеваниями, одними из которых являются васкулиты.

Системные васкулиты — заболевания аутоиммунной природы, характеризующиеся первичным поражением стенки сосудов различного калибра по типу очагового асептического воспаления и некроза с дезорганизацией стенок сосудов и вторичным вовлечением в процесс органов и тканей в зоне сосудистого поражения с разнообразными клиничко-морфологическими проявлениями. К числу первичных системных васкулитов относятся: неспецифический аортоартериит (синонимы «болезнь Такаясу», «синдром дуги аорты»); гигантоклеточный артериит (синонимы «височный артериит», «сенильный артериит», «болезнь Хортона»); узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, эозинофильный ангиит и гранулематоз (синоним «синдром Чарга—Штраусс»); криоглобулинемический васкулит, пурпура Шенлейна—Геноха (синоним «геморрагический васкулит»); болезнь Кавасаки.

При всех перечисленных заболеваниях возникает воспаление в стенке сосуда, однако калибр пораженных кровеносных сосудов при разных формах васкулитов неодинаков и варьирует от крупных артерий (диаметром 1,0 см и более) до мельчайших артериол, капилляров и венул, видимых лишь под микроскопом. Неодинаков и тип воспаления. Все это объясняет чрезвычайно выраженное многообразие клинических проявлений первичных системных васкулитов и их непохожесть друг на друга. Приходится, к сожалению, констатировать, что диагностические ошибки в ситуациях, когда речь идет о системных васкулитах, не являются редкостью. Причин таких ошибок несколько. Во-первых,



**Л.И. Овчаренко¹,
В.И. Волков²,
В.В. Рябуха²**

¹ Харьковский национальный медицинский университет

² ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Рябуха Владислав Валерійович
к. мед. н., наук. співр. відділу атеросклерозу та ІХС

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
Тел. (057) 370-76-94
E-mail: n_kopitsya@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
22 січня 2014 р.

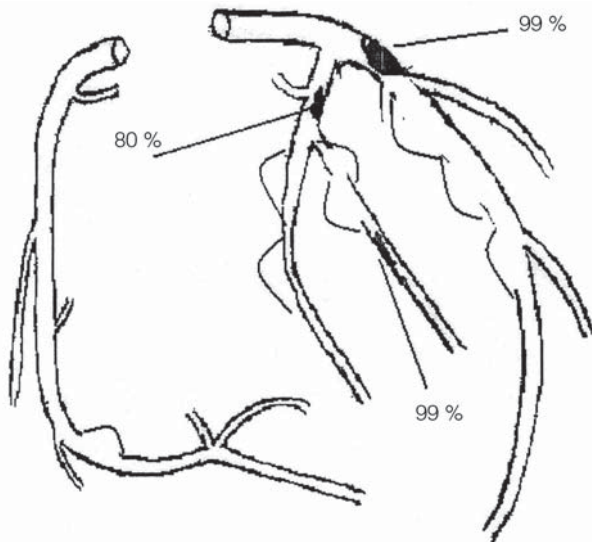


Рис. 1. Схематическое изображение коронарографии пациента Б., 44 года

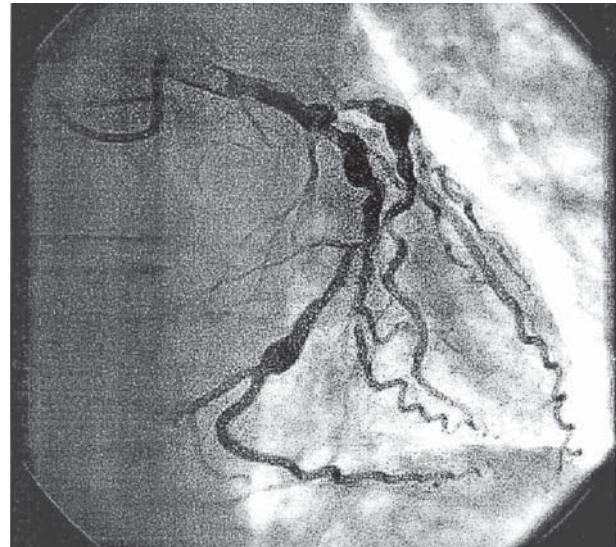


Рис. 2. Субокклюзия мощной ветви тупого края сердца

первичные системные васкулиты — редкие заболевания, и врачи, работающие в обычных лечебных учреждениях, просто не могут накопить необходимого опыта в распознавании и лечении этих болезней. Во-вторых, в течение длительного времени клиническая картина большинства первичных системных васкулитов бывает неспецифичной и включает лишь такие распространенные признаки, как лихорадка, общая слабость, потеря аппетита и массы тела, кожные высыпания, боли в суставах и др., присущие, кроме васкулитов, еще многим другим заболеваниям.

В-третьих, возможны ситуации, когда системные васкулиты протекают под «маской» других более распространенных заболеваний. Согласно литературным данным заболеваемость системными васкулитами значительно выше, чем частота реально диагностируемых случаев, и основой для диагностики болезни часто является факт поражения сердца [2]. С подобной ситуацией мы столкнулись в нашей клинике.

В ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малої НАМН України» поступил больной Б., 44 года, после выполнения аортокоронарного шунтирования-2, маммарно-коронарного шунтирования-1 (07.12.2011 г.) по поводу нестабильной стенокардии (прогрессирующая стенокардия напряжения).

Из анамнеза заболевания стало известно, что впервые давящая боль за грудиной во время ходьбы появилась в ноябре 2011 г., носила кратковременный характер и купировалась самостоятельно после прекращения нагрузки. По прошествии 2 нед ангинозная боль рецидивировала, носила волнообразный характер, возника-

ла как при ходьбе, так и в покое, и сопровождалась ощущением нехватки воздуха. Вызванной бригадой СМП с диагнозом ОКС пациент был доставлен в кардиологическое отделение ГКБ г. Харькова. На снятой ЭКГ был зарегистрирован синусовый ритм и выявлены ишемические изменения высоких отделов переднеперегородочного сегмента левого желудочка. После проведения всего комплекса стандартных лечебных мероприятий с целью определения последующей тактики лечения пациенту была выполнена коронарография, на которой выявлено диффузное поражение передней нисходящей артерии с множественными аневризматическими расширениями и субокклюзией (99 %) проксимального сегмента (рис. 1).

Кроме этого, выявлено диффузное поражение огибающей артерии с множественными аневризматическими расширениями, стеноз проксимального сегмента 80 %, субокклюзию мощной ветви тупого края сердца и одной из септальных ветвей (рис. 2, 3), а также изолированное аневризматическое расширение в дистальном сегменте правой коронарной артерии без гемодинамически значимых нарушений кровотока.

Принимая во внимание выявленные стенозы, пациенту было проведено аортокоронарное шунтирование-2 и маммарно-коронарное шунтирование-1 (аутовенозный шунт — секвенциально в интренмедиальную и огибающую артерии, маммарный — в дистальную часть ПМЖВ). Послеоперационный период осложнился фибрилляцией предсердий, выполнена кардиоверсия, ритм восстановлен, но 16.12.2011 г. развилось трепетание предсердий, выполнена ЧПС —

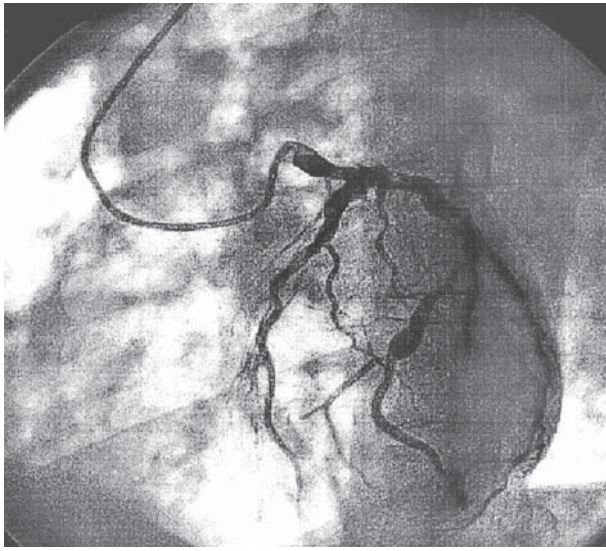


Рис. 3. Субокклюзія септальних ветвей

без ефекта. Для дальнішої реабілітації пацієнт переведен в ГУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» с діагнозом: «Ішемічна хвороба серця: нестабільна стенокардія (прогресуюча стенокардія напруження). Множинні аневризматичні розширення коронарних артерій, стенозуючий коронаросклероз (КВГ 01.12.2012 г.). Фібриляція передсердь, пароксизмальна форма. СН II-А ст. IV ФК. Операція (07.12.2011 г.): аортокоронарне шунтування-2, маммарно-коронарне шунтування-1».

При поступленні в нашу клініку було обращено увагу на результати коронарографії, на якій візуалізувалися множинні аневризматичні розширення огибаючої артерії, а також ізолированне аневризматичне розширення в дистальному сегменті правої коронарної артерії. При активному розпросе удалось в'ясувати, що в дитячому віці був період тривалого субфебрилітета, супроводжується шкірними висипаннями. Детальне обстеження тоді не було проведено, ситуація расценена як дерматит. Лікування проводилось противоалергічними препаратами. Постепенно температура нормалізувалась, шкірні висипання зникли. Слідует передположити, що в то время у больного был острый период болезни Kawasaki с формированием аневризм в коронарных артериях, которые не подверглись обратному развитию. Произошло прогрессирование изменений в коронарных артериях, уплотнение их стенок из-за кальциноза, раннее развитие атеросклероза и ишемической болезни сердца.

Принимая во внимание клинику заболевания, а также специфические данные коронарографии, было высказано предположение о болезни Kawasaki.

Болезнь Kawasaki — острое лихорадочное заболевание детского возраста, характеризующееся поражением коронарных и других сосудов с возможным образованием аневризм, тромбозов и разрывов сосудистой стенки. Это системный артериит, поражающий крупные, средние и мелкие артерии, сочетающийся с кожно-слизистым лимфатическим синдромом.

Впервые заболевание описано доктором Томисаку Кавасаки (Tomisaku Kawasaki) в 1967 г. в Японии. Встречается главным образом в раннем детском возрасте, преимущественно среди представителей желтой расы. Болезнь Kawasaki особенно распространена в Японии, где встречается в 10 раз чаще, чем в Америке, и в 30 раз чаще, чем в Британии и Австралии.

Наличие сезонности, цикличности течения, эпидемических вспышек, а также характер клинических симптомов позволяют предположить инфекционную природу заболевания, но до настоящего времени подтвердить данное предположение не удалось. В качестве возможного этиологического фактора обсуждается роль инфекционного агента — вирусов Эпштейна—Барр, герпеса, ретровирусов, парвовируса B19, риккетсий, стрептококка, стафилококка, кандиды, спирохеты, бактериальные токсины (стрептококка, стафилококка), действующие как триггер и провоцирующие развитие иммунного васкулита с особой тропностью к коронарным артериям [5, 9]. Не исключается большое значение наследственной предрасположенности. Иммуногенетическим маркером заболевания является антиген HLA BW₂₂ (в Японии) [6, 8, 9].

Основным механизмом развития болезни Kawasaki является иммунокомплексное воспаление (вырабатываются антитела к эндотелию артерий). На мембране эндотелия появляется антиген Kawasaki, с которым взаимодействуют антитела [2].

Поражение сердечно-сосудистой системы при этом заболевании чаще всего сочетается с лихорадкой и поражением кожи (полиморфная сыпь в виде уртикарной экземы, макулопапулезными элементами с локализацией преимущественно на туловище, проксимальных отделах конечностей, в области промежности с последующим шелушением) и проявляется в следующих вариантах:

- миокардит (тахикардия, ритм галопа, аритмии сердца, кардиомегалия) часто приводит к развитию острой сердечной недостаточности;
- перикардит (редко);

— через 5–7 нед от начала лихорадки у 25 % больных обнаруживаются дилатации и аневризмы коронарных артерий в проксимальных отделах, возможно развитие инфаркта миокарда; формирование аневризм возможно также в подключичных, локтевых, бедренных, подвздошных артериях; формируется митральная или аортальная недостаточность (редко).

Формирование аневризм в главных коронарных артериях является наиболее характерным признаком заболевания.

Встречаются два варианта дилатационных изменений коронарных артерий: аневризмы (локальное расширение сосуда) и расширение коронарных артерий на большом протяжении без образования аневризм (эктазия). Локальное расширение сосуда считают аневризмой, если его диаметр в 1,5 раза и более превышает нормальный диаметр этого сегмента артерии или соседнего с расширенным неизмененного участка [10].

С течением времени аневризмы коронарных артерий могут сохраняться, уменьшаться и исчезать, возможно развитие стеноза и тромбоза коронарных артерий, которые являются основной причиной ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Описаны единичные случаи увеличения коронарных аневризм и появления новых аневризм. Разрыв аневризм коронарных артерий может произойти в течение острой или подострой стадии болезни, но это случается крайне редко. Наиболее прогностически неблагоприятно поражение левой или обеих коронарных артерий [1].

При дополнительном обследовании:

- ЭКГ: удлинение интервала PQ, уширение комплекса QT, снижение вольтажа и депрессия сегмента ST, аритмии;
- эхокардиография: дилатация сердца, снижение фракции выброса;
- коронароангиография: аневризмы коронарных артерий, сужение их просвета.

Так как этиология неизвестна, терапия болезни Kawasaki направлена на модуляцию иммунного ответа, ингибирование активации тромбоцитов и предотвращение образования коронарных аневризм. Основным методом лечения является сочетание иммуноглобулина для внутривенного введения и ацетилсалициловой кислоты. Лечение антибиотиками, стероидными гормонами не эффективно.

Большинство пациентов с болезнью Kawasaki выздоравливают без каких-либо последствий для качественной жизнедеятельности в будущем. Однако примерно 20 % из них беспокоят проблемы сердечно-сосудистой системы по причине стойкости заболевания либо из-за прогрессирующих

изменений слабых или отекающих участков коронарных артерий. Более того, после болезни стенки этих сосудов становятся более плотными и менее гибкими, чем здоровые сосуды.

Причиной развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда у детей и взрослых, перенесших синдром Kawasaki, является формирование стеноза коронарных артерий или образование интракоронарных тромбов. Высокий риск образования тромбов в коронарных артериях у пациентов с болезнью Kawasaki обусловлен снижением антитромботических свойств эндотелия вследствие текущего или перенесенного коронарита, гипертромбоцитозом, снижением скорости и турбулентным характером кровотока в аневризмах, а также развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания с блокадой микроциркуляции за счет активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Стеноз коронарных артерий чаще возникает на «входе» и «выходе» аневризм, где создаются наиболее неблагоприятные гемодинамические условия. Вероятность возникновения коронарного стеноза зависит от размеров аневризм и возрастает по мере увеличения времени, прошедшего от начала заболевания [11].

При болезни Kawasaki чрезвычайно важна своевременная диагностика и определение значимости стеноза коронарных артерий, при необходимости решение вопроса о показаниях, сроках и методе хирургического лечения; выявление и лечение сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма. Ведение пациентов, перенесших болезнь Kawasaki, должно быть направлено, прежде всего, на профилактику тромбоза коронарных артерий.

С целью профилактики тромбоза пациентам с мелкими и средними аневризмами рекомендуется длительная антиагрегантная терапия. Пациентам с гигантскими аневризмами рекомендуется дополнительно терапия варфарином. Некоторые специалисты предпочитают вместо варфарина применять низкомолекулярный гепарин или клопидогрель.

В острой стадии тромбоза рассматривается вопрос о тромболитической терапии. Рекомендуют начинать тромболитическую терапию не позднее 12 ч от начала инфаркта миокарда [10]. При в/в тромболитической терапии реканализация достигается в 70–80 % случаев. Осложнения — кровотечения, в том числе, внутримозговые кровоизлияния, реперфузионный синдром. Поскольку про-урокиназа и тканевый активатор плазминогена являются белками, они могут вызвать анафилактический шок.

При развитии гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий применяют хирургические методы лечения, к которым относятся коронарное шунтирование и эндоваскулярные интервенционные методы лечения, включающие транскатанную коронарную баллонную ангиопластику, имплантацию стента, ротационную абляцию и транслюминальную (эндоваскулярную) реваскуляризацию (внутрикоронарную тромболитическую терапию). Помимо коронарной патологии, поводом для оперативного лечения таких пациентов в редких случаях могут стать приобретенные клапанные пороки сердца и поражение проводящей системы сердца.

Коронарное шунтирование — основной радикальный метод хирургического лечения при ишемическом поражении сердца после перенесенной болезни Кавасаки. Эффективность этого вмешательства и его отдаленные результаты в значительной степени зависят от возраста пациента на момент хирургического лечения и от используемого в качестве шунта сосуда. Наилучшие отдаленные результаты получены при использовании внутренней грудной артерии и у пациентов старше 12 лет.

Показания к хирургическому лечению [7, 10]:

- выраженный стеноз ствола левой коронарной артерии;
- выраженный стеноз более одной из основных коронарных артерий;
- выраженный стеноз проксимального сегмента передней нисходящей артерии;
- риск окклюзии коллатералей;
- все вышеперечисленное.

В течение последних лет возрастает клинический опыт применения эндоваскулярных интервенционных методов лечения при болезни Кавасаки. Показания к эндоваскулярному лечению [7, 10]:

- наличие клинических симптомов ишемии миокарда;
- наличие признаков ишемии миокарда при стресс-тестах;
- стеноз передней нисходящей артерии более 75 % даже при отсутствии клинических и инструментальных признаков ишемии.

Методы профилактики стеноза КА в настоящее время не разработаны.

Возвращаясь к нашему пациенту, следует отметить, что на фоне проводимой терапии — ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут, клопидогрель 75 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут, рамиприл 5 мг/сут, метопролол 25 мг/сут — у больного отмечалась стойкая положительная динамика в виде отсутствия ангинозных болей, одышки, стойко сохранялся синусовый ритм. При оценке агрегационной функции тромбоцитов отмечалось снижение суммарного индекса агрегации тромбоцитов индуцированной аденозиндифосфатом (СИАТ-АДФ) до 38,4 %, что указывает на достаточное ингибирование процесса агрегации тромбоцитов. На этом этапе пациент был выписан из стационара. Рекомендован длительный прием ацетилсалициловой кислоты 75 мг, клопидогреля 75 мг, розувастатина 20 мг.

По прошествии 1 года пациенту был отменён клопидогрель согласно рекомендациям по ведению пациентов после АКШ и оставлена ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сут.

Через 3 мес после отмены клопидогреля при оценке агрегационной функции тромбоцитов отмечалось повышение СИАТ-АДФ до 75,2 %, которое сопровождалось уменьшением время достижения её максимума до 3,9 мин.

Через 4 мес СИАТ-АДФ составил 91,2 % и время достижения её максимума сократилось до 1,7 мин. Эти данные свидетельствуют о том, что при болезни Кавасаки происходит активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, что может приводить к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания с блокадой микроциркуляции, образованием тромбов и развитием дисфункции органов [3].

Учитывая угрозу развития ретромбоза шунтированных сосудов, больному вновь был назначен клопидогрель в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

Таким образом, болезнь Кавасаки является междисциплинарной проблемой, и практические врачи должны принимать во внимание, что одной из возможных причин развития инфаркта миокарда может быть перенесенный в детском возрасте васкулит.

Список литературы

1. Брегель Л.В., Субботин В.М. Клинические и эхокардиографические проявления коронарита при болезни Кавасаки у детей: Руководство для врачей.— Иркутск: РИО ИГИУВ, 2006.
2. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение.— М.: Видар-М, 2008.
3. Паничкин Ю.В., Кузьменко Д.А., Левчишина Е.В. Болезнь Кавасаки как причина инфаркта миокарда // Серце і судини.— 2009.— № 2.— С. 106—110.
4. Толстикова Т.В., Брегель Л.В., Субботин В.М. Болезнь Кавасаки при Эпштейн—Барр-вирусной инфекции у детей // Сибирский мед. журн.— 2009.— С. 42—46.
5. Benseler S.M., Mc. Crindle B.W., Silverman E.D. et al. Infections and Kawasaki disease: implications for coronary artery outcome // Pediatrics.— 2005.— Vol. 116.— P. 760—766.

6. Burgner D., Davila S., Breunis W.B. et al. A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility Loci for Kawasaki disease // *PLoS Genet.*— 2009.— Vol. 5.— P. 1000319.
7. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008) — digest version // *Circ. J.*— 2010.— Vol. 74.— P. 1989—2020.
8. Khor C.C., Davila S., Shimizu C. et al. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease // *J. Med. Genet.*— 2011.
9. Mamtani M., Matsubara T., Shimizu C. et al. Association of CCR2-CCR5 haplotypes and CCL3L1 copy number with Kawasaki Disease, coronary artery lesions, and IVIG responses in Japanese children // *PLoS ONE.*— 2010.— Vol. 5.— P. 11458.
10. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association // *Pediatrics.*— 2004.— Vol. 114.— P. 1708—1733.
11. Tsuda E., Kamiya T., Ono Y. et al. Incidence of stenotic lesions predicted by acute phase changes in coronary arterial diameter during Kawasaki disease // *Pediatr. Cardiol.*— 2005.— Vol. 26.— P. 73—79.

Л.І. Овчаренко¹, В.І. Волков², В.В. Рябуха²

¹Харківський національний медичний університет

²ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Системні васкуліти в практиці кардіолога

Діагностичні помилки в ситуаціях, коли йдеться про системні васкуліти, не рідкість, і причин виникнення таких помилок декілька. По-перше, первинні системні васкуліти — нечасті захворювання, і лікарі, що працюють у звичайних лікувальних установах, просто не мають можливості накопичити необхідний досвід у розпізнаванні й лікуванні цих хвороб. По-друге, протягом довгого часу клінічна картина більшості первинних системних васкулітів буває неспецифічною і характеризується лише такими поширеними ознаками, як лихоманка, загальна слабкість, втрата апетиту й маси тіла, шкірні висипання, болі в суглобах та ін., властивими, окрім васкулітів, іще багатьом іншим захворюванням. Окрім цього, можливі ситуації, коли системні васкуліти перебігають під «маскою» інших, поширеніших захворювань. У статті наведено клінічний приклад діагностики хвороби Кавасакі та рекомендації з антитромбоцитарної терапії пацієнта Б., 44 років, що перебував на лікуванні в ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» після виконання аортокоронарного шунтування.

Ключові слова: хвороба Кавасакі, васкуліти, інфаркт міокарда, аортокоронарне шунтування, аспірин, клопідогрель.

L.I. Ovcharenko¹, V.I. Volkov², V.V. Riabukha²

¹Kharkiv National Medical University

²SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Systemic vasculitis in the practice of cardiologist

The diagnostic errors in situations with systemic vasculitis are not uncommon. There are few causes for such errors. First, the primary systemic vasculitis is a rare disease and physicians, employees of conventional hospitals, simply cannot accumulate the necessary experience in the recognition and treatment of these diseases. Second, for a long period, the clinical picture of the majority of primary systemic vasculitis is non-specific and include only such common symptoms as fever, weakness, loss of appetite and weight loss, skin rashes, joint pain, etc., which may be inherent as for vasculitis, as for many other diseases. In addition there are situations where systemic vasculitis occurs under the «mask» of other more common diseases. The article presents an example of Kawasaki disease clinical diagnosis and recommendations for antiplatelet therapy of patient B., 44 years old, after coronary artery bypass grafting who was treated at the SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine».

Key words: Kawasaki disease, vasculitis, myocardial infarction, coronary artery bypass grafting, aspirin, clopidogrel.