



DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.12.5.010>  
УДК 616.1:616.13/.14-002

Мостбауер Г.В.<sup>1</sup>, Антоненко Л.П.<sup>2</sup>, Джус М.Б.<sup>1</sup>, Лазарев П.А.<sup>1</sup>, Безродный А.Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

<sup>2</sup> Александровская клиническая больница, Киев, Украина

Mostbauer H.<sup>1</sup>, Antonenko L.<sup>2</sup>, Dzhus M.<sup>1</sup>, Lazariev P.<sup>1</sup>, Bezrodnyi A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Kyiv City Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

## Поражение сердечно-сосудистой системы при болезни Бехчета

### Cardiovascular Involvement in Behçet's Disease

#### Резюме

Болезнь Бехчета (ББ) относится к системным васкулитам, поражающим сосуды любого калибра (малого, среднего и большого) и типа (артерии, вены и капилляры). ББ характеризуется рецидивирующими язвами в полости рта и/или половых органов, сопровождающимися воспалительными поражениями кожи, глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта и/или центральной нервной системы. Патология вен и тромбозы являются отличительными признаками ББ. Тем не менее поражение сердца и артерий также является важным аспектом этого заболевания, ухудшающим прогноз пациентов. Патология сердца включает перикардит, миокардит, эндокардит с развитием недостаточности клапанов, внутрисердечный тромбоз, эндомиокардиальный фиброз, коронарит с инфарктом миокарда или без него, аневризмы сердца, коронарных артерий или синуса Вальсальвы. Лечение сердечно-сосудистой патологии при ББ в основном эмпирическое и направлено на подавление активности васкулита. Кроме того, по показаниям может проводиться хирургическое и интервенционное вмешательство. В этом обзоре мы рассматриваем вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы при ББ.

**Ключевые слова:** болезнь Бехчета, васкулит, поражение сосудов и сердца, тромбоз, коронарит, аневризмы, ишемическая болезнь сердца, лечение.

#### Abstract

Behçet's disease (BD) is vasculitis that affects the vessels of different size (small, medium, and large) and types (arteries, veins, and capillaries). BD is characterized by recurrent oral and/or genital aphthous ulcers accompanied by cutaneous, ocular, articular, gastrointestinal, and/or central nervous system inflammatory lesions. Venous pathology and thrombotic complications are the distinctive features of BD. However, cardiac involvement and arterial complications are also important aspects of the disease. Cardiac lesions include pericarditis, myocarditis, endocarditis with valvular regurgitation, endomyocardial fibrosis, intracardiac thrombosis, coronary arteritis with or without myocardial infarction, and aneurysms of the coronary arteries, myocardial aneurysm or sinus of Valsalva. The treatment of cardiovascular involvement in BD is mostly empirical, and it is aimed at suppressing the signs of vasculitis. In this review, we summarize the cardiac involvements of BD.

**Keywords:** Behçet's disease, vasculitis, cardiovascular involvement, thrombosis, coronaritis, aneurysms, ischemic heart disease, treatment.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смерти во всем мире: от ССЗ ежегодно умирает больше людей, чем от любых других причин. В 2016 г. от ССЗ умерло 17,9 млн человек, что составляет 31% всех случаев смертей в мире [1]. Одной из причин поражения сердечно-сосудистой системы (ССС), хотя и нечастой, являются системные васкулиты (СВ), в частности болезнь Бехчета (ББ). Поражение крупных сосудов является основной причиной смерти пациентов с ББ, особенно при развитии аневризм легочной артерии (ЛА), ассоциированных с кровотечением [2]. Патология сердца – одно из наиболее тяжелых проявлений ББ, связан с неблагоприятным прогнозом [3, 4] и является основной причиной заболеваемости и смертности таких пациентов [5]. При вовлечении в патологический процесс ССС смертность довольно высока и составляет примерно 20%. Следует отметить, что поражение сердца при ББ может быть бессимптомным [6] и инициальным проявлением ББ, особенно у мужчин [4], что подтверждают данные исследования, согласно которым у 40,9% пациентов первыми проявлениями ББ была патология сердца [7]. ББ имеет медико-социальное значение, так как часто развивается в продуктивном трудоспособном возрасте, а поражение глаз может приводить к потере зрения, а особые типы ББ, такие как сосудистый, желудочно-кишечный и неврологический, могут быть непосредственной причиной смерти пациентов [8]. У молодых пациентов мужского пола с ББ характерно более тяжелое течение этого заболевания и высокая смертность в сравнении с женщинами и пациентами пожилого возраста [2]. С целью снижения заболеваемости и смертности важен междисциплинарный подход для ранней диагностики поражения ССС [9], так как ББ является мультисистемным хроническим воспалительным заболеванием [10].

### **Определение**

Согласно пересмотренной номенклатуре васкулитов, которая была принята в 2012 г. на Международной согласительной конференции (Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides), к СВ без преобладающего типа вовлеченного сосудистого русла, поражающим сосуды любого калибра (мелкого, среднего и крупного) и типа (артерии, вены и капилляры), относят ББ и синдром Когана. ББ характеризуется рецидивирующими язвами полости рта и/или половых органов, сопровождающимися воспалительными поражениями кожи, глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта и/или центральной нервной системы. При ББ могут развиваться васкулиты мелких сосудов, тромбангииты, тромбозы, артерииты и аневризмы артерий [11].

### **Эпидемиология**

Отмечают значительные географические различия в распространенности этого заболевания – наиболее высокая отмечается в регионах, располагающихся вдоль древнего Шелкового пути, проходящего от Средиземноморья до Восточной Азии [8, 12]. В Турции регистрируют самую высокую распространенность ББ – 20–420 случаев на 100 000 населения [12, 13]. Однако результаты популяционных исследований показывают, что в настоящее время вследствие миграции географическая распространенность этого заболевания изменилась и ББ встречается

практически повсюду в мире, особенно в странах с большим количеством иммигрантов из стран древнего Шелкового пути [12].

ББ чаще развивается в 20–40 лет [8, 12]. Эпидемиологические исследования показали, что в Иране, Китае, Германии чаще страдают мужчины, в Японии отмечают одинаковую частоту заболеваемости, а в Корее чаще болеют женщины [12].

### **Этиопатогенез**

Этиопатогенез ББ не ясен и до конца не изучен [3], но в развитии этого заболевания играют роль инфекция (вирусная, бактериальная), генетические, иммунные факторы и факторы окружающей среды [8, 9]. ББ чаще встречается в регионах с высокой распространенностью HLA-B51, который выявляют примерно у 10% населения в целом, тогда как у пациентов с ББ – в 50–60% случаев [8, 14].

При ББ артерии подвержены периваскулярному и эндovasкулярному воспалению, приводящему к развитию стеноза, тромбоза, аневризм и кровотечениям [15]. Вовлечение венозной системы в основном рассматривается как тромбоз и/или варикоз [9].

Патофизиология предрасположенности к тромбозу пациентов с ББ до сих пор в основном не выяснена. Было предложено несколько механизмов, таких как повреждение эндотелия в результате воспаления и развитие его дисфункции, гиперкоагуляция, снижение фибринолиза, повышенный уровень протромботических факторов, отложение иммунных комплексов в стенке сосудов [16]. Кроме того, хроническое воспаление сосудистой стенки может приводить к оксидантному стрессу, повреждению эндотелиальных клеток и вызывает активацию тромбоцитов, лейкоцитов, эндотелиальных клеток посредством высвобождения провоспалительных цитокинов и хемокинов. Эти факторы вместе с повышенными уровнями гомоцистеина индуцируют экспрессию эндотелиальными клетками молекул адгезии (VCAM-1 и ICAM-1) и тканевого фактора; высвобождение цитокинов, растворимой формы лиганда CD40L, матриксной металлопротеиназы-9, V фактора свертывания крови; ингибирование фибринолиза; нарушение обмена оксида азота, активацию тромбоцитов и свободнорадикального окисления липидов. Кроме гипергомоцистеинемии, выявляют повышение уровня фибриногена и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, участвующих в развитии прокоагулянтного состояния при ББ [17].

Сосудистым событиям при ББ способствует воспаление, при этом нейтрофилы играют ключевую роль в патогенезе тромботических событий; в свою очередь, коагуляционные компоненты, такие как фибриноген, тромбин, Ха и VIa факторы, усиливают воспалительный каскад. По мнению G. Emmi et al., при тромбозе сосудов необходимо назначение иммуносупрессивных препаратов [18]. Кроме того, утолщение интимы может привести к инфаркту миокарда (ИМ), несмотря на ангиографически неизмененные коронарные артерии (КА). Считается, что такое нарушение функции микрососудов является причиной коронарных событий у этих пациентов [19].

Патогенез формирования аневризм при ББ четко не ясен. Отмечают периваскулярную инфильтрацию тканей цитокинами и медиаторами Т-лимфоцитов. Супероксидные анионные радикалы и лизосомальные

ферменты, высвобождаемые из активированных нейтрофилов, вызывают деструктивные эффекты, приводящие к лимфоцитарной инфильтрации, окклюзии vasa vasorum и трансмуральному некрозу стенки сосудов, что впоследствии вызывает разрушение стенки сосуда и ухудшение местного кровотока. Дегенерация стенки сосуда приводит к развитию истинной аневризмы, и, кроме того, могут развиваться псевдоаневризмы [20]. Считается, что матриксные металлопротеиназные белки, играющие важную роль в ремоделировании тканей и разрушении компонентов внеклеточного матрикса, принимают участие и в формировании аневризмы [21].

### Гистопатология

Гистопатологические исследования при ББ выявляют неспецифический васкулит. Наблюдают инфильтрацию стенки сосудов мононуклеарами и нейтрофилами, пролиферацию эндотелия, деструкцию эластической пластинки, фибриноидный некроз, тромбоз и фиброз [9].

### Клиническая картина

Как было сказано выше, ББ – СВ, при котором поражается кожа, слизистые оболочки, суставы, глаза, артерии, вены, нервная система, желудочно-кишечный тракт и другие органы и системы [22]. Основными проявлениями ББ являются афтозные язвы полости рта и/или половых органов, поражение глаз и кожи [10]. По данным исследования М. Kechida et al., наиболее частыми проявлениями ББ были язвы полости рта (98,6%), язвы половых органов (83,6%) и псевдофолликулит (79,3%) [23].

Поражение сосудов (артерий и вен любого калибра) является распространенным осложнением ББ [22, 24], ассоциированным с высоким уровнем заболеваемости и смертности [23–26] и ухудшающим прогноз [24]. Патологию сосудов при ББ отмечают в 2,2–52% случаев [12, 13, 23, 26–32] (табл. 1), чаще – у мужчин [14, 26].

Сердце и большие сосуды не являются первичными мишенями при ББ, но их вовлечение в патологический процесс связано с неблагоприятными прогностическими последствиями [3]. По данным работы

**Таблица 1**  
**Частота поражения сосудов при ББ**

Автор исследования	Год публикации	Количество пациентов	Частота поражения сосудов, %
K.T. Calamia et al. [13]	2009	13	23,0
Y. Fei et al. [26]	2013	796	12,8
F. Alibaz-Oner et al. [27]	2015	936	27,7
P. Davari et al. [28]	2016	26	15,0
F. Davatchi et al. [12]	2017	25459	2,2–50,0
M. Kechida et al. [23]	2018	213	30,0
H. Chen et al. [29]	2019	19	36,8
F. Davatchi et al. [30]	2019	7641	8,9
R.A. Villiger et al. [31]	2019	52	52,0
M. Abdo et al. [32]	2019	164	39,0



**Table 1**  
**The frequency of vascular lesions in Behçet Disease**

Author of research	Year of publication	Number of patients	The frequency of vascular lesions, %
K.T. Calamia et al. [13]	2009	13	23.0
Y. Fei et al. [26]	2013	796	12.8
F. Alibaz-Oner et al. [27]	2015	936	27.7
P. Davari et al. [28]	2016	26	15.0
F. Davatchi et al. [12]	2017	25459	2.2–50.0
M. Kechida et al. [23]	2018	213	30.0
H. Chen et al. [29]	2019	19	36.8
F. Davatchi et al. [30]	2019	7641	8.9
R.A. Williger et al. [31]	2019	52	52.0
M. Abdo et al. [32]	2019	164	39.0

M. Kechida et al., в 12,5% случаев ББ была диагностирована при развитии патологии сердца или сосудов. Описан широкий спектр поражения сердца и сосудов у пациентов с ББ, основные проявления которых приведены в табл. 2. Наиболее часто диагностировали тромбоз глубоких вен – у 62,5% пациентов и поверхностных вен – в 23,4% случаев [23]. Необходимо отметить, что артерии поражаются реже, нежели вены [3], и сосудистые поражения коррелируют с высокой частотой патологии сердца и низкой – поражения глаз, генитальных язв и артрита [26].

### Поражение вен

Патология вен является наиболее частой при ББ, ее диагностируют у 14–40% пациентов [24]. По данным другого исследования, поражение вен у пациентов с ББ и поражением сосудов выявляли чаще в сравнении с артериями (85,9% против 25,1%) [23], что согласуется с результатами работы Y. Fei et al. [26]. При ББ в патологический процесс могут

**Таблица 2**  
**Сердечно-сосудистые проявления у пациентов с ББ [23]**

Сердечно-сосудистые проявления	Пациенты, n (%)
Поражение сосудов	73 (34,27)
Тромбоз глубоких вен	40 (62,5)
– Верхняя конечность	8 (12,5)
– Нижняя конечность	16 (25,0)
– Обе нижние конечности	3 (4,7)
– Нижняя полая вена	8 (12,5)
– Более одной области	3 (4,7)
– Синдром Бадда – Киари	1 (1,55)
– Мезентериальные вены	1 (1,55)
Тромбоз поверхностных вен	15 (23,4)
Эмболия ЛА	9 (14,1)
Аневризма ЛА	6 (9,4)
Аневризма восходящей аорты	1 (1,6)
Поражение сердца	5 (2,4)
– Перикардит	1 (1,6)
– Миокардит	1 (1,6)
– Внутрисердечный тромбоз	2 (3,1)
– ИМ	1 (1,6)

**Table 2**  
**Cardiovascular features in Behçet Disease patients [23]**

Cardiovascular features	Patients, n (%)
Vascular involvement	73 (34.27)
Deep venous thrombosis	40 (62.5)
– Upper limb	8 (12.5)
– Lower limb	16 (25.0)
– Bilateral lower limb	3 (4.7)
– Inferior vena cava	8 (12.5)
– More than one site	3 (4.7)
– Budd Chiari syndrome	1 (1.55)
– Mesenteric vein	1 (1.55)
Superficial venous thrombosis	15 (23.4)
Pulmonary embolism	9 (14.1)
Pulmonary arterial aneurysm	6 (9.4)
Ascending aorta aneurysm	1 (1.6)
Cardiac involvement	5 (2.4)
– Pericarditis	1 (1.6)
– Myocarditis	1 (1.6)
– Intracardiac thrombosis	2 (3.1)
– Myocardial infarction	1 (1.6)

вовлекаться любые вены, начиная от поверхностных вен и заканчивая нижней поллой веной или глубокими венами нижних конечностей с развитием тромбоза и окклюзии. Редко отмечают тромбоз нижней поллой вены, мезентериальных вен, синдром Бадда – Киари [33]. Следует отметить, что синдром Бадда – Киари является неблагоприятным прогностическим фактором, увеличивающим смертность пациентов с ББ в 9 раз [24].

### Поражение артерий

Поражение артерий отмечают у 2–17% пациентов с ББ, которое включает аневризмы, окклюзию или стеноз. Аневризмы артерий встречаются чаще, чем окклюзии, и являются наиболее тяжелыми осложнениями, особенно аневризмы аорты и ЛА, которые ассоциированы с высоким риском массивного кровотечения. К основным местам поражения артерий относят аорту, ЛА, бедренную и подвздошные артерии [24]. По данным исследования D. Saadoun et al., аневризма грудного отдела аорты выявлена у 5,4% пациентов с ББ [34].

Аневризмы ЛА – одна из основных причин смертности при ББ, учитывая высокую вероятность их разрыва [35]. Тромбоэмболия ЛА встречается редко, хотя, по данным исследования, последнюю отмечали в 14,1% случаев, а аневризмы ЛА – у 9,4% пациентов [23].

### Поражение сердца

По различным данным, частота поражения сердца составляла 0,6–7,7% случаев [6, 14, 23, 24, 30]. Патологию сердца чаще диагностировали у мужчин (86,5%,  $p < 0,01$ ), средний возраст пациентов при постановке диагноза ББ составлял  $29,3 \pm 10,3$  года, и чаще выявляли поражение артерий (42,3% против 11,1%;  $p < 0,01$ ) и вен (59,6% против 35,8%;  $p < 0,01$ ) в сравнении с пациентами без поражения сердца [14].

Поражение сердца включает: перикардит, миокардит, нарушение ритма и проводимости сердца, кардиомиопатию, эндокардит с развитием недостаточности клапанов (недостаточность аортального клапана, реже – митральная недостаточность), эндомиокардиальный фиброз,

внутрисердечный тромбоз, коронарит с или без ИМ, застойную сердечную недостаточность (СН), аневризмы сердца, КА или синуса Вальсальвы, стенозы КА [3, 6, 14, 24, 36].

По результатам исследования G. Geri et al. (табл. 3), перикардит диагностировали у 38,5% пациентов, эндокардит (в основном с развитием аортальной недостаточности) – у 26,9%, внутрисердечный тромбоз – у 19,2%, ИМ – у 17,3%, эндомикардиальный фиброз – у 7,7% и аневризму сердца – у 1,9% [14]. Вместе с тем, по данным работы M. Kechida et al., у пациентов с ББ наиболее часто выявляли внутрисердечный тромбоз – у 3,1%, перикардит – у 1,6%, ИМ – у 1,6%, миокардит – у 1,6% [23].

По данным другого исследования, 84,6% пациентов с ББ и поражением ССС были мужского пола, средний возраст которых составил  $34,2 \pm 9,9$  года, а у 69,23% пациентов вовлечение сердца было первым проявлением этого заболевания. Патология сердца включала ИМ с элевацией сегмента ST (22,22%), стабильную стенокардию (5,5%), правожелудочковую СН (11,1%), выпот в полость перикарда (22,22%), внутрисердечный тромбоз (11,1%), легочную артериальную гипертензию (22,22%) и митральную недостаточность (5,5%) [37].

Вовлечение в патологический процесс КА является редким, но потенциально фатальным осложнением ББ [6, 24, 29] и может проявляться стенокардией (стабильной или нестабильной), нарушениями ритма сердца, ИМ и внезапной сердечной смертью [6, 29]. Следует отметить,

**Таблица 3**  
**Основные характеристики вовлечения сердца у 52 пациентов с ББ [14]**

Характеристика	Пациенты, n (%)
Характер вовлечения сердца	
– Перикардит	20 (38,5)
– С тампонадой сердца	1
Эндокард	14 (26,9)
– Недостаточность аортального клапана	9
– Недостаточность митрального клапана	3
– Недостаточность трикуспидального клапана	2
– Проплапс митрального клапана	1
– Недостаточность клапана ЛА	1
– Множественное поражение эндокарда	3
Внутрисердечный тромбоз	
– Правый желудочек	5
– Правое предсердие	5
ИМ	9 (17,3)
– Передняя межжелудочковая артерия	5
– Правая КА	3
– Огибающая артерия	2
Эндомикардиальный фиброз	4 (7,7)
Другие	3 (5,8)
– Аневризма огибающей артерии	1
– Аневризма желудочка	1
– Кардиомиопатия	1
Электрокардиографические данные	
– В норме	21
– Изменения	31
– Перикардит	17
– Ишемические изменения	10
Нарушение внутрижелудочковой проводимости	4

**Table 3**  
**Main Features of Cardiac Involvement in 52 Behçet Disease patients [14]**

Feature	Patients, n (%)
Type of cardiac involvement	
– Pericarditis	20 (38,5)
– With cardiac tamponade	1
Endocardium	14 (26,9)
– Aortic valve insufficiency	9
– Mitral valve insufficiency	3
– Tricuspid valve insufficiency	2
– Mitral valve prolapse	1
– Pulmonary valve insufficiency	1
– Multiple endocardial involvement	3
Intracardiac thrombosis	
– Right ventricle	5
– Right atrium	5
Myocardial infarction	9 (17,3)
– Anterior interventricular artery	5
– Right coronary artery	3
– Circumflex artery	2
Endomyocardial fibrosis	4 (7,7)
Other	3 (5,8)
– Circumflex artery aneurysm	1
– Ventricle aneurysm	1
– Myocardiopathy	1
– Electrocardiographic findings	
Normal	21
– Abnormal	31
– Pericarditis	17
– Ischemic findings	10
Intraventricular conduction failure	4

что данные о поражении КА в литературе ограничены. Частота стенокардии составляет 0,12–5,5% [30, 37, 38], ИМ – 0,17–8% [14, 23, 30, 37, 38], однако имеются сведения о более высокой частоте этих заболеваний [14, 29]. По данным исследования G. Geri et al., ИМ диагностировали у 17,3% пациентов с ББ и поражением сердца [14], развитие которого чаще отмечали при тяжелом течении ББ [6]. Средняя продолжительность от начала заболевания до поражения КА составила 2,8–4,7 года [29, 38]. С помощью мультивариантного анализа показано, что реакция патергии является независимым фактором риска (ФР) поражения КА (отношение шансов [ОШ] 3,81; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,08–13,47) [29].

Кроме коронарита, предложены дополнительные механизмы развития ишемической болезни сердца (ИБС) при ББ: субклинический атеросклероз, спонтанная диссекция КА [2]. Предполагают, что пациенты с ББ, как и пациенты с другими ревматическими заболеваниями, такими как ревматоидный артрит и системная красная волчанка, имеют тенденцию к развитию ИБС в более молодом возрасте, чем в общей популяции [39, 40]. Необходимо отметить, что не до конца изучен вопрос о том, поражение КА связано с атеросклерозом или васкулитом, так как в литературе данные об атеросклерозе у пациентов с ББ ограничены и противоречивы. Результаты исследований не подтвердили гипотезу о раннем развитии атеросклероза у пациентов с ББ, согласно которым раннее развитие атеросклероза и повышение его частоты при ББ не характерны для пациентов с ББ [41]. Вместе с тем имеются данные, свидетельствующие о субклиническом атеросклерозе у пациентов с ББ при отсутствии ФР атеросклероза [42].

При ББ аневризмы, стенозы и окклюзии КА являются наиболее частыми причинами ИБС [4, 6, 20], но иногда у пациентов с ИМ отмечают неизмененные КА [6]. Аневризмы КА чаще встречаются в сравнении с их стенозами и могут быть причиной острого коронарного синдрома [4, 6, 20], вместе с тем в некоторых случаях они могут быть бессимптомными



[4, 20]. Аневризмы КА обычно наблюдают в проксимальных отделах [14], они бывают одиночные или множественные [29]. В соответствии с результатами исследования Н. Chen et al., поражение КА с помощью инвазивной коронарной ангиографии или компьютерной томографии-ангиографии диагностировано у 4% пациентов, из которых 15,8% были асимптоматичны, а на электрокардиограмме выявляли ишемию миокарда [29]. Наиболее часто поражаются передняя межжелудочковая ветвь левой КА и правая КА, затем – огибающая ветвь левой КА и ствол левой КА. У 68,4% пациентов с поражением КА выявили стеноз КА, при этом множественные стенозы КА (47,4%) были более частыми, чем стеноз одной КА (21,1%), а окклюзию КА диагностировали в 15,8% случаях. Аневризмы КА отмечали у 47,4% пациентов, а у 15,8% из них – множественные аневризмы [29]. В литературе имеются сведения об уменьшении в размерах аневризм КА и их резольуции после иммуносупрессивной терапии [36].

По данным работы U. Vural et al., средний возраст пациентов с ББ и поражением КА составил 38,5 года, из которых 23% были женщины. Необходимо отметить, что 54% пациентов были бессимптомными. У симптомных пациентов выявлена стенокардия (31%), острый коронарный синдром (8%) и нарушения ритма сердца (8%). Патология КА включала: у 31% пациентов обструктивные изменения дистальных отделов КА, аневризмы и псевдоаневризмы – у 31%, тромбоз проксимальных сегментов КА – у 15%, хронический стеноз или окклюзия – у 31%. Ранняя смертность (15% случаев) была обусловлена ИМ, в то время как поздняя смертность (15%) – церебральным и желудочно-кишечным кровотечением [38].

В исследовании, сравнивающем частоту ИБС у пациентов с ББ и в общей популяции, показатели были выше при ББ (10,9% против 7,52%,  $p=0,001$ ). При проведении мультивариантного анализа выявлена связь ББ и ИБС (ОШ 1,485; 95% ДИ 1,106–1,982) [20]. По данным работы H.S. Ahn et al., риск ИМ (ОШ 1,72; 95% ДИ 1,01–2,73) и инсульта (ОШ 1,65; 95% ДИ 1,09–2,50) был значительно выше у пациентов с ББ, чем в контрольной группе. Пациенты с ББ также имели более высокий риск смерти от всех причин (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,40–2,37) по сравнению с контрольной группой [43]. Тем не менее данные о связи ББ и ИБС являются недостаточными [40].

По результатам исследования G. Geri et al., эндомикардиальный фиброз отмечали у 7,7% пациентов с ББ, который в 3,85% случаев сочетался с внутривентрикулярным тромбозом [14].

У 26,9% пациентов с ББ и поражением сердца диагностировали патологию клапанов сердца. Чаще поражен аортальный клапан – в 17,3% случаев, реже митральный клапан – в 5,8% и трикуспидальный клапан – в 3,9% [14], что подтверждают данные исследования, согласно которым аортальную недостаточность диагностировали у 15,8% пациентов, недостаточность митрального клапана – в 7,9% случаев [9].

При ББ формирование аневризм межпредсердной перегородки наблюдают редко [14], однако по данным исследования T. Aksu et al., у пациентов с ББ в 44% случаев отмечали аневризмы межпредсердной перегородки в сравнении с группой контроля (4%,  $p=0,007$ ) [44]. Кроме того, при ББ могут развиваться аневризмы синуса Вальсальвы, которые

которые встречаются в активной фазе ББ и чаще диагностируются после их разрыва [6].

В литературе имеются сообщения о формировании внутрисердечного тромба, который может предшествовать другим проявлениям ББ [3, 6, 14] и является одним из серьезных проявлений поражения сердца при ББ [3, 36]. По данным исследований, внутрисердечный тромбоз выявляют у 1,54–19,2% пациентов с ББ [14, 36, 44], который чаще локализуется в правом желудочке и правом предсердии [3, 6, 7, 10, 36], реже – в левом желудочке (ЛЖ) или в обоих желудочках [7]. Согласно результатам работы, средний возраст пациентов с внутрисердечным тромбозом составлял 29,1 года, преобладали мужчины с соотношением 20:2. Внутрисердечный тромбоз обнаружен в правых отделах сердца в 77% случаев, в левых отделах сердца – у 9% пациентов и в правых и левых отделах сердца – в 13,6% случаях [7]. Следует отметить, что выявлена ассоциация между внутрисердечным тромбозом и тромбозом полых вен, ЛА [6, 10, 14, 36], аневризмой ЛА [6, 36], что подтверждают данные работы Н. Emmungil et al., в соответствии с которыми у 72% пациентов с внутрисердечным тромбозом диагностировали васкулит ЛА. Кроме того, у 45% пациентов выявляли поражение венозной системы, включая глубокие вены, нижнюю полую и печеночную вены [7]. G. Geri et al. у 60% пациентов с внутрисердечным тромбозом отмечали тромбоэмболию ЛА [14]. Имеются сведения, что резольюция внутрисердечного тромба возможна после иммуносупрессивного лечения (преднизолон, азатиоприн) [10, 36] и антикоагулянтной терапии [36, 44]. Из-за высокой специфичности формирования тромба в правых отделах сердца при ББ, при их выявлении следует исключить диагноз ББ [6].

При ББ может развиваться ишемическая, неишемическая или воспалительная кардиомиопатия и проявляться систолической и/или диастолической дисфункцией ЛЖ [45]. Нарушение функции правого и ЛЖ выявлено у пациентов с ББ с помощью тканевой доплерэхокардиографии, в том числе и у асимптоматичных пациентов [44].

У пациентов с ББ могут развиваться нарушения ритма [29, 38], в том числе желудочковая тахикардия [46], и проводимости сердца [5, 14], возможно, вследствие вовлечения в воспалительный процесс проводящей системы сердца [5].

### **Лечение**

Целью лечения является быстрое подавление воспаления и профилактика рецидивов для предотвращения необратимого повреждения органов. Междисциплинарный подход с включением врачей внутренней медицины, ревматологов, дерматологов, офтальмологов, неврологов, сосудистых хирургов и других специалистов необходим для оптимального ведения таких пациентов. Лечение должно быть индивидуализированным в зависимости от возраста, пола, типа, степени поражения органов и предпочтения пациентов. Европейская антиревматическая лига (EULAR) рекомендует использовать глюкокортикоиды (ГК) при поражении глаз, артерий, рефрактерных/тяжелых поражений желудочно-кишечного тракта, нервной системы и при тромбозе глубоких вен. Кроме того, по показаниям используют азатиоприн, циклоспорин А, микофенолат мофетил, циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн,

интерферон-альфа, моноклональные антитела к фактору некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), а также биологические препараты [22].

При наличии аневризм ЛА рекомендуются высокие дозы ГК и циклофосфамид, а в рефрактерных случаях может быть рассмотрено назначение моноклональных антител к ФНО- $\alpha$ . Пациентам с аневризмой аорты или периферических артерий показана терапия ГК и циклофосфамидом перед вмешательством, но при наличии симптомов не следует откладывать оперативное вмешательство или стентирование. Для лечения острого тромбоза глубоких вен при ББ рекомендовано назначение ГК и иммунодепрессантов, таких как азатиоприн, циклофосфамид или циклоспорин А. При рефрактерном венозном тромбозе можно рассматривать назначение моноклональных антител к ФНО- $\alpha$ . Антикоагулянты могут быть использованы при низком риске кровотечения и исключении аневризмы ЛА [22].

При патологии сердца рекомендовано применение ГК, других иммуносупрессивных препаратов (циклофосфамид) и колхицина [14, 23]. Такие схемы лечения с включением пероральных антикоагулянтов, иммуносупрессивных препаратов и колхицина ассоциированы с полной ремиссией заболевания [14]. Назначение иммуносупрессивных препаратов показано и при выявлении внутрисердечного тромбоза, учитывая, что сосудистое воспаление играет главную роль в образовании тромба [23], так как имеются данные, что комбинированная иммуносупрессивная терапия ГК циклофосфамидом или азатиоприном является эффективной при внутрисердечном тромбозе [10, 14, 36], так как уменьшает размеры тромба, выраженность аортальной недостаточности и СН [36]. По мнению G. Geri et al., внутрисердечные тромбы необходимо лечить комбинацией антикоагулянтов и иммуносупрессивных препаратов [14]. По данным исследования H. Chen et al., пациенты с ББ и поражением сердца, в том числе и КА, получали ГК и иммуносупрессивные препараты и индивидуализированное лечение патологии ССС. В течение среднего периода наблюдения (15 месяцев) 78,9% пациентов достигли клинической ремиссии [29].

### **Хирургическое и интервенционное лечение**

По показаниям при патологии ССС может проводиться хирургическое и интервенционное вмешательство [4, 47, 48]. Менее инвазивные методы лечения являются первым выбором при поражении ССС у пациентов с ББ [2]. Принимая во внимание, что при ББ наблюдают высокий риск развития псевдоаневризм, рецидивов аневризм, тромботических окклюзий и других послеоперационных осложнений, при возможности иммуносупрессивная терапия при наличии воспаления должна проводиться перед и после операции [8, 48], в связи с чем хирургическое лечение не следует применять в активной фазе заболевания [26]. Однако разрыв или угроза разрыва аневризмы является показанием для неотложного оперативного вмешательства [48]. В литературе имеются данные о хороших результатах хирургического вмешательства при проведении предоперационной и/или послеоперационной терапии ГК и другими иммуносупрессивными препаратами [4, 47, 48], которая должна проводиться не только при хирургическом вмешательстве, но и при эндоваскулярном лечении [47].

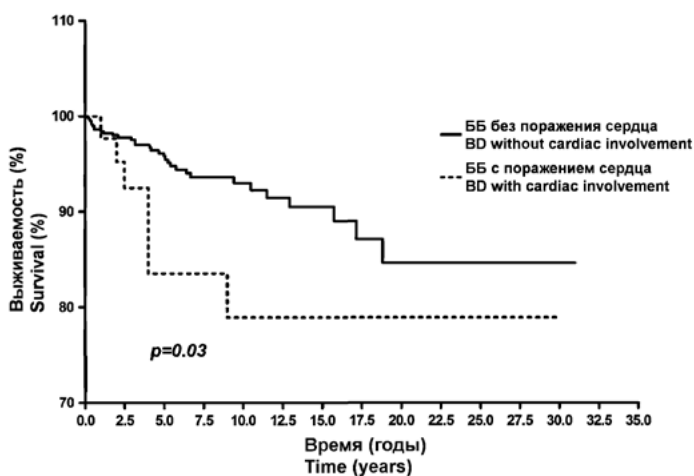
По данным исследования O. Balcioglu et al., имплантация стента в сочетании с иммуносупрессивной терапией является безопасной и эффективной процедурой при лечении поражения аорты. В течение среднего периода наблюдения, который составлял  $40 \pm 16$  месяцев, рецидива аневризмы не наблюдали, вместе с тем исследователи отмечают, что необходимы дальнейшие исследования по изучению этого вопроса [48]. H. Chen et al. 15,8% пациентам провели перкутанную коронарную реваскуляризацию [29], а, по данным другого исследования, 44,4% пациентам с ИМ проведено перкутанное коронарное вмешательство (без стентирования), при этом признаков рестеноза или образования аневризмы не наблюдали [14].

### Прогноз

Ежегодная смертность при ББ составляет 2–4% [3]. Поражение глаз, сосудов, нервной системы и желудочно-кишечного тракта ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [22]. При поражении артерий смертность составляла 13,5%, особенно при вовлечении в патологический процесс ЛА и грудной аорты [34]. Кровотечение из аневризмы ЛА, разрыв аневризмы и поражение сердца являются наиболее частыми причинами смерти пациентов с ББ [49].

Прогноз при поражении сердца пациентов с ББ неблагоприятный и улучшается при пероральной антикоагуляции, иммуносупрессивной терапии и назначении колхицина. Пятилетняя выживаемость (см. рисунок) составила 83,6% и 95,8% ( $p=0,03$ ) у пациентов с ББ с и без вовлечения в патологический процесс сердца соответственно [14].

По данным исследования M. Kechida et al., к прогностическим факторам, ассоциированным с поражением ССС, относят мужской пол, узловатую эритему и поражение нервной системы [23].



### Выживаемость 807 пациентов с ББ в зависимости от наличия или отсутствия поражения сердца [14]

Survival curves of 807 Behçet disease patients depending on the presence or absence of cardiac involvement [14]

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ББ является заболеванием с мультиорганным поражением, поэтому мультидисциплинарный подход важен для своевременной диагностики и лечения пациентов. Наиболее распространенными признаками ББ являются рецидивирующие язвы полости рта и/или половых органов, но они не всегда могут быть инициальным симптомом заболевания. При ББ в патологический процесс вовлекаются сосуды различного калибра, в том числе вены и артерии, а наиболее распространенными осложнениями являются тромбозы глубоких вен. К основным проявлениям поражения сердца относят: перикардит, миокардит, эндокардит, недостаточность аортального клапана, внутрисердечный тромбоз, поражение КА (тромбоз, аневризмы, разрывы). Ведение пациентов с ББ и поражением сердца до сих пор не стандартизировано и лечение все еще основано на низком уровне доказательств. Патология сердца ухудшает прогноз пациентов с ББ, но ранняя иммуносупрессивная терапия улучшает прогноз таких пациентов.

### Участие авторов

Концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Мостбауер Г.В.; концепция и дизайн исследования – Антоненко Л.П.; концепция и дизайн исследования – Джус М.Б.; сбор материала, обработка, редактирование – Лазарев П.А.; сбор материала, редактирование – Безродный А.Б.

### Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva, World Health Organization; 2017. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
2. Demirtürk O.S., Tünel H.A., Alemdaroğlu U. Chapter 9: Vascular Manifestations of Behçet's Disease / Behçet's Disease Edited by Gönül M., Kartal SP – 2017 – IntechOpen <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.68765>
3. Demirelli S., Degirmenci H., İnci S. et al. (2015) Cardiac manifestations in Behçet's disease. *Intractable Rare Dis Res*, vol. 4(2), pp. 70–75. doi:10.5582/irdr.2015.01007
4. Veilleux S.P., O'Connor K., Couture C. et al. (2015) What the Cardiologist Should Know About Cardiac Involvement in Behçet Disease. *Can J Cardiol*, vol. 31(12), pp. 1485–8. doi:10.1016/j.cjca.2015.04.030
5. Butt S.U.R., McNeil J. (2016) Complete heart block in a Caucasian woman with Behçet's disease: a case report. *J Med Case Rep*, vol. 10, pp. 102. doi:10.1186/s13256-016-0890-y
6. Owlia M.B., Mehrpoor G. (2012) Behçet's disease: new concepts in cardiovascular involvements and future direction for treatment. *ISRN Pharmacol*, vol. 2012, Article ID 760484, 13 pages. doi:10.5402/2012/760484
7. Emmungil H., Yaşar Bilge N.Ş., Küçükşahin O. et al. (2014) A rare but serious manifestation of Behçet's disease: intracardiac thrombus in 22 patients. *Clin Exp Rheumatol*, vol. 32 (4 Suppl 84), pp. S87–92.
8. Ishibashi H. (2018) What Is Vascular Behçet's Disease? *Ann Vasc Dis*, vol. 11, no 1, pp. 52–56. doi:10.3400/avd.ra.18-00002
9. Ulusan Z., Karadag A.S., Tasar M. et al. (2014) Behçet's disease and cardiovascular involvement: our experience of asymptomatic Behçet's patients. *Cardiovasc J Afr*, vol. 25(2), pp. 63–6. doi:10.5830/CVJA-2014-003
10. Adam M.A.A., Hassan A.A.A., Kaabia N. et al. (2017) Behçet's Disease Presenting with a Large Right Atrial Thrombus. *Journal of Autoimmune Disorders*, vol. 3, no 1, pp. 29. doi:10.21767/2471-8513.100029
11. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. (2013) 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*, vol. 65(1), pp. 1–11. doi:10.1002/art.37715
12. Davatchi F., Chams-Davatchi C., Shams H. et al. (2017) Behçet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol*, vol. 13(1), pp. 57–65. doi:10.1080/1744666x.2016.1205486
13. Calamia K.T., Wilson F.C., Icen M. et al. (2009) Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study. *Arthritis Rheumat*, vol. 61, pp. 600–4. doi:10.1002/art.24423
14. Geri G., Wechsler B., Thi Huong du L. et al. (2012) Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease. A series of 52 patients and review of the literature. *Medicine*, vol. 91, pp. 25–34. doi:10.1097/MD.0b013e3182428f49
15. Calamia K.T., Schirmer M., Melikoglu M. (2011) Major vessel involvement in Behçet's disease: an update. *Curr Opin Rheumatol*, vol. 23(1), pp. 24–31. doi:10.1097/BOR.0b013e3283410088