

Вовлечение сердца в патологический процесс при периодической болезни

А.Ю. Гаспарян, А.Г. Петросян

Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци. Ереван, Республика Армения

Cardiac involvement in familial Mediterranean fever

A.Yu. Gasparyan, A.H. Petrosyan

M. Geratsi Yerevan State Medical University. Yerevan, Armenia

Обсуждаются современные аспекты вовлечения сердца в патологический процесс на различных стадиях периодической болезни (ПБ). Воспаление, возникающее во время приступов, субклинически протекающее в межприступном периоде и при развитии амилоидоза, рассматривается как основа функциональных и органических изменений сердца при ПБ. Ряд иммунных нарушений наряду с активацией симпатoadреналовой и других систем и органов рассматриваются как предпосылка истощения функциональных резервов сердца. Миокардиальная дисфункция вследствие расстройств микроциркуляции и отложения амилоидного вещества выдвигаются на первый план, несмотря на то, что поражение остальных структур сердца также имеет место при ПБ. Внимание уделено основным направлениям диагностики поражения сердца на различных стадиях болезни.

Ключевые слова: Периодическая болезнь, сердце, амилоидоз, диагностика, патоморфология, эхокардиография.

The paper deals with contemporary issues of cardiac involvement at various stages of periodic disease (familial Mediterranean fever). It is supposed that inflammation during acute attacks, in between attacks and in case of amyloidosis development is the main pathologic factor leading to functional and organic heart disturbances in this disease. Shifts of some immunological parameters, along with activation of sympatho-adrenal and other systems and organs, are considered as pathogenic factors predisposing to exhaustion of heart functional reserves. Based on the pathomorphological data, it is possible to claim that myocardial dysfunction, due to microvascular pathology and amyloid sedimentation, is a characteristic feature of the disease, though involvement of other heart structures is not excluded. The main directions for cardiac involvement diagnostics are described and comparatively analyzed.

Key words: Familial Mediterranean fever, heart, amyloidosis, diagnostics, pathomorphology, echocardiography.

Периодическая болезнь (ПБ), известная как семейная, средиземноморская лихорадка (familial Mediterranean fever), является аутосомно-рецессивным наследственным заболеванием, для которого характерны периодически возникающие приступы полисерозита, сопровождающиеся болью, лихорадкой и реже эризипелоподобной сыпью. Болезнь в основном поражает армян, северо-африканских евреев, арабов, предки которых проживали в Средиземноморском регионе. Болезнь часто переходит в амилоидоз нефропатического типа, осложняется спяечной болезнью и может трансформироваться в другие ревматические заболевания [2,8,30,47].

Раннее считалось, что изменения со стороны сердца при ПБ являются функциональными и встречаются намного реже, чем поражения других органов и систем (в основном почек и желудочно-кишечного

тракта) [9,15]. Частота вовлечения коронарных сосудов, миокарда и остальных структур сердца в патологический процесс при ПБ, в особенности во внеприступном периоде и при развитии амилоидоза, изучены не до конца, и в основном с использованием малоинформативных методов исследований [7,37,55]. В литературе отсутствуют данные об оценке функциональных резервов сердца в различных стадиях заболевания, что принципиально важно для ранней диагностики сердечной патологии и прогнозирования ее дальнейшего течения.

Патогенез

Значительный интерес представляют исследования по выявлению органов-мишеней ПБ и роли специфического для этой болезни Т-клеточного иммунодефицита [22]. Изучали воздействие лимфоцитов больных ПБ и здоровых доноров на различные эмб-

риональные ткани человека *in vitro*. Лимфоциты больных ПБ обладают повышенной цитотоксической активностью в отношении тканей надпочечников, селезенки, почек. Лимфоциты больных в 2 раза чаще угнетали рост эмбриональных кардиомиоцитов (КМЦ). Не вызывает сомнений, что иммунные сдвиги могут утяжелить течение болезни и создать почву для снижения функциональных резервов органов и тканей, в т.ч. миокарда, способствуя развитию в них воспалительных процессов, нарушений микроциркуляции (МЦ), дисфункции мембранных структур и осаждению амилоида, что, в свою очередь, содействует прогрессирующему поражению КМЦ и развитию синдрома цитолиза. С цитолизом КМЦ можно связать повышение активности креатининфосфокиназы (КФК) в крови больных ПБ [6]. Выраженное увеличение активности фермента отмечено при торакоабдоминальной форме ПБ и в протеинурической стадии амилоидоза, что необходимо учитывать при ранней диагностике амилоидоза при ПБ.

Вторичный характер вовлечения сердца в патологический процесс при ПБ отчетливо просматривается с позиций гипервентиляционного и общего адаптационного синдромов. Приступы болезни с характерным болевым синдромом, особенно при тяжелом течении, частом их развитии, с возрастом больных, приводят к напряжению, а в дальнейшем истощению психоэмоциональных и адаптационных резервов, что находит отражение в повышенной тревожности, астенизации больных, дисрегуляции дыхания. Обследование 74 больных ПБ позволило прийти к заключению, что психосоматические сдвиги на основе общих патогенетических перемен при этом синдроме могут обусловить клинику ПБ [17]. Среди обследованных больных ПБ кардиоваскулярные проявления гипервентиляционного синдрома в виде болей и дискомфорта в области сердца, сердцебиения, экстрасистол, лабильности пульса и артериального давления (АД) отмечались в 58% случаев (8% в сопоставимой контрольной группе).

Важно проанализировать связь выявленных при ПБ гиперкатехоламинемии, повышения в крови содержания провоспалительных медиаторов и генерализованного расстройства МЦ русла (МЦР). Наряду с транзиторной гиперкатехоламинемией во время приступов ПБ, во внеприступном периоде содержание катехоламинов в крови и, соответственно, их суточная экскреция с мочой не снижаются до нормального уровня, а остаются более высокими, чем у здоровых лиц, за счет как связанных, так и свободных фракций [16,32]. При исследовании динамики концентраций катехоламинов в плазме и в моче при ПБ была обнаружена следующая особенность их клиренса. Во время приступов уровень допамина, адреналина в плазме повышается, а в моче остается неизменным из-за нарушения почечного клиренса. Вследствие того же уровень метанефрина в моче вне приступов значительно выше, чем во время приступа.

Применение колхицина нормализует почечный клиренс катехоламинов и тем самым снижает их флогогенное действие [45]. Во время приступов ПБ имеет место нарушение метаболизма катехоламинов вследствие дисфункции фермента допамин-бета-гидроксисилазы согласно предложенному метараминоловому провокационному тесту, основанному на специфичности нарушения метаболизма катехоламинов для ПБ и индуцировании метараминолом стертых приступов ПБ [44].

Нарушение механизмов конъюгирования и выведения катехоламинов, продуктов их распада из организма больных ПБ, выраженное во время приступов и зависящее от функционального состояния почек, предрасполагает к токсико-гипоксическому повреждению миокарда, нарушению функции митохондрий, избыточному расходованию макроэргических соединений, накоплению активных радикалов кислорода, окислительному стрессу и индуцированию апоптоза — механизма, лежащего в основе уменьшения количества функционирующих КМЦ, нейрогуморальной перестройки и ремоделирования сердца [4,26,33,49,62]. В последние годы дисфункция митохондрий и системы восстановления запасов макроэргов вкпе с окислительным стрессом рассматриваются в качестве патогенетической основы прогрессирования атеросклероза, гипертрофии миокарда и апоптоза КМЦ при целом ряде заболеваний [59].

Кроме катехоламинов, выше отмеченные механизмы миокардиальной дисфункции при ПБ могут быть запущены стрессорной активацией надпочечниковой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) [32], повышенной продукцией нейтрофилами крови интерлейкинов-1 β , -6 и -8, фактора некроза опухоли [51,53], селективных E и L, сывороточного предшественника амилоида A, апополипротеина (апо) E и C-реактивного белка (СРБ) [57,58], длительно поддерживающих воспаление в организме больных ПБ и вписывающихся в картину так называемого хронического воспалительного синдрома при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [33,46].

Важной представляется роль повышения в крови острофазовых реактантов в межприступном периоде. В межприступном периоде воспалительная реакция у больных, не принимающих колхицин, протекает в 2/3 случаев. Из многочисленной группы острофазовых реактантов только концентрация СРБ постоянно нарастает во время приступов ПБ [58]. Последнее имеет значение в свете данных литературы, в которых подъем СРБ рассматривается не только как следствие воспаления, а напрямую ассоциируется с нарушениями липид-транспортной системы, увеличением уровня общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛНП), апо В, снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и апо А1, атеросклеротическим поражением сосудов [23,24,68]. Отмечена тесная связь между повышенной продук-

цией гепатоцитами СРБ и сывороточного предшественника амилоида А в ответ на цитокиновую агрессию [51], и поэтому правомочно рассматривать прогрессирование ПБ с переходом в амилоидоз АА и иммунологической перестройкой организма во взаимосвязи с колебаниями в содержании СРБ и тяжестью атеросклероза.

Во время приступов ПБ происходят генерализованные расстройства в МЦР: резкое уменьшение числа функционирующих капилляров и артериол, повышение агрегационных свойств эритроцитов, микрогеморрагии, периваскулярный отек [5]. Среди причин расстройств, кроме гиперкатехоламинемии, необходимо отметить высвобождение в тканях гистамина, брадикинина, аденозина, а также активацию фосфолипазы А₂, активацию свободнорадикальных процессов и окислительный стресс [56,65], дисфункцию аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимых ферментных систем [11].

В межприступном периоде МЦ расстройства не проходят полностью и бывают более выражены у больных с большей продолжительностью заболевания (11-20 и более лет), частыми приступами и, особенно, при развитии амилоидоза [5]. В последнем случае МЦ расстройства предрасполагают к отложению амилоида в различных органах.

С учетом перечисленных выше патогенетических механизмов, оказывающих флогогенное действие во время приступов и во внеприступном периоде, можно в определенной степени объяснить частое по сравнению с общей популяцией развитие при ПБ поражений миокарда и сосудов сердца, характерных для ревматизма [70] и инфаркта миокарда (ИМ) [3].

В отношении частоты развития ИМ в армянской популяции больных ПБ весьма интересны последние данные [3]. При катamnестическом изучении течения ПБ у 4167 больных и сопоставлении частоты развития ИМ у больных и их сибсов обнаружилось, что среди мужчин, больных ПБ, в возрасте 20-29 и 40-49 лет ИМ развивался достоверно чаще, чем у сибсов. Среди женщин схожая тенденция прослеживалась в возрастной группе 50-59. Принимая во внимание собственные данные и то, что в армянской популяции больных регулярный прием колхицина со времени манифестации заболевания практически не происходит, ПБ можно рассматривать как фактор риска (ФР) раннего развития ИМ, провоцируемого повреждением эндотелия коронарных сосудов флогогенными факторами и прогрессированием атеросклероза.

О существенной роли воспаления в развитии сердечной патологии при ПБ и месте колхицинолечения в ее профилактике свидетельствуют результаты исследований, которые, изучив частоту ишемической болезни сердца (ИБС) в сопоставимых по возрасту и полу группах евреев, больных ПБ, регулярно получающих колхицинолечение (n=290), их супругов (n=133) и больных другими хроническими воспалительными заболеваниями (n=126),

обнаружили, что у больных ПБ ИБС после 40 лет встречается реже, чем у больных другими воспалительными заболеваниями — 15,5% vs 30,2% (p<0,05), но чаще, чем у их супругов (11,2%) [60].

Таким образом, ПБ можно рассматривать как клиническую модель хронического воспаления, играющего важную роль в развитии коронарной патологии, некоронарогенных заболеваний миокарда и ХСН [34]. В этом смысле изучение состояния сердца при ПБ во взаимосвязи с длительностью и активностью воспалительного процесса, как и при других ревматических заболеваниях [23,31], имеет фундаментальное значение для разработки методов первичной и вторичной профилактики, прогнозирования и лечения коронарогенных и некоронарогенных заболеваний.

Фоно- и электрокардиография (ФКГ и ЭКГ)

Во внеприступном периоде у больных ПБ на ФКГ наиболее часто обнаруживается функциональный систолический шум: в 33,3% случаев в доамилоидной стадии, 46% — в протеинурической, 62,5% — в нефротической и 100% — в уремической. Он чаще регистрируется на верхушке и в точке Боткина, на низкочастотном канале (на стадиях амилоидоза в составе шума регистрируются и высокочастотные компоненты), имеет низкую амплитуду, непродолжителен, занимает первую треть систолы и сливается с I тоном. В доамилоидной стадии, кроме систолического шума, отмечается тенденция к усилению I (30%) и II тонов (17,5%), указывающая на гипердинамию миокарда [39]. У детей, больных ПБ без амилоидоза, функциональный систолический шум обнаружили в 54% случаев, а высокоамплитудный III тон в 17% случаев [15]. Отмечена тенденция к удлинению I и II тонов, выявлен функциональный диастолический шум, связанный с относительной митральной недостаточностью на фоне понижения тонуса и поражения миокарда левого желудочка (ЛЖ). Представленные данные можно объяснить тем, что в целом поражение сердца в доамилоидной стадии более характерно для детей, больных ПБ, чем для взрослых [9].

У взрослых больных ПБ с амилоидозом амплитуда тонов сердца уменьшается, свидетельствуя о снижении сократимости миокарда. У 30% больных I тон на верхушке и в точке Боткина расщепляется, у 24% его амплитуда уменьшается за счет мышечного и клапанного компонентов, у 27 % интервал Q-I тон умеренно удлиняется, по-видимому, указывая на развитие амилоидной кардиопатии. В ряде случаев (13%) могут наблюдаться усиление I тона за счет клапанного компонента и реже (7%) — II тона в проекции легочной артерии [28]. Вследствие выраженной дисфункции миокарда, особенно в уремической стадии, возникают миогенный систолический шум, патологические III и IV тоны, а также диастолический шум [28,39].

ЭКГ исследование позволило выявить нарушения электрической активности сердца при ПБ в раз-

личных стадиях [1,15]. Описаны изменения ЭКГ во время приступов в виде элевации сегмента ST, изменений формы Р и Т зубцов, удлинения PQ интервала и/или QRS комплекса, фибрилляции предсердий (ФП), синусовой тахи- и реже — брадикардии, которые носят преходящий характер, сочетаются с болью в груди, шумом трения перикарда, расширением границ относительной тупости сердца и могут свидетельствовать о развитии миокардита в 1,9% случаев [1], перикардита и крайне редко — эндокардита.

При обследовании 670 больных ПБ без амилоидоза в возрасте 15-60 лет были обнаружены гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) в 28,3% случаев во время приступов и в 15,6% вне приступов, гипертрофия правого желудочка (ГПЖ) — 4,6% и 5,2% соответственно, изменения миокарда — 12,4% и 11,3%, экстрасистолическая аритмия — 12,5% и 8,1%, нарушение коронарного кровообращения — 8,8% и 4,6%. Реже наблюдали нарушения проводимости. У этих же больных во время приступов в 96% случаев имела место тахикардия, вне приступов — в 4,6% случаев [1].

Для доамилоидной стадии ПБ характерно нарушение автоматизма синусового узла в виде синусовой тахикардии (у 27,5% больных во внеприступном периоде) и дыхательной аритмии (17,5%) [39], что, по всей видимости, связано с повышенной возбудимостью сосудодвигательного центра гипоталамуса и колебаниями тонуса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в результате повторных приступов ПБ [29]. В этой же стадии у 42,5% больных находят на ЭКГ изменения зубца Т.

С развитием и прогрессированием амилоидоза нарушения автоматизма, возбудимости и проводимости сердца усугубляются, указывая в ряде случаев на развитие амилоидной кардиомиопатии и во всех случаях — на характерные для ПБ и амилоидоза почек изменения миокарда предсердий и желудочков вследствие иммунных, нейроэндокринных, МЦ и электролитных нарушений. Увеличивается число больных с синусовой тахикардией: у 46,4% больных — в протеинурической стадии, 61,8% — в нефротической и 70,7% — в уремической, которая носит компенсаторный характер и является следствием прогрессирования СН [39]. Зубец Р сглаживается, индекс Макруза возрастает, особенно в уремической стадии. В нефротической и уремической стадиях повышается электрическая активность ЛЖ — в 23,5% и 26,8% случаев соответственно. Вольтаж комплекса QRS снижается у 21,4% больных в протеинурической стадии, 26,5% — в нефротической и 53,7% — в уремической стадии [36].

Значительные нарушения коронарного кровообращения в амилоидной стадии ПБ, которые могут быть следствием отложения амилоида в коронарных сосудах и других причин, рассматривают в контексте 3 категорий изменений: ЭКГ с признаками очаговых поражений — изменения комплекса QRS; ЭКГ с признаками ишемии — изменения сегмента ST или

зубца Т без изменений комплекса QRS; ЭКГ с другими признаками поражения миокарда — сниженный вольтаж, нарушения проводимости и др. [20].

Эхокардиография (ЭхоКГ)

ЭхоКГ аспекты изучения состояния сердца при ПБ в литературе освещены недостаточно. Основное внимание при этом уделено оценке систолической функции ЛЖ и описанию изменений в полости перикарда на различных стадиях ПБ и амилоидоза почек.

Изучая с помощью одно- и двухмерной ЭхоКГ состояние миокарда и перикарда у 32 больных ПБ во внеприступном периоде в состоянии покоя: 8 — без амилоидоза почек, 7 — в протеинурической, 11 — нефротической, 6 — терминальной стадии амилоидоза, было показано, что до клинической манифестации амилоидоза и в протеинурической стадии структура и функция миокарда остаются в пределах нормы. В нефротической стадии происходит снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ до 42%, а в терминальной стадии — до 37%. В терминальной стадии развивалась симметричная гипертрофия миокарда. Поражение перикарда проявлялось в виде уремического перикардита [39].

Отсутствие патологических сдвигов в доамилоидной и протеинурической и динамика показателей в нефротической и уремической стадиях, позволяют предположить, что выраженной систолической дисфункции на конечных стадиях амилоидоза при ПБ может предшествовать изолированная диастолическая дисфункция.

В доступной литературе имеется лишь одно сообщение об изменении показателей диастолической функции ЛЖ на различных стадиях амилоидоза почек при ПБ [36]. В этой работе внимание уделяется изменениям показателей доплеркардиографии (ДКГ) в покое: максимальная скорость трансмитрального кровотока в раннюю (Е) и позднюю диастолу (А); Е/А и время замедления кровотока в раннюю диастолу (DT), которые соответствуют расстройствам диастолической функции по типу нарушения расслабления в нефротической стадии и псевдонормализации в уремической стадии на фоне снижения ФВ. В группе больных в протеинурической стадии амилоидоза показатели диастолической функции существенно не отличались от таковых в группе практически здоровых лиц, т.е. диастолическая дисфункция проявляется лишь в нефротической стадии.

Вопрос о ранних изменениях диастолической функции сердца при ПБ, в частности в доамилоидной и протеинурической стадиях, требует дальнейшего детального изучения. Для получения более информативных результатов целесообразно применять ДКГ в сочетании с нагрузочными тестами.

По данным литературы, частой находкой одно- и двухмерной ЭхоКГ при ПБ являются признаки поражения перикарда, которые редко диагностируются клинически и другими методами инструментальной диагностики [10,27,35,42,50,52,69,71]. При ЭхоКГ в

М-модальном режиме 30 больных ПБ с рецидивирующей торакалгией, без симптомов застойной СН (ЗСН), уремии или другой сопутствующей патологии в 27% случаев (n=8) обнаружили поражение перикарда (выпот, утолщение листков перикарда или то и другое одновременно) [50].

При обследовании 34 больных с различными клиническими формами ПБ, в 30,4% случаев были выявлены эхо-признаки сухого, выпотного и адгезивного перикардита (у 4 больных — выпот в полости перикарда во время приступа ПБ). Корреляция между данными ЭхоКГ и ЭКГ, а также зависимостью патологии от давности заболевания отсутствовала [13].

О частоте перикардита, диагностируемого на ЭхоКГ в период приступов у больных ПБ без амилоидоза, в 47% и 62% случаев, соответственно, сообщали и другие исследователи [35,42].

Единого мнения о связи между поражением перикарда и формой ПБ, полом, возрастом больных нет, существуют указания на большую вероятность перикардита с увеличением давности заболевания [50], и на большую частоту перикардита во время торакальных приступов, особенно у больных с левосторонними торакалгиями [35].

Описаны случаи дебютирования ПБ перикардитом с эхо-признаками значительного выпота в полости перикарда и тампонады. При этом признаки перикардита спонтанно исчезали и через некоторое время вновь появлялись. На фоне регулярного длительного (до 6 лет) приема колхицина рецидивы перикардита не наблюдали [69,71].

Обнаружение перикардального выпота на ЭхоКГ может свидетельствовать о развитии амилоидоза сердца при ПБ. В данном случае важным представляется комплексная клиническая и ЭхоКГ оценка состояния сердца. Как и при других патологиях, сопровождающихся развитием вторичного амилоидоза, подозрение на амилоидоз сердца при ПБ возникает при упорной тахикардии, не связанной с лихорадкой, наличии артериальной гипотонии или отсутствии артериальной гипертензии (АГ), расширении перкуторных границ сердца и увеличении его рентгенологической тени, различных видах нарушения проводимости, снижении вольтажа комплекса QRS, депрессии сегмента ST, изменении зубцов T, P, отрицательных зубцов T на ЭКГ, обнаружении перикардального выпота, утолщении стенок и повышении ригидности миокарда на ЭхоКГ, формировании ложной картины гипертрофической кардиомиопатии, резистентной ЗСН и др. [14,18,21,25,38,48,54]. Достаточно часто на ЭхоКГ при амилоидной кардиомиопатии, в т.ч. у больных ПБ, можно обнаружить увеличение толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ, а также толщины и эхо-плотности папиллярных мышц.

На начальных этапах амилоидной кардиомиопатии при ПБ для диагностики амилоидоза сердца дос-

таточно применить ЭКГ и сцинтиграфию миокарда, а на поздних стадиях — ЭхоКГ в сочетании с ЭКГ. С этих позиций прижизненная диагностика амилоидной кардиомиопатии при ПБ с амилоидозом возможна в 1/3 случаев. В отличие от первичного генерализованного амилоидоза амилоидная кардиомиопатия при ПБ с амилоидозом не имеет столь выраженной ЭхоКГ симптоматики, протекает субклинически, редко приводит к развитию резистентной ЗСН (7%) и прогрессирует сравнительно медленно [14].

Основываясь на опыте ЭхоКГ обследования 52 больных с амилоидозом сердца (из них 15 больных ПБ), было предложено в качестве высокоинформативного эхо-признака амилоидной инфильтрации сердца использовать не толщину стенок желудочков в конце диастолы, а сопоставление толщины миокарда в точке максимального утолщения в систолу и в конце фазы быстрого расслабления [18]. При развитии амилоидной инфильтрации скорость уменьшения толщины миокарда к концу фазы быстрого расслабления снижается почти в 2 раза по сравнению с нормой, свидетельствуя о повышении ригидности миокарда. Учитывая информативность данного показателя, следует, однако, отметить, что его практическое применение затруднено в связи с трудностями точной объективной оценки толщины стенок миокарда в различные фазы сердечного цикла. Ценность показателя в плане выбора тактики лечения не столь уж высока, т.к. ригидность миокарда развивается при массивной амилоидной инфильтрации и значительном утолщении стенок сердца, сочетающихся с клиникой выраженной ЗСН.

В целом, ЭхоКГ исследования при ПБ позволили установить не частые вовлечение в процесс клапанного аппарата, частоту (27-62%) и особенности поражения перикарда при ПБ. Вопрос о ранних проявлениях поражения миокарда при ПБ остается открытым и требует дальнейших ЭхоКГ и ДКГ исследований в покое и на фоне различных нагрузочных тестов.

Патоморфология

Ряд особенностей поражения сердца при ПБ был установлен при аутопсии умерших в терминальной стадии амилоидоза почек вследствие ПБ. Выраженное в той или иной степени поражение миокарда, сосудов, эпикарда, перикарда, проводящей системы и эндокарда обнаруживали практически во всех случаях, хотя клинически диагностировали редко. В первую очередь, это относится к уремическому перикардиту и амилоидозу сердца [40,41]. При изучении состояния сердца умерших от хронической почечной недостаточности (ХПН) при ПБ, обнаружено, что отложение амилоидных масс в сердце носит в основном периретикулярный характер, хотя в тяжелых случаях могут наблюдаться преимущественно периколлагеновые отложения в адвентиции интрамуральных артерий с распространением на среднюю оболочку, а также значительные скопления амилоида периваску-

лярно и в строме миокарда [40]. В целом, наиболее выраженные изменения наблюдаются в миокарде и сосудистой сети, в частности в интрамуральных артериолах. Массивное отложение амилоида в артериолах и межмышечном пространстве, сопровождается облитерацией просвета сосудов, сдавлением КМЦ, их зернистой и жировой дистрофией, некрозом, очаговым и диффузным замещением соединительной тканью.

Амилоидоз сердца при ПБ, как и при других вариантах амилоидоза, кроме генетического кардиопатического, первичного генерализованного и сенильного, не является ранним клиническим признаком болезни. Более характерно постепенное отложение амилоида в сердце, которое с течением времени проявляется клиникой ЗСН. Отложение амилоида может иметь место во всех структурах сердца, что и обуславливает многообразие механизмов формирования СН [12,21,67]. К ним, в первую очередь, следует отнести преимущественное диффузное отложение амилоида в миокарде с развитием кардиоmegалии (увеличение массы сердца до 800–1000 г) и рестриктивной кардиомиопатии. Развитию СН могут способствовать амилоидное поражение проводящей системы, васкулит, отложения в сосудах амилоида и развитие псевдоинфарктов [66].

Следует подчеркнуть, что при генерализованном амилоидозе, в т.ч. при ПБ, амилоид в сердце откладывается преимущественно в мелких интрамуральных артериях и артериолах, приводя к васкулитам, расстройству МЦР, ишемии миокарда и стенокардии при относительно незатронутых крупных сосудах и нормальной картине при коронароангиографии [12,19,61]. Описан случай выраженного амилоидоза сердца с рестриктивным типом диастолического интракардиального потока, сниженным вольтажем и наличием патологических Q зубцов на ЭКГ, характерных для амилоидного поражения, без каких-либо клинических проявлений ишемии миокарда, СН, на фоне нормальной сократительной функции ЛЖ и нормального АД [64]. Микроваскулярная ишемия вследствие амилоидоза сердца может быть ранним и даже единственным проявлением генерализованного амилоидоза [43]. Об одном из возможных лабораторных проявлений его при ПБ — синдроме цитолиза КМЦ и склонности к повышению активности фермента КФК, отмечалось выше. Учитывая, что при

ПБ, особенно на ранних, доклинических стадиях амилоидоза, имеет место несоответствие между сравнительно частым вовлечением в процесс различных органов из-за субэндотелиального отложения амилоида в мелких артериолах и минимальными клиническими проявлениями [19,64], весьма вероятно, что и при нелеченной колхицином ПБ развита микроваскулярная ишемия миокарда, которая, в первую очередь, отразится на диастолической функции сердца.

Не исключено, что отложению амилоида в сосудах сердца изначально способствует васкулопатия, склонность к которой характерна для ПБ [63]. Связана она с воспалительной клеточной реакцией, схожей с той, которая развивается во время приступов ПБ в серозных оболочках [66].

Таким образом, вопрос о состоянии сердца при ПБ в доамилоидной стадии, при присоединении генерализованного амилоидоза и развитии амилоидоза сердца во многом является объектом дальнейших разносторонних исследований, в т.ч. с позиций современной нейроэндокринной концепции ХСН. Уже сегодня данные литературы позволяют утверждать, что в условиях хронического стресса, иммунных и нейроэндокринных сдвигов, гиперкатехоламинемии, в той или иной степени выраженного воспаления во время приступов и его хронического, клинически не выраженного течения во внеприступном периоде, генерализованного повреждения мелких сосудов и в целом МЦ нарушений, характерных для ПБ, все отделы сердца могут быть вовлечены в патологический процесс, способствовать формированию ХСН, которая, наряду с ХПН, определяет прогноз при ПБ.

Актуальными вопросами на данном этапе являются изучение возможностей ранней диагностики поражения сердца при ПБ, в особенности в доамилоидной и протеинурической стадиях, с помощью современных высокоинформативных методов диагностики, в частности ДКГ, определение истинной частоты различных форм поражения миокарда, перикарда и коронарных сосудов в различных стадиях ПБ и, наконец, оценка влияния регулярной колхицинолечения на состояние сердца. Концептуально важно, что поражение сердца может быть одним из ревматологических проявлений ПБ, значительно снижающих адаптационные возможности организма больных и утяжеляющих нейроэндокринные и иммунные нарушения.

Литература

1. Айвазян А.А., Пашинян С.А., Магдесиева Г.Б., Бадалян А.Г. Изменения сердечно-сосудистой системы при периодической болезни. В сб.: Новое в кардиологии. Ереван 1985; 37–40.
2. Айвазян А.А., Оганесян Л.С., Багдасарян Г.Б. Ревматологические проявления периодической болезни. Ж эксперим и клин мед АН АрмССР 1990; 30(6): 509–12.
3. Айвазян Ал.А. Периодическая болезнь как фактор риска инфаркта миокарда. В сб.: Научные труды III конгресса кардиологов Армении. Ереван 2001; 178–81.
4. Алмазов В.А. Врачебная тактика при хронической сердечной недостаточности. Новые С-Петербург врач вedom 1999;1(7): 17–21.
5. Арутюнян В.М., Еганян Г.А., Ованесян Р.А. и др. Состояние микроциркуляции у больных периодической болезнью. Кровообращение 1987; 20(4): 22–5.
6. Арутюнян В.М., Еганян Г.А., Геворкян А.С. и др. Диагностическое значение определения активности фермента креатининфосфокиназы при периодической болезни и амилоидозе. В сб.: Актуальные вопросы клинической медицины. Ереван 1995; 42–4.
7. Арутюнян В.М., Дарбинян А.С., Татевосян А.А. и др. Рент-

- генологические особенности изменений кардиореспираторной системы при периодической болезни. Вестник МАНЭБ 1999; 19(7): 131-3.
8. Арутюнян В.М., Акопян Г.С. Периодическая болезнь: этиопатогенетические и клинические аспекты. Москва: МИА 2000; 304 с.
9. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х. Периодическая болезнь у детей. Ереван: «Айастан» 1989; 249 с.
10. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х., Епископосян Л.М. и др. Периодическая болезнь у детей в Армении (этиопатогенетические аспекты, классификация, клиника, перспективы лечения). Мед наука Армении НАН РА 1995; 35(1-2): 30-41.
11. Василян А.А., Соцкий О.П., Арутюнян М.С. и др. АТФ-азная активность мембран эритроцитов при периодической болезни. В сб.: Материалы 70-й научной конференции ЕрГМУ. Ереван 1997; 59.
12. Виноградова О.М., Мухин Н.А., Хасабов Н.Н. и др. Поражение сердца при амилоидозе. Кардиология 1980; 5: 35-7.
13. Виноградова О.М., Томас Н.Ю., Голыжникова В.А. Перикардит как одно из проявлений периодической болезни. Ревматология 1989; 3: 24-6.
14. Виноградова О.М., Кочубей Л.Н., Голыжников В.А. и др. Поражение сердца у больных периодической болезнью с амилоидозом. Тер архив 1992; 64(9): 81-6.
15. Галстян А.А., Джавари Ф.А., Захарян С.А., Казарян Ф.Г. Функциональное состояние миокарда у детей с периодической болезнью во внеприступном периоде. Кровообращение 1975; 8(1): 24-7.
16. Геворкян А.А., Акопян Г.С., Багдасарян А.С. К изучению артериального давления при периодической болезни. В сб.: Актуальные вопросы патогенеза, клиники и лечения артериальных гипертензий. Ереван 1996; 54-7.
17. Геворкян Э.М., Геворкян А.П., Ишханов Т.Л. Гипервентиляционный синдром и тревожность при периодической болезни. В кн.: Сборник научных трудов ЕрГМУ 1997; 2: 121-7.
18. Делягин В.М., Шахбазян И.Е., Силаева З.А. и др. Вторичный амилоидоз сердца у детей. Педиатрия 1994; 3: 39-42.
19. Еганян Г.А., Арутюнян В.М. Гастроэнтеропатии у больных периодической болезнью и амилоидозом. Тер архив 1990; 5: 79-85.
20. Еганян Г.А., Вартанян М.В., Саакян Н.Т. Состояние коронарного кровообращения при периодической болезни на различных стадиях амилоидоза почек. В сб.: Материалы 70-й научной конференции ЕрГМУ. Ереван 1997; 40.
21. Елисеев О.М. Амилоидоз сердца. Тер архив 1980; 12: 116-21.
22. Завгородняя А.М. Клинико-иммунологические аспекты периодической болезни. Автореф дисс докт мед наук. Москва 1990.
23. Казначеев Л.Н., Перова Н.В., Александрова Е.Н. и др. С-реактивный белок и нарушения липид-транспортной системы крови у больных ревматоидным артритом. Клин мед 2001; 4: 48-50.
24. Козлова Л.К., Тамгина Т.Ф., Нуждина Т.В. и др. Функциональная оценка состояния сердца по данным эхокардиографии и состояния липидного обмена у больных системной склеродермией и системной красной волчанкой. Тер архив 2001; 5: 33-6.
25. Козловская Л.В. Амилоидоз. Тер архив 1998; 6: 62-70.
26. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 7: 48-62.
27. Мамиконян Р.С., Татевосян А.А., Туманян А.М. и др. Структурно-функциональные изменения сердца при периодической болезни и в различных стадиях амилоидоза почек. Ж эксп-и клин мед АН АрмССР 1989; 29(3): 206-7.
28. Мамиконян Р.С., Туманян А.М., Симонян З.М. и др. Фонокардиографическая характеристика больных периодической болезнью в стадии осложнения амилоидозом. В сб.: Тезисы 68-й отчетной научной сессии ЕрМИ. Ереван 1989; 58.
29. Мартиросян В.А. Изучение влияния некоторых вегетативных рефлексов на сердечно-сосудистую систему у больных периодической болезнью. В сб.: Вопросы диагностики и лечения периодической болезни. Ереван 1987; 112-7.
30. Назаретян Э.Е., Акопян Г.С. Периодическая болезнь. Ереван 1993; 126 с.
31. Насонов Е.Л. Атеротромбоз при ревматических заболеваниях: анализ патогенеза. Тер архив 1998; 92-5.
32. Овсепян Л.А. Глюкокортикоидная и андрогенная функции коры надпочечников в динамике развития периодической болезни. Автореф дисс канд мед наук. Ереван 1990.
33. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Современная фармакотерапия больных с хронической сердечной недостаточностью. Вестник РАМН 2001; 12: 12-6.
34. Палеев Н.Р., Гуревич М.А. Некоронарогенные заболевания миокарда. Состояние проблемы. Клин мед 1998; 9: 4-8.
35. Саакян Н.Т. Особенности течения перикардита при периодической болезни. В кн.: Сборник научных трудов ЕрГМУ. Ереван 1997; 2: 99-101.
36. Саакян Н.Т. Оценка систолической и диастолической функций левого желудочка при периодической болезни на разных стадиях амилоидоза. В кн.: Сборник научных трудов ЕрГМУ. Ереван 1997; 2: 102-4.
37. Саакян Н.Т. Особенности ЭКГ-изменений при периодической болезни с амилоидозом. В сб.: Материалы 70-й научной конференции ЕрГМУ. Ереван 1997; 51.
38. Строжаков Г.И., Гендлин Г.Е. Амилоидоз сердца. Серд недостат 2000; 1(1): 15-23.
39. Татевосян А.А. Изменения сердечно-сосудистой системы при периодической болезни. Дисс канд мед наук. Ереван 1987; 120 с.
40. Тер-Каспарова М.Р. Состояние сердца при периодической болезни. Клин мед 1991; 6: 47-50.
41. Тер-Каспарова М.Р. Органопатология периодической болезни. Ереван: «Саак Партев» 2002; 168 с.
42. Торосян Е.Х., Саркисян А.Г., Акопян А.А. и др. Эхокардиографические особенности поражения сердца при периодической болезни у детей. В сб.: Материалы 70-й научной конференции ЕрГМУ 1997; 115.
43. Al Suwaidi J, Velianou JL, Gertz MA, et al. Systemic amyloidosis presenting with angina pectoris. Ann Intern Med 1999; 131: 838-41.
44. Barakat MH, El-Khawad AO, Gumaa KA, et al. Metaraminol provocative test: a specific diagnostic test for familial Mediterranean fever. Lancet 1984; 1(8378): 656-7.
45. Barakat MH, Malhas LN, Gumaa KK. Catecholamine metabolism in recurrent hereditary polyserositis. Pathogenesis of acute inflammation: the retention-leakage hypothesis. Biomed Pharmacother 1989; 43(10): 763-9.
46. Bellisari FI, Gallina S, De Caterina R. Tumor necrosis factor and cardiovascular diseases. Ital Heart J 2001; 2(6): 408-17.
47. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet 1998; 351: 659-63.
48. Benson MD. Aging, amyloid, and cardiomyopathy. N Engl J Med 1997; 336(7): 502-4.
49. Braunwald E. Congestive heart failure — five decades of progress. J Clin. Basic Cardiol 2001; 4: 173.
50. Dabestani A, Noble LM, Child JS, et al. Krivokapich J, Schwabe AD. Pericardial disease in familial Mediterranean fever: an echocardiographic study. Chest 1982; 81(5): 592-5.
51. Drenth JP, van der Meer JW, Kushner I. Unstimulated peripher-

- al blood mononuclear cells from patients with the hyper-IgD syndrome produce cytokines capable of potent induction of C-reactive protein and serum amyloid A in Hep3B cells. *J Immunol* 1996; 157(1): 400-4.
52. Erol C, Sonel A, Candan I, et al. Pericardial involvement in familial Mediterranean fever. *Postgrad Med J* 1988; 64(752): 453-4.
 53. Gang N, Drenth JP, Langevitz P, et al. Activation of the cytokine network in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1999; 26(4): 890-7.
 54. Golubovich G, Tomashevich R, Pljesha S, et al. The liver in systemic amyloidosis. *Arch Gastroenterohepatol* 2000; 19(1-2): 54-8.
 55. Johnson WJ, Lie JT. Pulmonary hypertension and familial Mediterranean fever: previously unrecognized association. *Mayo Clin Proc* 1991; 66(9): 919-25.
 56. Karaguezian KG, Haroutjunian VM, Mamiconyan RS, et al. Evidence of oxidative stress in erythrocyte phospholipid composition in the pathogenesis of familial Mediterranean fever (periodical disease). *J Clin Pathol* 1996; 49(6): 453-5.
 57. Kiraz S, Ertenli I, Arici M, et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16(6): 721-4.
 58. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(1): 79-81.
 59. Lang D. Cardiac hypertrophy and oxidative stress: a leap of faith or stark reality? *Heart* 2002; 87: 316-8.
 60. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J* 2001; 3(1): 9-12.
 61. Livneh A, Langevitz P, Pras M. Pulmonary associations in familial Mediterranean fever. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5(5): 326-31.
 62. Narula J, Hajjar RJ, Dec GW. Apoptosis in the failing heart. *Cardiol Clin* 1998; 16(4): 691-710.
 63. Ozen S, Ben-Chetrit E, Bakaloglu A, et al. Polyarteritis nodosa in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF): a concomitant disease or a feature of FMF? *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30(4): 281-7.
 64. Rezler J, Kociszewska J, Sikora-Frac M. Cardiac amyloidosis. *Kardiol Pol* 2001; 55: 563-6.
 65. Sarkisian T, Emerit I, Arutyunyan R, et al. Familial Mediterranean fever: clastogenic plasma factors correlated with increased O₂—production by neutrophils. *Hum Genet* 1997; 101(2): 238-42.
 66. Serrano R, Martinez MA, Andres A. Familial Mediterranean fever and acute myocardial infarction secondary to coronary vasculitis. *Histopathology* 1998; 33(2): 163-7.
 67. Stefani M, Angiero F, Rossi L. Conduction system in cardiac amyloidosis: two cases succumbed to cardiac arrest. *Ital Heart J* 2001; 2(12): 932-4.
 68. Song H, Tasaki H, Yashiro A, et al. Acute-phase proteins and Chlamydia pneumoniae infection. Which one is more important in acute coronary syndrome? *Jpn Circ J* 2001; 65: 853-7.
 69. Tauber T, Zimand S, Kotzer E. Recurrent pericarditis in familial Mediterranean fever. *Harefuah* 1995; 15;128(10): 611-2, 672.
 70. Tekin M, Yalcinkaya F, Tumer N, et al. Familial Mediterranean fever and acute rheumatic fever: a pathogenetic relationship? *Clin Rheumatol* 1999; 18(6): 446-9.
 71. Tutar HE, Imamoglu A, Kendirli T, et al. Recurrent pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (abstract of the Familial Mediterranean Fever II International Conference (Antalya, Turkey, 3-7 May, 2000). *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18(2): 292.

Поступила 26/01-2007