

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

Ураження серцево-судинної системи при системних некротизувальних васкулітах

Системні некротизувальні васкуліти (СНВ) – гетерогенна група захворювань, основними морфологічними проявами яких є запалення та некроз стінки судин, а спектр клінічних ознак залежить від типу, розміру, локалізації уражених судин і тяжкості супутніх запальних порушень. Незважаючи на деякі спільні характеристики, їхні відмінності були чітко визначені з часу розробки систем класифікації та тестування на антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (АНЦА). Вузликівий поліартеріїт (ВП) і АНЦА-асоційовані васкуліти (АНЦА-СВ) – мікроскопічний поліангіїт (МПА), гранулематоз із поліангіїтом (ГПА), або гранулематоз Вегенера та еозинофільний ГПА (ЕГПА), або синдром Чарга – Стросса є актуальною проблемою клінічної медицини через тяжкість перебігу, труднощі діагностики, швидку інвалідизацію та високу смертність хворих.

СНВ у більшості випадків характеризуються неспецифічністю клінічної картини на ранніх стадіях і складністю своєчасної діагностики, що призводить до затримання лікування та погіршення прогнозу. Незважаючи на те що клінічно значимі ураження серця нечасті, серцево-судинні (СС) ускладнення є провідними причинами смерті пацієнтів із системними васкулітами (СВ) [120].

Мультисистемні запальні захворювання (АНЦА-СВ) з ураженням судин малого калібру призводять до збільшення загальної смертності у 2,6 раза серед хворих порівняно з популяцією (95% довірчий інтервал [ДІ] 2,2-3,1) [27]. Патологія серця визначається як незалежний фактор ризику летального наслідку в осіб із СНВ [36]. Це підтверджують дані досліджень, за якими приблизно у 50% пацієнтів з ЕГПА і ГПА причиною смерті була хвороба серця [33, 75].

Епідеміологія

СНВ у популяції зустрічаються рідко (від 9 до 77 випадків на 1 млн населення) [112]. Щорічна захворюваність на АНЦА-СВ становить 9,5-16 випадків на 1 млн населення: на ГПА припадає 2/3-3/4 нових випадків АНЦА-СВ [40]. За даними дослідження А.А. Mohammad et al. (2009), захворюваність на ГПА складала 9,8, МПА – 10,1, ЕГПА і ВП – 0,9 на 1 млн населення відповідно [69].

Визначення СНВ

СНВ класифікуються відповідно до переважного типу уражених судин: при ВП у патологічний процес залучаються здебільшого судини середнього калібру, при МПА, ГПА та ЕГПА – дрібного, визначення яких наведено у таблиці 1 [44].

Етіологія і патогенез

Етіологія і патогенез СНВ багатофакторні й до кінця не встановлені. У деяких випадках має значення вірусна або бактеріальна інфекція [34]. У розвитку АНЦА-СВ відіграють роль екологічні фактори, інфекційні агенти, генетична схильність, приймання лікарських засобів [58, 107, 115]. Необхідно підкреслити, що у патогенезі важливе місце посідають імунні фактори [42]. Крім того, розвиток ЕГПА може бути спричинений впливом алергенів, медикаментів [107].

Відомо, що ЕГПА – автоімунне захворювання, патогенез якого пов'язаний зі зміненою імунною реакцією організму, наявністю АНЦА та інфільтрацією активованими еозинофілами тканин із пошкодженням гранульованими білками; їхній набір контролюється хемокінами,

як-то еотаксин-3 і CCL17 [42, 87, 97, 107]. ВП часто передують вакцинація, інсоляція, приймання ліків, пологи, вірусна інфекція, зокрема вірус гепатиту В [106].

Основні клінічні прояви

СНВ мають клінічні й патоморфологічні особливості: для ГПА, МПА, ЕГПА притаманна наявність у сироватці крові АНЦА зі специфічністю до мієлопероксидази (МПО) або протеїнази-3 (ПР-3) [44, 78], що нетипово для ВП [78]. Для ЕГПА і МПА характерна продукція АНЦА зі специфічністю до МПО, а для ГПА – до ПР-3 [9, 17]. Спільною морфологічною ознакою АНЦА-СВ є некротизувальний васкуліт із відсутністю чи незначною кількістю імунних депозитів, за якого у патологічний процес залучаються переважно судини дрібного калібру (капіляри, вени, артеріоли й артерії дрібного калібру), асоційовані з антитілами, хоча не у всіх пацієнтів виявляють АНЦА [44]. При ВП уражаються артерії середнього і дрібного калібру (за відсутності гломерулонефриту). Основні клінічні прояви СНВ наведені у таблиці 2 [36].

Для ВП характерні ураження шкіри (пурпура, підшкірні вузлики, сітчасте ліведо, некрози), периферичних нервів (мононеврит мультиплекс), васкуліт мезентеріальних

Табл. 1. Визначення СНВ

СНВ	Визначення
ГПА	Некротизувальне гранулематозне запалення респіраторного тракту (верхніх/нижніх дихальних шляхів) і некротизувальний васкуліт, що вражає судини дрібного й середнього калібру (капіляри, вени, артеріоли, артерії, вени). Часто розвивається некротичний гломерулонефрит
ЕГПА	Еозинофільне, некротизувальне гранулематозне запалення респіраторного тракту та некротизувальний васкуліт судин дрібного/середнього калібру, які часто поєднуються з астмою та еозинофілією. АНЦА частіше визначають у разі розвитку гломерулонефриту
МПА	Некротизувальний васкуліт із мінімальною кількістю чи відсутністю імунних депозитів, при якому уражаються головним чином дрібні судини (капіляри, вени чи артеріоли), рідко – артерії малого/середнього калібру, в клінічній картині переважають гломерулонефрит і легеневі капіляріти. Гранулематозне запалення відсутнє
ВП	Некротизувальний васкуліт середніх/дрібних артерій без гломерулонефриту чи васкуліту артеріол, капілярів або венул, що не асоційований з АНЦА

Примітка: Адаптовано за даними міжнародної консенсусної конференції у м. Чепел-Гілл, США (2012) [44].

Табл. 2. Основні клінічні прояви СНВ

Показники	ВП, n (%)	МПА, n (%)	ЕГПА, n (%)	ГПА, n (%)	СНВ, n (%)
Кількість пацієнтів	349 (31)	218 (20)	230 (21)	311 (28)	1108 (100)
Вік, роки (сер.)	52	61	50	53	53,5
Загальноклінічні симптоми	322 (92)	200 (92)	206 (89)	272 (88)	1000 (90)
ЛОР-органи	15 (4)	34 (16)	136 (59)	262 (84)	447 (40)
Легеневі прояви	2 (1)*	99 (45)	222 (96)	243 (78)	566 (51)
Шкірні симптоми, набряк	173 (50)	101 (46)	111 (48)	100 (32)	485 (44)
Офтальмологічні прояви	32 (9)	13 (6)	19 (8)	97 (31)	161 (15)
СС-прояви	68 (19)	52 (24)	83 (36)	41 (13)	244 (22)
Ураження шлунково-кишкового тракту	131 (38)	55 (25)	64 (28)	35 (11)	285 (2)
Креатинін (>150 мкмоль/л)	41 (12)	83 (38)	6 (3)	76 (24)	206 (19)
Симптоми з боку сечостатевої системи	177 (51)	162 (74)	64 (28)	211 (68)	614 (55)
Протеїнурія	77 (22)	141 (65)	39 (17)	171 (56)	428 (39)
Мікрогематурія	55 (16)	140 (64)	36 (16)	163 (53)	394 (36)
Протеїнурія та/чи гематурія	101 (29)	158 (72)	54 (23)	192 (62)	505 (46)
Нервова система (центральна чи периферична)	278 (80)	135 (62)	172 (75)	110 (35)	695 (63)

Примітка. * Не пов'язано з васкулітом. Адаптовано за Five-Factor Score (2009) [36].

судин, артеріальна гіпертензія (АГ) внаслідок васкуліту ниркових артерій і захворювання серцево-судинної системи (ССС) [63, 93]. Для МПА притаманні гломерулонефрит, пурпура, що пальпується, легеневі інфільтрати або геморагії. ЕГПА характеризується такими клінічними станами, як бронхіальна астма, ураження периферичної нервової системи, що спостерігають більш ніж у 2/3 пацієнтів, скелетно-м'язові симптоми і шкірна висипка – у 1/2, патологія нирок – у 1/3, застійна серцева недостатність (СН) – у 15-30% випадків [63]. Відмінними рисами ЕГПА від інших АНЦА-СВ є наявність бронхіальної астми, еозинофілії та збільшення кількості еозинофілів у тканинах [9, 14]. При ГПА виявляють ураження верхніх дихальних шляхів (у 70-90% випадків – патологію порожнини носа і синусити), нижніх дихальних шляхів – у 45-87% хворих (легеневі інфільтрати, плеврит), нирок – у 11-85% (гломерулонефрит із розвитком термінальної ниркової недостатності) та ССС [78]. За даними проспективного дослідження (97% осіб із МПА, 2,3% – ГПА, 0,7% – ЕГПА), ураження нирок діагностували у 72% пацієнтів, легень – у 67,4%, суглобів – у 26,5%, серця – у 19,7%, периферичної нервової системи – у 17,4%, шкіри – у 10,6%, центральної нервової системи – у 9,8% [94].

СНВ і ураження ССС

У пацієнтів із СНВ описані різні серцево-судинні захворювання (ССЗ), що несприятливі для прогнозу [35, 71, 78]. Зокрема, СН є причиною смерті у 25% хворих на ЕГПА [98]. Згідно з даними ретроспективного дослідження, за допомогою регресійного аналізу Кокса виживаності виявлено, що в осіб з АНЦА-СВ підвищений ризик СС-подій порівняно з такими із хронічною хворобою нирок: відношення шансів (ВШ) 2,23; 95% ДІ 1,1-24,4 (p=0,017) [72].

Частота ураження ССС наведена у таблиці 3. До патологічного процесу можуть залучатися всі структури серця: епікард, міокард, перикард, ендокард, коронарні артерії (КА), провідна система серця [63, 78]. Різні, потенційно небезпечні для життя ураження ССС діагностують у пацієнтів із СНВ, як-от міокардит, ендокардит, перикардит, АГ, коронарит із розвитком стенокардії та інфаркту міокарда (ІМ), клапанні вади серця, рестриктивна й дилатаційна кардіоміопатія, порушення ритму і провідності серця, раптова серцева смерть, застійна СН [35, 63, 71, 77, 78, 108].

У ретроспективному дослідженні за участю 72 пацієнтів із ВП і МПА у 17% виявлене ураження серця під час встановлення діагнозу СВ [2]. За результатами 5-річного вивчення the European Vasculitis Study Group (EUVAS), у 13,8% осіб із ГПА (11,7%) та МПА (16,1%) спостерігали такі СС-події, як ІМ, інсульт, аортокоронарне шунтування, перкутанне коронарне втручання, смерть від ССЗ. Незалежними детермінантами СС-подій були: старший вік, діастолічна артеріальна гіпертензія та наявність АНЦА зі специфічністю до ПР-3 [100].

Необхідно зазначити, що на збільшення СС-подій при СВ впливають, зокрема, системне запалення та ендотеліальна дисфункція [84]. За даними дослідження В. Teger et al. (2014), в якому середній період спостереження склав 7,1±2,6 року, у 42 пацієнтів із СНВ (20 – ГПА, 9 – ЕГПА, 8 – МПА, 5 – ВП) такі великі СС-події, як ІМ, інсульт, артеріальна ревазуляризація, госпіталізація із приводу нестабільної стенокардії та/або смерть внаслідок ССЗ мали місце у 18,9% випадків. Зокрема, 5-річні (9,5%) та 10-річні (26,8%) показники великих СС-подій значно перевищили очікуваний 10-річний СС-ризик за фремінгемською шкалою (9%). Наявність атеросклеротичних бляшок у черевній аорті (ВШ 7,09; 95% ДІ 1,07-17,4; p=0,03), ожиріння, індекс маси тіла >30 кг/м² (ВШ 4,91; 95% ДІ 1,72-152; p=0,01) та високий ризик, визначений на основі National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (ВШ 5,02; 95% ДІ 1,17-27,4; p=0,03), асоційовані з великими СС-подіями. Варто зауважити, що ГК і більший вміст С-реактивного білка не підвищували вірогідності розвитку СС-подій у цій когорті [105].

Продовження на наст. стор.

Слід зазначити, що ураження КА рідко діагностують прижиттєво, на відміну від даних автопсій, за якими у 60% відмічають коронарит [39]. При проведенні КГ у пацієнтів з ЕГПА виявляють коронароспазм, стеноз, оклюзію, тромбоз, екстазії КА [19, 29]. Описані випадки раптової серцевої смерті в осіб з ЕГПА, гострого коронарного синдрому (ГКС), вазоспастичної стенокардії [12, 19, 21, 29, 92, 109]. ГКС може розвиватися внаслідок коронариту, коронароспазму, тромбозу КА [29, 104]. За даними дослідження A.F. Cereda et al. (2017), розвиток ІМ відзначали у 18,1% хворих на ЕГПА [12]. Необхідно зауважити, що ІМ може перебігати асимптомно, тому обстеження з метою виявлення патології ССС є обов'язковим у будь-якого пацієнта з підозрою на ЕГПА [25].

У літературі є повідомлення про розвиток ГКС, що ускладнився фібриляцією шлуночків, зупинкою серця, а про проведенні КГ виявлений коронароспазм передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) лівої КА (ЛКА) та правої КА (ПКА), що минув після інтракоронарного введення нітроглицерину [6]. Крім того, описаний розвиток ГКС з елевациєю сегмента ST, що ускладнився кардіогенним шоком як першим проявом ЕГПА. У пацієнтки за даними КГ (рис. 1) виявлений множинний спазм КА (ПМШГ ЛКА, першої діагональної, проміжної гілок, ПКА, задньої міжшлуночкової гілки ПКА). Після інтракоронарного введення верапамілу та нітроглицерину значно зменшився стеноз ПКА, а ПМША та її гілок – незначно, тому проведено імплантацію елутинг-стентів у ПМШГ ЛКА і першу діагональну гілку ЛКА. Проте на тлі приймання нітратів тривалої дії та антагоністів кальцію у пацієнтки відмічали стенокардію, яка пройшла після призначення ГК [7].

У літературі наявні повідомлення про атеросклеротичне ураження КА з розвитком ІМ. Однак дослідники зазначають, що невідомо, що є причиною ІМ – атеросклероз КА чи поєднання останнього з коронаритом [31]. У пацієнтів з ЕГПА виявлене зростання сурогатних маркерів ССЗ, таких як ендотеліальна дисфункція, збільшення індексу маси тіла і змінені значення гомілково-плечового індексу [18, 26, 89].

Ураження ендокарду спостерігають при ЕГПА у вигляді еозинофільного ендоміокардиту, ендоміокардіального фіброзу з формуванням внутрішньошлуночкових тромбів [9, 16, 74]. За даними T. Neumann et al. (2009), у 59% осіб з ЕГПА діагностували еозинофільний ендоміокардит, а у 9% – внутрішньосерцеві тромби [74]. Після призначення ГК і циклофосфаміду в пацієнтів з ендоміокардіальним фіброзом спостерігали позитивний клінічний ефект [76]. Необхідно відмітити, що ендоміокардит / ендоміокардіальний фіброз із внутрішньосерцевим тромбозом (приблизно у 10% хворих) або кардіоміопатія (до 20% пацієнтів) асоційовані з високим рівнем еозинofilії, відсутністю АНЦА і потенційно гіршим прогнозом [9, 16, 74].

Встановлено, що наявність симптоматичної кардіоміопатії корелює з несприятливим прогнозом, розвиток якої є незалежним фактором ризику смерті [16, 36]. Також цей клінічний стан – причина смерті майже у 50% пацієнтів з ЕГПА, що потребує комбінованої терапії ГК і цитостатиками (зазвичай циклофосфамідом) [34]. Кардіоміопатія при ЕГПА може розвиватися внаслідок ішемії міокарда, асоційованої з васкулітом епікардіальних КА та артерій дрібного калібру міокарда чи його інфільтрації еозинофілами, інколи з формуванням фіброзу й рідше – гранулематозного ураження міокарда [39]. Аналіз обстеження 112 хворих на ЕГПА показав, що кардіоміопатію значно частіше спостерігали у АНЦА-негативних пацієнтів [78]. За даними дослідження S. Sable-Fourtassou et al. (2005), кардіоміопатію діагностували у 24% осіб з ЕГПА: в АНЦА-негативних пацієнтів – 33%, АНЦА-позитивних – 9% [87].

У пацієнтів з ЕГПА виявляють недостатність мітрального, аортального та трикуспідального клапанів [20]. Це підтверджують результати дослідження T. Neumann et al. (2009), за якими у 73% хворих на ЕГПА діагностовано недостатність клапанів (мітрального – у 27,3%, аортального – у 13,6%, трикуспідального – у 31,8%) помірного і важкого ступеня [74].

При ЕГПА можуть виникати надшлуночкові/шлуночкові порушення ритму і провідності серця (у 3% випадків), зокрема блокада лівої чи правої ніжки пучка Гіса [12, 19, 20, 33, 74, 101]. Описаний випадок розвитку мономорфної шлуночкової тахікардії у 66-річної пацієнтки як перший симптом ЕГПА. Він цікавий ще й тим, що серцеві прояви

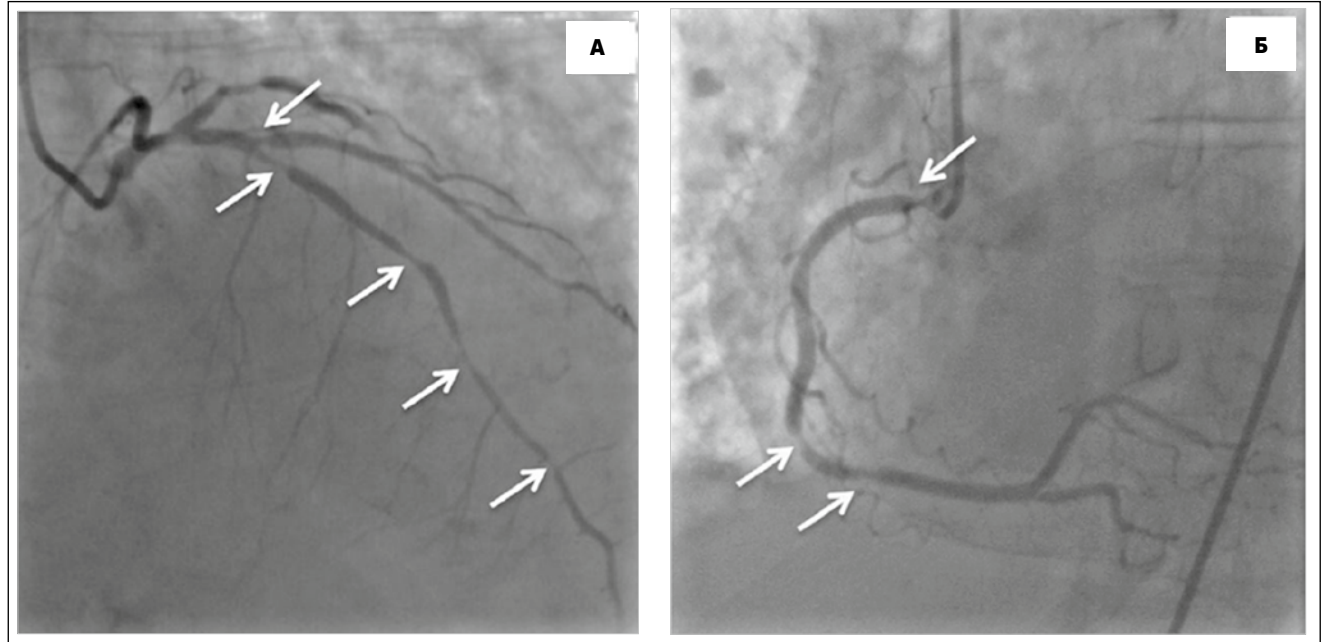


Рис. 1. Дані КГ: множинний коронароспазм КА, фокальні стенози ПМШГ ЛКА (А), ПКА (Б)

Примітки: Стрілками вказані ділянки коронароспазму. Адаптовано за A.Y. Bitar et al., 2016 [7].

являли собою основні клінічні симптоми захворювання, а зміни в інших органах були слабо вираженими [10].

У пацієнтів з ЕГПА застійну СН діагностують у 15–30% випадків, яка є причиною смерті в 25% [77, 98]. За даними роботи W. Szczeklik et al. (2011), фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) виявилася у середньому нижчою в осіб з ЕГПА в період ремісії порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), а у 35% хворих ФВ ЛШ була $< 50\%$ [101].

Результати випробування T. Neumann et al. (2009) свідчать, що при проведенні ЕхоКГ у 50% пацієнтів спостерігалися порушення систолічної функції ЛШ [74]. Згідно з даними іншого дослідження, за допомогою ЕхоКГ та/або МРТ серця виявляли регіонарні порушення скоротливості ЛШ, випіт у порожнину перикарда (у 20% випадків) і внутрішньосерцевий тромбоз [9, 16].

У значної частини хворих ураження ССС може бути асимптомним [25]. Це узгоджується з результатами роботи S. Yune et al. (2016), за якими у 87,5% пацієнтів з ЕГПА, в котрих були відсутні симптоми патології серця, виявлені зміни при проведенні МРТ серця [119]. Зокрема, як вказують T. Miszalski-Jamka et al. (2013), приблизно в 81,8% осіб з ЕГПА у період клінічної ремісії мали місце зміни на МРТ серця. Ці результати свідчать, що у період ремісії частота ураження серця є достатньо високою, однак слід відмітити малу кількість хворих ($n=11$) [68].

За даними випробування R.M. Dennert et al. (2010), у 62% пацієнтів з ЕГПА виявлено патологію серця порівняно з 3% у контрольній групі ($p < 0,001$) із клінічними симптомами – у 26 та 3% ($p=0,009$) відповідно, змінами на ЕКГ – у 66 та 3% відповідно ($p < 0,001$), а при проведенні ЕхоКГ – у 50 та 3% відповідно ($p < 0,001$), МРТ серця (регіонарне порушення скоротливості стінок, фокальний фіброз тощо) – у 62% хворих. Відсутність симптомів або змін на ЕКГ не виключало ураження серця, адже зміни було відзначено у 38% цих пацієнтів під час виконання ЕхоКГ чи МРТ серця. На ЕКГ зміни зубця Т та/або патологічний зубець Q діагностували у 50 та 6% випадків відповідно (у контрольній групі в 3% – зміни зубця Т). Окрім того, відмічали фібриляцію передсердь, блокади правої чи лівої ніжки пучка Гіса, а при проведенні холтеровського моніторингу ЕКГ – нестійку шлуночкову тахікардію. За виконання ЕхоКГ дисфункцію ЛШ було діагностовано у 34% пацієнтів [20].

Подібні дані отримали й інші дослідники. Так, у разі відсутності симптомів і значущих змін на ЕКГ ураження серця виявили майже у 40% пацієнтів з ЕГПА, тому всім хворим необхідно було проводити ЕхоКГ, а за показаннями – МРТ серця, КГ, ендоміокардіальну біопсію тощо [9]. У дослідженні, що включало 96 осіб з ЕГПА, 78-місячна виживаність становила 90 та 30% за відсутності й наявності симптоматичного ураження серця відповідно, підкреслюючи важливість виявлення патології серця на ранніх стадіях васкуліту [33].

Гранулематоз із поліангіттом

ГПА – це СВ, що асоційований з АНЦА та вогнищевими, некротизувальними, гранулематозними ураженнями. ГПА зазвичай розвивається у 40-річних пацієнтів, і найчастіше у патологічний процес залучаються ЛОР-органи (92%), нирки (гломерулонефрит – у 77% випадків) та органи дихання (85%) [48].

Ураження серця спостерігають у 6–44% осіб з ГПА [32, 53, 54, 71]. На думку G. Pugnet et al. (2017), патологія серця при ГПА, ймовірно, недооцінюється, оскільки часто її перебіг є субклінічним [81]. За даними проспективного дослідження, в 62% пацієнтів з ЕГПА та у 46% – ГПА у стадії ремісії виявляли патологію ССС за допомогою ЕКГ і ЕхоКГ порівняно з 20% у контрольній групі ($p < 0,001$ та $p < 0,014$ відповідно), за результатами МРТ серця – у 66% хворих на ЕГПА та у 61% – ГПА. На додаток, в осіб з ураженням серця (за даними ЕКГ і ЕхоКГ) спостерігали підвищення загальної та СС-смертності [38].

У період з 1957 по 2005 рр. група дослідників L. Guillevin et al. (2011) провела випробування, яке включало 1108 пацієнтів із СНВ, з них 311 хворих на ГПА. Ураження серця діагностовано в 13% осіб із ГПА, а за допомогою мультиваріантного аналізу виявлені несприятливі прогностичні фактори, як-то вік, ниркова недостатність та СН [36]. За даними клінічного лонгітудинального мультицентрового когортного дослідження під керівництвом наукового консорціуму з васкулітів, у якому взяли участь 517 пацієнтів із ГПА, патологію ССС діагностовано тільки у 3,3%, до того ж не виявлено зв'язку з вищою частотою рецидиву чи збільшенням смертності [64]. За результатами метааналізу чотирьох європейських клінічних випробувань, що включало 535 хворих із вперше встановленим діагнозом АНЦА-СВ, з яких 53% становили особи з ГПА, ураження ССС мало місце у 5,7% випадків і асоціювалося з підвищеним ризиком рецидиву [110].

Найчастіше при ГПА виявляють перикардит та коронарит (у 50% випадків – ураження ССС), але також описані міокардит, ендоміокардит із формуванням вад серця, порушення провідності й ритму серця, дилатаційна кардіоміопатія, СН [64, 66, 78]. Дещо відмінними є дані дослідження L. McGeoch et al. (2015), за якими перикардит діагностували у 35% випадків, коронарит – у 12%, кардіоміопатію – у 30%, порушення ритму серця та ураження клапанів – у 6% [64].

Перикардит є характерним проявом ураження серця при ГПА, який часто має асимптоматичний перебіг [54]. Частіше випіт у порожнину перикарда помірний, але інколи може бути масивним і призводити до розвитку тампонади серця [118]. У літературі є дані про виникнення при ГПА констриктивного перикардиту [41].

За даними автопсій коронарит відмічають у 50% хворих, який у більшості з них безсимптомний, але може призводити до розвитку ІМ і стенокардії [88]. Патологічні зміни КА мали місце в усіх випадках ГПА, але слід відмітити малу вибірку пацієнтів ($n=11$) [120]. За результатами дослідження O. Zimba et al. (2018), при проведенні автопсій виявлений деструктивно-продуктивний васкуліт, що вражає артерії дрібного калібру, артеріоли та капіляри міокарда. В гострій стадії ГПА відзначено зміни стінки судин від мукоїдного набряку до фібриноїдного некрозу. Хронічні пошкодження характеризувалися гіперплазією інтими, фіброзом, гіалінозом судин зі звуженням їхнього просвіту. Найпоширенішим ураженням інтерстиціального матриксу міокарда було позасудинне гранулематозне запалення [120].

Продовження у наступному номері