

ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

Чапаева Н.Н., Демин А.А.

Новосибирская государственная медицинская академия

МЗ РФ, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета (зав.каф. - д.м.н., проф. А.А. Демин), Новосибирск

Резюме

Проведено клиническое исследование состояния сердечно-сосудистой системы у 200 пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС), из них 61 человек с ПАФС (первичным АФС) и 139 больных с ВАФС (вторичным АФС), ассоциированным с СКВ (115 наблюдений) или синдромом Шарпа (24 случая). Выявлены определенные различия в поражении сердца и сосудов. При ПАФС преобладало поражение клапанного аппарата сердца, преимущественно митрального клапана, с развитием недостаточности или стеноза, фиброза, кальциноза и вегетаций. При ВАФС изменения клапанов сердца встречались значительно реже, касаясь, преимущественно, митрального клапана; в половине наблюдений отмечена АГ, вероятно, ренального генеза, и связанная с ней кардиомиопатия. Это может служить дифференциально-диагностическими критериями в клинической практике.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, поражение сердечно-сосудистой системы, клапанные поражения сердца

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) – клинический симптомокомплекс, характеризующийся венозными и артериальными тромбозами, тромбоцитопенией и клиническими признаками сосудистой патологии, связанной с гиперпродукцией антифосфолипидных антител [3, 4]. Наиболее часто АФС возникает при системной красной волчанке (СКВ) [9] и другой патологии соединительной ткани (вторичный АФС – ВАФС). АФС, выявляющийся при отсутствии клинических и лабораторных маркеров СКВ и аутоиммунных заболеваний, относится к первичному АФС (ПАФС).

Кроме тромботических нарушений одним из наиболее характерных клинических признаков АФС является поражение клапанного аппарата сердца, частота которого колеблется от 33 до 76% [3, 10]. Интерес к АФС особенно возрос в последние годы в связи с тем, что значительно расширился спектр клинических проявлений синдрома, особенно в рамках ПАФС. В этом аспекте обращает на себя внимание патология клапанного аппарата сердца, почек, печени, надпочечников, дерматозы и возникновение «катастрофического» АФС, развивающегося по типу синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [2, 8].

В последние годы АФС исследуется многими клиницистами, тем не менее, остается большое число принципиальных моментов в дифференциальной диагностике, в частности, между ПАФС и ВАФС, а также при поражении сердца и сосудов неясного и смешанного генеза.

Вопрос нозологической самостоятельности ПАФС до конца не ясен, имеющиеся данные позволяют предполагать, что ПАФС может быть вариантом дебюта СКВ или других диффузных болезней соединительной ткани, и, напротив, у некоторых больных с достоверным диагнозом СКВ в дебюте в дальнейшем на первый план могут выступать клинические проявления АФС.

В настоящей работе была предпринята попытка разграничить особенности поражения сердечно-сосудистой системы при первичном и вторичном АФС.

Материал и методы

Проведено исследование 200 больных с АФС в возрасте от 16 до 76 лет. Клинический диагноз АФС основывался, в первую очередь, на ведущем классическом признаке – рецидивирующем тромбозе в сочетании с персистирующими высокими титрами антител классов IgG и IgM к кардиолипину и волчаночного антикоагулянта. Подавляющее большинство больных – женщины (184). Наблюдения разделены на 3 группы: ПАФС (61 пациент), ВАФС, ассоциированный с СКВ (115 человек) и ВАФС в сочетании со смешаннотканым заболеванием соединительной ткани (24 случая). К ПАФС отнесены наблюдения, в которых при гиперпродукции антифосфолипидных антител и тромботических нарушениях отсутствовали достоверные клинические и серологические признаки СКВ или какого-либо другого ведущего заболевания [7]. Диагноз СКВ был выставлен по критериям Американской ревматологической ассоциации [11].

Всем больным проведены общеклинические и специальные исследования: общий анализ крови, реакция Вассермана, посевы на гемокультуру, тромбоцитограмма, определяли LE-клетки, антитела к нативной и денатурированной ДНК. Учитывая, что атеросклеротическое поражение сосудов является дополнительным фактором риска сосудистых катастроф у больных аутоиммунными заболеваниями, определяли некоторые показатели липидного обмена: общий холестерин сыворотки крови, β -липопротеиды и триглицериды.

Исследование антифосфолипидных антител и волчаночного антикоагулянта проводилось в Институте терапии СО РАМН канд. мед. наук А.А. Громовым. Уровень антител к кардиолипину (IgG, IgM) определяли с помощью иммуноферментного анализа в модификации отечественных авторов [1]; волчаночный антико-

агулянт выявляли коагуляционным методом.

Поражение клапанов сердца оценивали по данным ультразвукового исследования по стандартной методике, в двумерном и одномерном режимах, а также с помощью импульсной и непрерывной доплерэхокардиографии. Критериями патологических изменений клапанов считали наличие дополнительных структур (вегетаций) на створках клапанов, хордах и папиллярных мышцах, уплотнения створок, диффузное или локальное утолщение створок клапанов, недостаточность и стенозы клапанов сердца. Выявляли наличие дополнительных хорд, зон гипер- или гипокинеза, поражения миокарда, внутрисердечное тромбообразование, легочную и артериальную гипертензию, поражения аорты.

Статистическую обработку материала и корреляционный анализ производили по общепринятым методикам и оценивали по критерию t Стьюдента. Расчеты выполнены на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ «Статистика». Различия считали существенными при $p < 0,005$.

Результаты и обсуждение

Частота различных сердечно-сосудистых проявлений (в %) у больных АФС-синдромом: ПАФС, ВАФС + СКВ, ВАФС+СЗСТ представлены в таблице 1.

У больных с ПАФС (1-я группа наблюдений) самый частый кардиологический признак – поражение

клапанов сердца, которое варьирует от минимальных нарушений (небольшая регургитация, утолщение створок клапанов) до выраженных изменений (стеноз или недостаточность митрального (55%), реже аортального (30%) и трикуспидального (12%) клапана). У 11 пациентов (18%) имелось тяжелое поражение клапанов с вегетацией, обусловленной тромботическими наслоениями, трудно отличимыми от инфекционного эндокардита.

Утолщение, кальциноз, фиброз клапанов отмечен у 21 пациента (35%), дополнительные хорды - у 10 (17%), зоны гипо- и гиперкинеза миокарда - у 9 (15%). Поражение миокарда – хроническая ишемическая кардиомиопатия - зафиксирована у 11 человек (18%), перикардит - у 4 больных (7%). Группа пациентов с ПАФС отличалась относительно высокой частотой внутрисердечного тромбоза (4 наблюдения – 7%).

АФС ассоциируется, как правило, с развитием ускоренного атеросклеротического поражения сосудов, связанного с дислиппротеидемией и гиперпродукцией антител к окисленному липопротеину низкой плотности [4, 6]. Среди пациентов с ПАФС 16 человек (27%) имели высокие цифры общего холестерина сыворотки крови, и у 6 пациентов (10%) зарегистрировано повышенное содержание β -липопротеидов. Атеросклеротическое поражение аорты найдено у 5 пациентов (8%).

Достаточно часто (у 11 человек, 18%) наблюдался синдром артериальной гипертензии (АГ), который относят к возможным осложнениям АФС [5]. Течение АГ было лабильным, преимущественно доброкачественным. Развитие АГ при ПАФС может быть связано со многими причинами, в том числе с тромбозом почечных сосудов, инфарктом почек, интрагломерулярным тромбозом почек. Среди прочих сосудистых осложнений ПАФС следует отметить легочную гипертензию, которая встретилась у 8 человек (13%), связанную, вероятно, как с рецидивирующими венозными эмболиями, так и с местными (in situ) тромбозами легочных сосудов.

Таким образом, группа пациентов с ПАФС отличалась высокой частотой клапанных поражений сердца, в том числе - вовлечением аортального клапана, наличием вегетаций на клапанах (в большинстве случаев - на митральном клапане), относительно значимым количеством внутрисердечного тромбоза (рис.1).

У больных 2-й группы (СКВ в сочетании с ВАФС) изменения сердечно-сосудистой системы отличались от показателей в группе ПАФС: вегетации обнаружены лишь у 2-х человек из 115 (2%) по сравнению с 18% в группе ПАФС. Поражения митрального клапана в виде стеноза или недостаточности найдены у 37 человек (32%), при этом в группе ПАФС - у 33 человек (55% наблюдений). Частота поражения трикуспидального клапана не имела значимых отличий при ПАФС и ВАФС (соответственно, 12% и 10%). Обращала на себя внимание низкая частота поражения аортального клапана при ВАФС (5%) в сравнении с ПАФС (30%). Утолщение, фиброз, кальциноз клапанов сердца у больных ВАФС

Таблица 1

Частота различных сердечно-сосудистых проявлений (в %) у больных АФС-синдромом

Изученный признак	Группы больных		
	ПАФС (n=61)	В-АФС +СКВ (n=115)	В-АФС +СЗСТ (n=24)
Недостаточность и/или стеноз митрального клапана сердца	55±6	32±4	20±9
Недостаточность и/или стеноз аортального клапана сердца	30±6*	5±2	8±6
Недостаточность и/или стеноз трикуспидального клапана сердца	12±4	10±3	0
Утолщение, фиброз, кальциноз клапанов	35±6*	13±3	12±7
Вегетации клапанов сердца	18±5*	1.7±1	4±4
Внутрисердечный тромбоз	7±3*	1±1	0
Зоны гипер-и гипокинеза	15±5*	4±2	0
Дополнительные хорды	17±5	17±4	4±4
Поражение миокарда (хроническая ишемическая кардиомиопатия)	18±5	54±5	28±9
Артериальная гипертензия	18±5	38±5	44±10
Легочная гипертензия	13±4	10±3	8±6
Атеросклероз аорты	8±4	6±2	8±6
Гиперхолестеринемия	27±6	19±4	24±9
Гиперлиппротеинемия	10±4	9±3	12±7

Примечание:

Звездочкой обозначены достоверные различия ($p < 0,001$)

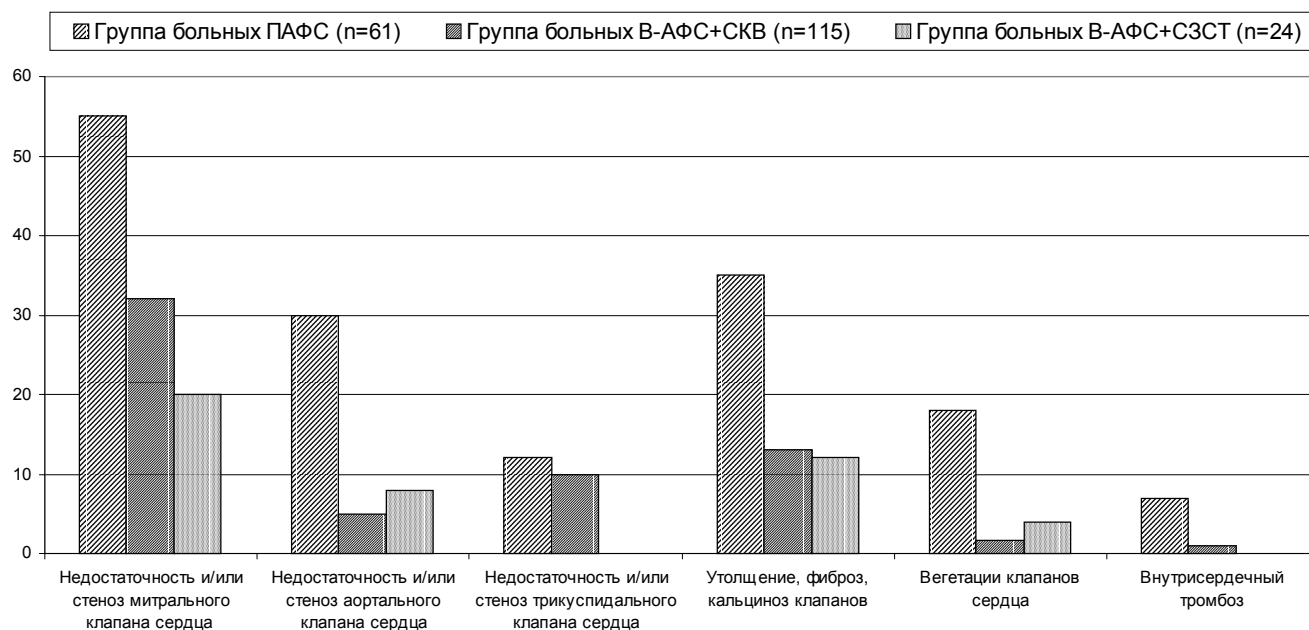


Рис. 1 Частота (в%) обнаружения клапанных поражений сердца у больных АФС-синдромом

и СКВ встречался реже, чем у больных ПАФС (соответственно, 13% и 35%). Количество больных, имеющих дополнительные хорды в различных отделах сердца, примерно одинаково в обеих группах; зоны гипо- и гиперкинеза определялись более, чем в 2 раза, реже по сравнению с ПАФС.

Наличие выпота в полость перикарда обнаруживалось при ВАФС и СКВ чаще, чем при ПАФС; случай внутрисердечного тромбоза был единственным, в группе ПАФС – в 7% случаев. Обнаруженные различия касались и АГ. Больные ВАФС и СКВ в 2 раза чаще страдали АГ, течение ее было более неблагоприятным, показатели артериального давления соответствовали средней и тяжелой степени тяжести. Вероятно, данное различие связано с большей степенью поражения почек у больных с СКВ и приемом глюкокортикоидов. По-видимому, именно с АГ связана хроническая ишемическая кардиомиопатия, обнаруженная у половины больных с ВАФС и СКВ (54%), тогда как в группе ПАФС – у 18% больных. Частота легочной гипертензии и атеросклероза аорты не имела значимых различий в 1-й и 2-й группах и варьировала в пределах 6 – 10%.

Гиперхолестеринемия выявлена у 19% случаев 2-й группы, в группе ПАФС – у 26%; гипертриглицеридемия встречалась в сравниваемых группах примерно у 10% пациентов. Вероятно, гиперлипидемия при ПАФС, по сравнению с ВАФС в сочетании с СКВ, может быть в большей степени зависима от гиперпродукции антифосфолипидных антител, чем от других факторов.

В 3-й группе (синдром Шарпа, или смешанные заболевания соединительной ткани, ассоциированные с ВАФС) преобладало поражение митрального клапана – 20% случаев, изменения аортального клапана отмече-

ны у 8% пациентов, патология трикуспидального клапана не выявлена. По сравнению с 1-й и 2-й группами, реже встречались фиброз и кальциноз клапанов, дополнительные хорды, отсутствовали зоны гипер- и гипокинеза и внутрисердечные тромбозы. Обращала на себя внимание высокая частота АГ (44%) и кардиомиопатий (около 30%).

Заключение

Результаты проведенного исследования позволили выявить определенные различия в поражении сердца и сосудов при ПАФС и ВАФС. При ПАФС преобладало поражение клапанного аппарата сердца, преимущественно митрального клапана, с развитием недостаточности или стеноза, фиброза и кальциноза, а также дополнительных структур (вегетаций). При ВАФС изменения клапанов сердца встречались значительно реже, касаясь, преимущественно, митрального клапана. Важно отметить, что при ВАФС, ассоциированном с СКВ или синдромом Шарпа, в половине наблюдений регистрируется АГ, вероятно, ренального генеза, и связанная с ней кардиомиопатия.

По-видимому, несостоятельность эндотелиальных ассоциатов, связанная с синтезом антифосфолипидных, в том числе, антиэндотелиальных, антител и индукцией тромботических нарушений, является ключевым патогенетическим механизмом в развитии АФС и его основных клинических проявлений. Поражение клапанов сердца при АФС, кроме системных периферических тромбозов, в значительной степени обусловлено локальным поверхностным тромбозом, в том числе – в зоне поражения эндотелия, выстилающего эндокард и стенки коронарных сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Александрова Л.З. и др. Антитела к кардиолипину: метод определения и клиническое значение // Клини. мед. – 1987. - № 11. – С. 100 – 104.
- 2.Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром: клиническая и иммунологическая характеристика // Клини. мед. – 1989. - № 1. – С. 5 – 13.
- 3.Насонов Е.Л., Карпов Ю.А., Алекберова З.С. и др. Антифосфолипидный синдром: кардиологические аспекты // Тер. архив. – 1993. - № 11. – С. 80 – 86.
- 4.Насонов Е.Л., Саложин К.В., Фомичева О.А. и др. Антиэндотелиальные антитела и поражение клапанов сердца при антифосфолипидном синдроме: анализ патогенетических механизмов // Клини. мед. – 1997. - № 2. – С. 17 – 22.
- 5.Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Калашникова Л.А. и др. Антифосфолипидный синдром (синдром Hughes): 10 лет изучения в России // Клини. мед. – 1998. - № 2. – С. 4 – 11.
- 6.Попкова Т.В., Покровский С.Н., Алекберова З.С. и др. Липопропротеин(а) при системной красной волчанке // Клини. мед. – 1998. – № 1. – С. 5 – 10.
- 7.Hughes G.R.V., Gharavi A.E., Harris A.E. The anticardiolipin syndrome // J. Rheum. – 1986. – Vol. 13. – P. 486 – 489.
- 8.Hughes G.R.V. The antiphospholipid syndrome: ten years on // Lancet. – 1993. – Vol. 324. – P. 341 – 344.
- 9.Love P.E., Santoro S.A. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders // Ann. Intern. Med. – 1990. – Vol. 112. – P. 628 – 698.
- 10.Vianna J.L., Khamashta M.A., Ordi-Ros J. et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients // Amer. J. Med. – 1994. – Vol. 96. – P. 3 – 9.
11. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. et al. The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus // Arthr. Rheum. – 1982. – Vol. 25. – P. 1271 – 1277.

Abstract

An investigation was made into the clinical features of cardiac-vascular system of 200 patients with antiphospholipid syndrome (APS): 61 patients had PAPS (primary APS), 139 patients had SAPS (secondary APS), associated with systemic lupus erythematosus (SLE) (115 cases) or Sharp syndrome (24 cases). The data obtained indicate certain differences between PAPS and SAPS. Cardiac valve alteration, mainly of mitral valve, with either or insufficiency, stenosis, fibrosis, calcinosis and vegetations were suggestive of PAPS. SAPS was featured by more rare cardiac valve alterations (concerning mainly mitral valve); and arterial hypertension (50 per cent cases) of, probably, renal origin, which caused cardiomyopathy. These results may regard as differential-diagnostic criteria in clinical practice.

Key words: *antiphospholipid syndrome, heart and vessels alteration, cardiac valve alteration*

Поступила 25.10.2000

* * *