

# Ураження серцево-судинної системи при системних некротизувальних васкулітах

Продовження. Початок у № 2

За даними роботи M. Faurschou et al. (2009), особи із ГПА мають підвищений ризик СС-подій унаслідок ІХС порівняно із загальною популяцією. Упродовж 2482 пацієнто-років виявлене значне підвищення співвідношення спостережуваних та очікуваних подій внаслідок ІХС – 1,9 (95% ДІ 1,4-2,4), а також імовірності виникнення ІМ у хворих на ГПА – 2,5 (95% ДІ 1,6-3,7) [24].

Ішемія міокарда може розвинути внаслідок некротизувального васкуліту, тромбозу, оклюзії КА [56, 88]. У 35-річного пацієнта з ІМ при проведенні КГ (рис. 2) було виявлено оклюзію дистального відділу ПМШГ ЛКА і тому виконано імплантацію стента в дистальний відділ ПМШГ ЛКА. Окрім того, спостерігалися множинні оклюзії дрібних судин унаслідок васкуліту і тромбозу та гемодинамічно незначуща атеросклеротична бляшка [56].

Залучення у патологічний процес ендокарду може призводити до розвитку вад серця [55]. При ГПА частіше виявляють аортальну недостатність, рідше – недостатність мітрального клапана; аортальний і мітральний стеноз є дуже рідкісними [55, 71]. За даними дослідження у пацієнтів із ГПА в період ремісії у 9% осіб ФВ ЛШ  $\leq 50\%$ , аортальну регургітацію спостерігали у 28% проти 7,5% у контрольній групі ( $p=0,03$ ) [121]. До механізмів, що відповідальні за розвиток патології клапанів серця, відносять потовщення стулок, їхню перфорацію і формування на стулках клапанів утворень, що імітують вегетатії (vegetation-like lesions) [54, 96]. G. Singh et al. (2014) описали у 47-річного хворого на ГПА виникнення аортальної недостатності та аортального стенозу внаслідок утворень на стулках клапанів. Однак слід відмітити їхній регрес при проведенні імуносупресивної терапії [96]. Всупереч цим даним, С. Lacoste et al. (2011) представили випадок аортальної регургітації, яка потребувала хірургічної корекції через неефективність імуносупресивної терапії [55]. M. Duru et al. (2009) описали розвиток тяжкої мітральної недостатності з перфорацією передньої стулки і наступним проведенням хірургічного втручання [22].

У літературі є дані про розвиток порушення ритму [5] і провідності серця, зокрема, блокад ніжок пучка Гіса та АВ-блокад, які виникають як наслідок гранулематозного запалення із залученням АВ-вузла чи пучка Гіса [47]. G. Suleymenlar et al. (2002) описали повну АВ-блокаду з підтвердженням запалення у ділянці АВ-вузла при проведенні КТ, МРТ та перфузійної сцинтиграфії [99]. Також у літературі наявні відомості про зворотний розвиток порушення провідності при ГПА під впливом імуносупресивного лікування [30, 85]. Слід зазначити, що описано повну АВ-блокаду з імплантацією тимчасового кардіостимулятора [57]. Є повідомлення про випадки виникнення при ГПА міоперикардиту,

дилатаційної кардіоміопатії та перикардиту з повною АВ-блокадою. У всіх цих пацієнтів виявляли АНЦА зі специфічністю до PR-3 [90].

При ГПА можливий розвиток міокардиту. Так, описане виникнення гострого міокардиту із позитивним ефектом імуносупресивної терапії [73]. S. Arous et al. (2016) представили випадок фібропластичного ендокардиту й міокардиту, тріпотіння передсердь та тяжкої СН у хворого на ГПА з нормалізацією систолічної функції ЛШ після імуносупресивного лікування [5].

За даними EchoКГ, G.H. Oliveira et al. (2005) спостерігали випіт у порожнину перикарда в пацієнтів з ГПА у 19%, патологію клапанів серця – у 15%, порушення руху стінок ЛШ – у 65%, зниження ФВ ЛШ – у 50% [75]. Результати іншого випробування при проведенні МРТ показали зміни у 61% осіб з ГПА: у 26% діагностовано перикардит, у 13% – зниження ФВ ЛШ, а у 29% – вогнищеве ураження міокарда. Автори зазначають, що виявлення за допомогою МРТ патології серця на ранніх стадіях розвитку має прогностичні наслідки [81].

У літературі є дані щодо зростання ризику тромбоемболічних подій у хворих на ГПА, однак їхню частоту не з'ясовано. За результатами роботи захворюваність на тромбози глибоких вен і тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) становила 7,0 на 100 пацієнто-років (95% ДІ 4,0-11,4) [66].

## Мікроскопічний поліангіт

Даних щодо МПА недостатньо, адже раніше МПА класифікували як ВП [3578]. Ураження ССС мають місце у 10-20% пацієнтів із МПА [2, 28, 103]. Однак є відомості про вищу частоту патології серця, за якими у 34,1% осіб із МПА спостерігали АГ, у 17,6% – СН, у 10,6% – перикардит і у 2,4% – ІМ [35]. Згідно з результатами іншого дослідження за участю пацієнтів з АНЦА-СВ, більшість яких страждала на МПА (97%), перикардит був у 46%, ураження міокарда – у 34,6%, порушення ритму серця – у 3,8% та недостатність аортального клапана – у 3,8% [94]. За даними роботи J.K. Ahn et al. (2012), з-поміж 55 пацієнтів із МПА патологію ССС спостерігали у 18,2%, АГ – у 16,4%, кардіоміопатію і СН – у 3,8%, перикардит – у 3,6%, ІМ – у 1,8% [3]. Проте ІМ може бути поширенішим, як і при ВП та інших СВ з ураженням судин дрібного калібру [78, 111]. У пацієнта із МПА описаний ІМ передньої стінки ЛШ як ранній прояв МПА. За даними КГ виявлені оклюзії ПМША, стеноз огинальної гілки ЛКА та ПКА [51]. У літературі наведений випадок фатального ІМ із розвитком гострої СН, а за даними КГ відзначений мінімальний атеросклероз КА [111]. H. Kobayashi et al. (2011) надали результати спостереження за 78-річною пацієнткою із МПА, в якій за допомогою КТ-ангіографії діагностовано аневризму діаметром 14 мм у місці біфуркації ЛКА. При проведенні КГ

виявлено сакулярну аневризму ЛКА і стенози трьох КА, у зв'язку з чим виконане аортокоронарне шунтування, а згодом і стентування ЛКА (у ділянці аневризми) [52].

У пацієнтів із МПА описані недостатність аортального клапана, ексудативний перикардит і навіть тампонада серця, порушення серцевого ритму (суправентрикулярна та нестійка шлуночкова тахікардія) [49, 51, 95, 103].

## Вузликівий поліартеріт

Як було зазначено вище, для ВП характерні ураження середніх/дрібних артерій без гломерулонефриту чи васкуліту артеріол, капілярів або венул і відсутність АНЦА [44].

Для ВП характерне ураження нирок (судинний тип патології). При ВП фібриноідний некроз у поєднанні з гострими чи хронічними запальними інфільтратами і фіброзом (залежно від стадії процесу) можуть призводити до потовщення стінок, стенозу, тромбозу, дисекції або утворенню аневризми КА [65]. Для ВП характерне ураження нирок (судинний тип патології), шлунково-кишкового тракту, шкіри, нервової системи, суглобів, м'язів і рідко – легень [93]. Патологію ССС спостерігають у 33-66% пацієнтів із ВП [65, 83]. Однак слід зазначити, що частота ураження ССС коливається від 10% у клінічних випробуваннях до 78% за даними гістологічного дослідження [78]. Ураження ССС є несприятливим прогностичним фактором (ВШ 2,47; 95% ДІ 1,3-4,8) при ВП, що не асоційований із НВВ-інфекцією [8].

У хворих на ВП відзначають АГ, коронарит із розвитком стенокардії чи ІМ, застійну СН, порушення ритму та провідності серця, зокрема через ішемію міокарда, й раптову серцеву смерть, рідше – перикардит, міокардит, дилатаційну кардіоміопатію [63, 76-78, 93, 114]. Характерним проявом ураження ССС при ВП є АГ, що виникає внаслідок залучення у патологічний процес артерій нирок і виявляється у 10-34,8% випадків [63, 77, 80, 108].

Коронарит виявляють у 50% випадків ВП [63]. Проте, незважаючи на доволі високу поширеність ураження КА у пацієнтів із ВП, стенокардію відмічали у 2-18%, а діагностований прижиттєво ІМ – у 1-12% [61, 78]. Зміни пошкоджених КА включають формування аневризм, внутрішньосудинний тромбоз, оклюзію, стеноз, дисекцію, які можуть бути причиною розвитку ІМ [45, 63, 114]. Множинні аневризми виявляють у 60-80% хворих на ВП [45]. Слід зауважити, що при ВП зміни КА можуть мати вигляд «намистин на нитці» («beads on a string») [65]. У деяких випадках при ураженні артерій малого калібру під час проведення КГ змін не відзначено [67].

J. Wi et al. (2010) описали розвиток ІМ у 31-річної пацієнтки, яка поступила з болем у грудній клітці, що тривав понад 30 хв і виник у стані спокою. Три місяці тому діагностовано АГ. За даними КГ виявлені множинні великі аневризми стовбура ЛКА, ПМШГ ЛКА і оклюзії ОГ ЛКА та критичний стеноз дистального сегмента ПМШГ ЛКА і задньої міжшлуночкової гілки ПКА (рис. 3). Окрім того, при проведенні МРТ судин головного мозку мали місце невеликі аневризми, КТ-ангіографії – малі аневризми лівої ниркової артерії. Після імуносупресивної (преднізолон і циклофосфамід) і стандартної терапії ІМ стан хворої покращився [114].

У літературі є повідомлення про раптову смерть у пацієнтів із ВП як наслідок коронариту [103]. За даними автопсії 37 осіб із ВП, у 81,1% виявлений деструктивно-продуктивний васкуліт, що вражає міокард, епікард та артерії невеликого калібру. Найпоширенішими змінами у гострій фазі був панартеріт з інтраміокардіальними, периваскулярними лімфоцитарними та макрофагальними інфільтратами. У 30% випадків відмічали вузлики вздовж КА. За хронічного перебігу ВП мала місце гіперплазія інтими внаслідок проліферації клітин ендотелію. У 16,7% хворих спостерігали оклюзію КА через проліферацію інтими, фіброз та утворення тромбів, після чого розвинувся ІМ. Ураження серця при ВП включало гіпертрофію ЛШ унаслідок реноваскулярної АГ у 70,3% випадків, інтерстиціальний міокардит був у 10,8% [120].

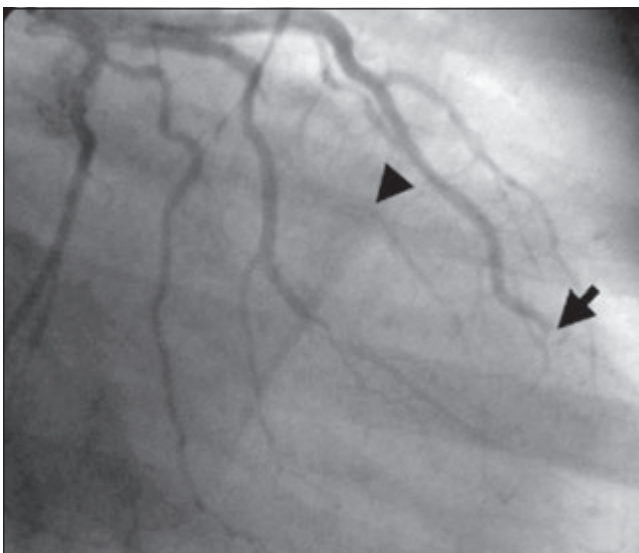


Рис. 2. Дані КГ 35-річного пацієнта з ГПА: оклюзія дистального відділу ПМШГ ЛКА та першої діагональної гілки  
Примітка: Стрілками вказані місця оклюзії.  
Адаптовано за M.N. Lazarus et al., 2006 [56].

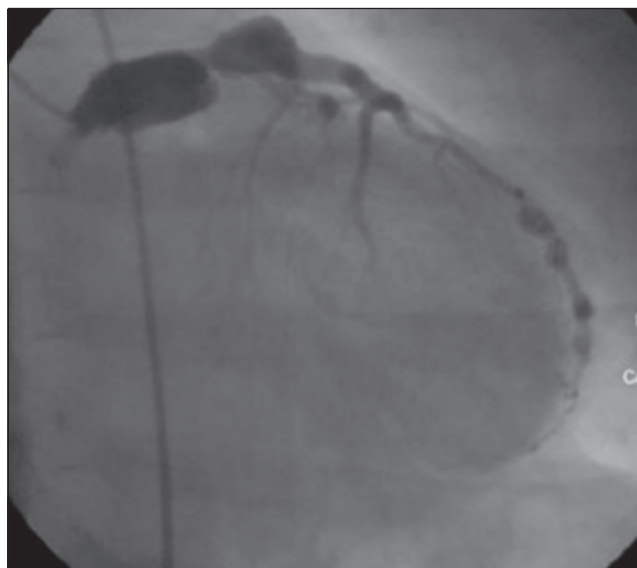


Рис. 3. Дані КГ 31-річної пацієнтки з ВП: множинні аневризми стовбура ЛКА, ПМШГ ЛКА, оклюзія огинальної гілки ЛКА  
Примітка: Адаптовано за J. Wi et al., 2010 [114].



У пацієнтів із ВП перикардит виявляють рідко [77]. Залучення у патологічний процес перикарда відзначено у 0-5% осіб із ВП, а за даними автопсії – у третині випадків [78]. За результатами роботи С. Pagnoux et al. (2005), порушення ритму (переважно суправентрикулярні) та провідності серця спостерігали у 2-19% хворих на ВП [78].

А Bourgarit et al. (2005) відмічають, що кардіоміопатія асоційована з високим ризиком смерті (ВШ 3,54; 95% ДІ 1,2-10,7) при ВП, який пов'язаний із НВВ-інфекцією та ЕГПА (ВШ, 3,59; 95% ДІ, 1,6-7,3) [8]. Серцеві шуми виявляють у 28-39% пацієнтів із ВП, однак у більшості випадків вони функціональні. Проте є повідомлення про розвиток мітральної та/або трикуспідальної недостатності в осіб із ВП [78]. За даними літератури коронарит з ІМ та АГ (унаслідок васкуліту ниркових артерій) є основними причинами виникнення СН при ВП [67].

### Діагностика СНВ

Для діагностики ураження серця при СНВ застосовують загальноклінічні дослідження, ЕКГ, ЕхоКГ, МРТ, КТ, КТ-/МРТ-ангіографію, КГ, позитронно-емісійну томографію (ПЕТ) [20, 52, 59, 62, 65, 78, 101]. Рекомендоване обстеження щодо АНЦА, але слід мати на увазі, що їхня наявність не є обов'язковою для встановлення діагнозу АНЦА-СВ [20, 59]. Як було зазначено вище, АНЦА зі специфічністю до МПО характерні для ЕГПА і МПА, а наявність антитіл до PR-3 – для ГПА [9, 17, 87, 97]. За даними випробування А. Brucato et al. (2015), АНЦА виявляють у 40-60% пацієнтів з ЕГПА, переважно зі специфічністю до МПО [9].

Позитивні результати біопсії є вирішальними у діагностиці АНЦА-СВ (рівень доказовості 3; ступінь доказовості С; сила рекомендацій 81%). Гістологічні дані, такі як наявність малоімунного гломерулонефриту (pauci-immune glomerulonephritis) або некротизувального васкуліту в будь-якому органі, лишаються золотим стандартом для діагностики АНЦА-СВ [117].

Робочою групою із захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів (ESC) розроблений алгоритм діагностики й тактики ведення при ураженні міокарда у пацієнтів з імунно-опосередкованими захворюваннями (ІОЗ), зокрема ЕГПА і ГПА (рис. 4) [11].

### Стратифікація ризику

Для проведення стратифікації ризику в пацієнтів із СНВ The French Vasculitis Study Group 2011 р. переглянула так звану п'ятифакторну шкалу (FFS) і запропонувала п'ять прогностичних факторів ризику, чотири з яких – вік >65 років, ураження серця, шлунково-кишкового тракту, як-от інфаркт, кровотеча чи панкреатит, і підвищення креатиніну в крові >150 мкмоль/л (кожний оцінюється в 1 бал) – пов'язані з несприятливим прогнозом. Водночас п'ятий чинник ризику (ураження ЛОР-органів) корелює із кращим прогнозом (відсутність – 1 бал). Згідно з FFS (2009), смертність пацієнтів із СНВ упродовж п'яти років при FFS=0 складала 9% (p<0,005), при FFS=1 (наявний 1 із 5 факторів ризику) – 21% (p<0,005), при FFS≥2 (2 або більше) – 40% (p<0,0001) [36].

### Принципи лікування

Для індукції ремісії при АНЦА-СВ і новому ураженні життєво важливих органів або розвитку небезпечних ускладнень рекомендоване сумісне застосування ГК і циклофосфаміду чи ритуксимабу. З цією ж метою при пошкодженні органів, що не загрожує життю пацієнта, доцільно проводити комбіноване лікування ГК і метотрексатом або мікофенолатом мофетиллом. Для підтримання ремісії при АНЦА-СВ призначають комбінацію ГК у низьких дозах та азатіоприн, ритуксимаб, метотрексат чи мофетил мікофенолат [117].

Пацієнтам з ЕГПА і ураженням серця рекомендоване призначення високих доз ГК і циклофосфаміду, антиангінальних препаратів тощо [23, 47]. В осіб з ЕГПА і коронарнопатією часто відмічають резистентність до вазодилаторів, але позитивний ефект ГК [92, 104]. Згідно з рекомендаціями EULAR (2016) щодо менеджменту хворих на АНЦА-СВ рекомендовано періодично оцінювати СС-ризик [117].

Медикаментозне лікування пацієнтів із ВП залежить від тяжкості захворювання. Призначення ГК є основною терапією при ВП, за наявності показань можна застосувати інші імуносупресивні препарати (циклофосфамід, метотрексат, азатіоприн) [108]. Симптоматичне ураження ССС при ВП потребує агресивної імуносупресивної терапії, що покращує несприятливий прогноз хворих [65].



Рис. 4. Ураження міокарда при ІОЗ: діагностика й тактика ведення

Примітка: Адаптовано за A.L.P. Caforio et al., 2017 [11].

Є дані, що ангіографічні зміни можуть регресувати після імуносупресивної терапії [79]. Окрім медикаментозного лікування, пацієнти з СНВ і ураженням серця можуть потребувати хірургічного чи інтервенційного втручання, зокрема ревазуляризації міокарда [6, 7]. Описані випадки імплантації кардіостимулятора, автоматичного кардіовертера-дефібрилятора чи проведення трансплантації серця [9, 21, 63].

### Прогноз

Загальна виживаність пацієнтів із СНВ покращилася з 1980 р. зі зменшенням смертності власне від васкуліту (p=0,03) та патології ССС (p=0,04). Летальні наслідки, пов'язані з васкулітом, на сьогодні є рідкісними, як і через інфекцію, що відображає прогрес у лікуванні СНВ та управлінні побічними ефектами. За даними ретроспективного аналізу 2217 осіб із СНВ (ВП – 16,1%, ГПА – 41,7%, ЕГПА – 22,6%, МПА – 19,6%), частота випадків смерті становила 2,26 на 100 пацієнто-років [43]. Хоча комбінована терапія ГК і циклофосфамідом покращує прогноз хворих на СНВ, у деяких випадках спостерігають фульмінантний перебіг, і такі пацієнти помирають упродовж першого року після встановлення діагнозу [8].

За результатами іншої роботи, 1- і 5-річна виживаність у хворих на СНВ дорівнювала 87,8 і 71,6% відповідно, але була нижчою у таких із МПА (80 і 55%) порівняно з ГПА (95 і 83%, p=0,001), хоча при проведенні багатфакторного аналізу різниця виявилася незначною. Стандартизований коефіцієнт смертності становив 2,77 (95% ДІ 2,02-3,71) [69]. Виживаність 42 пацієнтів із СНВ без великих СС-подій, як-то ІМ, інсульт, артеріальна

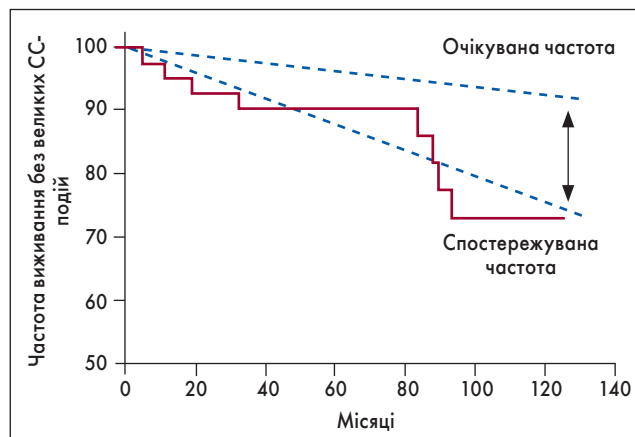


Рис. 5. Виживаність пацієнтів із СНВ без великих СС-подій за методом Каплана – Мейера

Примітка: Адаптовано за B. Terrier et al., 2014 [105].

ревазуляризація, госпіталізація із приводу нестабільної стенокардії та/або смерть внаслідок ССС, показана на рисунку 5 [105].

За результатами дослідження L. Guillevin et al. (2011), загальна смертність серед хворих на СНВ складала 19,8%: при МПА – 27,5%, ВП – 24,6%, ЕГПА – 13,9% і ГПА – 13,2% (p<0,001) [36]. Як свідчать O. Flossmann et al. (2011), смертність пацієнтів з АНЦА-СВ протягом середнього періоду спостереження, що склав 5,2 року, дорівнювала 25%. Основною причиною летального наслідку за перший рік у 48% була інфекція, у 19% – активний васкуліт, після першого року в 26% – патологія ССС, у 22% – злоскісні захворювання та у 20% – інфекція; 1-, 2- та 5-річна виживаність становила 88, 85 і 78% відповідно порівняно з розрахунковим показником у популяції – 98, 97 та 92% відповідно. Загальний коефіцієнт смертності з-поміж пацієнтів з АНЦА-СВ склав 2,6 (95% ДІ 2,2-3,1) при порівнянні з контрольною групою (p<0,0001) [27]. Різні показники смертності хворих на АНЦА-СВ отримані за даними досліджень: MEPEX – 51%, CYCAZAREM – 7,4%, CYCLOPS – 16,9% і NORAM – 11,6%. Причинами летальних випадків були власне васкуліт (19%), імуносупресія (28,6%), сепсис (36,5%) [86].

За даними роботи S. Kamali et al. (2010), у пацієнтів із ГПА виживаність упродовж 37 місяців складала 77% [46]. Виживаність хворих на ЕГПА з ураженням серця протягом 10 років становила 89%, внаслідок чого частка летальних наслідків була порівнянною з такою у загальній популяції (стандартизований показник смертності – 1,29). Однак вища смертність спостерігається серед осіб із СН (стандартизований показник смертності – 3,06; 95% ДІ 1,10-6,0) [70]. За результатами випробування J.K. Ahn et al. (2012), смерть при МПА асоційована з оцінкою за Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) >9 на момент діагностики, віком >60 років, наявністю кардіоміопатії та інтерстиціального захворювання легенів. Виживаність пацієнтів із МПА впродовж одного і трьох років складала 93,9 та 89,2% відповідно [3].

За даними ретроспективного дослідження 348 осіб із ВП смертність становила 24,7%. Безрецидивна виживаність протягом п'яти років дорівнювала 59,4% серед хворих на ВП, що не асоційований із НВВ-інфекцією, порівняно з 67% таких пацієнтів із НВВ-інфекцією [80].

### Висновки

Таким чином, СНВ є мультисистемними захворюваннями, а ураження ССС погіршує прогноз пацієнтів із СНВ. Тому своєчасна й рання діагностика патології серця забезпечує раннє призначення агресивного імуносупресивного лікування, що значно поліпшить прогноз осіб із СНВ.

### Література

- Петелицька Л.Б., Фельков Д.Л., Юр'єва П.О. Сучасні аспекти патогенезу системних некротизуючих васкулітів // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2013. – № 1. – С. 73-75.
- Agard C., Mouthon L., Mahr A., Guillevin L. Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa: how and when do they start? // Arthritis Rheum. – 2003. – 49. – P. 709-715.
- Ahn J.K., Hwang J.-W., Lee J. et al. Clinical features and outcome of microscopic polyangiitis under a new consensus algorithm of ANCA-associated vasculitides in Korea // Rheumatol Int. – 2012. – 32. – P. 2979-2986.
- Allenbach Y., Seror R., Pagnoux C. et al. French Vasculitis Study Group. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients // Ann Rheum Dis. – 2009. – 68 (4). – P. 564-567.
- Arous S., Bensahi I., Noureddine M., Habbal R. A rare mode of revelation of Wegener's granulomatosis: myocarditis associated with a fibroblastic endocarditis // Pan Afr Med J. – 2016. – 23. – P. 133.
- Benallegue N., Lozach P., Belizna K. et al. Acute coronary vasospasm in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis following NSAID administration // Medicine (Baltimore). – 2016. – 95 (47). – e5259.
- Bitar A.Y., Thompson C.D., Tanet C.W. Coronary artery vasospasm and cardiogenic shock as the initial presentation for EGPA // Journal of Cardiology Cases. – 2016. – Vol. 13 (4). – P. 105-108.
- Bourgarit A., Le Toumelin P., Pagnoux C. et al. French Vasculitis Study Group. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients // Medicine (Baltimore). – 2005. – 84 (5). – 323-330.
- Brucato A., Maestroni S., Masciocco G. et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome // G Ital Cardiol. – 2015. – 16. – P. 493-500.
- Budanov M., Mitrofanova L., Kozlenok A. et al. Ventricular tachycardia as the first manifestation of Churg-Strauss syndrome // J Cardiol Cases. – 2016. – 15 (2). – P. 61-64.
- Caforio A.L.P., Adler Y., Agostini C. et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease // Eur Heart J. – 2017. – 38 (35). – P. 2649-2662.
- Cereda A.F., Pedrotti P., De Capitani L. et al. Comprehensive evaluation of cardiac involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) with cardiac magnetic resonance // Eur J Intern Med. – 2017. – 39. – P. 51-56.