

Роль ассоциации этиологических факторов в формировании хронического перикардита

В. В. Кочмашева, Е. Д. Рождественская

Отделение функциональной диагностики ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1», г. Екатеринбург

Association of etiological factors as the cause of chronic pericarditis development

V. V. Kochmashova, Ye. D. Rozhdestvenskaya

Municipal Public Health Establishment, «Regional Clinical Hospital №1», Yekaterinburg

Резюме

Хроническое воспаление сердечной сорочки может дебютировать под влиянием одного этиологического фактора, а рецидивировать под влиянием другого. Цель исследования: определить место многофакторного поражения перикарда в структуре причин заболевания, выделить запускающие и провоцирующие причины. Проанализирована этиологическая структура заболевания у 139 больных хроническим перикардитом. Более трети (34,5%) наблюдений вызваны ассоциацией этиологических факторов. Определены восемь запускающих и шесть провоцирующих причин. По результатам исследования наиболее значимые запускающие факторы — туберкулезное поражение и травма перикарда, а разрешающие — вирусная инфекция и лекарственное поражение. Перикардиты, вызванные ассоциацией этиологических факторов, достоверно чаще ($p < 0,0001$) приобретают хроническое течение. Возможность участия нескольких этиологических факторов в течении хронического перикардита объясняется универсальной иммуновоспалительной реакцией серозных оболочек сердца на воздействие различных причин.

Ключевые слова: хронический перикардит, ассоциация этиологических факторов, запускающие и провоцирующие факторы, инфекционные и инфекционных причины, иммуно-воспалительная реакция.

Summary

Onset of Chronic inflammation of pericardium may start under the influence of one etiological factor, whereas its relapse may be caused by a different one.

Research objectives: to define the role of multiple-factor pericarditis affection among the major reasons causing the disease, to define reasons for disease onset and provoking factors. Etiological structure of the disease in 139 chronic pericarditis patients have been analyzed. More than one third of cases (34,5%) have been caused by association of etiological factors. Eight launching and six provoking the disease reasons have been defined. According to the results of the research the most significant launching factors are tuberculosis and pericardium trauma, and viral infection and affection due to medication are the cause for exacerbation. Pericarditis caused by association of etiological factors, has significantly stronger tendency ($p < 0,0001$) to take a chronic course. Possibility of multiple etiological factors influence on the course of chronic pericarditis is accounted for universal immune inflammatory reaction of heart serosa to various factors.

Key words: chronic pericarditis, association of etiological factors, launching and provoking factors, infectious and non-infectious factors, immune inflammatory reaction.

Перикардиты (Пк), являющиеся полиэтиологическим заболеванием, принято подразделять на инфекционные, неинфекционные и идиопатические [1, 2]. Разнообразие Пк столь велико, что иногда наблюдается воздействие на перикард одного пациента различных этиологических факторов. В литературе описаны отдельные случаи заболеваний перикарда, воз-

никшие в результате последовательного воздействия различных причин [3, 4]. На наш взгляд, хронические перикардиты (ХПк), вызванные ассоциацией этиологических факторов, не являются редкостью. Необходимость выделения среди других этиологических групп ХПк, возникших вследствие многофакторного поражения перикарда, продиктована особенностями их течения: продолжительностью обострений и резистентностью к обычным схемам лечения.

Цель исследования: определить место ХПк, вызванных ассоциацией этиологических факторов, в структуре причин заболеваний перикарда, выделить наиболее значимые запускающие и провоцирующие обстоятельства, выявить особенности клинической картины перикардитов, протекающих при воздействии ассоциации этиологических факторов.

В. В. Кочмашева — зав. отделением функциональной диагностики ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1», к. м. н., гл. внештатный специалист Министерства здравоохранения Свердловской обл. по функциональной и ультразвуковой диагностике;

Е. Д. Рождественская — д. м. н., профессор кафедры терапии ФПК и ПП ГОУ ВПО УГМА Росздрава, научный рук. Центра Сердце и Сосуды ГУЗ «Свердловская обл. клиническая больница №1», академик РАЕН, член-корр. Академии инженерных наук.

Материал и методы

Общий объем клинических наблюдений составил 195 случаев Пк различной этиологии, с разными клинико-морфологическими вариантами заболевания и характером течения, из них ХПк — 139. Среди 195 больных Пк мужчины составили 99, женщины — 96. Возраст пациентов варьировал от 16 до 74 лет, средний возраст — $46,3 \pm 4,8$ года. Из исследования исключены постперикардитомные и уремиические Пк с обычным течением, а также поражения перикарда при установленной ранее онкологической патологии. В 27 наблюдениях ХПк осложнился констрикцией камер сердца, потребовавшей оперативного лечения.

Используемые лабораторные исследования: общий анализ крови, иммунограмма, С-реактивный белок, иммуноферментный и гистохимический анализы крови и перикардиальной жидкости с целью диагностики этиологии заболевания, в 31 наблюдении исследованы цитокины (интерлейкин-1 альфа, интерлейкин-4, рецепторный антагонист интерлейкина-1 альфа, интерферон гамма). Инструментальные методы исследования: стандартная электрокардиограмма, трансторакальная эхокардиография, при необходимости чреспищеводная, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография легких, сердца, крупных сосудов, средостения, коронароангиография. Гисто-морфологическому исследованию подвергся морфологический материал представлен фрагментами перикарда, полученного при операциях частичной или субтотальной перикардэктомии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов статистического анализа. Распределение переменных определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения величин при их нормальном распределении использовали критерий Стьюдента, а для величин, распределение которых значимо отличалось от нормального, — непараметрический критерий Манна-Уитни. С целью сравнения количественных признаков в двух выборках использовался непарный критерий Стьюдента, в ходе анализа повторных измерений — парный критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

Согласно этиологической классификации [1,2], перикардиты подразделились на инфекционные (82 наблюдения — 42,1%), неинфекционные (67 наблюдений — 34,4%) и идиопатические (46 наблюдений — 23,6%). В ходе анализа причин перикардита Пк установлено, что у 50 пациентов, которые составили 25,6%

от всей группы и 34,5% от хронической формы заболевания, по анамнезу, данным лабораторных и инструментальных методов исследования нельзя исключить последовательное участие двух и более этиологических факторов в поражении сердечной сорочки. Указанных пациентов мы выделили в группу больных с многофакторным поражением перикарда. В больных с многофакторным поражением перикарда один этиологический фактор вызывал заболевание, а другой — играл роль в обострении процесса при хроническом течении Пк. Анализ причин поражения сердечной сорочки позволил выявить 8 этиологических факторов, вызывающих заболевание (запускающих), и 6 факторов, провоцирующих обострение хронического процесса.

По нашим данным первичными причинами, вызвавшими заболевание в 16 (33,3%) наблюдениях выступило туберкулезное поражение перикарда, в 12 (25%) — травма передней стенки грудной клетки, вирусная инфекция — в 7 (14,6%), поражение перикарда при лейкемии и лимфомах — в 5 (10,4%), лекарственная и сывороточная болезнь — в 4 (8,3%), системные заболевания — в 2 (4,2%), уремия — в 1 (2,1%), инфаркт миокарда в — 1 (2,1%).

Факторами, вызывающими обострение хронического процесса, то есть провоцирующими, и не совпадающими с первопричиной заболевания, в нашем наблюдении служили 6 обстоятельств: вирусная инфекция (32 наблюдения — 66,6%), лекарственное воздействие (5 наблюдений — 10,4%), травма грудной клетки (5 наблюдений — 10,4%), гипотиреоз (3 случая — 6,3%), ишемическая болезнь сердца (2 случая — 4,2%), бактериальная пневмония (1 случай — 2,1%).

Несколько случаев ХПк в нашем наблюдении демонстрировали участие в дебюте и при обострениях хронического воспалительного процесса не только двух, но и большего количества этиологических факторов. Например, один из пациентов имел туберкулезный Пк в анамнезе, в последующем травматический Пк вследствие проникающего ранения перикарда дробью, а еще позднее постинфарктный Пк. В другом клиническом случае наблюдалось сочетание метаболического (уремического), вирусного и лекарственного поражения сердечной сорочки.

Нами проанализированы варианты сочетаний причин ХПк. В проведенном нами исследовании причиной Пк сочетанной этиологии также чаще выступала ассоциация инфекционной и неинфекционной причин — в 32 (66,7%) случаях. Сочетание двух инфекционных факторов встретилось в 11 (22,9%), а неинфекционных — в 5 (10,4%) наблюдениях.

Среди сочетаний инфекционного и неинфекционного факторов преобладала ассоциация травмы перикарда и вирусной инфекции — в 14 наблюдениях, что составило 43,8% в указанной группе, и 29,2% от всех ХПк сочетанной этиологии. В исследовании существенно реже встречались другие варианты ассоциаций инфекционных и неинфекционных причин ХПк: лекарственного поражения и вирусной инфекции — в 5 (15,6%) наблюдениях, заболеваний крови и вирусной инфекции — у 3 (9,4%) больных. Сочетания системных заболеваний с бактериальной или вирусной инфекцией, а также туберкулеза и травмы перикарда, туберкулеза и микседемы, вирусной инфекции и ИБС — по 2 (6,3%) случая каждого сочетания; уремии и вирусной инфекции, вирусной инфекции и микседемы — по одному наблюдению (3,1%).

Ассоциация двух инфекционных факторов проявлялась в одинаковых сочетаниях у всех 11 пациентов, когда туберкулез служил первопричиной заболевания, а вирусной инфекция — провоцирующим фактором. Туберкулезное поражение перикарда представлено только туберкулезным перикардитом, то есть токсико-аллергической реакцией серозной оболочки сердца [5].

Группа сочетаний неинфекционных причин представлена: двумя случаями Пк, вызванными ассоциацией патологии крови и кроветворных органов и лекарственным поражением; тремя наблюдениями, в которых сочетались травма и лекарственное поражение, травма и ИБС, лекарственное поражение и ИБС (по одному наблюдению каждого сочетания). В данной группе существенная роль принадлежала лекарственной болезни, которая в четырех случаях из пяти стала причиной рецидива Пк у пациентов, имевших различные запускающие этиологические факторы.

Пример 1.

Больной М 2. 44 лет наблюдался ревматологом по поводу тяжелого течения ревматоидного артрита с поражением крупных суставов и висцеральными проявлениями заболевания. В 1998 г. диагностирован экссудативно-адгезивный Пк, протекавший с утолщением листков перикарда, их адгезией и небольшим количеством осумкованного экссудата без сдавления камер сердца. В течение нескольких лет пациент получал терапию кортикостероидными препаратами с длительным периодом поддерживающей терапии (10 мг преднизолона в сутки). Летом 2000 года перенес аденовирусную инфекцию с последующим ухудшением состояния: сухим кашлем, слабостью, нарастающей одышкой. Несмотря на проводимую противовоспалительную терапию, состояние больного ухудшалось. При ЭхоКГ-исследовании обнаружено значительное утолщение листков перикарда, увеличение количества осумкованной жидкости по задней поверхности сердца и появление признаков сдавления камер сердца. В декабре 2000 года проведена операция субтотальной перикардэктомии. Послеоперационный период осложнился гнойным медиастинитом, по по-

воду которого больной получал длительную антибиотикотерапию. Спустя два месяца после оперативного лечения больной был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии и продолжал лечение в амбулаторных условиях нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) с положительным эффектом.

Приведенный пример демонстрирует рецидивирующее течение ХПк у больного ревматоидным артритом, обострение заболевания возникло под влиянием аденовирусной инфекции и завершилось формированием экссудативно-адгезивной формы констриктивного перикардита, потребовавшей оперативного лечения. Тяжелое течение обострения ХПк и осложненный медиастинитом послеоперационный период, возможно, связаны с длительной поддерживающей терапией кортикостероидными препаратами.

Пример 2.

Больная Г. 67 лет поступила в клинику с жалобами на слабость, одышку, боли в области сердца, плохую переносимость физической нагрузки, плотные отеки на лице, руках и ногах, осиплость голоса, сухость кожи. На основании результатов клинического, лабораторного и инструментальных методов исследования был диагностирован аутоиммунный тиреодит, вторичный гипотиреоз, тяжелое течение, перикардит. ЭхоКГ-исследование выявило необычно большой для муцинозного отека объем перикардимального содержимого (400 мл).

Проведенная заместительная терапия с постепенным, медленным увеличением дозы тиреоидных гормонов позволила достигнуть клинического улучшения и со временем почти нормализовать показатели тиреотропного гормона. Однако при проведении контрольной ЭхоКГ не было отмечено существенного уменьшения объема перикардимального содержимого, перикард и эпикард были утолщены, что противоречило характеру изменений перикарда при субкомпенсированном гипотиреозе. При повторном тщательном сборе анамнеза было выявлено, что в возрасте 30 лет больная лечилась по поводу туберкулеза шейных и внутригрудных лимфоузлов и туберкулезного перикардита.

При дальнейшем обследовании по рекомендации фтизиатра не выявили активного туберкулезного процесса. В анализах отмечалось только незначительное повышение уровня СРП. Пациентке была назначена терапия НПВП и десенсибилизирующими препаратами. Спустя три недели при ЭхоКГ-исследовании обнаружено уменьшение объема перикардимального экссудата (менее 100 мл), листки перикарда стали более тонкими, уменьшилась их яркость. Показатели С-РП укладывались в пределы нормы. Больная была выписана из клиники с рекомендациями продолжить прием НПВП и заместительной терапии тиреоидными гормонами в амбулаторных условиях.

При последующих обращениях для контроля лечения ЭхоКГ-данные свидетельствовали о минимальном количестве жидкости в полости перикарда и тонких перикардимальных листках. Постепенно были отменены НПВП, но постоянная заместительная тиреоидная терапия сохранялась.

Данный пример иллюстрирует атипичное (длительное, с обильным выпотом) течение Пк на фоне гипотиреоза у больной, имевшей в анамнезе туберкулезный токсико-аллергический Пк. Сочетание метаболического и токсико-аллергического поражения перикарда потребовало лечения, включавшего одновремен-

но как заместительную тиреоидную терапию, так и противовоспалительную.

Результаты гистоморфологического изучения операционного материала продемонстрировали отсутствие зависимости морфологической картины от этиологии заболевания в 26 препаратах из 27. Морфологические проявления перикардита представлены клеточной инфильтрацией (нейтрофилами или мононуклеарами в зависимости от стадии воспаления), продуктивным капилляритом и разрастанием соединительной ткани различной степени зрелости. Только в одном препарате выявлена массивная лимфоцитарная инфильтрация соответствующая аутореактивному Пк.

Обсуждение полученных результатов

Проведенное исследование показало, что причинами возникновения и обострения ХПк могут служить различные этиологические факторы. Группа больных Пк, вызванным ассоциацией этиологических факторов, составила 50 человек — 25,6% от всей группы пациентов. Ассоциация этиологических факторов послужила причиной острого Пк в двух случаях, что составило 3,6% острого воспаления сердечной сорочки; 48 наблюдений относились к хроническому воспалению серозной оболочки сердца, то есть 34,5% случаев ХПк. ХПк формировались при участии ассоциации этиологических факторов достоверно чаще, чем острые ($p < 0,00001$).

Сравнение группы Пк, имеющих многофакторные причины возникновения и обострения, с другими этиологическими группами (инфекционных, неинфекционных и идиопатических) Пк показало, что в указанной группе достоверно чаще встречаются хронические формы заболевания с частыми рецидивами заболевания ($p < 0,02$).

Структура запускающих факторов представлена неинфекционными причинами (травмой передней стенки грудной клетки, инфарктом миокарда, лекарственной и сывороточной болезнью, поражением перикарда при лейкемии и лимфомах, вирусной инфекцией, системными и аутоиммунными заболеваниями) и инфекционными (туберкулезом и вирусной инфекцией). Названные неинфекционные причины и сопровождаются аутоиммунными нарушениями, описанными в литературе [2].

Туберкулезное поражение, преобладающее в структуре инфекционных запускающих факторов, представлено токсико-аллергической реакцией перикарда на туберкулез. Запускающие этиологические факторы объединяет измененный иммунный ответ, который может иметь значение при повторном воздействии уже другого этиологического фактора. Роль запускающего фактора состоит в воздействии

на иммунную систему, а провоцирующего в формировании хронического воспаления на фоне измененного иммунного ответа.

Анализ вариантов сочетаний этиологических факторов показал, что наиболее часто наблюдалась ассоциация инфекционных и неинфекционных причин заболевания — в 66,7% наблюдений, что соответствует данным литературных источников о многофакторном поражении перикарда [3, 4, 6].

Ассоциация неинфекционных факторов почти в три раза реже — в 22,9% случаев, а ассоциация неинфекционных факторов составила 10,4%.

В случаях сочетаний инфекционных и неинфекционных факторов преобладала ассоциация травмы перикарда и вирусной инфекции — в 43,8% наблюдений, сочетания инфекционных причин представлены во всех наблюдениях туберкулезным и вирусным поражением перикарда, при сочетании неинфекционных причин выявлено существенное значение лекарственного поражения перикарда с другими неинфекционными причинами — в 80% случаев.

Ведущим провоцирующим фактором в группе больных с многофакторным поражением перикарда является вирусная инфекция — в 66,7% случаев. Особо надо отметить роль ЦМВ у больных ревматическими заболеваниями, уремии и онкогематологической патологией [7, 8]. Присоединение ЦМВ у этой категории больных обусловлено приемом иммунодепрессантов и КСП. Как правило, в нашем наблюдении возникновение перикардита у пациентов расценивалось как проявление активности основного заболевания, что неизменно влекло за собой увеличение доз препаратов, направленных на лечение основного процесса, что только усугубляло течение ЦМВ с явлениями Пк. Только после выявления ЦМВ и соответствующего изменения терапии удается достичь положительной динамики. У нескольких больных после длительного периода лечения, более шести месяцев, с последующей поддерживающей терапией, наблюдалась стойкая ремиссия ХПк.

Необходимость выделения среди других этиологических групп ХПк, возникшие вследствие многофакторного поражения перикарда, продиктована, с одной стороны, частым формированием хронических форм заболевания, с другой, — резистентностью к обычным схемам лечения. Знание описанных особенностей позволяет понять необычное, часто необъяснимое течение процесса, если не учитывать влияния различных этиологических факторов. Не менее важна детальная оценка причин возникновения и обострения Пк при назначении терапии и определении сроков лечения.

Мы считаем, что патогенез ХПк сочетанной этиологии объясняется особенностями гистологической структуры сердечной сорочки. Перикард и эпикард имеют скопления лимфоидных клеток, способных на быструю ответную реакцию при любом этиологическом воздействии [9].

Богатая васкуляризация перикардиальных листков и жировой ткани, присутствующей в перикарде и лежащей под эпикардом, создает условия для массивной сосудистой реакции в виде капиллярита [7]. Ответ капиллярной сети сердечной сорочки лежит в основе экссудации в полость перикарда. Иммунокомпетентные клетки серозной оболочки сердца реагируют на этиологическое воздействие экссудативным или пролиферативным воспалением в виде клеточной инфильтрации серозной оболочки сердца и прилежащих к ней тканей, а также продуктивного капиллярита. Лимфоидная ткань перикарда, вовлеченная однажды в воспалительный процесс, при последующих воздействиях любого другого этиологического фактора способна на быстрый неспецифический иммунный ответ в виде экссудативного или пролиферативного воспаления. В этих случаях роль первичного и повторного этиологического фактора могут играть как инфекционные, так и неинфекционные причины заболевания.

Такой нам представляется цепочка из звеньев механизма развития общевоспалительной реакции и иммунного ответа, приводящих к хроническому воспалению перикардиальных листков, выделенная на основании данных изучения морфологической картины воспаления перикарда в сопоставлении с клинической картиной. Подтверждением данного мнения служит сходство морфологической картины изменений листков перикарда при Пк различной этиоло-

гии по данным нашего исследования, подтверждаемого литературными источниками [10,11].

На наш взгляд, знание роли различных этиологических факторов и возможности их сочетаний у больных хроническим рецидивирующим перикардитом, позволит осуществлять более успешную этиологическую диагностику и адекватную лечебную тактику у больных с многофакторным поражением перикарда.

Литература

1. Европейские рекомендации по диагностике и лечению заболеваний перикарда: методические рекомендации часть 1. Доказательная кардиология 2004; 3: 19-32.
2. Европейские рекомендации по диагностике и лечению заболеваний перикарда: методические рекомендации часть 2. Доказательная кардиология 2004; 4: 19-35.
3. Elikowski W., Malek M., Ziernika K., Koscianski A., Kalawski R. Cardiac tamponade in hypothyroidism. Probability of coexisting viral pericarditis – a case report. *Kardiol. Pol.* 2005; 62: 575-578.
4. Singh N. P., Prakash A., Makhija A., Gard D., Pathania A., Agarwal S.K. Staphylococcal pericarditis in a chronic renal failure patient. *Ren. Fail.* 2003; 25: 493-498.
5. Новикова Л. Н., Ратобильский Г. В. Лучевая диагн. перикардита тул. этиологии. *SonoAce-Internat* 2003; 11: 12-20.
6. Чичкова М. А. Способ прогнозирования начала клинического течения экссудативного перикардита при крупноочаговом инфаркте миокарда на фоне активации цитомегаловирусной инфекции. Пат. 2257582 Российской Федерации, МКП7G01N 33/535. 2003105766/15; 2005.07.27.
7. Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Чичкова М. А. Прогн. дебюта клинического течения экссудативного перикардита при системных заб. *Совр. медицина* 2004; 4: 9-16.
8. Чичкова М. А. Способ прогнозирования раннего клинического течения экссудативного перикардита у больных с системными заболеваниями. Пат. 2236677 Российской Федерации, МКП7G01N 33/48, G01N33/53. 200211633/15; 2004.09.20.
9. Черешнев В. А., Юшков Б. Т., Климин В. Г., Лебедева Е. В. Иммунофизиология. Екатеринбург: УрО РАН; 2002.
10. Li Z. C., Li X.P. Etiological diagnosis of the patients with pericarditis after pericardiectomy. *Human Yi Ke Da Xue Bao* 2003; 28: 155-158.
11. Арутюнов Г. П. Перикардит. Современные проблемы диагностики и лечения. *Сердце* 2006; 5: 384-400.

Течение ревматической лихорадки и структура ревматических пороков сердца

М. О. Чекмарева¹, В. В. Кочмашева¹, Т. А. Попова², М. М. Тутунина²

¹ ГУЗ «СОКБ №1», ² МУ «ГКБ №40», г. Екатеринбург

The course of rheumatic fever and rheumatic heart defects structure

M. O. Chekmariova, V. V. Kochmashova, T. A. Popova, M. M. Tutunina

Municipal Public Health Establishment, «Regional Clinical Hospital №1»,

Municipal Public Health Establishment «Municipal Clinical Hospital №40», Yekaterinburg

Резюме

Цель. Изучить и проанализировать особенности формирования хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) по материалам ревматологического центра г. Екатеринбурга в период с 1997 по 2007 гг.: выявить черты современного течения заболевания, представить картину поражений клапанного аппарата сердца.