

Г.В. Мостбауер, к. мед. н.; М.Б. Джус, д. мед. н.; Т.А. Карасевська, к. мед. н.; А.Б. Безродний, к. мед. н.; Н.В. Шишкіна, к. мед. н.;
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Патологія серця і судин при хворобі Бехчета

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною смерті серед дорослого населення: щорічно в Європі від патологій серцево-судинної системи (ССС) помирає понад 4 млн осіб. Однією із причин ураження ССС є системні васкуліти (СВ), зокрема хвороба Бехчета (ХБ). При ХБ мають місце ураження будь-якого типу і калібру судин, тому вона характеризується мультисистемним характером пошкодження та гетерогенністю клінічних проявів. Це ускладнює своєчасне встановлення діагнозу і призначення відповідного лікування.

Ураження ССС при ХБ зустрічаються відносно рідко, але ця патологія є однією із прогностично несприятливих. Вживаність без подій протягом середньої періоду спостереження 67±46 місяців значно нижча в осіб із ХБ і хворобою серця, ніж без неї (63 vs 14%; p=0,0001) [63]. Ураження судин, особливо артерій, є тяжким проявом ХБ і залишається основною причиною смерті пацієнтів [56].

За словами N. Akdeniz et al., ХБ є «великим імітатором» дерматології [4]. ХБ є хронічним, рецидивувальним, мультисистемним СВ, для якого характерні ураження слизових оболонок і шкіри, очей, судин, суглобів, ССС, нервової системи та шлунково-кишкового тракту [4, 56, 79]. У лікарів вузького профілю відсутня діагностична настороженість щодо ХБ, тому частіше вони ставлять діагноз локальної патології. Необхідно підкреслити, що діагностика ХБ базується на аналізі клінічних проявів, оскільки відсутні патогномонічні лабораторні дослідження, що дозволяють верифікувати діагноз ХБ, а своєчасне встановлення діагнозу необхідне для оптимізації ведення таких хворих [24, 46, 56].

Згідно з переглянутою на Міжнародній консенсусній конференції номенклатурою васкулітів (Чапел-Гілл, США, 2012), до СВ без переважаючого типу уражених судин відносять ХБ і синдром Когана, які вражають судини будь-якого калібру (малого, середнього, великого) і типу (артерії, вени, капіляри). ХБ характеризується рецидивними афтозними виразками ротової порожнини та/або статевих органів, що супроводжуються запальними ураженнями шкіри, очей, суглобів, шлунково-кишкового тракту та/або центральної нервової системи. При ХБ можуть розвиватися васкуліти дрібних судин, тромбоемболії, тромбози, артеріїти та артеріальні аневризми [51].

Історія

У 1937 р. турецький дерматолог Н. Behçet вперше описав захворювання у трьох пацієнтів із клінічною тріадою – афтозним стоматитом, виразками статевих органів і переднім увеїтом з гіпопіном [14]. Згодом були зареєстровані інші клінічні прояви ХБ [24, 46].

Епідеміологія

ХБ зустрічається в різних географічних зонах світу, хоча існують значні регіональні відмінності з найвищою захворюваністю у країнах, розташованих уздовж Шовкового шляху, що простягається від Східної Азії до Середземномор'я [38, 47]; тому ХБ ще називають «хвороба шовкового шляху» [53]. Найвищу поширеність ХБ відзначають у Туреччині, яка становить 421 випадок, у Японії, Ірані, Іраку, Саудівській Аравії, Кореї – 13-20 випадків, у США – 5,2 випадку, у Великій Британії – 0,64 випадку на 100 тис. населення відповідно [27, 69]. Однак унаслідок міграції географічна поширеність цього захворювання змінюється [24, 28]. Так, у країнах із низькою частотою ХБ більший відсоток захворюваності спостерігають в осіб, які є вихідцями з регіонів із високою поширеністю ХБ [64].

ХБ переважно розвивається у віці 20-40 років, рідко зустрічається серед дітей та осіб після 55 років [78]. Здебільшого хворіють чоловіки, зокрема частіше – із Середземноморського регіону, а жінки – на Далекому Сході [1, 12].

Етіопатогенез

Етіопатогенез ХБ до кінця не з'ясований і має мультифакторіальну природу [27, 54, 56, 61, 79, 103]. Відомо, що у розвитку ХБ відіграють роль інфекційні (вірусні, бактеріальні), генетичні, екологічні та токсичні фактори [27, 37, 64, 79, 103]. Зокрема, інфекція (вірусна, бактеріальна)

або інші чинники можуть індукувати аутоімунну реакцію у генетично схильних людей із виникненням васкуліту [20, 87]. Те, що ХБ частіше зустрічається у деяких етнічних групах, вказує на роль генетичних факторів у її розвитку [30]. Встановлено, що на ХБ частіше хворіють у регіонах із високою поширеністю HLA-B51, з якими виявлено сильну кореляцію [24, 37, 54, 78, 103]. До того ж наявність HLA-B51 пов'язана з тяжким перебігом цього захворювання та асоційована із сімейною ХБ [71].

Патогенез ХБ розглядається як посилена реакція імунної системи на антигени навколишнього середовища чи автоантигени у генетично схильних осіб.

Клінічні і патогенетичні аспекти ХБ [30]

- Активізація нейтрофілів
- Клітинний та гуморальний імунітет
- Антигенні стимули
- Вірус простого герпесу
- Стрептококи та суперантигени
- Білки теплового шоку (молекулярна маса 65 кДа, αβ-кристалін)
- HLA-B51 та презентація антигену
- Retinal-S як антиген та HLA-B51 як автоантиген
- Патологія судин та антитіла до ендотеліальних клітин
- Гендерні аспекти

Аутоімунна відповідь, що зумовлена генетичними та екологічними факторами, призводить до розвитку СВ та пов'язаних із ним клінічних проявів [4]. У дослідженнях показано, що ген фактора некрозу пухлини α (алель ФНП-α-1031С) і поліморфізм генів інтерлейкіну (ІЛ)-21, ІЛ-10 та ІЛ-8 асоційовані з патогенезом ХБ, зокрема розглядається роль осі ІЛ-23/ІЛ-17 в індукції ХБ. Окрім того, гіперчутливість уповільненого типу до таких інфекцій, як стрептококи може бути важливим фактором розвитку ХБ. Показано, що бактеріальні антигени разом із білком теплового шоку (60/65 кДа) активують Т-клітини із посиленням запальної реакції [71].

Основними патогенетичними ланками ХБ є:

- зниження активності Т-лімфоцитів-хелперів, збільшення кількості циркулювальних аутоантитіл до клітин слизових оболонок;
- синтез циркулювальних Т-лімфоцитів, які мають цитотоксичність до епітелію слизової оболонки ротової порожнини;
- висока хемотаксична і фагоцитарна активність сегментарних нейтрофілів.

Ці фактори насамперед призводять до пошкодження ендотелію судин із розвитком запалення та тромбозу [30, 59]. На додаток, у хворих на ХБ відзначають підвищення сироваткового рівня цитокінів, таких як ФНП-α, ІЛ-6 та ІЛ-8, виявляють антитіла до ендотеліальних клітин, лімфоцитів, кардіоліпіну та антинуклеарні антитіла, а також виразну активацію нейтрофілів і моноцитів [27, 30, 99].

Порушення згортання крові та надмірна активність тромбоцитів можуть відігравати додаткову роль у пошкодженні ендотелію, запаленні та судинній патології при ХБ (рис. 1).

Патогенез підвищеного ризику тромбоутворення при ХБ до кінця не відомий [71]. Виявлено значну тромботичну тенденцію, пов'язану із запаленням судин, що може бути спровокована навіть внутрішньовенним введенням голки або канюлі [86]. Запалення судинної стінки є основною причиною тромбоутворення при ХБ [10, 56]. У його розвитку відіграє роль дисфункція ендотелію в результаті запалення та підвищення згортання крові, пригнічення фібринолізу, відкладення імунних комплексів у стінці судин, підвищення рівня

протромботичних факторів, надмірна активація тромбоцитів зі збільшенням їх агрегації [10].

У літературі є дані, що високий ризик тромбозу при ХБ пов'язаний із Т-клітинно-опосередкованим нейтрофільним запаленням [102]. Висунуте припущення, що комплекси тромбоцитів-нейтрофілів можуть відігравати важливу роль у тромбозі та запаленні, яке спостерігається при деяких судинних подіях, зокрема при ХБ. Утворення цих комплексів зумовлює трансендоцеліальний рух тромбоцитів і розвиток запалення та тромбозу *in vitro* й *in vivo* [71].

Підвищення рівня деяких маркерів дисфункції ендотелію (зокрема, молекул адгезії) та запалення (прозапальні цитокіни, С-реактивний білок) підтверджують їх важливе місце у патофізіології більшості імуноопосередкованих серцево-судинних подій при ХБ [71]. Встановлено, що фактор V (фактор Лейдена) та HLA-B5 (B51) підвищують ризик тромбоемболії у певних етнічних групах [16]. Дисфункція ендотелію призводить до збільшення продукції фактора Виллебранда, VIII фактора згортання крові та до зниження – простагліцину (PGI2) [10, 16, 42, 43]. Також виявлено зростання рівня фібриногену та зниження фібринолітичної активності у пацієнтів з активним ХБ [10, 102]. Високий рівень фактора активації тромбоцитів і Р-/Е-селектину в осіб із ХБ при тромбозі підтримує асоціацію ендотеліальної активації та тромбозу [16, 71]. Окрім того, встановлений зв'язок мутації гена MEFV із патологією судин великого калібру в населення Туреччини та із тромбозом вен – Ізраїлю [76].

У рекомендаціях Європейської антиревматичної ліги (EULAR, 2018) зазначено, що у пацієнтів із ХБ тромбоз глибоких вен (ТГВ) виникає внаслідок запалення стінки судини, а не гіперкоагуляції [45]. За даними дослідження M. Leiba et al. не виявлено постійних первинних порушень у коагулянтній, антикоагулянтній чи фібринолітичній системах у хворих на ХБ [60].

Гістопатологія

Основною гістопатологічною ознакою ХБ є васкуліт судин великого, середнього та малого калібру з периваскулярним запаленням і розвитком тромбозу [27, 29, 56, 82, 87]. У місцях ураження виявляють інфільтрацію лімфоцитами, моноцитами, еозинофілами й нейтрофілами, набряк ендотелію, лейкоцитоклазію (фрагментація, дегрануляція нейтрофілів) та лейкоцитокластичний васкуліт [27, 79, 87].

Для ураження артерій на ранній стадії захворювання характерні активне запалення з інфільтрацією переважно медії та адвентиції, у пізній спостерігають зникнення еластичних і м'язових волокон, фіброз інтими й адвентиції, проліферацію і тромбоз *vasa vasorum*, у деяких випадках – поєднання цих патологічних процесів [79]. При ураженні артерій частіше виявляють розвиток аневризм [80].

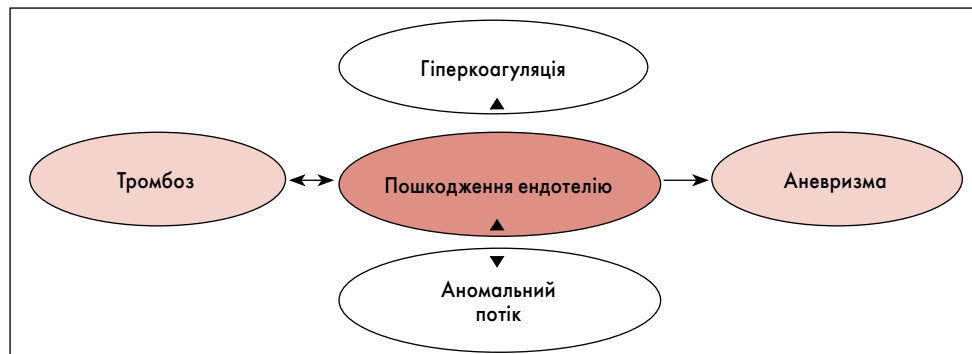


Рис. 1. Зв'язок між гіперкоагуляцією, пошкодженням ендотелію, тромбозом, аневривною та аномальним потоком у патофізіології ураження судин при ХБ

Примітка: Адаптовано за M.B. Owlia та G. Mehrpour [71].

При лікуванні внутрішньосерцевого тромбозу Н. Wang et al. показали, що імуносупресивна терапія у комбінації з антикоагулянтами пов'язана з резольцією тромба, а ремісія внутрішньосерцевого тромбозу асоційована із використанням ГК, імуносупресивних препаратів та антикоагулянтів у 83,3% випадків [101]. За даними дослідження G. Geri et al., у 8 з 10 випадків внутрішньосерцевої тромбозу регресував при лікуванні азатіоприном (n=7) або ГК (n=5). Потрібно зазначити, що ці пацієнти отримували також антикоагулянти [37].

Інтервенційне та хірургічне лікування

При патології ССС за наявності показань можна проводити інтервенційне та хірургічне лікування [62]. У літературі є дані про успішне проведення ПКВ з імплантацією стента при ІМ та ПКВ без стентування [31, 37]. Проте довгострокові результати після успішної ангіопластики чи імплантації стента залишаються нез'ясованими [92]. У деяких випадках при проведенні ПКВ спостерігали тенденцію до зростання частоти тромбозів стентів і рецидивів тромбозів під час тривалого спостереження [48]. Тому автори вважають за доцільне застосовувати імуносупресивну терапію разом з антитромботичними препаратами до та після ПКВ при ХБ для запобігання рецидиву чи загострення. У таких випадках найчастіше використовують ГК, колхіцин, азатіоприн та циклофосфамід [94]. Як альтернативу ПКВ можна проводити тромболітичну терапію у рекомендовані терміни при ІМ (за відсутності можливості проведення ПКВ) [10, 57]. F. Kosar et al. повідомили про успішний фібриноліз у пацієнта із ХБ [57].

У хворих на ХБ потрібно за можливості уникати хірургічного втручання при ураженні артерій у гострій фазі запалення через часті післяопераційні ускладнення, зокрема кровотечі, утворення аневризми, псевдоаневризми, рецидиви, тромбози [8, 13, 28, 32, 49, 74, 105]. ГК та імуносупресивні препарати рекомендовано застосовувати до і після операції [62, 105]. Екстрені хірургічні втручання показані у випадках підозри на розрив аневризми або кровотечі [62]. Оперативне втручання може бути необхідним у разі рецидивного масивного внутрішньосерцевого тромбозу, незважаючи на фармакотерапію, або якщо він пов'язаний із СН [23]. Аневризми КА можуть потребувати хірургічного лікування при значних розмірах (більш як 20 мм), швидкому збільшенні розмірів та загрози розриву, а також симптомах тяжкої рецидивної ішемії, що не піддається медикаментозному лікуванню [21, 89].

У ретроспективному дослідженні 32,6% хірургічних втручань у хворих на ХБ ускладнювалися дегісценцією рани, інфікуванням та оклюзією чи недостатністю трансплантата. Сукупна частота післяопераційних ускладнень становила 7,7% через три, 25,6% – шість, 33,3% – 12 та 35,9% – 18 місяців. Післяопераційні ускладнення виникали частіше внаслідок тих операцій, які проводили у пацієнтів із позитивною пробою патергії ($p < 0,001$), та при втручаннях на судинах порівняно із процедурами не на судинах ($p < 0,05$). Однак застосування ГК разом з імуносупресивними препаратами значно знижувало частоту післяопераційних ускладнень порівняно із хворими, які отримували лише ГК, і тими, хто їх не приймав ($p < 0,05$).

Багатофакторний аналіз показав, що позитивна реакція патергії (ВР 1,91; $p < 0,05$) й операції, які не супроводжувалися лікуванням ГК та імуносупресивними препаратами (ВР 2,11; $p < 0,01$), були незалежними факторами ризику виникнення післяопераційних ускладнень. Ці результати підтверджують необхідність проведення імуносупресивного лікування і після хірургічних втручань [74].

При клапанних вадах серця за показаннями рекомендоване оперативне втручання разом з імуносупресивною терапією. Післяопераційні ускладнення включали дисфункцію протезованого клапана, яка може потребувати повторного хірургічного втручання [86]. Y.J. Na et al. повідомили, що пацієнти із ХБ, які перенесли протезування клапанів серця, мали часті хірургічні ускладнення та високий рівень післяопераційної смертності [39]. Однак є дані, за якими 35,7% осіб з ураженням ендокарда та розвитком клапанних вад серця перенесли протезування клапана без ускладнень [37].

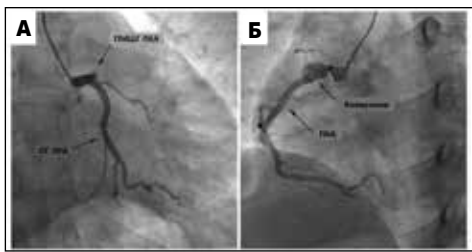


Рис. 2. Коронарографія хворого на ХБ: А – оклюзія (стрілка) проксимального сегмента ПМШГ ЛКА та інтактна огинаюча гілка ЛКА, Б – аневризма (стрілка) проксимального сегмента ПКА
Примітка: Адаптовано за Н. Chen et al. [19].

Прогноз

Прогноз при ХБ залежить від типу і тяжкості ураження, а наслідки цього захворювання можуть бути несприятливими. Ураження слизових оболонок і шкіри бувають дуже виснажливими та погіршують якість життя пацієнта. Патологія очей може призводити до погіршення зору із ризиком його втрати, а нервової системи – до серйозних неврологічних наслідків [56]. Ураження очей, судин, нервової системи та шлунково-кишкового тракту пов'язане з гіршим прогнозом [45]. ХБ може корелювати із суттєвою захворюваністю (сліпота, фізичні вади, когнітивні порушення) і зростанням летальних випадків. Судинні прояви, такі як ураження легеневої артерії (смертність протягом трьох років становила 50%) та синдром Бадда – Кіарі є провідними причинами смерті з-поміж хворих на ХБ [27, 32, 86].

У чоловіків відзначають гірший прогноз; причина цього поки не зрозуміла, але, ймовірно, пов'язана з дією естрогенів [30, 79]. В експериментальному дослідженні на щурах з ендотоксин-індукованим увеїтом, подібним до такого

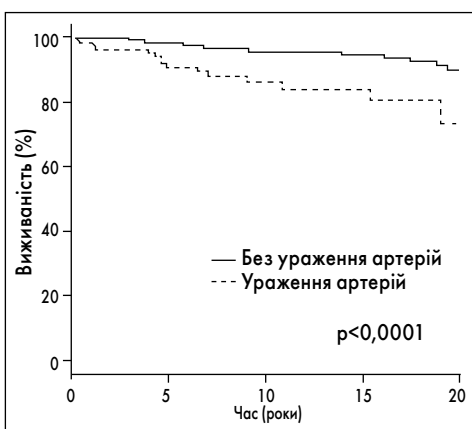


Рис. 3. Крива Каплана – Мейєра виживаності хворих на ХБ з/без ураження артерій
Примітка: Адаптовано за D. Saadoun et al. [79].

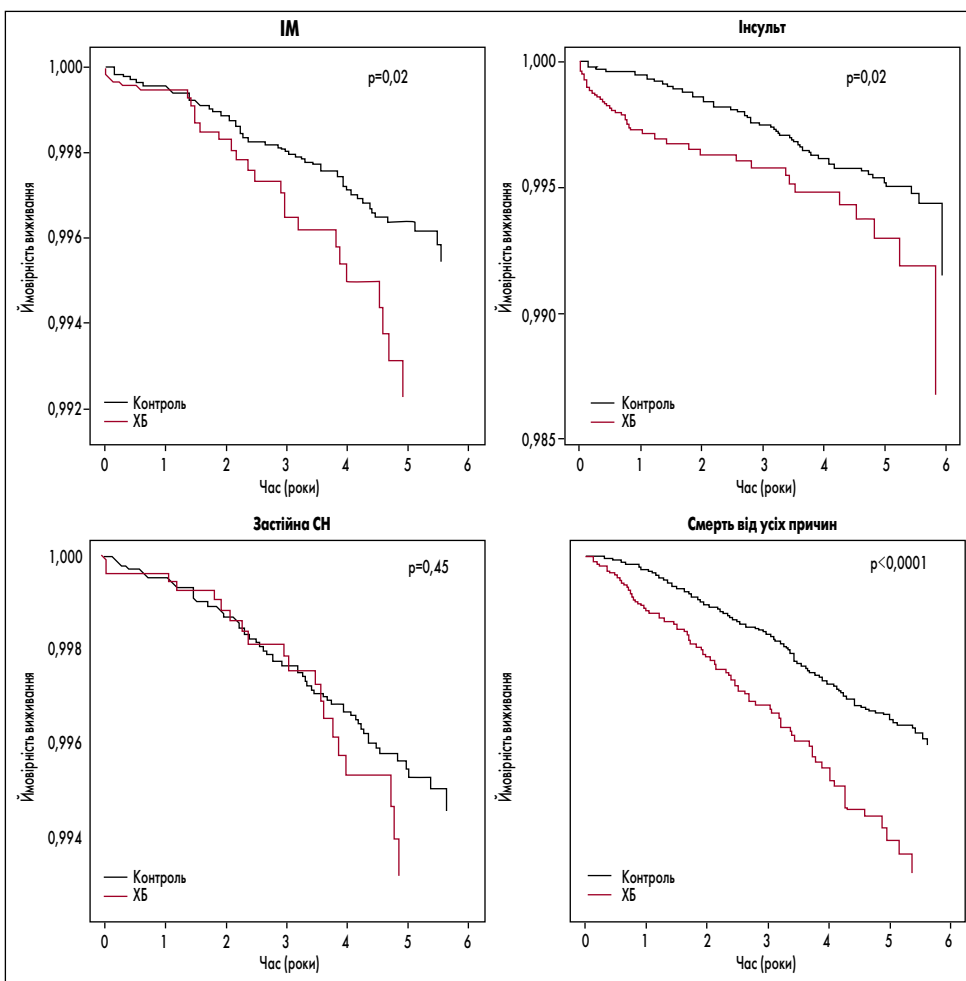


Рис. 4. Порівняння СС-подій та смерті від усіх причин у хворих на ХБ та групі контролю
Примітка: Адаптовано за Н. S. Ahn et al. [3].

при ХБ, клітинна інфільтрація була виразнішою у шурів-самців, ніж самок, в яких після оварио-ектомії спостерігали посилення запалення. Лікування 17-бета-естрадіолом сприяло значному зменшенню запалення у шурів-самців та шурів-самок із видаленими яєчниками [67].

Незважаючи на оптимальне медикаментозне лікування, ураження ССС асоційоване із більшою захворюваністю та смертністю [89]. Наявність внутрішньосерцевого тромбозу пов'язана з гіршим прогнозом, але застосування імуносупресивних препаратів покращує прогноз таких хворих [68, 86]. За даними С. Darie et al., річна летальність пацієнтів при ХБ становить 2–4%. Найпоширенішими причинами смерті є розриви аневризми судин і перфорації виразок кишечника. Аневризми легеневої артерії та синдром Бадда – Кіарі корелюють із вищими показниками смертності. Загалом виживаність хворих на ХБ із патологією серця нижча, ніж у таких без неї [23].

За результатами роботи D. Saadoun et al., смертність хворих за 1 і 5 років склала 1,2 та 3,3% відповідно. Загальна летальність становила 5% після 7,7 року спостереження. Основними причинами смерті були патологія судин великого калібру (переважно аневризми артерій та синдром Бадда – Кіарі) (43,9%), онкологічні захворювання (14,6%), ураження центральної нервової системи (12,2%) та сепсис (12,2%). При проведенні багатофакторного аналізу виявлено, що чоловіча стать (ВР 4,94; 95% ДІ 1,53–16,43), ураження артерій (ВР 2,51; 95% ДІ 1,07–5,90) і часті загострення (ВР 2,37, 95% ДІ 1,09–5,14) незалежно пов'язані з ризиком смерті [80]. Багатофакторний аналіз походження вен (ВШ 0,29; 95% ДІ 0,08–1,11) та оклюзійних уражень артерій (ВШ 0,13; 95% ДІ, 0,01–1,25) показав, що вони негативно асоційовані з повною ремісією. Хворі з оклюзією артерій у сім разів рідше повністю відповідали на призначену терапію, а з патологією артерій лише 38,6% досягли цільової ремісії [79].

Довгостроковий прогноз в осіб з ураженням артерій гірший, особливо у випадках з оклюзійними ушкодженнями та патологією вен. Виживаність значно нижча у хворих на ХБ з ураженням артерій, ніж без нього ($p < 0,0001$) (рис. 3). Виживаність за 5, 10, 15 і 20 років у пацієнтів із ХБ та ураженням артерій порівняно із хворими без нього становила 90 vs 98%, 86 vs 95%, 84 vs 94% та 73 vs 89% відповідно. Призначення імуносупресивних препаратів покращувало прогноз таких хворих: мало місце різке зниження щорічної частоти артеріальних подій після їх застосування [79].

Згідно з результатами роботи Н. S. Ahn et al., хворі на ХБ (рис. 4) мають нижчу виживаність при ІМ, інсульті та вищій ризик смерті від усіх причин (ВШ 1,82; 95% ДІ 1,40–2,37) порівняно з контрольною групою [3].

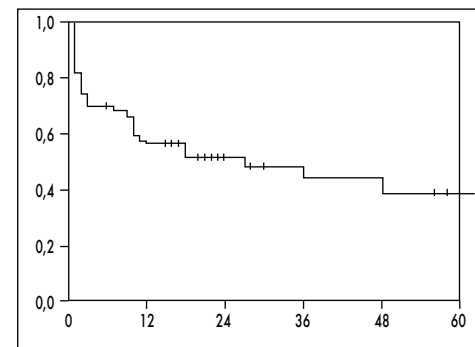


Рис. 5. Кумулятивна виживаність хворих на ХБ з аневризмами ЛА
Примітка: Адаптовано за O. Uzun et al. [96].

V. Namuryudan et al. показали, що 5-річна виживаність хворих з аневризмами легеневої артерії становила 80% [42]. За даними роботи O. Uzun et al., кумулятивна 1- і 5-річна виживаність осіб з аневризмами легеневої артерії була 57 і 39% відповідно (рис. 5) [96].

Висновки

Таким чином, ХБ – це захворювання, для якого притаманне ураження багатьох органів і систем, а своєчасна діагностика та призначення відповідного лікування мають велике значення. При ХБ страждають судини будь-якого калібру і типу (вени, артерії, капіляри). Для цього захворювання характерна триада: афтозний стоматит, виразки слизових оболонок і шкіри статевих органів, пошкодження очей у вигляді увеїту або іридоцикліту. Патологія серця при ХБ включає перикардит, міокардит, внутрішньосерцевий тромбоз, ендоміокардіальний фіброз, ендокардит із недостатністю клапанів серця, ураження коронарних артерій із розвитком стенокардії, ІМ, безболівої ішемії міокарда, аневризми серця і синуса Вальсальви, порушення ритму та провідності серця.

Сімейні лікарі, кардіологи, ревматологи мають пам'ятати про ураження ССС у хворих на ХБ і потенційні ризики для їхнього життя, особливо за розвитку аневризми судин, та призначити необхідне обстеження для своєчасної діагностики й терапії. До того ж у літературі описані випадки ХБ, при яких першими проявами захворювання були симптоми патології серця. Прогноз пацієнтів із ХБ та ураженням серця гірший, ніж при патології інших органів, але відповідне лікування покращує прогноз хворих.

Література

1. Abdo M., Alkemy A., El Mallah R. What is the impact of traditional risk factors for vascular affection on Behçet's disease vascular involvement: a retrospective cohort study // *Egypt Rheumatol Rehabil.* – 2019. – 46. – P. 257–261.
2. Gemici T., Leila A., Feten F. et al. Cardiac involvement in Behçet's disease // *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements.* – 2015. – Vol. 7. – P. 44–57.
3. Ahn H.S., Lee D., Lee S.Y. et al. Increased cardiovascular risk and all-cause death in patients with Behçet's disease: a nationwide population-based dynamic cohort study // *J Rheumatol.* 2019; pii: jrheum.190408.
4. Akdeniz N., Elmas Ö.F., Karada A.S. Behçet syndrome: A great imitator // *Clin Dermatol.* – 2019. – 37 (3). – P. 227–239.
5. Aksu T., Tufekcioglu O. Intracardiac thrombus in Behçet's disease: Four new cases and a comprehensive literature review // *Rheumatol Int.* – 2015. – 35. – P. 1269–1279.
6. Al-Izzi M., El Bur M., Arif M. A diagnosis not to be missed: Behçet's disease as a cause of dilated cardiomyopathy in a young Arab male patient // *Int J Rheum Dis.* – 2010. – 13. – P. 97–99.
7. Altenburg A., Davatchi F., Sadeghi B. et al. Update of demographic data of Adamantides-Behçet disease patients in Germany with focus on juvenile vs. adult onset and Turkish vs. German descent. 16th International Conference on Behçet's Disease, 18–20 September 2014, Paris, France, P. 36.
8. Arnáiz-García M.E., Sarralde-Aguayo J.A., Arnáiz J., Arnáiz-García A.M. Aneurisma gigante de arteria coronaria descendente anterior/Giant aneurysm of the left anterior descending coronary artery // *Archivos de cardiología de México.* – 2018. – 88 (3). – P. 230–231.
9. Ayari J., Mourali M.S., Farhati A., Mechmeche R. Left main coronary artery thrombosis revealing angio-Behçet syndrome // *Egypt J Intern Med.* – 2014. – 26 (2). – P. 88–90.
10. Bang D., Lee J.H., Lee E.S. et al. Epidemiologic and Clinical Survey of Behçet's Disease in Korea: the First Multicenter Study // *J Korean Med Sci.* – 2001. – 16. – P. 615–618.
11. Bang D., Oh S., Lee K.-H. et al. Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea // *J Korean Med Sci.* – 2003. – 18 (2). – P. 231–235.

Повний список літератури знаходиться в редакції