

Г.В. Мостбауер, М.Б. Джус, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Патологія серцево-судинної системи при АНЦА-асоційованих системних васкулітах

**Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються однією з основних причин захворюваності й смертності дорослого населення. Так, упродовж 2013 року в Європі зареєстровано понад 4 млн смертей від ССЗ, що становило 45% від усіх смертей. Однією з причин розвитку патології серцево-судинної системи (ССС), хоча й рідкісною, є системні васкуліти (СВ). Первинні СВ є гетерогенною групою захворювань, клінічні прояви яких упродовж тривалого часу часто неспецифічні, що ускладнює їх діагностику. Крім того, можливі випадки, коли перебіг СВ відбувається під «маскою» інших захворювань. Тому своєчасна діагностика й лікування СВ є важливими завданнями для лікарів.**

Одними з найпоширеніших СВ є ті, що асоціюються з наявністю антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (АНЦА) та належать до АНЦА-асоційованих СВ (АНЦА-СВ): гранулематоз із поліангіттом (ГПА), еозинофільний ГПА (ЕГПА), мікроскопічний поліангіт (МПА). АНЦА-СВ – потенційно небезпечні для життя аутоімунні захворювання, для яких характерні мультисистемні розлади внаслідок некротизуючого васкуліту судин малого й середнього калібру. Визначення АНЦА-СВ консенсусу Chapel Hill (2012) розглянуто в таблиці 1.

Таблиця 1. Визначення АНЦА-СВ консенсусу Chapel Hill (2012)	
АНЦА-СВ	Визначення
АНЦА-СВ	Некротизуючі васкуліти з невеликою кількістю чи відсутністю імунних депозитів, при яких у патологічний процес переважно залучаються судини дрібного калібру (капіляри, венули, артеріоли й артерії дрібного калібру), асоційовані з антитілами зі специфічністю до мієлопероксидази (МПО) чи протеїнази-3 (ПР-3). Хоча не в усіх пацієнтів виявляють АНЦА
ГПА	Некротизуюче гранулематозне запалення респіраторного тракту (верхніх і нижніх дихальних шляхів) і некротизуючий васкуліт, що уражає судини дрібного й середнього калібру (капіляри, венули, артеріоли, артерії, вени). Часто розвивається некротизуючий гломерулонефрит
ЕГПА	Еозинофільне, некротизуюче гранулематозне запалення респіраторного тракту й некротизуючий васкуліт судин дрібного та середнього калібру, які часто поєднуються з астмою та еозинофілією. АНЦА частіше визначають у разі розвитку гломерулонефриту
МПА	Некротизуючий васкуліт із мінімальною кількістю чи відсутністю імунних депозитів, при якому уражаються головним чином дрібні судини (капіляри, венули чи артеріоли), рідко – артерії малого й середнього калібру, в клінічній картині домінують гломерулонефрит і легеневі капілярити. Гранулематозне запалення відсутнє

АНЦА-СВ є системними захворюваннями, що потенційно можуть уражати будь-які органи та характеризуються ураженням переважно судин дрібного калібру різних органів, включаючи легені, нирки, шкіру, периферичну нервову систему. Некротизуючий васкуліт із відсутністю (чи незначною кількістю) імунних депозитів при імунолюмінесцентній мікроскопії – спільна морфологічна ознака всіх нозологічних форм АНЦА-СВ. Також для всіх АНЦА-СВ типовими є морфологічні зміни в нирках у вигляді фокального й сегментарного малоімунного некротизуючого гломерулонефриту з «півмісяччями», однак частота ураження нирок при цих СВ неоднакова: при МПА – 90%, при ЕГПА – 22-45%. Окрім того, АНЦА-СВ розрізняються за клінічними проявами та даними гістологічного дослідження. Так, для ГПА притаманне гранулематозне ураження респіраторного тракту, тоді як еозинофілія, бронхіальна астма, збільшення кількості еозинофілів у тканинах специфічні для ЕГПА. Гранулематозне запалення характерне для ГПА й ЕГПА, але не для МПА. Крім того, в разі запалення нейтрофіли переважають при ГПА, еозинофіли – при ЕГПА.

## Епідеміологія

Щорічна захворюваність на ГПА, МПА й ЕГПА становить 2,1-14,4; 2,4-10,1 та 0,5-3,7 відповідно на 1 млн населення в Європі, а поширеність АНЦА-СВ становить 46-184 випадки на 1 млн осіб. Окрім того, європейські дослідження показали значні географічні відмінності: з вищою частотою захворюваності для ГПА на півночі, а МПА – на півдні. За даними багатоцентрового проспективного дослідження (Європейське товариство

з вивчення васкулітів – European Vasculitis Study Group, EUVAS) за участю 535 пацієнтів, АНЦА-СВ (ГПА та МПА) асоціюються з розвитком небезпечних для життя ускладнень, таких як ниркова недостатність і легенева кровотеча. Упродовж 5 років спостереження смертність становила 25%, що у 2,6 раза вище за рівень загальної смертності в популяції. Основними причинами смерті протягом першого року були інфекції (48%) та активний васкуліт (19%), після першого року – ССЗ (26%), новоутворення (22%) й інфекції (20%).

## Етіологія та патогенез

Етіологія АНЦА-СВ невідома. До основних тригерів розвитку АНЦА-СВ належать: генетична схильність, інфекційні збудники (віруси, бактерії, гриби, паразити), екологічні чинники, алергени, медикаменти.

Патогенез АНЦА-СВ є мультифакторіальним і до кінця не з'ясований. АНЦА-СВ є аутоімунними захворюваннями, в основі яких лежать порушення клітинного й гуморального імунітету. АНЦА зі специфічністю до ПР-3 або МПО є характерними для АНЦА-СВ і відіграють провідну роль у розвитку цих захворювань. Для ЕГПА та МПА характерна продукція АНЦА зі специфічністю до МПО, тоді як для ГПА – зі специфічністю до ПР-3. АНЦА зумовлюють активацію нейтрофілів, які відіграють роль у пошкодженні ендотелію, тканин і розвитку запалення з вивільненням прозапальних медіаторів, протеолітичних ферментів і активних форм кисню та ініціацією агрегації тромбоцитів і тромбоутворення. Особливістю патогенезу ЕГПА є аутоімунний процес із залученням еозинофілів.

## АНЦА-СВ і серцево-судинні захворювання

Пацієнти з АНЦА-СВ мають підвищений ризик розвитку уражень ССС, частота яких відображена в таблиці 2. Так, у ході дослідження, проведеного M.D. Morgan і співавт., було показано, що пацієнти з АНЦА-СВ мають більш ніж удвічі підвищений ризик серцево-судинних подій порівняно з групою контролю (відношення шансів, ВШ 2,23; 95% довірчий інтервал, ДІ 1,1-4,4; p=0,017), а хворі, що перебувають на гемодіалізі, та з анамнезом тютюнопаління мають додатковий підвищений ризик. За даними дослідження RHEU-M(A)R за участю 297 пацієнтів, поширеність ураження ССС була такою: у 54% хворих з АНЦА-СВ й у 22% хворих без АНЦА-СВ, у 14% пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини, у 21% пацієнтів із запальними захворюваннями суглобів (ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит) і в 24% хворих на саркоїдоз. Як видно з цих даних, найбільшу поширеність патології ССС спостерігали в пацієнтів з АНЦА-СВ, а найменшу – у хворих на системні захворювання сполучної тканини.

Згідно з результатами дослідження M.R. Hazebroek і співавт. ураження ССС за даними електрокардіографії (ЕКГ) та ехокардіографії (ЕхоКГ) виявлено в 62% пацієнтів з ЕГПА та в 46% пацієнтів із ГПА в період стійкої ремісії порівняно з 20% у контрольній групі (p<0,001 та p<0,014 відповідно), а за результатами магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця – у 66% хворих на ЕГПА та в 61% хворих на ГПА. Крім того, виявлено збільшення загальної й серцево-судинної смертності в пацієнтів з ураженням ССС, що свідчить про високу частоту ураження серця у хворих на ЕГПА та ГПА навіть зі стійкою ремісією, а патологія ССС асоціювалася

Таблиця 2. Частота розвитку уражень ССС при АНЦА-СВ	
АНЦА-СВ	Частота, %
ГПА	6-44
МПА	10-20
ЕГПА	16-92



Г.В. Мостбауер



М.Б. Джус

зі значним підвищенням смертності порівняно з пацієнтами без такої. Слід зазначити, що за відсутності симптомів і змін на ЕКГ у ході подальшого обстеження діагностували ураження серця. До того ж залучення ССС у патологічний процес при ГПА є предиктором серцево-судинної смертності, й тому стратифікацію ризику за допомогою методів обстеження з візуалізацією серця рекомендовано проводити в усіх пацієнтів з АНЦА-СВ, незалежно від наявності симптомів або змін на ЕКГ.

Стандартизовані за віком річні показники смертності пацієнтів із ГПА та МПА внаслідок серцево-судинної патології становили 699 випадків на 100 тис. населення, що більше за очікувані в популяції. Ці дані підтверджують те, що пацієнти з ГПА та МПА мають значно підвищений ризик захворюваності та серцево-судинної смертності. За даними 5-річного дослідження EUVAS, у 13,8% пацієнтів із ГПА та МПА спостерігали серцево-судинні події (11,7 та 16,1% відповідно). З 535 пацієнтів із ГПА та МПА 6% померли внаслідок розвитку серцево-судинної патології, 4,7% перенесли нефатальний інсульт, а 7,9% – нефатальний інфаркт міокарда (ІМ), аортокоронарне шунтування чи перкутанну коронарну ангіопластику. Незалежними детермінантами серцево-судинних ускладнень були: старший вік (ВШ 1,45; 95% ДІ 1,11-1,90), діастолічна гіпертензія (ВШ 1,97; 95% ДІ 0,98-3,95), наявність АНЦА зі специфічністю до ПР-3 (ВШ 0,39; 95% ДІ 0,20-0,74).

Різні потенційно небезпечні для життя серцево-судинні прояви описано в пацієнтів з АНЦА-СВ. Однак дані щодо МПА дуже обмежені, оскільки більшість спостережень проведено за участю пацієнтів із МПА, котрі були раніше класифіковані як хворі на вузликаний поліартеріїт. При АНЦА-СВ у патологічний процес можуть залучатися перикард, міокард, ендокард, коронарні артерії, провідна система серця.

Існує багато потенційних причин, що підвищують серцево-судинний ризик у пацієнтів з АНЦА-СВ: ендотеліальна дисфункція, яка є визнаним фактором ризику (ФР) ССЗ і притаманна АНЦА-СВ, порушення функції нирок тощо. Крім того, запалення, характерне для первинного СВ, сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу. Варто зазначити, що глюкокортикоїди (ГК), які є складовою частиною лікування СВ, збільшують ризик розвитку ССЗ за рахунок підвищення ризику розвитку цукрового діабету, дисліпидемії, артеріальної гіпертензії, але можуть відігравати й протекторну роль при СВ за рахунок зменшення системного запалення та внаслідок цього впливати на ендотеліальну дисфункцію.

Дані щодо розвитку атеросклерозу при АНЦА-СВ дещо обмежені й суперечливі. Так, за результатами дослідження S. Mavrogeni і співавт., у пацієнтів із системними некротизуючими васкулітами, у яких виявлено безсимптомну патологію ССЗ, були відсутні ФР і клінічні прояви атеросклерозу за даними неінвазивного дослідження. Однак відомо, що при СВ спостерігають підвищену захворюваність і смертність унаслідок ССЗ через прискорений розвиток атеросклерозу. При АНЦА-СВ спостерігають 2-4-кратне підвищення відносного ризику ішемічної хвороби серця порівняно з контролем. Окрім того, аналогічний відносний ризик виявлено й для інсульту. Прискорений розвиток атеросклерозу є результатом системного запалення та імунних порушень – незалежних серцево-судинних ФР.

Доведено, що пацієнти з АНЦА-СВ мають підвищений ризик розвитку венозних тромбоемболій (ВТЕ), особливо в активній фазі захворювання, що не може бути пояснено їхніми класичними ФР. Цей підвищений ризик, імовірно, пов'язаний зі змінами ендотелію та гіперкоагуляцією, індукованою АНЦА-СВ, та їх терапією. За даними дослідження

Продовження на стор. 72.

Г.В. Мостбауер, М.Б. Джус, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Патологія серцево-судинної системи при АНЦА-асоційованих системних васкулітах

Продовження. Початок на стор. 71.

P.M. Stassen і співавт., у 12% пацієнтів з АНЦА-СВ було діагностовано ВТЕ. У цілому захворюваність на ВТЕ становила 1,8 на 100 людино-років зі збільшенням до 6,7 на 100 людино-років у активній фазі захворювання. ВТЕ значно рідше діагностували в пацієнтів із ГПА, ніж із МПА.

Ураження судин великого калібру не характерне для АНЦА-СВ, однак у літературі є поодинокі дані про залучення в патологічний процес аорти. Патологія артерій великого калібру при АНЦА-СВ може бути у вигляді стенозуючого артеріїту, аневризми, дисекції та розриву аорти, які часто є фатальними. Так, описано випадок аортиту й дисекції аорти в пацієнта з МПА. За результатами дослідження J.A. Chirinos і співавт., цю патологію частіше виявляють у пацієнтів із ГПА та МПА.

Легенева гіпертензія є рідкісним явищем при АНЦА-СВ.

Стратифікацію ризику проводять за допомогою п'ятифакторної шкали (the five-factor score, FFS). Наявність симптомів ураження серця визнано несприятливим прогностичним фактором, який може свідчити про вищий ризик 5-річної смертності в пацієнтів із системними некротизуючими васкулітами. У роботі R. Surpiah і співавт. запропоновано модель для кількісної оцінки ризику серцево-судинних подій залежно від віку, наявності діастолічної гіпертензії та ПР-3.

## Гранулематоз із поліангітмом

ГПА, відомий як гранулематоз Вегенера, є однією з найпоширеніших форм СВ, при якому в патологічний процес може залучатися будь-який орган. Типовими для ГПА є ураження верхніх, нижніх дихальних шляхів і нирок.

Ураження серця спостерігають у 6-44% випадків ГПА, однак є дані й про більшу частоту. Розвиваються серцево-судинні ураження внаслідок некротизуючого васкуліту й гранулематозного запалення. Під час проведення мультимодального скринінгу в 61% пацієнтів із ГПА було виявлено патологію ССС. Варто зазначити, що для ГПА характерний субклінічний перебіг ураження ССС.

У двох європейських когортних дослідженнях ураження ССС у хворих на ГПА було незалежним ФР розвитку рецидиву захворювання й резистентності до лікування. Проте в дослідженні, проведеному в Північній Америці, залучення в патологічний процес серця не було асоційовано з вищою смертністю чи розвитком рецидиву. Слід відзначити, що частота розвитку уражень серця була нижчою в цій когорті, ніж у європейській, і становила до 33,3% випадків. Водночас дослідження, проведені в Європі, діагностували в 46% пацієнтів залучення ССС у патологічний процес зі збільшенням загальної та серцево-судинної смертності. Так, смертність пацієнтів із ГПА й ураженням ССС становила 15-45%.

У ході дослідження, проведеного G. Sossio і співавт., було показано клінічне значення й потенційно фатальні наслідки різноманітних уражень серця. Перикардит, коронарит, міокардит, дилатаційна кардіоміопатія, неінфекційний ендокардит із розвитком вад серця, серцева недостатність (СН) є частими проявами патології серця при ГПА. Крім того, опубліковано численні повідомлення про розвиток при ГПА порушень ритму та провідності серця.

Перикардит є частим проявом ураження серця при ГПА, виявляється в 50% випадків ураження ССС і зазвичай має безсимптомний перебіг. Перикардит може бути фібринозним або ексудативним, навіть із розвитком тампонади серця. Перикардальний випіт виявляють у пацієнтів із ГПА як за відсутності тяжкої дисфункції нирок, так і за наявності уремії. У літературі трапляються поодинокі повідомлення про розвиток конструктивного перикардиту, що потребував перикардектомії.

Безсимптомний у більшості пацієнтів коронарит за даними аутопсії описано приблизно в 50% випадків ураження ССС. Однак за даними дослідження, проведеного S.D. Rapu і співавт., ураження коронарних артерій є рідкісним і характеризується тромбозом/емболією коронарних артерій. Пацієнти з ГПА, за даними реєстру Датської національної лікарні, упродовж 5 років після встановлення діагнозу ГПА мали вищу частоту розвитку ІМ порівняно з популяцією. Ішемія міокарда розвивається внаслідок некротизуючого васкуліту, тромбозу, емболії коронарних артерій, однак стенокардія та ІМ не є частими. Для ІМ при ГПА характерною є відсутність типового заградного болю.

За даними дослідження Р. Когантзоролос і співавт., у пацієнтів із ГПА виявлено вогнища гранулематозного запалення в епікарді, міокарді, периваскулярне запалення й некротизуючий артеріоліт. Ендокард і клапани також були залучені в патологічний процес у деяких випадках із розвитком

запалення, фібриноїдного некрозу й утворенням гранульом на мітральному та рідше трикуспідальному клапанах.

Частота виявлення ураження міокарда залежить від методів, які застосовують для діагностики патології ССС. Так, за результатами дослідження T. Miszalski-Jamka і співавт., у 54,5% пацієнтів із ГПА, що не досягли ремісії, незважаючи на 6 міс імносупресивної терапії, та в яких при проведенні коронарографії (КГ) були відсутні істотні стенози коронарних артерій, виявлено міокардит за даними МРТ серця із застосуванням гадолінію. А. Weidhase і співавт. описали дифузний гранулематозний і некротизуючий гігантоклітинний міокардит за даними аутопсії. Слід відзначити розвиток міокардиту, атріоventрикулярної блокади в пацієнта з ГПА з підтвердженням діагнозу за допомогою контрастної МРТ і позитивним ефектом лікування ритуксимабом. Описано випадок міокардиту й небактеріального тромбоемболічного міокардиту в пацієнта з ГПА, у якого за даними трансторакальної та трансезофагеальної ЕхоКГ було виявлено систолічну дисфункцію лівого шлуночка (ЛШ) та «вегетацию» на стулках мітрального клапана. Потрібно зауважити, що посіви крові були негативними.

Ураження ендокарда з розвитком клапанних вад серця трапляється частіше при ГПА порівняно з іншими АНЦА-СВ. Так, найчастіше при ГПА розвивається недостатність клапанів аорти (в 60% випадків), рідше – мітральна недостатність (35%), поєднані вади серця (30%), комбіновані мітральні вади серця та описано поодинокі випадки аортального стенозу (5%). Декілька механізмів відповідальні за розвиток клапанних вад серця: формування унікальних «утворень» на стулках клапанів, що можуть імітувати вегетации, характерні для інфекційного ендокардиту, потовщення стулок, перфорація стулок, залучення в патологічний процес папілярних м'язів. У 50% випадків ураження клапанів діагностовано при первинному зверненні до лікаря й встановленні діагнозу СВ. Хірургічної корекції вади серця потребували більшість хворих. Результати гістологічного дослідження показали запалення і/або фіброз, гранульоми, які містять гігантські багатоядерні клітини, і/або мікроабсцеси. Описано випадок формування «запальних мас» на папілярних м'язах у 19-річної дівчини. Також у цієї пацієнтки спостерігали стійку шлуночкову тахікардію.

При ГПА можуть розвиватися порушення ритму й провідності серця. Частіше виявляють суправентрикулярні тахіаритмії, атріоventрикулярні блокади, блокади ніжок пучка Гіса. S.I. Ohkawa і співавт. описали випадок ГПА з розвитком ендокардиту, міокардиту, перикардиту, блокади правої ніжки пучка Гіса, блокади передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса та рецидивуючої шлуночкової тахікардії. У ході аутопсії було виявлено некротизуючий васкуліт і гранулематозне запалення із залученням у патологічний процес провідної системи серця.

Описано випадок розвитку дилатаційної кардіоміопатії в молодого пацієнта з ГПА з розвитком ознак СН. За даними ЕхоКГ було виявлено кардіомегалію, дифузне зниження скоротливої здатності ЛШ із фракцією викиду ЛШ 21%. При проведенні КГ змін коронарних артерій не виявлено.

У літературі є дані про розвиток тромбоемболічних ускладнень при ГПА. Дані багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження (The Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study) показали, що при ГПА спостерігають підвищений ризик розвитку ВТЕ порівняно з популяцією та хворими на системний червоний вовчак і ревматоїдний артрит. Частота розвитку ВТЕ становила 7,0 на 100 людино-років (95% ДІ 4,0-11,4).

Окрім того, при ГПА можливе ураження судин середнього та великого калібру з розвитком стенозуючого васкуліту, аневризми, дисекції й розриву аорти.

Артеріальна гіпертензія в цілому не характерна для ГПА й виявляється рідко.

Ураження серця часто розвивається в пацієнтів із тяжкою формою ГПА, і ретельний моніторинг ССС має вирішальне значення для діагностики патології серця. Стратифікацію ризику за допомогою візуалізації серця рекомендовано проводити всім хворим на ГПА, незалежно від наявності симптомів або змін на ЕКГ.

## Мікроскопічний поліангітм

При МПА в патологічний процес залучаються судини дрібного калібру (капіляри, венули, артеріоли), проте можуть уражатися й судини середнього калібру.

Поширеність МПА менша, ніж ГПА, і хворіють частіше чоловіки старше 50 років. Типовим є залучення в патологічний процес нирок і легень, однак при МПА можуть уражатися

нервова система, шкіра, опорно-руховий апарат, очі, шлунково-кишковий тракт, а також серце. Ураження ССС менш вивчено при МПА, є не характерним і діагностується в 10-20% випадків. Утім, є дані про більшу частоту розвитку патології серця в таких хворих. Так, за даними дослідження за участю 85 пацієнтів із МПА, у 50,6% було виявлено патологію серця. Ознаки СН виявлено в 17,6% хворих, перикардит – у 10,6%, артеріальну гіпертензію – у 34%, ІМ – у 2,4%. Смертність пацієнтів, які перебували на лікуванні ГК і циклофосфамідом, становила 24,1%, при лікуванні тільки ГК – 48,4% (p<0,01), а 5-річна виживаність становила 74%. В іншому дослідженні, проведеному в Китаї за участю 132 пацієнтів з АНЦА-СВ, у більшості з яких (97%) діагностовано МПА, у 2,3% – ГПА й у 0,7% – ЕГПА, ураження серця було виявлено в 19,7% випадків. У 46% цих пацієнтів діагностовано перикардит, у 34,6% – СН/кардіоміопатію, у 3,8% – аортальну недостатність і в 3,8% – порушення серцевого ритму. Слід зазначити, що не було виявлено взаємозв'язку між ураженням нирок, серця, віком і перебігом захворювання.

При МПА можливий розвиток тампонади серця, недостатності аортального клапана, гострої СН, зрідка спостерігають ураження серця внаслідок неконтрольованої вторинної артеріальної гіпертензії. Н. Tahir і співавт. описали в пацієнта з МПА з ураженням легень і гострим пошкодженням нирок розвиток суправентрикулярної тахікардії, нестійкої шлуночкової тахікардії з позитивним ефектом застосування ГК, циклофосфаміду й плазмаферезу. Описано випадок стрескардіоміопатії такоцубо в 70-річного пацієнта з активним МПА й повним регресом симптомів ураження серця після лікування ГК.

За допомогою МРТ-ангіографії та МРТ із контрастом у пацієнтів із МПА, у яких були відсутні симптоми ураження серця, у 25% випадків виявлено фузіформні аневризми, у 87,5% – ектазії коронарних артерій і в 12,5% – некроз міокарда.

Слід зауважити, що патологія серця істотно погіршує прогноз, особливо в пацієнтів із МПА. Основними причинами смерті були гостра СН, порушення ритму серця, ІМ.

## Еозинофільний ГПА

ЕГПА характеризується наявністю бронхіальної астми, еозинофілії та інфільтрації еозинофілами тканин різних органів з утворенням гранульом. Для ЕГПА характерні еозинофільне запалення, екстраваскулярні гранульоми й некротизуючий васкуліт у пацієнтів із тяжкою бронхіальною астмою. ЕГПА – системне захворювання, при якому в патологічний процес може залучатися практично будь-який орган. Ураження органів дихання спостерігають майже в усіх пацієнтів з ЕГПА з розвитком астми та утворенням легневих інфільтратів, які швидко минають після застосування ГК. Ураження нервової системи зазвичай маніфестує множинним мононевритом і периферичною полінейропатією. Іншими позалегеновими проявами ЕГПА є ураження шкіри, ішемія кишківника, периферична нейропатія, міокардит тощо.

При ЕГПА АНЦА позитивні в 40-60% випадків, переважно зі специфічністю до МПО. Розрізняють два фенотипи ЕГПА: АНЦА-позитивний і АНЦА-негативний. Згідно з даними дослідження R. Sable-Fourtassou і співавт. у АНЦА-позитивних пацієнтів частіше розвивається ураження нирок, периферична нейропатія, тоді як у АНЦА-негативних – ураження серця й лихоманка. Під час гістологічного дослідження васкуліт рідше виявляють у АНЦА-негативних пацієнтів порівняно з АНЦА-позитивними. У цих двох групах пацієнтів з ЕГПА, ймовірно, переважають різні патогенетичні механізми: АНЦА-опосередкований процес в АНЦА-позитивних хворих та інфільтрація тканин еозинофілами з подальшим вивільненням токсичних білків у АНЦА-негативних хворих.

ЕГПА є одним із СВ, при якому ураження ССС є найпоширенішим і яке погіршує прогноз та підвищує смертність. Частота ураження серця змінюється в широких межах і може залежати від активності захворювання, спостерігається в 16-92% пацієнтів й асоціюється з гіршим прогнозом і високою смертністю. Ці розбіжності здебільшого залежать від методів дослідження патології ССС і тяжкості й активності захворювання. Залучення в патологічний процес ССС є несприятливим прогностичним фактором у пацієнтів з ЕГПА, що підтверджують дані дослідження за участю 150 пацієнтів з ЕГПА, згідно з якими значущим предиктором смертності була наявність симптомної СН.

У патологічний процес при ЕГПА можуть бути залучені будь-які структури серця з розвитком міокардиту, перикардиту, коронариту, ІМ, кардіоміопатії, патології клапанів серця, порушень серцевого ритму й провідності, СН, раптової серцевої смерті, артеріальної гіпертензії, ендоміокардіального фіброзу з утворенням тромбів у порожнинах серця.

У ході дослідження J.P. Smedema і співавт. ураження ССС було виявлено в 60% пацієнтів з ЕГПА із залученням міокарда, перикарда, коронарних артерій, клапанів серця. Потрібно зазначити, що СН була причиною смерті в понад 25% пацієнтів з ЕГПА.

За даними дослідження з використанням ЕКГ, ЕхоКГ, МРТ серця й ендоміокардіальної біопсії (T. Neumann et al.,



2009), ураження серця було діагностовано в 45% пацієнтів з ЕГПА, які були АНЦА-негативними ( $p < 0,05$ ), а рівень еозинофілів ( $p < 0,001$ ) був вищим порівняно з таким у пацієнтів без ураження серця. У 50% хворих було виявлено порушення функції ЛШ, недостатність клапанів – у 73%, перикардальний випіт – у 41%. Найтяжчий перебіг спостерігали в групі пацієнтів з ендоміокардитом (у 59%) із формуванням тромбів. Після середнього періоду спостереження, що становив 47 міс, у більшості хворих з ендоміокардитом. У цій групі пацієнтів спостерігали два летальні випадки внаслідок кардіоміопатії та СН. Ці дані підтверджують результати дослідження, проведеного S. Mavrogeni і співавт., згідно з якими АНЦА-негативні пацієнти з ЕГПА та ендоміокардальним фіброзом мають значно гірший прогноз.

Для ураження ССС при ЕГПА характерний субклінічний перебіг, симптоми відзначають у 26% пацієнтів, що підтверджують дані дослідження W. Szczeklik і співавт. Так, субклінічне ураження серця було виявлено в 90% хворих на ЕГПА в стадії клінічної ремісії за допомогою мультимодального скринінгу (ЕКГ, холтеровський моніторинг ЕКГ, тест із дозованим фізичним навантаженням, трансторакальна ЕхоКГ і МРТ серця). Ці результати можуть свідчити про те, що ураження серця в період клінічної ремісії є поширеним явищем і характеризується не тільки фіброзом у міокарді, а й запаленням. Окрім того, в ході дослідження значну еозинофілію (до початку імуносупресивного лікування) спостерігали в пацієнтів із порушеннями серцевого ритму та систолічною СН ( $p < 0,05$ ) і було виявлено негативну кореляцію еозинофілії з фракцією викиду ЛШ ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,05$ ).

У дослідженні L. Guillevin і співавт. перикардит був діагностований у 22% пацієнтів при встановленні діагнозу ЕГПА, СН – у 9% і транзиторні порушення провідності – у 3%. За результатами дослідження R. Sable Fourtassou і співавт., у 35% пацієнтів спостерігали ознаки ураження ССС. Так, перикардит діагностовано у 25% хворих із розвитком тампонади в 7 випадках, кардіоміопатія – у 24% хворих, з яких 18% мали клінічні прояви СН. Окрім того, показано, що в 49% пацієнтів із відсутністю АНЦА діагностували ураження серця, на відміну від 12% у АНЦА-позитивних пацієнтів, що підтверджують дані дослідження R.M. Denfert і співавт., згідно з якими в 74% АНЦА-негативних пацієнтів було виявлено ураження серця.

Ураження міокарда розвивається внаслідок васкуліту коронарних артерій, їх оклюзії, еозинофільної інфільтрації міокарда, виділення токсичних медіаторів активованими еозинофілами (зокрема, еозинофільного катіонного білка й великого основного протеїна), що призводять до пошкодження міокарда, формування в міокарді гранульом і сполучної тканини. Описано розвиток еозинофільного міокардиту в 67-річній пацієнтки з бронхіальною астмою. Під час проведення ЕхоКГ було виявлено дифузний гіпокінез стінок ЛШ, зниження фракції викиду ЛШ (30%). Окрім того, у крові спостерігали значну еозинофілію, підвищення рівня тропоніну Т, еозинофільного катіонного білка та мозкового натрійуретичного пептиду. Діагноз ЕГПА був підтверджений за допомогою даних біопсії шкіри. Після проведення імуносупресивного лікування (преднізолон і циклофосфамід) та симптоматичного лікування СН стан хворої значно поліпшився.

Є дані про розвиток аортальної недостатності, гострої лівошлуночкової недостатності та повної атріовентрикулярної блокади в 56-річній пацієнтки з ЕГПА, діагноз якого було встановлено 20 років тому. Було проведено хірургічну корекцію вади серця та імплантацію постійного штучного водія ритму. За даними гістологічного дослідження виявлено некротизуюче гранулематозне запалення з інфільтрацією еозинофілами стулок клапана з їх потовщенням унаслідок запалення, частково – фіброзу. Стан хворої покращився після проведеного лікування преднізолоном та циклофосфамідом.

За результатами дослідження S. Hellemans і співавт., майже в 50% випадків міокардит і коронарит є причиною смерті в пацієнтів із недиагностованими СВ. Залучення в патологічний процес коронарних артерій прижиттєво діагностують рідко, на відміну від даних аутопсії. При ЕГПА може розвиватися ішемія міокарда, асоційована з коронаритом та еозинофільною інфільтрацією. Проте стенокардія, ІМ є нечастими формами ураження ССС при цьому захворюванні. Атеросклероз коронарних артерій за результатами КГ виявлено в 15% пацієнтів. Однак є дані, що зміни епікардальних артерій рідко виявляють за даними КГ.

У пацієнтів з ЕГПА виявляли надшлуночкові й шлуночкові порушення серцевого ритму та порушення провідності серця, зокрема блокаду правої/лівої ніжки пучка Гіса, повну атріовентрикулярну блокаду. Описано випадок раптової серцевої смерті, ймовірно, внаслідок розвитку фатальних аритмій.

Описано розвиток дилатаційної кардіоміопатії в пацієнтів з ЕГПА з утворенням внутрішньосерцевих тромбів.

Еозинофільний ендоміокардит і ендоміокардальний фіброз з утворенням тромбів при ЕГПА спостерігають у край рідко. Проте, за даними T. Neumann і співавт., ендоміокардит із формуванням тромбів виявлено в 59% пацієнтів з ЕГПА та ураженням серця. Описано випадок розвитку ЕГПА у 26-річної хворої з анамнезом бронхіальної астми, риніту,

поліпів носа впродовж трьох років, у якої на тлі еозинофілії розвинулися легеневі інфільтрати й фульмінантний еозинофільний ендоміокардит, що ускладнився кардіогенним шоком після призначення антагоніста рецепторів цистеїнілових лейкотрієнів (пранлукаст) для лікування бронхіальної астми й відміни ГК. Гострий некротизуючий еозинофільний ендоміокардит підтверджено за допомогою ендоміокардальної біопсії. Стан пацієнтки покращився після інтенсивного лікування, що включало застосування інтрааортальної балонної контрпульсації та пульс-терапії ГК із відміною пранлукасту.

Легенева гіпертензія може розвиватися внаслідок ураження легень і спричиняти дисфункцію правого шлуночка.

### Діагностика АНЦА-СВ та уражень серцево-судинної системи

Діагностика АНЦА-СВ ґрунтується на міждисциплінарному підході й включає оцінювання клінічних даних, результатів лабораторних та інструментальних досліджень з метою встановлення стадії й ступеня тяжкості захворювання. Проте золотим стандартом діагностики залишається гістологічне дослідження біоптатів тканин (зокрема нирок, слизової оболонки носа, легень тощо) на наявність некротичного васкуліту судин дрібного калібру.

Визначення АНЦА є важливим, однак слід зазначити, що відсутність АНЦА не виключає СВ, так само й позитивні тести на їх наявність не обов'язково підтверджують діагноз АНЦА-СВ. Чутливість ПР-3-АНЦА та МПО-АНЦА наведено в таблиці 3. За результатами дослідження Z.W. Shuai і співавт., рівні ПР-3-АНЦА (середні титри дорівнювали 1:60) не корелювали з активністю захворювання й ступенем ураження органів, а рівні МПО-АНЦА позитивно корелювали з активністю захворювання.

Захворювання	Чутливість (%)	
	ПР-3-АНЦА	МПО-АНЦА
ГПА	70-80	10
МПА	30	60
ЕГПА	<5	40
Ідіопатичний серповидний гломерулонефрит	30	64

Діагностику ураження ССС проводять за допомогою ЕКГ, 24-годинного холтеровського моніторингу, ЕхоКГ, багатозрізової комп'ютерної томографії, МРТ, ендоміокардальної біопсії, КГ, позитронно-емісійної томографії тощо.

При проведенні ЕКГ діагностують порушення серцевого ритму й провідності, ішемію міокарда тощо. За даними дослідження T. Neumann і співавт., зміни на ЕКГ було виявлено в 77% пацієнтів з ЕГПА: частіше діагностували зміни сегмента ST і зубця Т (у 63,6% випадків), блокаду правої чи лівої ніжки пучка Гіса (22,7%), шлуночкові порушення серцевого ритму (9%). За результатами 24-годинного холтеровського моніторингу виявлено більшу частоту суправентрикулярних і шлуночкових порушень ритму серця у хворих на ЕГПА порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Дані дослідження, проведеного W. Szczeklik і співавт., показали, що в пацієнтів з ЕГПА виявлено більшу дисперсію коригованого інтервалу QT (QTc) при встановленні діагнозу ( $p < 0,0001$ ) і в період ремісії ( $p = 0,002$ ) порівняно з групою контролю.

ЕхоКГ є основним неінвазивним і доступним методом дослідження серця, за допомогою якого виявляють розширення порожнини серця, систолічну чи діастолічну дисфункцію ЛШ, клапанні вади серця, перикардит, тромби в порожнинах серця тощо. Так, при проведенні ЕхоКГ у 31,8% пацієнтів з ЕГПА в період ремісії фракція викиду ЛШ була нижче 50%, а рівень еозинофілів у периферичній крові – вищим. Ці дані підтверджують результати дослідження, проведеного W. Szczeklik і співавт., згідно з якими ураження серця при ЕГПА виявлено в 65% хворих, систолічна дисфункція ЛШ – у 30%. За даними роботи T. Neumann і співавт., у пацієнтів з ЕГПА зниження фракції викиду ЛШ виявлено в 50% випадків, недостатність мітрального клапана – у 27%, аортального – у 13,6%, трикуспідального – у 31,9%, перикардальний випіт – у 41%, легенева гіпертензія – у 27% і тромби в шлуночках серця – у 18%. Двовимірний спекл-трекінг ЕхоКГ дає змогу реєструвати порушення як глобальної, так і регіонарної скоротливості міокарда ЛШ, досліджуючи локальну деформацію будь-якого сегмента міокарда.

За допомогою комп'ютерної томографії можна виявляти не тільки кальцифікацію коронарних артерій, а і їх стенозування, наявність атеросклеротичної бляшки, легеневої емболії.

МРТ серця є чутливим методом для раннього виявлення патології ССС. За допомогою МРТ ураження серця діагностують у пацієнтів із ремісією захворювання й за відсутності симптомів. За даними дослідження J. Marmursztejn і співавт., при проведенні МРТ серця в 70% пацієнтів у період ремісії ЕГПА було виявлено субклінічні зміни в міокарді.

У дослідженні, проведеному за участю невеликої кількості хворих на ЕГПА ( $n = 8$ ), через 6 міс імуносупресивного лікування в 75% пацієнтів відзначали регрес змін з боку ССС (за результатами МРТ серця). Крім того, виявлено кореляцію між даними МРТ і 3D-ЕхоКГ. Дані дослідження S. Mavrogeni і співавт. узгоджуються з попередніми роботами, які показали наявність коронариту приблизно в 78% пацієнтів із СВ, що наразі класифікують як МПА. Слід зауважити, що за відсутності симптомів і змін на ЕКГ при проведенні ЕхоКГ та МРТ серця патологію ССС виявлено в 38% пацієнтів з ЕГПА. Широка, навіть рутинна практика проведення МРТ у пацієнтів з АНЦА-СВ є виправданою для отримання суттєвої діагностичної та прогностичної інформації й проведення стратифікації ризику.

МРТ-ангіографію коронарних артерій можуть проводити для діагностики ураження коронарних артерій, зокрема їх екстазії та аневризми, ішемії міокарда (з використанням добутаміну, аденозину), оцінювання перфузії міокарда із застосуванням гадолінію. У пацієнтів, у яких відсутні симптоми ураження ССС, при проведенні МРТ коронарних судин виявлено фузиформні аневризми коронарних артерій у пацієнтів із МПА й вузликотим поліартерітотом, тоді як екстазії коронарних артерій – у пацієнтів із МПА та ГПА.

Для діагностики патології ССС за наявності показань можуть використовувати позитронно-емісійну томографію із застосуванням радіофармапрепарату фтордезоксиглюкози.

Мультимодальний скринінг допомагає виявити субклінічне ураження серця, яке впливає на прогноз.

### Лікування й прогноз

АНЦА-СВ є потенційно смертельними захворюваннями навіть в умовах проведення сучасної терапії. З часів перших описів ГПА вважали фатальним захворюванням зі смертністю 90% упродовж першого року після встановлення діагнозу. Однак проведення сучасної імуносупресивної терапії (застосування ГК і циклофосфаміду) в поєднанні з ад'ювантною терапією (антигіпертензивні препарати, нирково-замісна терапія) привело до покращення виживаності пацієнтів. Так, 5-річна виживаність пацієнтів з АНЦА-СВ становить приблизно 80%. Проте слід відзначити, що пацієнти з АНЦА-СВ мають вищу смертність порівняно з популяцією. Результати дослідження з використанням бази даних первинної практики Великої Британії показали, що ризик смерті в 9 разів вищий у перший рік після діагностування ГПА порівняно з групою контролю. За результатами дослідження C. Mukhtyar і співавт., 5-річна виживаність пацієнтів із ГПА, МПА й ЕГПА дорівнює 74-91, 45-76 і 60-97% відповідно. Тяжкі ураження серця, нирок, легень і розвиток інфекцій є основними причинами смерті пацієнтів з АНЦА-СВ. Частота рецидивів становить близько 50% протягом 5 років і є вищою в ГПА, ніж у МПА. Дані дослідження показали, що похилий вік є предиктором резистентності до лікування, а наявність АНЦА зі специфічністю до ПР-3 й ураження легень є прогностичними факторами рецидиву в пацієнтів з АНЦА-СВ. За даними дослідження M. Sathanos і співавт., виживаність серед пацієнтів із ГПА значно нижча порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ). Так, при міждисциплінарному підході під час спостереження за 155 хворими на ГПА медіана виживаності становила >21 рік (95% ДІ 15,60-27,86).

Ураження серця вважають незалежним ФР смертності пацієнтів з АНЦА-СВ, і приблизно в 50% випадків ЕГПА й ГПА смертність асоційована з ураженням серця. Дані дослідження, проведеного M.R. Hazebroek і співавт., показали гіршу довгострокову виживаність пацієнтів з ЕГПА порівняно з контролем, тоді як прогноз при ГПА є сприятливішим. Окрім того, наявність ураження серця у хворих з АНЦА-СВ є значущим предиктором як загальної, так і серцево-судинної смертності. Ці дані підтверджують результати дослідження A. Brusato і співавт., згідно з якими залучення серця в патологічний процес має несприятливий прогноз і є головною причиною смерті у 50% пацієнтів з ЕГПА.

Ураження серця у хворих на ЕГПА може потребувати трансплантації серця. Так, описано 9 випадків трансплантації серця в пацієнтів з ЕГПА та кардіоміопатією. Незважаючи на імуносупресивне лікування, гістологічне дослідження показало наявність активного васкуліту в 78% випадків. Показник 5-річного виживання таких пацієнтів дорівнював 57%, 44% пацієнтів померли внаслідок раптової смерті в період від 3 до 60 міс (у середньому через 32 міс) після оперативного втручання.

Отже, ураження ССС при АНЦА-СВ часто має субклінічний перебіг і потенційно несприятливий прогноз. Тому міждисциплінарний підхід, рання діагностика та оптимальна терапія є важливими в пацієнтів з АНЦА-СВ і можуть запобігти розвитку й прогресуванню патології серця. Своєчасна діагностика ураження ССС сприяє ранньому призначенню імуносупресивного лікування, що може значно поліпшити прогноз захворювання.

Список літератури знаходиться в редакції.